



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-theses-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>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1

2010

FACULTE DE PHARMACIE

**Evaluation de l'antibiothérapie au Centre Hospitalier
de Neufchâteau (France) et à la Polyclinique du Sud de
Marrakech (Maroc)**

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 28 mai 2010

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Vanessa JANIN**

née le 03 juin 1983 à Nancy (54)

Membres du Jury

Président :	M. Stéphane GIBAUD,	Maître de Conférences Faculté de Pharmacie UHP, Nancy I
-------------	---------------------	---

Juges :	M. David ATTIVI,	Pharmacien Hospitalier, CH de Neufchâteau
	M. Paul SANTANGELO,	Médecin, CH de Neufchâteau

UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2009-2010

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Mobilité ERASMUS et Communication

Francine KEDZIEREWICZ

Hygiène Sécurité

Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine :

Francine PAULUS

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD,
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable du Collège d'Enseignement :
Pharmaceutique Hospitalier**

Jean-Michel SIMON

DOYEN HONORAIRE

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Marie-Madeleine GALTEAU

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES
HONORAIRES**

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Andrée IMBS

Marie-Hélène LIVERTOUX

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

Gilles AULAGNER	Pharmacie clinique
Alain BAGREL	Biochimie
Jean-Claude BLOCK	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE	Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL	Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Christophe GANTZER	Microbiologie environnementale
Max HENRY	Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU	Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	Pharmacologie cardiovasculaire
Dominique LAURAIN-MATTAR	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	Biochimie
Pierre LEROY	Chimie physique générale
Philippe MAINCENT	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	Chimie thérapeutique
Patrick MENU	Physiologie
Jean-Louis MERLIN	Biologie cellulaire oncologique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	Biochimie, Biologie moléculaire
Jean-Michel SIMON	Economie de la santé, législation pharmaceutique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	Parasitologie
Mariette BEAUD	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	Communication et santé
Isabelle BERTRAND	Microbiologie environnementale
Michel BOISBRUN	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	Chimie Physique
Cédric BOURA	Physiologie
Jean-Claude CHEVIN	Chimie générale et minérale
Igor CLAROT	Chimie analytique
Joël COULON	Biochimie
Sébastien DADE	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	Chimie analytique
Béatrice DEMORE	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU	Biophysique, audioprothèse, acoustique
Florence DUMARCAY	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	Hématologie - Génie Biologique
Adel FAIZ	Biophysique-acoustique
Luc FERRARI	Toxicologie
Stéphane GIBAUD	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	Chimie organique
Frédéric JORAND	Santé et environnement

FACULTE DE PHARMACIE**P R E S E N T A T I O N**

Olivier JOUBERT	Toxicologie, sécurité sanitaire
Francine KEDZIEREWICZ	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	Hématologie biologique
Christophe MERLIN	Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU	Pharmacognosie
Maxime MOURER	Pharmacochimie supramoléculaire
Francine PAULUS	Informatique
Christine PERDICAKIS	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	Pharmacologie
Virginie PICHON	Biophysique
Anne SAPIN	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY	Santé publique
Gabriel TROCKLE	Pharmacologie
Marie-Noëlle VAULTIER	Biodiversité végétale et fongique
Mohamed ZAIOU	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER Sémiologie

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD Anglais

**Bibliothèque Universitaire Santé - Lionnois
(Pharmacie - Odontologie)**

Anne-Pascale PARRET Directeur

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A M. Stéphane GIBAUD,

Pour m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse.

Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A M. David ATTIVI,

Je vous remercie de m'avoir proposé ce sujet de thèse, de m'avoir accompagné tout au long de la réalisation de ce travail, pour votre disponibilité et vos conseils précieux.

Je tiens à vous remercier pour votre confiance et pour avoir partagé vos connaissances et votre expérience.

A M. Paul SANTANGELO,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ma thèse et d'avoir consacré du temps à sa lecture.

Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance.

A l'équipe de la Polyclinique du Sud de Marrakech,

Merci à tous pour votre accueil si chaleureux, votre confiance et les connaissances que vous m'avez apportées.

A Mme VOIRIN et son équipe officinale,

Vous m'avez accueillie au sein de votre officine en tant qu'étudiante et pour le début de ma vie professionnelle. Veuillez trouver l'expression de mes plus sincères remerciements pour tout ce que vous m'avez appris et pour la confiance que vous m'avez accordée.

A mes parents,

Pour le soutien que vous m'avez apporté pendant ces longues années d'études, pour m'avoir conseillée et remotivée, pour m'avoir donné les moyens de faire ce métier. Merci d'être toujours là pour moi. Que cette thèse soit pour vous le témoignage de tout mon amour et de toute ma reconnaissance.

A mes sœurs,

Merci pour votre présence et vos conseils pendant toutes ces années. Pour tout votre amour et pour être toujours là pour moi dans tous les domaines. Je vous aime fort.

A toute ma famille

A Manue,

Pour m'avoir toujours encouragée et motivée. Merci pour tes précieux conseils et pour ton soutien. Pour toutes ces années traversées avec toi, qu'il y en ait beaucoup d'autres.

A Cécile,

Merci d'avoir consacré autant de temps à la correction de cette thèse et pour tes nombreux conseils en amitié et dans la vie professionnelle.

A Matthieu,

Merci pour ton soutien et ta patience pendant les moments difficiles. Maintenant que cette thèse se termine, j'espère que nous saurons profiter au mieux des années à venir.

A tous mes amis

Je dédie cette thèse

SOMMAIRE

ABREVIATIONS	p1
LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX	p4
INTRODUCTION	p6
1. GENERALITES SUR LES ANTIBIOTIQUES	p8
1.1.Définition des antibiotiques	p8
1.2.Classification des antibiotiques	p8
1.3.Mécanisme d'action des antibiotiques	p10
1.3.1.Les antibiotiques actifs sur la paroi bactérienne	p10
1.3.1.1. Rappels sur la structure de la paroi bactérienne	p10
1.3.1.1.1. Structure du peptidoglycane	p10
1.3.1.1.2. Les différentes étapes de la synthèse du peptidoglycane	p11
1.3.1.2. Mécanisme d'action des β -lactamines	p14
1.3.1.3. Mécanisme d'action des glycopeptides	p15
1.3.1.4. Mécanisme d'action de la fosfomycine	p16
1.3.2.Les antibiotiques actifs sur la membrane cytoplasmique	p16
1.3.2.1. Structure de la membrane cytoplasmique	p16
1.3.3.Les antibiotiques actifs sur la synthèse des protéines	p17
1.3.3.1. Mécanisme d'action des aminosides	p17
1.3.3.2. Mécanisme d'action du groupe macrolides-lincosamides-synergistines-kétolides (MLSK)	p18
1.3.3.3. Mécanisme d'action des tétracyclines	p19
1.3.4.Les antibiotiques actifs sur la réplication de l'ADN	p19
1.3.4.1. Mécanisme d'action des quinolones	p19
1.4.Spectres d'activité antimicrobienne	p20
1.5.Résistance bactérienne	p34
1.5.1.Définition de la résistance bactérienne	p34
1.5.2.Principales caractéristiques de la résistance bactérienne	p35
1.5.3.Les différents mécanismes de résistance	p35
2. LE RESEAU LORRAIN D'ANTIBIOLOGIE : ANTIBIOLOR	p38
2.1.Présentation	p38
2.2.Objectifs généraux du réseau	p39
2.3.Objectifs en établissements de santé	p41
2.4.Procédure d'antibiothérapie de 1 ^{ère} intention au C.H. de Neufchâteau	p41

3. L'ANTIBIOTHERAPIE EN MILIEU HOSPITALIER	p63
3.1.La multi-résistance	p63
3.1.1.Principales bactéries multi-résistantes	p63
3.2.Politique de lutte contre la résistance bactérienne en milieu hospitalier	p66
3.2.1.Au niveau européen	p66
3.2.1.1. European Antimicrobial Resistance Surveillance System	p66
3.2.1.2. European Surveillance of Antimicrobial Consumption	p70
3.2.2.En France	p71
3.2.2.1. Recommandations de l'Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale (1996)	p71
3.2.2.2. Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques (2001 – 2005)	p73
3.2.2.3. Utilisation rationalisée des médicaments au sein des établissements de santé : le contrat de bon usage	p78
3.2.2.4. Accord-cadre national portant sur le bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé	p79
3.2.2.5. Circulaire n°139 du 23 mars 2006 : un outil de consommation d'antibiotiques	p81
3.2.2.6. Plan antibiotiques 2007 - 2010	p82
3.3.Consommation d'antibiotiques en Europe et en France	p85
3.3.1.En Europe	p85
3.3.2.En France	p88
4. INFECTIONS NOSOCOMIALES	p93
4.1.Définition et circonstances de survenue	p93
4.1.1.Définition	p93
4.1.2.Des origines multiples	p94
4.1.3.Des facteurs favorisants	p94
4.2.Une fréquence comparable aux pays européens, une tendance à la diminution	p95
4.2.1.Une surveillance nationale coordonnée par le Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales (RAISIN)	p95
4.2.2.Les enquêtes nationales de prévalence : des résultats comparables aux autres pays européens	p98
4.2.3.La place de la France par rapport aux autres pays	p101

4.3.Organisation de la lutte contre les infections nosocomiales	p102
4.3.1.Depuis 1988, une priorité continue et volontariste du ministère de la santé	p102
4.3.2.Au niveau des établissements	p105
4.3.3.Au niveau interrégional et régional	p106
4.3.4.Au niveau national	p107
4.4.Maîtriser la diffusion des bactéries résistantes aux antibiotiques dans les établissements de santé	p110
4.4.1.Une situation qui reste problématique en France et à l'étranger	p111
4.4.2.Les actions menées dans les établissements de santé	p112
4.4.3.Des efforts à maintenir	p113
 5. EVALUATION DE L'ANTIBIOTHERAPIE AU CENTRE HOSPITALIER DE NEUFCHATEAU (FRANCE)	p114
5.1.Matériel et méthode	p114
5.1.1.Conditions du recueil	p114
5.1.2.Données recueillies	p114
5.1.3.Analyse	p116
5.2.Résultats	p116
5.2.1.Description de la population	p116
5.2.1.1. Âge	p116
5.2.1.2. Sexe	p117
5.2.1.3. Durée d'hospitalisation	p117
5.2.1.4. Facteurs de risques	p118
5.2.2.Données concernant le motif d'hospitalisation	p119
5.2.2.1. Type d'infection	p119
5.2.2.2. Germes	p120
5.2.2.2.1. Ecologie globale	p120
5.2.2.2.2. Répartition des germes selon les services	p121
5.2.2.2.3. Répartition des germes selon les prélèvements	p121
5.2.2.3. Antibiogramme	p122
5.2.3.Données concernant l'antibiothérapie	p122
5.2.3.1. Antibiotiques utilisés	p122
5.2.3.2. Efficacité	p124
5.2.3.3. Adhésion au protocole	p125
5.2.3.4. Coût	p128

5.2.4.Infections nosocomiales	p129
5.2.4.1. Localisation des infections	p129
5.2.4.2. Germes	p130
5.2.4.3. Surcoût	p131
5.3.Discussion	p132

6. EVALUATION DE L'ANTIBIOTHERAPIE A LA POLYCLINIQUE DU SUD

(Marrakech, MAROC)	p138
6.1.Matériel et méthodes	p138
6.1.1.Conditions du recueil	p138
6.1.2.Données recueillies	p138
6.1.3.Analyse	p138
6.2.Résultats	p138
6.2.1.Description de la population	p138
6.2.1.1. Âge	p138
6.2.1.2. Sexe	p139
6.2.1.3. Durée d'hospitalisation	p139
6.2.2.Données concernant le motif d'hospitalisation	p140
6.2.3.Données concernant l'antibiothérapie	p142
6.2.3.1. Antibiotiques utilisés	p142
6.2.3.2. Répartition des antibiotiques par pathologies	p144
6.2.3.2.1. Infections urinaires	p144
6.2.3.2.2. Appendicectomies	p144
6.2.3.2.3. Cholécystites	p144
6.2.3.2.4. Gastro-entérites	p144
6.2.3.2.5. Hernies inguinales	p144
6.2.3.2.6. Gynécologie	p144
6.2.3.2.7. Prostate	p145
6.2.3.2.8. Accidents de la voie publique	p145
6.2.3.3. Coût	p145
6.3.Discussion	p147

CONCLUSION GENERALE	p150
----------------------------	------

BIBLIOGRAPHIE	p152
----------------------	------

ANNEXES	p160
----------------	------

ABREVIATIONS

ABR :	<i>Acinetobacter baumannii</i> multi-résistant
ADN :	Acide désoxyribonucléique
AFSSAPS :	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AGEPS :	Agence générale des équipements et des produits de santé
AMM :	Autorisation de mise sur le marché
ANAES :	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (anciennement ANDEM)
ANDEM :	Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale
AP-HP :	Assistance publique – Hôpitaux de Paris
ARH :	Agence régionale d'hospitalisation
ARN :	Acide ribonucléique
ATP :	Adénosine triphosphate
BLSE :	β -lactamases à spectre étendu
BMR :	Bactéries multi-résistantes
BPCO :	Broncho-pneumopathie chronique obstructive
CCLIN :	Centre de coordination de lutte contre les infections nosocomiales
CE :	Commission Européenne
CLIN :	Comité de lutte contre les infections nosocomiales
CME :	Commission médicale d'établissement
CMI :	Concentration minimale inhibitrice
CNAMTS :	Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés
CNRP :	Centre national de référence du pneumocoque
COM.MED :	Comité du médicament
COMEDIMS :	Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles
CTINILS :	Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins
CTNIN :	Comité technique national des infections nosocomiales
CVC :	Cathéters veineux centraux
DC :	Dénomination commune
DDASS :	Direction départementale des affaires sanitaires et sociales
DDJ (ou DDD) :	Dose définie journalière
DID :	DDD/1 000 habitants/jour
DRASS :	Direction régionale des affaires sanitaires et sociales

EARSS :	European antimicrobial resistance surveillance system
EBCASE :	Entérobactéries résistantes aux β -lactamines par hyperproduction de céphalosporinases
EBLSE :	Entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu
ECBC	Examen cyto bactériologique des crachats
ECDC :	European center for disease prevention and control
EDP :	Phase énergie-dépendante
ENP :	Enquêtes nationales de prévalence
EOHH :	Equipe opérationnelle d'hygiène hospitalière
ERG :	Entérocoques résistants aux glycopeptides
ERV :	Entérocoques résistants à la vancomycine
ES :	Etablissement de santé
ESAC :	European surveillance of antimicrobial consumption
ETP :	Equivalents temps plein
GHM :	Groupes homogènes de malades
GHS :	Groupes homogènes de séjours
HELICS :	Hospital in Europe link for infection control through surveillance
IAS :	Infections associées aux soins
ICALIN :	Indice composite des activités de lutte contre les infections nosocomiales
ICSHA :	Indicateur de consommation des solutions hydro-alcooliques
IN :	Infections nosocomiales
InVS :	Institut de veille sanitaire
ISO :	infections du site opératoire
LPS :	Lipopolysaccharide
MCO :	Médecine, Chirurgie, Gynécologie-Obstétrique
OMS :	Organisation mondiale de la santé
ONERBA :	Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques
ORP :	Observatoires régionaux du pneumocoque

PAR :	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> multi-résistant
PG :	Peptidoglycane
PIN :	Prévalence des infections nosocomiales
PLP :	Protéines liant les pénicillines
PPI :	Prévalence des patients infectés
RAISIN :	Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales
SARM :	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline
SFHH :	Société française d'hygiène hospitalière
SPILF :	Société de pathologie infectieuse de langue française
UDP :	Uridine diphosphate
URCAM :	Union régionale des caisses d'assurance maladie

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

FIGURES

Figure 1 :	Cibles de l'action des antibiotiques	p9
Figure 2 :	Structure générale du peptidoglycane	p11
Figure 3 :	Synthèse du peptidoglycane	p13
Figure 4 :	Structure des parois des bactéries à Gram positif et à Gram négatif	p14
Figure 5 :	Complexe ADN-Mg ²⁺ -quinolone-gyrase	p20
Figure 6 :	Laboratoires (axe de gauche) et pays (axe de droite) participant à l'EARSS par année	p67
Figure 7 :	Volume d'antibiotiques utilisés en Europe	p86
Figure 8 :	Consommation d'antibactériens à usage systémique pour les pays participants à l'ESAC en 2006	p86
Figure 9 :	Proportion d'antibiotiques utilisés par voie parentérale dans 20 pays européens, en 2006	p87
Figure 10 :	Evolution des ventes des antibiotiques à l'hôpital, en France, entre 1997 et 2002	p89
Figure 11 :	Evolution relative des consommations totales et des principales familles d'antibiotiques, rapportées à 1000 admissions supérieures à 24h, AP-HP, France, 1990-2004	p90
Figure 12 :	Consommation moyenne (en DDJ/1000 admissions de plus de 24h) par périodes de trois ans des principales familles d'antibiotiques, AP-HP, France, 1990-2004	p92
Figure 13 :	<i>Staphylococcus aureus</i> : proportion de SARM en 2007	p102
Figure 14 :	Organisation de la lutte contre les infections nosocomiales en France	p104
Figure 15 :	Incidence des SARM dans les établissements de santé français, par service, de 2003 à 2007	p111
Figure 16 :	Répartition selon l'âge	p117
Figure 17 :	Durée d'hospitalisation	p118
Figure 18 :	Répartition globale des diagnostics	p120
Figure 19 :	Répartition globale des germes	p120
Figure 20 :	Répartition des germes par services	p121

Figure 21 :	Antibiogramme	p122
Figure 22 :	Répartition par famille des antibiotiques administrés	p123
Figure 23 :	Répartition des antibiotiques administrés	p123
Figure 24 :	Efficacité	p124
Figure 25 :	Adhésion au protocole	p125
Figure 26 :	Coût de l'antibiothérapie	p128
Figure 27 :	Infections nosocomiales	p129
Figure 28 :	Localisation des infections nosocomiales	p129
Figure 29 :	Répartition globale des germes	p130
Figure 30 :	Répartition des germes par services	p130
Figure 31 :	Surcoût des infections nosocomiales	p132
Figure 32 :	Répartition selon l'âge	p138
Figure 33 :	Durée d'hospitalisation	p138
Figure 34 :	Répartition globale des diagnostics	p142
Figure 35 :	Répartition par famille des antibiotiques administrés	p143
Figure 36 :	Répartition des antibiotiques administrés	p142

TABLEAUX

Tableau 1 :	Spectre antibiotique selon les familles d'antibiotiques	p22
Tableau 2 :	Nombre d'établissements ou services participants aux réseaux thématiques nationaux de surveillance de l'incidence des infections nosocomiales	p96
Tableau 3 :	Caractéristiques des patients, prévalence des patients infectés et des infections nosocomiales (IN), par catégorie des établissements de santé	p99
Tableau 4 :	Prévalence des patients infectés, par catégories d'établissement de santé (ES) et année d'enquête	p100
Tableau 5 :	Facteurs de risque	p118
Tableau 6 :	Répartition des diagnostics	p119
Tableau 7 :	Surcoût des infections nosocomiales	p131
Tableau 8 :	Répartition des diagnostics	p140
Tableau 9 :	Prix des antibiotiques	p141

INTRODUCTION GENERALE

Les antibiotiques ont permis, depuis leur découverte, l'une des plus grande avancée de la médecine. Avant la découverte des antibiotiques, les pathologies infectieuses bactériennes étaient mortelles dans la majorité des cas. Avec la découverte de la pénicilline, nous sommes passés à l'ère « antibiotique » au cours de laquelle la guérison des pathologies bactériennes est considérée comme habituelle. Mais les traitements mal conduits, voire inutiles, sont autant d'éléments susceptibles de favoriser l'émergence de souches bactériennes résistantes. Bien connaître les antibiotiques est donc un préambule indispensable à leur bonne utilisation.

Les perspectives de découverte de nouvelles classes d'antibiotiques sont actuellement limitées. Optimiser l'usage des antibiotiques est donc un élément essentiel de la maîtrise du risque bactérien. Cette volonté de mieux utiliser les antibiotiques est motivée par le désir de préserver l'intérêt collectif sans nuire à l'intérêt individuel du patient.

L'évolution des bactéries les amène à acquérir progressivement des résistances aux différents antibiotiques auxquelles elles sont confrontées, rendant plus difficile la prise en charge des patients. Depuis plusieurs années, cette acquisition de multi-résistance est devenue une préoccupation majeure du système de santé, notamment en France, un des pays les plus consommateur d'antibiotiques en Europe et dans le monde. Pour contrer cette évolution, des recommandations ont été mises en place afin d'optimiser les prescriptions d'antibiotiques.

Les infections nosocomiales touchent chaque année 7 % des patients hospitalisés. Elles sont la cause directe de 4000 décès, et représentent un coût important pour la société, évalué par certain jusqu'à 800 millions d'euros par an. A cause de leur impact économique et humain majeur, elles sont devenues depuis vingt ans une priorité des programmes de lutte du ministère de la santé.

La prévention des infections nosocomiales s'est organisée autour de structures nationales, régionales et locales. A l'hôpital, les principales missions des CLIN et des équipes opérationnelles d'hygiène sont la surveillance et la prévention des infections nosocomiales, le contrôle de l'environnement, la prévention de la dissémination des bactéries multirésistantes aux antibiotiques et la formation des personnels aux bonnes pratiques de soins et règles d'asepsie. Depuis 1988, la lutte contre les infections nosocomiales s'est considérablement développée et structurée en France et est désormais une composante essentielle de la prise en charge des malades qui mobilise tous les professionnels de santé.

Le but de l'étude réalisée au Centre Hospitalier (C.H.) de Neufchâteau est de comparer l'antibiothérapie prescrite dans les services de Médecine A et Médecine B aux recommandations locales ainsi qu'aux recommandations du référentiel lorrain en antibiologie ANTIBIOLOR. Cette étude porte sur 60 patients et a été réalisée durant le mois de décembre 2007.

Cette évaluation de l'antibiothérapie a également été menée dans les différents services de la Polyclinique du Sud de Marrakech durant la période du 23 juin 2008 au 31 juillet 2008.

Après avoir rappelé quelques généralités concernant les antibiotiques, présenté le réseau lorrain d'antibiologie ANTIBIOLOR et abordé l'antibiothérapie en milieu hospitalier ainsi que les infections nosocomiales, nous présenterons nos études réalisées au C.H. de Neufchâteau et à la Polyclinique du Sud de Marrakech.

1. GENERALITES SUR LES ANTIBIOTIQUES

1.1. Définition des antibiotiques

En 1942, Waksman a défini les antibiotiques comme des substances chimiques, produites par des micro-organismes et capables, à faible concentration, d'inhiber la croissance d'autres micro-organismes ou même de les détruire. Cette définition classique, permettant de différencier les antibiotiques des substances de synthèse dotées d'un pouvoir antibactérien, ne semble plus justifiée car de nombreuses substances, autrefois obtenues à partir de culture, sont actuellement synthétisées ou modifiées par synthèse. En bactériologie médicale, on préfère donc retenir une définition plus large : les antibiotiques sont des composés chimiques, élaborés par un micro-organisme ou produits par synthèse et dont l'activité spécifique se manifeste à dose faible sur les micro-organismes (13,33).

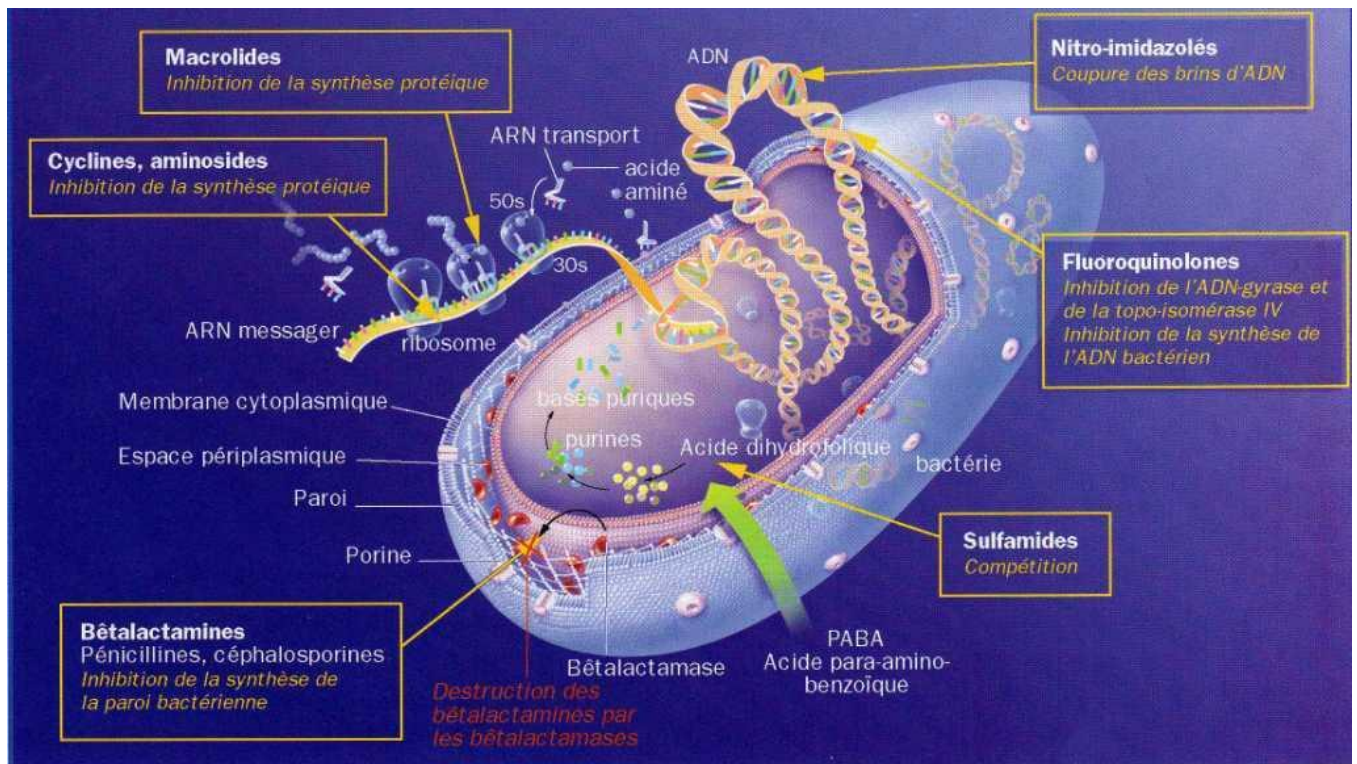
1.2. Classification des antibiotiques

L'usage, vraisemblablement en raison de l'intérêt bactériologique qui en découle, a consacré une classification des antibiotiques basée sur le site d'action dans la bactérie ou sur le processus physiologique visé.

Ainsi, on distingue (figure 1):

- Les antibiotiques actifs sur la paroi bactérienne,
- Les antibiotiques actifs sur la membrane cytoplasmique,
- Les antibiotiques actifs sur des processus localisés dans le cytoplasme bactérien : synthèse protéique, réplication de l'ADN ou les deux (46).

Figure 1 : Cibles de l'action des antibiotiques (86):



A l'intérieur de chacun de ces groupes, la classification par famille est fondée sur la structure chimique des différentes molécules, à chaque famille correspondant un mécanisme moléculaire spécifique :

- Antibiotiques actifs sur la paroi bactérienne :
 - β -lactamines,
 - glycopeptides,
 - fosfomycine.
- Antibiotiques actifs sur la membrane cytoplasmique :
 - polymyxines.
- Antibiotiques actifs sur la synthèse protéique :
 - Aminosides, cyclines, macrolides, lincosamines, kétolides, streptogramines, rifampicine, chloramphénicol, acide fusidique, triméthoprim + sulfaméthoxazole.
- Antibiotiques actifs sur la réplication de l'ADN :
 - Quinolones (36,46).

1.3. Mécanisme d'action des antibiotiques

1.3.1. Les antibiotiques actifs sur la paroi bactérienne

1.3.1.1. Rappels sur la structure de la paroi bactérienne

Les trois familles concernées sont les β -lactamines, les glycopeptides et le seul représentant de la famille des phosphonopectides, la fosfomycine.

L'appartenance des bactéries au groupe des bactéries à Gram positif ou à Gram négatif dépend de la structure de la paroi bactérienne. Les deux groupes possèdent en commun un constituant essentiel, spécifique au monde bactérien, le peptidoglycane (PG) appelé également muréine. Ce constituant confère à la bactérie sa forme et sa rigidité qui lui permet de résister à la forte pression osmotique intra-cytoplasmique (figure 2).

Pour les bactéries à Gram positif, le PG est la partie la plus externe de la bactérie. Il est plus épais que pour les bactéries à Gram négatif et entoure la membrane cytoplasmique.

Pour les bactéries à Gram négatif, la paroi bactérienne contient un élément supplémentaire, la membrane externe qui entoure le PG. L'espace situé entre les deux membranes est appelé l'espace périplasmique (36,46).

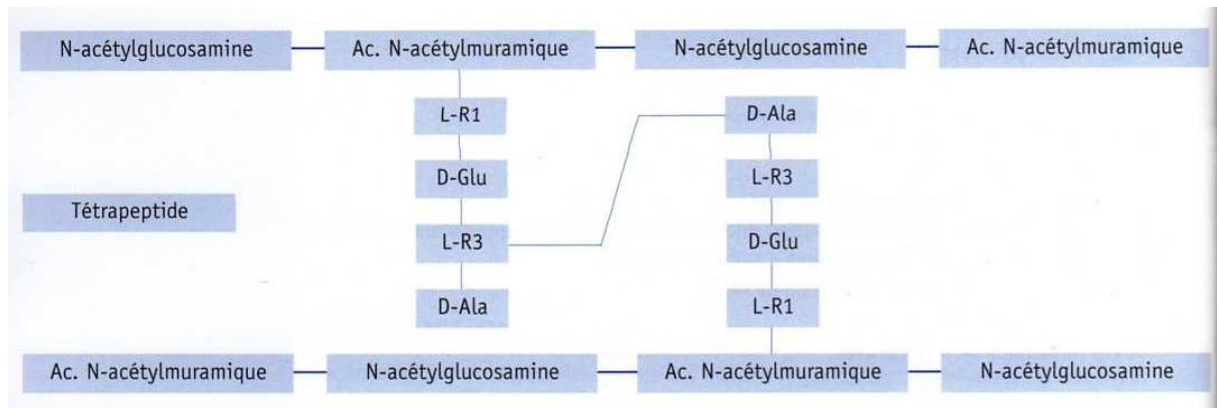
1.3.1.1.1. Structure du peptidoglycane

Le peptidoglycane est une structure tridimensionnelle. C'est un polymère constitué de plusieurs chaînes linéaires, constituées elles-mêmes de l'alternance de N-acétylglucosamine et d'acide N-acétylmuramique. Les chaînes polysidiques sont reliées entre elles par de courtes chaînes peptidiques, les tétrapeptides. Les tétrapeptides sont formés d'une séquence L-R1 + D-Glu + L-R3 + D-Ala, où L-R1 et L-R3 sont des acides aminés variables.

Ces tétrapeptides sont fixés par une de leurs extrémités (L-R1) à l'acide N-acétylmuramique d'une chaîne, et par L-R3 à un autre tétrapeptide soit directement, soit par l'intermédiaire d'un pont peptidique.

Le peptidoglycane forme ainsi un réseau entourant la bactérie. Le degré de résistance de ce réseau est fonction de sa compacité qui est elle-même fonction de la longueur des chaînes polysaccharidiques, du nombre de tétrapeptides, du nombre de ponts peptidiques et d'éventuelles liaisons hydrogène pouvant se former dans le PG (46).

Figure 2 : Structure générale du peptidoglycane (46):



1.3.1.1.2. Les différentes étapes de la synthèse du peptidoglycane

La synthèse du peptidoglycane s'effectue en trois étapes : cytoplasmique, membranaire et pariétale (figure 3).

- Etape cytoplasmique :

Les étapes cytoplasmiques vont permettre la synthèse de N-acétylglucosamine et d'acide N-acétylmuramique lié à une unité pentapeptidique. Cette synthèse s'effectue à partir de précurseurs par une série de réactions.

Dans un premier temps on assiste à la formation de l'UDP-N-acétylglucosamine.

Après addition du phospho-énolpyruvate, l'UDP-N-acétylglucosamine est transformée en acide UDP-N-acétylmuramique qui prend ensuite sa forme pentapeptidique par addition successive des trois premiers acides aminés puis par addition d'un dipeptide D-alanyl-D-alanine. La formation de ce dipeptide nécessite une racémase et une D-alanyl-D-alanine synthétase (33,46).

- Etape membranaire :

Les étapes membranaires correspondent au transport des précurseurs à travers la membrane cytoplasmique. Ce passage nécessite un transporteur lipidique, l'undécaprénylphosphate.

Le N-acétylmuramylpentapeptide est transféré de l'UDP au transporteur pour donner un complexe undécaprénylpyrophosphate-N-acétylmuramyl-pentapeptide puis, après transfert de N-acétylglucosamine, il se forme un complexe undécaprénylpyrophosphate-N-acétylmuramyl-pentapeptide-N-acétylglucosamine.

Après fixation éventuelle sur le deuxième ou sur le troisième acide aminé des ponts interpeptidiques, ce complexe est transloqué dans la paroi en cours de formation.

Cette dernière étape libère le transporteur membranaire sous la forme d'undécaprénylpyrophosphate qui doit être déphosphorylé pour effectuer un nouveau transport (33,46).

- Etape pariétale :

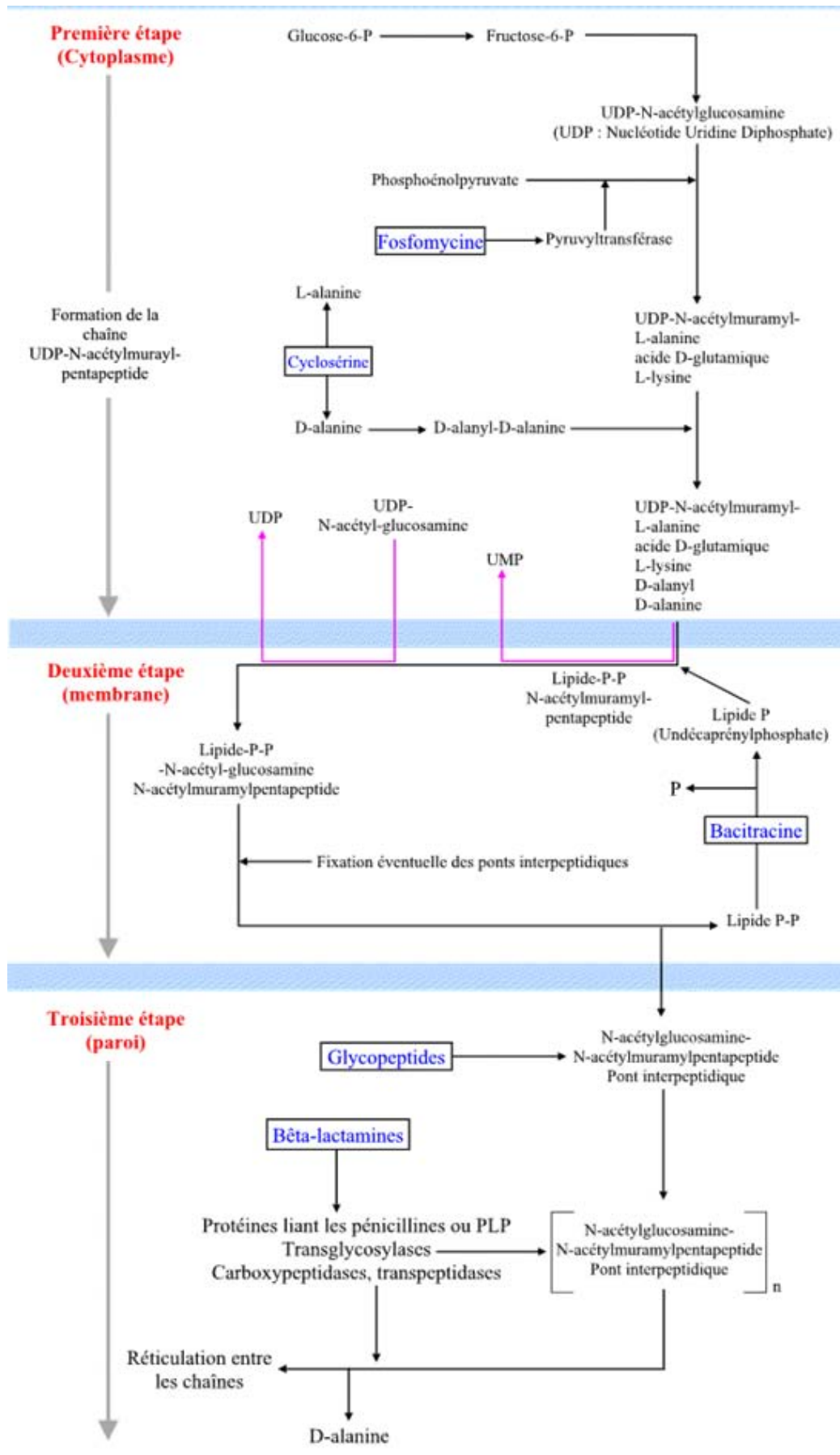
La troisième phase, qui s'effectue en deux étapes, correspond à l'incorporation des précurseurs dans la paroi en formation.

Dans une première étape, il y a formation de liaisons osidiques entre les fragments glucidiques, réactions catalysées par des transglycosylases.

Dans une deuxième étape, ces chaînes glycaniques néosynthétisées sont incorporées au peptidoglycane pré-existant, ainsi débute la réticulation. Le dernier résidu D-alanine du complexe N-acétylmuramylpentapeptide est clivé par des D-alanine carboxypeptidases et l'énergie ainsi libérée est utilisée par des transpeptidases pour fixer le dernier acide aminé d'un pont interpeptidique sur le quatrième acide aminé d'une chaîne tétrapeptidique.

D'autres enzymes sont présentes afin de permettre les remaniements de la paroi, en particulier lors de la division. Il s'agit, notamment des endopeptidases, qui catalysent le clivage des ponts interpeptidiques impliqués dans la réticulation du peptidoglycane (33,46).

Figure 3 : Synthèse du peptidoglycane (33):



1.3.1.2. Mécanisme d'action des β -lactamines

Les β -lactamines sont, pour la plupart, solubles dans l'eau et complètement ionisées en solution. De ce fait, elles ont quelques difficultés à diffuser à travers les membranes bactériennes.

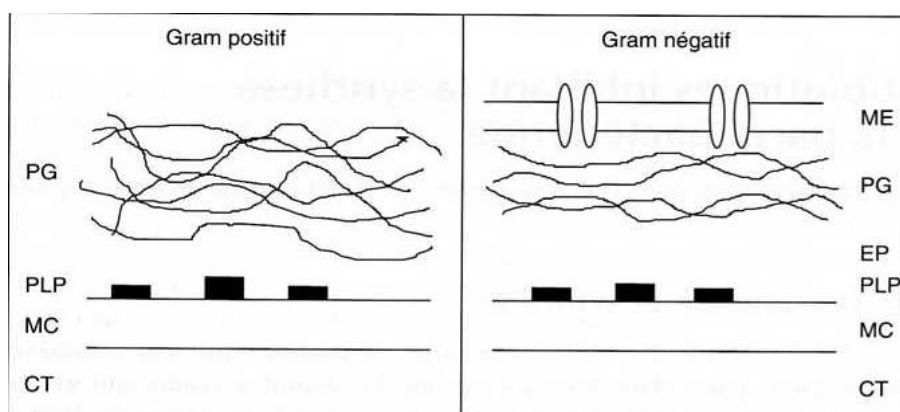
Cependant, comme leur cible est située sur la partie externe de la membrane cytoplasmique, la paroi est le seul obstacle. En effet, les β -lactamines se fixent sur des protéines de la membrane cytoplasmique, les protéines liant les pénicillines (PLP).

Ces PLP sont en fait les enzymes impliquées dans la synthèse du peptidoglycane (PG) : les transpeptidases, les carboxypeptidases et les transglycosylases.

Les β -lactamines présentent une analogie structurale avec un constituant du PG en formation, le dipeptide D-ala-D-ala qui est le substrat naturel de ces enzymes. Elles agissent en « substrat suicide » et bloquent le fonctionnement de ces enzymes, inhibant ainsi la formation du PG (cf. figure 3).

La composition de la paroi, variable selon la nature de la bactérie, déterminera pour une part la sensibilité de la bactérie aux β -lactamines. D'autre part le nombre et la nature des PLP varient selon les espèces bactériennes et l'affinité des diverses PLP n'est pas la même pour toutes les molécules de β -lactamines. L'effet d'une β -lactamine est donc fonction de son affinité pour les différentes PLP de la bactérie considérée (36,46).

Figure 4 : Structure des parois des bactéries à Gram positif et à Gram négatif (36):



PG : peptidoglycane ; PLP : protéines liant les pénicillines ; MC : membrane cytoplasmique ;

CT : cytoplasme ; ME : membrane externe ; EP : espace périsplasmique.

Pour les bactéries à Gram positif, la pénétration est en général aisée car le peptidoglycane, constituant essentiel de la paroi, n'est pas une barrière pour des molécules aussi petites que les β -lactamines.

Pour les bactéries à Gram négatif, il existe un obstacle à l'accès des β -lactamines à leurs cibles : la membrane externe.

Les antibiotiques doivent la traverser, passer ensuite le PG et l'espace périplasmique pour arriver au niveau des PLP.

La traversée de la membrane externe peut s'effectuer, pour les molécules hydrophobes, par diffusion passive à travers la bicouche lipidique. Les molécules hydrophiles, elles, empruntent des canaux, les pores que forment des protéines spécialisées : les porines. C'est la voie principale pour les β -lactamines.

Le passage des β -lactamines, et donc leur activité, est conditionné par le nombre de ces pores et par leur perméabilité (36).

1.3.1.3. Mécanisme d'action des glycopeptides

On regroupe sous ce terme deux molécules de structure générale sensiblement identique, avec toutefois une différence : la vancomycine est un glycopeptide proprement dit, la teicoplanine est un lipoglycopeptide.

Les mécanismes d'action sont identiques pour ces deux molécules cycliques de poids moléculaire élevé (1500-2000 daltons). Leur structure tri-dimensionnelle en forme de poche joue un rôle important dans leur mécanisme d'action vis-à-vis d'une cible située à la surface de la bactérie.

Les glycopeptides se fixent sur la partie peptidique du PG. Les molécules se lient au dipeptide terminal D-ala-D-ala. Cette fixation de type clé-serrure empêche le fonctionnement normal des transpeptidases et des transglycosylases (cf. figure 3), entraînant l'arrêt de la synthèse du PG et secondairement la mort de la bactérie.

Ils ne sont pas actifs sur les bactéries à Gram négatif, leur taille les empêchant de pénétrer par les porines (36,46).

1.3.1.4. Mécanisme d'action de la fosfomycine

La fosfomycine agit au début de la synthèse du PG, dans la phase cytoplasmique par inhibition d'une enzyme clé de la synthèse du précurseur, la pyruvyl-transférase (cf. figure 3).

Cette inhibition se fait par analogie de structure de la fosfomycine avec le substrat naturel de l'enzyme, le glycéro-phosphate. La fosfomycine franchit la membrane externe par l'intermédiaire des porines. La traversée du PG se fait aisément en raison de la petite taille de la molécule.

Le mécanisme d'action spécifique de la fosfomycine se traduit par une synergie d'action quasi-constante avec les autres antibiotiques actifs sur la paroi bactérienne (36,46).

1.3.2. Les antibiotiques actifs sur la membrane cytoplasmique

Ces molécules ne présentent plus aujourd'hui un grand intérêt sur le plan clinique.

Les polymyxines, dont la colistine est le représentant le plus connu, sont capables de détruire la membrane cytoplasmique après avoir désorganisé la membrane externe des bactéries à Gram négatif.

1.3.2.1. Structure de la membrane cytoplasmique

C'est la structure la plus interne de la paroi bactérienne. C'est elle qui définit l'espace intracellulaire. C'est un feuillet continu, d'une épaisseur de 60 à 125 nm, constitué d'une couche de lipides. La composition en lipides est identique à celle de la membrane externe. Seules les proportions varient.

On distingue deux types de protéines dans la membrane cytoplasmique :

- Les protéines intrinsèques : elles sont essentiellement hydrophobes, et s'associent avec la partie hydrophobe des phospholipides. Lorsqu'elles possèdent une partie hydrophile, celle-ci est en contact avec l'espace périplasmique ou avec le cytoplasme. Ces protéines sont donc solidement insérées dans la membrane. Ce sont essentiellement des enzymes et des co-enzymes de la respiration, des enzymes de synthèse des acides gras et des phospholipides, et de l'ATPase membranaire.

- Les protéines extrinsèques : elles sont hydrophiles. Ce sont des enzymes périplasmiques ou juxta-cytoplasmiques.

Les glucides de la membrane cytoplasmique sont très souvent des galactosamines associées en permanence à des lipides (46).

1.3.3. Les antibiotiques actifs sur la synthèse des protéines

La synthèse des protéines s'effectue dans le cytoplasme au niveau du ribosome bactérien. Il faut donc, pour ces antibiotiques, traverser le PG et les diverses membranes pour arriver dans le cytoplasme et atteindre leur cible : le ribosome.

1.3.3.1. Mécanisme d'action des aminosides

Les aminosides se comportent, sur le plan chimique, comme des polycations, donc comme des molécules chargées positivement. Cette particularité va leur permettre de se concentrer dans l'environnement immédiat des bactéries par attraction des charges négatives de la bactérie. Celles-ci se trouvent essentiellement au niveau des groupements phosphates du lipopolysaccharide (LPS) et des phospholipides de la membrane externe des bactéries à Gram négatif, et au niveau des acides teichoïques enchâssés dans le PG des bactéries à Gram positif.

Pour les bactéries à Gram négatif, cette concentration rapide et importante autour de la bactérie est suivie d'une pénétration rapide par les porines. La traversée du PG est aisée, comme chez les bactéries à Gram positif, et un deuxième phénomène de concentration s'opère à proximité de la membrane cytoplasmique. La traversée de la membrane cytoplasmique s'effectue en deux phases, énergie-dépendantes (EDP I et EDP II).

EDP I est lente, et correspond à une accumulation intra-cytoplasmique d'aminosides liée essentiellement à un gradient transmembranaire électrique. Mais au fur et à mesure qu'elle se déroule et que l'antibiotique se fixe sur le ribosome, il se produit une auto-accélération du phénomène qui passe alors en phase EDP II, qui elle, est rapide.

Les mécanismes de pénétration impliquent des systèmes de transport actif qui ne sont autres que les enzymes de la respiration bactérienne (respiration de l'O₂) situées dans la membrane cytoplasmique des bactéries aérobies strictes ou anaérobies facultatives.

Ceci explique pourquoi les bactéries dépourvues de ces enzymes (catalases, oxydases, cytochromes) ne sont pas ou peu sensibles aux aminosides (anaérobies strictes, ou facultatifs mais à dominante anaérobie comme les streptocoques).

Les effets des aminosides sont multiples. Après fixation sur l'ARN ribosomal 16S, constituant de la sous-unité 30S, on observe un changement morphologique de l'ensemble du ribosome et une altération de toutes les étapes de la synthèse protéique normale (initiation, élongation, terminaison). En raison de nombreuses erreurs de lecture, on observe une synthèse de protéines anormales, qui vont être incorporées dans la membrane cytoplasmique qui va ainsi perdre son intégrité et favoriser une augmentation de la pénétration des aminosides (EDP II).

La bactéricidie rapide et profonde des aminosides résulte donc essentiellement de l'arrêt de la synthèse protéique et de la perte de l'intégrité membranaire (36,46).

1.3.3.2. Mécanisme d'action du groupe macrolides-lincosamides-synergistines-kétolides (MLSK)

Dans cette catégorie sont regroupés des antibiotiques de structures chimiques différentes mais dont les modes d'action et les spectres d'activité sont similaires.

L'impossibilité pour ces molécules de traverser la membrane externe des bacilles à Gram négatif, du fait de leur grande taille et de leur hydrophobicité, explique leur absence d'activité sur ces bactéries.

Les macrolides se fixent sur la cible : l'ARN ribosomal 23S de la sous-unité 50S du ribosome.

Les sites de fixation diffèrent légèrement selon les molécules, mais le mécanisme d'action est identique. La fixation du macrolide au ribosome entraîne l'inhibition de l'élongation du peptide en formation.

Les lincosamides ont le même mécanisme d'action et ces deux classes sont en général considérées comme bactériostatiques. Cependant, à fortes doses, notamment en intracellulaire où ces antibiotiques se concentrent, ces molécules sont bactéricides.

Les synergistines (ou streptogramines) sont formées de deux composés, A et B, qui agissent en synergie. La fixation du composé A favorise la fixation du composé B, ce qui expliquerait en partie la synergie et l'effet, non plus bactériostatique, mais bactéricide.

Les kétolides sont des dérivés de l'érythromycine, macrolides à 14 atomes de carbones. La télithromycine, premier kétolide commercialisé, agit par inhibition de l'assemblage des sous-unités 30S et 50S et par blocage de l'assemblage des peptides, empêchant ainsi la synthèse des protéines (36,46).

1.3.3.3. Mécanisme d'action des tétracyclines

La première étape de l'entrée des tétracyclines est une diffusion passive à travers la membrane externe des bactéries à Gram négatif soit par les pores, soit directement à travers la couche lipidique. Elle est suivie par le passage au travers du PG.

Les tétracyclines sont des molécules amphotères, propriété qui leur confère la possibilité de former des complexes avec de nombreux ions, dont les ions Mg^{2+} . La formation de ces complexes et le gradient de pH transmembranaire expliqueraient le passage à travers la membrane cytoplasmique des tétracyclines et leur accumulation intra-cytoplasmique.

Dans le cytoplasme, les tétracyclines se fixent de façon irréversible sur la sous-unité 30S du ribosome, empêchant la fixation de nouveaux aminoacyl-ARNt. La synthèse protéique est donc interrompue (36).

1.3.4. Les antibiotiques actifs sur la réplication de l'ADN

1.3.4.1. Mécanisme d'action des quinolones

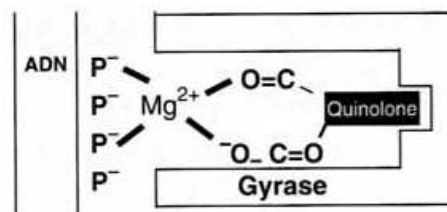
Les quinolones sont des antibiotiques bactéricides qui bloquent la réplication de l'ADN. Avant d'atteindre leur cible, elles traversent les diverses structures membranaires de manière passive.

Elles se concentrent dans le cytoplasme où elles se lient à une topo-isomérase. Les topo-isomérases sont des enzymes qui modifient la topologie de l'ADN bactérien. Au cours du cycle de réplication de l'ADN, le chromosome bactérien est soit surenroulé, soit relâché. Les topo-isomérases sont les enzymes qui permettent le passage d'un état à l'autre, en coupant l'ADN et en le recollant.

Les quinolones vont se fixer sur le complexe ADN-topo-isomérase en inhibant son fonctionnement (figure 5).

La bactéricidie s'expliquerait par la stabilisation des coupures d'ADN qui déclencherait des phénomènes d'autolyse. Les deux enzymes cibles principales sont l'ADN-gyrase et la topo-isomérase IV (36,46).

Figure 5 : Complexe ADN-Mg²⁺-quinolone-gyrase (36):



1.4. Spectres d'activité antimicrobienne

Le spectre d'activité antimicrobienne d'un antibiotique répartit les espèces bactériennes en trois classes (espèces sensibles, espèces modérément sensibles ou de sensibilité intermédiaire et espèces résistantes) en fonction de leur comportement vis-à-vis de l'antibiotique.

La classification des espèces est fondée sur plusieurs éléments :

- la distribution des concentrations minimales inhibitrices (CMI) de l'antibiotique vis-à-vis des populations de souches d'un échantillon représentatif de chaque espèce,
- la présence d'éventuels mécanismes de résistance acquise,
- la confrontation de ces données avec les caractéristiques pharmacocinétiques de l'antibiotique,
- ainsi qu'avec les résultats observés en clinique.

Lorsque l'espèce est classée sensible, elle est composée de souches naturellement sensibles à l'antibiotique, c'est-à-dire inhibées par les concentrations atteintes après administration du médicament aux posologies validées par l'AMM.

Lorsque l'espèce est classée modérément sensible (ou de sensibilité intermédiaire), l'antibiotique est modérément actif sur la majorité des souches appartenant à cette espèce : des résultats cliniques satisfaisants peuvent être observés lorsque les concentrations de l'antibiotique au site de l'infection sont supérieures à la CMI.

Lorsque l'espèce est classée résistante, l'échec thérapeutique doit être attendu car elle est constituée de souches naturellement résistantes à l'antibiotique ou d'une majorité de souches ayant acquis une résistance (2).

Les spectres d'activité des différentes familles d'antibiotiques sont rapportés dans le tableau suivant.

Les spectres indiqués ne tiennent pas compte des éventuelles résistances acquises par certaines bactéries, comme par exemple *Streptococcus pneumoniae* résistant à la pénicilline ou *Klebsiella pneumoniae* résistant aux céphalosporines par production de β -lactamases à spectre élargi (13).

Légende (13):

- Généralement très bonne activité
- Activité modérée
- Activité faible
- ± Activité variable, mécanismes de résistances fréquents
- Aucune activité ou pas recommandé
- Non exploré
- β L- non producteurs de β lactamase
- β L+ producteurs de β lactamase
- * Pénicillines résistantes à pénicillinase staphylococcique

TMP = Triméthoprim

SMZ = Sulfaméthoxazole

Tableau 1 : Spectre antibiotique selon les familles d'antibiotiques (13) :

Gram POSITIFS	Pénicillines	Aminopénicillines inhibiteurs		Pénicillines résistantes*	Carboxypénicillines inhibiteurs		Urédopénicillines inhibiteurs	
		Sans	Avec		Sans	Avec	Sans	Avec
<i>Streptococcus</i> spp.	■	■	■	■	■	■	■	■
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	■	■	■	■	■	■	■	■
<i>Enterococcus faecalis</i>	■	■	■	-	■	■	■	■
<i>Enterococcus faecium</i>	-	■	■	-	■	■	■	■
<i>Staphylococcus aureus</i> βL-	■	■	■	■	■	■	■	■
<i>Staphylococcus aureus</i> βL+	-	-	■	■	-	■	-	■
<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Corynebacterium diptheriae</i>	■	■	■	-	■	■	■	■
<i>Listeria monocytogenes</i>	⦿	■	■	-	■	■	■	■
Gram NEGATIFS								
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> βL-	■	■	■	-	■	■	■	■
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> βL+	-	-	■	-	-	■	-	■

	Pénicillines	Aminopénicillines inhibiteurs		Pénicillines résistantes*	Carboxypénicillines inhibiteurs		Uréidopénicillines inhibiteurs	
		Sans	Avec		Sans	Avec	Sans	Avec
<i>Neisseria meningitidis</i>	■	■	■	-	■	■	■	■
<i>Haemophilus influenzae</i> βL-	-	■	■	-	■	■	■	■
<i>Haemophilus influenzae</i> βL+	-	-	■	-	-	■	-	■
<i>Branhamella catarrhalis</i> βL+	-	-	■	-	-	■	-	■
<i>Pasteurella multocida</i>	■	■	■	-	■	■	■	■
<i>Escherichia coli</i>	-	■	■	-	■	■	■	■
<i>Salmonella</i> spp., <i>Shigella</i> spp.	-	■	■	-	■	■	■	■
<i>Proteus mirabilis</i>	-	■	■	-	■	■	■	■
<i>Klebsiella</i> spp.	-	-	■	-	■	■	■	■
<i>Enterobacter</i> spp.	-	-	±	-	■	■	■	■
<i>Proteus vulgaris</i>	-	-	-	-	■	■	■	■
<i>Morganella morganii</i>	-	-	-	-	■	■	■	■
<i>Citrobacter freundii</i>	-	-	-	-	■	■	■	■

	Pénicillines	Aminopénicillines inhibiteurs		Pénicillines résistantes*	Carboxypénicillines inhibiteurs		Uréidopénicillines inhibiteurs	
		Sans	Avec		Sans	Avec	Sans	Avec
<i>Serratia</i> spp.	-	-	-	-	■	■	-	■
<i>Legionella</i> spp.	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Yersinia enterocolitica</i>	-	-	-	-	-		-	
<i>Acinetobacter</i> spp.	-	-	-	-	-	■	-	±
<i>Providencia</i> spp.	-	-	■	-	■	■	■	■
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	-	-	■	■	■	■
<i>Burkholderia cepacia</i>	-	-	-	-	-			
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	-	-	-	-	-	○	○	○
Anaérobies sauf <i>B. fragilis</i>	■	■	■	-	■	■	■	■
<i>Bacteroides fragilis</i>	-	-	■	-	■	■	■	■
<i>Chlamydia</i> spp.	-	■	■	-	-	-	-	-
<i>Mycoplasma</i> spp.	-	-	-	-	-	-	-	-

Gram POSITIFS	Céphalosporines : « générations »				Monobactam Aztréonam	Carbapénème Imipénème
	Première	Deuxième	Troisième	Quatrième		
<i>Streptococcus</i> spp.	■	■	■	■	-	■
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	■	■	■	■	-	■
<i>Enterococcus faecalis</i>	-	-	-	-	-	■
<i>Enterococcus faecium</i>	-	-	-	-	-	■
<i>Staphylococcus aureus</i> βL-	■	■	■	■	-	■
<i>Staphylococcus aureus</i> βL+	■	■	■	■	-	■
<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA	-	-	-	-	-	-
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	■	■	■	■	-	■
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	■	■	■	■	-	■
<i>Listeria monocytogenes</i>	-	-	-	-	-	■
Gram NEGATIFS						
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> βL-	■	■	■	■	■	■
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> βL+	■	■	■	■	■	■
<i>Neisseria meningitidis</i>		■	■	■	■	■
<i>Haemophilus influenzae</i> βL-	-	■	■	■	■	■

	Céphalosporines : « générations »				Monobactam Aztréonam	Carbapénème Imipénème
	Première	Deuxième	Troisième	Quatrième		
<i>Haemophilus influenzae</i> βL+	-	■	■	■	■	■
<i>Branhamella catarrhalis</i> βL+	■	■	■	■	■	■
<i>Pasteurella multocida</i>	■	■	■	■	■	■
<i>Escherichia coli</i>	■	■	■	■	■	■
<i>Salmonella</i> spp., <i>Shigella</i> spp.	■	■	■	■	■	■
<i>Proteus mirabilis</i>	■	■	■	■	■	■
<i>Klebsiella</i> spp.	■	■	■	■	■	■
<i>Enterobacter</i> spp.	-	±	■	■	■	■
<i>Proteus vulgaris</i>	-	±	■	■	■	■
<i>Morganella morganii</i>	-	±	■	■	■	■
<i>Citrobacter freundii</i>	-	±	■	■	■	■
<i>Serratia</i> spp.	-	±	■	■	■	■
<i>Legionella</i> spp.	-	-	-	-	-	-
<i>Yersinia enterocolitica</i>	-	-	■	■	■	■

	Céphalosporines : « générations »				Monobactam Aztréonam	Carbapénème Imipénème
	Première	Deuxième	Troisième	Quatrième		
<i>Acinetobacter</i> spp.	-	-	±	■	-	■
<i>Providencia</i> spp.	-	■	■	⦿	■	■
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	⦿	■	■	■
<i>Burkholderia cepacia</i>	-	-	⦿	■	-	■
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	-	-	⦿	-	-	-
Anaérobies sauf <i>B. fragilis</i>	-	■	■	■	-	■
<i>Bacteroides fragilis</i>	-	■	■	-	-	■
<i>Chlamydia</i> spp.	-	-	-	-	-	-
<i>Mycoplasma</i> spp.	-	-	-	-	-	-

Gram POSITIFS	Aminoglycosides	Tétracyclines	Macrolides Azalides	Lincosamines	Glycopeptides
<i>Streptococcus</i> spp.	-	±	±	±	■
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-	±	±	±	■
<i>Enterococcus faecalis</i>	■	-	-	-	■
<i>Enterococcus faecium</i>	■	-	-	-	■
<i>Staphylococcus aureus</i> βL-	■	■	±	±	■
<i>Staphylococcus aureus</i> βL+	■	■	±	±	■
<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA	±	±	±	±	■
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	■	-	-	-	■
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	■		■	-	○
<i>Listeria monocytogenes</i>					
Gram NEGATIFS					
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> βL-	-	■	■	-	■
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> βL+	-	■	■	-	■
<i>Neisseria meningitidis</i>	-	-	■	-	

	Aminoglycosides	Tétracyclines	Macrolides Azalides	Lincosamines	Glycopeptides
<i>Haemophilus influenzae</i> βL-	■	■	■	-	
<i>Haemophilus influenzae</i> βL+	■	■	■	-	
<i>Branhamella catarrhalis</i> βL+	■	■	■	-	-
<i>Pasteurella multocida</i>		■	■	-	-
<i>Escherichia coli</i>	■	⦿	-	-	-
<i>Salmonella</i> spp., <i>Shigella</i> spp.	■	⦿	-	-	-
<i>Proteus mirabilis</i>	■	-	-	-	-
<i>Klebsiella</i> spp.	■	■	-	-	-
<i>Enterobacter</i> spp.	■	■	-	-	-
<i>Proteus vulgaris</i>	■	-	-	-	-
<i>Morganella morganii</i>	■	-	-	-	-
<i>Citrobacter freundii</i>	■	⦿	-	-	-
<i>Serratia</i> spp.	■	⦿	-	-	-
<i>Legionella</i> spp.	-	-	■	-	-
<i>Yersinia enterocolitica</i>	■	-	-	-	-

	Aminoglycosides	Tétracyclines	Macrolides Azalides	Lincosamines	Glycopeptides
<i>Acinetobacter</i> spp.	-	-	-	-	-
<i>Providencia</i> spp.		-	-	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	■	-	-	-	-
<i>Burkholderia cepacia</i>	-	-	-	-	-
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	-	-	-	-	-
Anaérobies sauf <i>B. fragilis</i>	-	■	■	■	■
<i>Bacteroides fragilis</i>	-	■	-	■	-
<i>Chlamydia</i> spp.	-	■	■	■	-
<i>Mycoplasma</i> spp.	-		■	⦿	-

Gram POSITIFS	Fluoroquinolones	Fosfomycine	Acide fusidique	Rifampicine	TMP	TMP/SMZ	Nitro-imidazole
<i>Streptococcus</i> spp.	■	■	■	■	■	■	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	■	■	■	■	■	■	-
<i>Enterococcus faecalis</i>	■	■	■	■	■	■	-
<i>Enterococcus faecium</i>	■	■	■	■	-	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i> βL-	■	■	■	■	■	■	-
<i>Staphylococcus aureus</i> βL+	■	■	■	■	■	■	-
<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA	±	■	■	■		±	-
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	■		■	■	-	-	-
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>				■	■	■	-
<i>Listeria monocytogenes</i>	-	-	-			■	-
Gram NEGATIFS							
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> βL-	■	■	■	■	-	■	-
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> βL+	■	■	■	■	-	■	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	■			■	-	■	-
<i>Haemophilus influenzae</i> βL-	■	■		■	■	■	-

	Fluoroquinolones	Fosfomycine	Acide fusidique	Rifampicine	TMP	TMP/SMZ	Nitroimidazole
<i>Haemophilus influenzae</i> βL+	■	■		■	■	■	-
<i>Branhamella catarrhalis</i> βL+	■	■		■		■	-
<i>Pasteurella multocida</i>	■				■	■	-
<i>Escherichia coli</i>	■	■	-	-	■	■	-
<i>Salmonella</i> spp., <i>Shigella</i> spp.	■	■	-	-	■	■	-
<i>Proteus mirabilis</i>	■	■	-	-	■	■	-
<i>Klebsiella</i> spp.	■	■	-	-	■	■	
<i>Enterobacter</i> spp.	■	■	-	-	■	■	-
<i>Proteus vulgaris</i>	■	■	-	-	-	-	-
<i>Morganella morganii</i>	■	■	-	-			
<i>Citrobacter freundii</i>	■	■	-	-			
<i>Serratia</i> spp.	■	■	-	-	○	○	-

	Fluoroquinolones	Fosfomycine	Acide fusidique	Rifampicine	TMP	TMP/SMZ	Nitroimidazole
<i>Legionella</i> spp.	■		-	■	■	■	-
<i>Yersinia enterocolitica</i>	■	■	-	-	■	■	-
<i>Acinetobacter</i> spp.	○	-	-	■	-	-	-
<i>Providencia</i> spp.	■	○	-	-			-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	■	○	-	-	±	±	-
<i>Burkholderia cepacia</i>	-		-	-	±	±	-
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	■		-	-	-	○	-
Anaérobies sauf <i>B. fragilis</i>	-	-	-	■	■	■	■
<i>Bacteroides fragilis</i>	-	-	-	■	■	■	■
<i>Chlamydia</i> spp.	■	-	-	-	-	-	-
<i>Mycoplasma</i> spp.	■	-	-	-	-	-	-

1.5. Résistance bactérienne

Décrite depuis la découverte des premières molécules antibiotiques, la résistance aux antibiotiques concerne aujourd'hui l'ensemble des bactéries pathogènes.

L'administration répétée d'antibiotiques chez l'homme ou l'animal crée une pression de sélection, qui favorise l'acquisition et la dissémination de souches résistantes aux antibiotiques.

Pendant de nombreuses années, les progrès pharmaceutiques ont offert de nouvelles molécules pour répondre aux impasses thérapeutiques générées par l'apparition d'un mécanisme de résistance. Aujourd'hui, les nouvelles molécules sont rares et la maîtrise de la résistance aux antibiotiques est devenue un enjeu majeur de santé publique. Celle-ci passe par des mesures de prévention pour limiter la transmission des souches résistantes en circulation, et une meilleure utilisation des antibiotiques pour réduire la pression de sélection (43).

1.5.1. Définition de la résistance bactérienne

La résistance bactérienne aux agents anti-infectieux peut être naturelle ou acquise :

- La résistance naturelle est présente chez tous les membres d'une même espèce ou d'un même genre bactérien. Elle est portée par le chromosome bactérien, elle est donc liée à son patrimoine génétique. Il apparaît alors l'expression d'un phénotype dit « sauvage ». La résistance naturelle constitue un marqueur d'identification de la bactérie.
- La résistance acquise résulte d'une modification du patrimoine génétique. Il peut s'agir d'une mutation qui peut entraîner, par exemple, une modification de la cible de l'antibiotique ou bien diminuer sa pénétration. Le plus souvent, il s'agit de l'acquisition d'ADN étranger, pouvant provenir de la même espèce ou d'espèces bactériennes différentes. Le plus souvent instable, elle entraîne l'apparition d'un phénotype dit « anormal ». Elle constitue un marqueur épidémiologique (43,75).

L'acquisition d'une résistance se traduit en clinique par un échec thérapeutique.

1.5.2. Principales caractéristiques de la résistance bactérienne

La résistance bactérienne présente certaines caractéristiques :

- l'émergence rapide de quelques souches résistantes après l'introduction d'un antibiotique : la pénicilline G a été introduite en 1942 et dès 1943, des souches résistantes de *Staphylococcus aureus* sont apparues.
- une fréquence en augmentation rapide mais variable selon l'antibiotique : en 10 ans, les souches de *Streptococcus pneumoniae* résistantes à la pénicilline G, ont été multipliées par 7 en France.
- la résistance est transférable par les gènes plasmidiques ou transposons.
- la diffusion épidémique de certains germes de résistance au sein du monde bactérien.
- l'addition de mécanismes de résistance : les bactéries deviennent alors multi-résistantes.
- la résistance modulable par évolution moléculaire : les bactéries s'adaptent aux thérapeutiques les plus récentes, β -lactamases à large spectre puis β -lactamases à spectre étendu (BLSE).

La résistance peut donc être modulable, permettant au monde bactérien une adaptation possible aux thérapeutiques, mêmes les plus récentes (21,75).

1.5.3. Les différents mécanismes de résistance

La résistance bactérienne aux antibiotiques peut se développer sous forme de 4 mécanismes physiologiques (21):

- modification enzymatique de l'antibiotique, le mécanisme le plus connu : avant que l'antibiotique puisse atteindre la cible, il est inactivé ou détruit par des enzymes.
 - Les β -lactamases sont des enzymes qui inactivent les β -lactamines par ouverture du noyau β -lactame. Il en existe une grande variété et leur classification peut varier suivant les β -lactamines qu'elles hydrolysent (pénicillinases, céphalosporinases), suivant leur sensibilité à divers inhibiteurs, ou suivant la façon dont elles sont codées, par des gènes chromosomiques ou plasmidiques.

- Les aminosides peuvent être ainsi inactivés soit par acétylation (cétyletransférases), soit par adénylation (adényltransférases), soit par phosphorylation (phosphotransférases).
- réduction de la concentration intracellulaire de l'antibiotique par diminution de la perméabilité membranaire : altération du système de transport de l'antibiotique à l'intérieur de la cellule.
 - C'est le cas en particulier pour des β -lactamines, des fluoroquinolones et des aminosides chez les bactéries à Gram négatif.
- modification de la cible d'action de l'antibiotique : le site d'action de l'antibiotique sur la cible est altéré de façon à empêcher la fixation de l'antibiotique, tout en conservant la fonction cellulaire de la cible.
 - C'est un mécanisme de résistance connu pour les macrolides, les aminosides et certaines β -lactamines, notamment avec les pneumocoques.
- substitution de la cible : la bactérie peut devenir résistante par la synthèse additionnelle d'une « cible alternative » qui ne réagit pas avec l'antibiotique, tout en exerçant la fonction de la cible originale qui, elle, continue à être synthétisée.
 - C'est ainsi que les entérocoques peuvent devenir résistants aux glycopeptides (vancomycine, teicoplanine) par l'acquisition d'un transposon codant pour la synthèse d'un précurseur alternatif du peptidoglycane.

Sur le plan génétique, deux mécanismes ont été identifiés :

- soit une mutation survient sur le chromosome bactérien. Dans ce cas, la résistance est transmise uniquement à la descendance (transmission verticale),
- soit la bactérie acquiert une information génétique provenant d'une autre bactérie déjà résistante (plasmide ou transposon). Dans ce cas, la résistance se transmet d'une bactérie à l'autre et d'une espèce à l'autre (transmission horizontale et verticale) (75,79).

La dissémination de résistance liée à la circulation des gènes entre bactéries est plus importante qu'on ne l'imagine. Elle rend compte de la rapidité avec laquelle évolue le phénomène de résistance au sein du monde bactérien.

Quelque soit le mécanisme de résistance, les souches résistantes peuvent être sélectionnées par l'usage large d'antibiotiques qui vont détruire la flore sensible. Ce phénomène est particulièrement observé en milieu hospitalier où les infections nosocomiales sont le plus souvent dues aux bactéries multi-résistantes.

2. LE RESEAU LORRAIN D'ANTIBIOLOGIE : ANTIBIOLOR

ANTIBIOLOR est un réseau de professionnels de santé. Son objet est le bon usage des antibiotiques pour un traitement optimal des patients dans le respect de l'écologie bactérienne.

Le réseau ANTIBIOLOR s'inscrit dans le cadre du développement de Réseaux de santé en Lorraine.

2.1. Présentation

Le réseau ANTIBIOLOR, réseau de soignants exerçant en établissement de soins ou en ambulatoire, médecins, biologistes, pharmaciens, dentistes s'est fixé pour objectif de promouvoir le meilleur usage des antibiotiques dans la région Lorraine.

Supporté par une Association Loi 1901, le Réseau s'est doté au cours d'une première Assemblée Générale, fin 2003, d'un Conseil d'Administration de 40 membres représentant les différents collèges et d'un Bureau de 8 membres.

Le champ d'application du Réseau concerne les activités spécifiques d'épidémiologie, de recherche, de prévention, d'information et de suivi appliquées aux patients atteints d'infection pour laquelle se pose la question de la prescription d'une anti-infectieux. Il permet à tout praticien membre du Réseau de disposer de recommandations harmonisées et adaptées à l'écologie bactérienne régionale.

Le Réseau Lorrain d'Antibiologie a pour finalité l'optimisation de la qualité de l'usage des antibiotiques dans les infections communautaires ou nosocomiales.

Il vise à réduire les conséquences d'une prescription inadaptée (8):

- conséquences individuelles : augmentation de la morbidité et de la mortalité, effets secondaires, effets indésirables, émergence de bactéries multi résistantes à l'origine d'échecs thérapeutiques, de surinfection, de portage ou de colonisations sources de transmission croisées ;

- conséquences collectives : augmentation de la fréquence des résistances, diminution des solutions thérapeutiques, incitation à l'utilisation de molécules à spectre large et coûteuses, augmentation de la pression de sélection.

Le Réseau est supervisé par un Comité de Pilotage qui agit sous l'autorité du Conseil d'Administration de l'Association du Réseau Lorrain d'Antibiologie qui se réunit au moins 6 fois par an. Le comité de pilotage du réseau est désigné par le Conseil d'Administration de l'Association du Réseau Lorrain d'Antibiologie. Il est présidé par le Président de l'Association du Réseau Lorrain d'Antibiologie.

Son rôle est de (8):

- Soumettre au Conseil d'Administration de l'Association du Réseau Lorrain d'Antibiologie les objectifs généraux du Réseau ;
- Proposer l'orientation de la politique Qualité du Réseau ;
- Analyser les résultats présentés par le comité d'évaluation et proposer des objectifs d'amélioration ;
- Superviser la rédaction des procédures, protocoles et autres documents propres au Réseau ;
- Rédiger les comptes-rendus.

2.2. Objectifs généraux du réseau

L'objectif principal du Réseau consiste à apporter aux prescripteurs et aux établissements une aide pour organiser le meilleur usage des antibiotiques (8):

- Elaborer, valider, diffuser et utiliser les référentiels régionaux. Ils sont le fruit d'une démarche consensuelle, collective et volontaire, validée par des commissions spécifiques, les sous-groupes de travail du Réseau et les commissions des anti-infectieux de chaque établissement, qui favorisent leur appropriation. Les référentiels concernent les trois acteurs des processus conduisant à une prescription et à une dispensation d'anti-infectieux : médecins et dentistes prescripteurs, pharmacien, microbiologiste. Une démarche similaire sera entreprise pour harmoniser les processus de prescription hors établissement de soins.
- Promouvoir les prescriptions normées d'anti-infectieux.

- Développer les pratiques d'évaluation dont l'audit dans le domaine du bon usage des anti-infectieux tant dans les établissements de santé qu'en médecine libérale. Mettre en évidence les écarts pouvant exister entre nos pratiques et les recommandations. Proposer alors des actions correctives. Evaluer l'impact de ces actions. Les audits d'autoévaluation reposeront sur le volontariat et respecteront le secret médical et l'anonymat des participants.
- Contribuer à la formation continue des membres du Réseau aux bonnes pratiques d'utilisation des anti-infectieux.
- Fédérer les référents en antibiothérapie exerçant en établissements de soins ; participer au processus de leur désignation - pré requis - et assurer leur formation continue.
- Mettre en place un numéro vert accessible de 8h30 à 20h30 du lundi au vendredi hors jours fériés et permettant à tout membre du Réseau d'avoir accès à un Conseil téléphonique dans le domaine de la prescription des traitements anti-infectieux, cette permanence sera assurée par un référent en antibiothérapie.
- Organiser et réaliser des réunions de concertation pluridisciplinaire en antibiothérapie pour l'ensemble des prescripteurs Lorrains.
- Mettre en place des systèmes informatisés permettant d'interfacer les données cliniques, microbiologiques et pharmaceutiques.
- Contribuer au développement des nouvelles technologies de communication et d'information devant permettre de faciliter les échanges entre les membres du Réseau - échange de données produites, mise à disposition et mise à jour en ligne des référentiel, échange d'informations locorégionales (résistance bactérienne, alerte, prophylaxie), échange de données « patient » sous réserve du niveau de sécurisation du Réseau.
- Contribuer au développement de la recherche épidémiologique et clinique dans le domaine du bon usage des anti-infectieux.
- Développer de nouveaux axes de travail dans le domaine du bon usage des anti-infectieux en partenariat avec d'autres disciplines – par exemple, élaborer un référentiel du bon usage des anti-infectieux chez l'allergique.

2.3. Objectifs en établissements de santé

Concernant la politique antibiotique de l'hôpital, il s'agit d'apporter une aide quant à (8) :

- L'établissement d'une liste des antibiotiques – extension aux anti-infectieux de façon générale – disponibles dans l'établissement, déterminée par un consensus tenant compte de l'écologie bactérienne locale.
- La détermination des modalités de restriction de la prescription des antibiotiques :
 - Prescription nominative des antibiotiques sur un support de prescription spécifique indiquant outre les mentions légales, des renseignements cliniques et bactériologiques permettant au pharmacien de vérifier la conformité de la prescription aux recommandations locales.
 - Restriction à un médecin senior ou à un médecin référent pour certaines molécules – par exemple, réserver la prescription de Tienam® en traitement probabiliste à un prescripteur habilité.
- La mise en place d'un suivi des consommations antibiotiques et de sa diffusion régulière, avec dans un second une corrélation aux résistances bactériennes locales.

2.4. Procédure d'antibiothérapie de 1^{ère} intention au C.H. de Neufchâteau

Cette procédure, basée sur les référentiels du réseau ANTIBIOLOR, a pour objectif de définir les modalités pratiques de l'antibiothérapie de première intention dans des situations cliniques bien déterminées. Cette procédure a été validée par le Comité du médicament de l'établissement à la suite de notre étude réalisée en décembre 2007 (cf. V). Elle devra être revalidée tous les deux ans ou au besoin si une situation particulière impose des changements.

Cette procédure s'adresse aux anesthésistes, chirurgiens, médecins spécialistes, médecins urgentistes, sages femmes, pharmaciens et internes.

2.4.1. Infections abdominales

Syndromes ou situations	Principaux germes cibles	Antibiothérapie de 1 ^{ère} intention		Alternative		Durée
		Produits	Posologie	Produits	Posologie	
Péritonite primitive (non chirurgicale)	Paucibactérien , Streptocoque, Entérobactérie, Staphylocoque Bactéroïdes Levure, Pneumocoque	Amox + Ac. Clavulanique IV Ou Ceftriaxone IV + Imidazolé* IV	2g/8h 1g/24h	Ciprofloxacine** IV + Imidazolé* IV Céfotaxime IV Si allergie Ciprofloxacine** IV + Amikacine IV + Imidazolé IV	400mg/12h 2g/8h 400mg/12h 15mg/kg/24h	10j
Péritonite par perforation d'organe creux	Polymicrobien , Aéro-anaérobie	Ceftriaxone IV Ou Céfotaxime IV + Imidazolé* IV	1g/24h 2g/8h	Ertapénem IV Si allergie Ciprofloxacine** IV + Amikacine IV + Imidazolé IV	1g/24h 400mg/12h 15mg/kg/24h	7 à 10j si diagnostic tardif (>48h) 5j en l'absence de retard diagnostic et thérapeutique (< 48h)
Péritonite postopératoire	Polymicrobien , Pyocyanique Entérocoque Parfois Levure Anaérobies	Ticarcilline + Ac. Clavulanique IV + Amikacine IV Ou + Ciprofloxacine	5g/8h 15mg/kg/24h 400mg/12h	Pipéracilline + Tazobactam IV + Amikacine IV ou + Ciprofloxacine** IV Imipénème IV + Amikacine IV Si allergie Ciprofloxacine** IV + Amikacine IV + Imidazolé IV	4g/6h 15mg/kg/24h 400mg/12h 1g/8h 15mg/kg/24h 400mg/12h 15mg/kg/24h	Fonction de l'évolution
Péritonite d'origine gynécologique	Entérobactérie Gonocoque Chlamydiae	Ceftriaxone IM/IV + Métronidazole PO + Doxycycline PO	1g/24h 500mg x3/j 100mg x2/j	Ceftriaxone IM, IV Ou Céfotaxime IV + Ofloxacine*** IV	1g/24h 2g/8h 200mg/12h	15j
Abcès intra-abdominaux	Polymicrobien , 70% anaérobie	Drainage + lavage sous scanner	ATB : voir péritonites postopératoires	Voir : péritonites postopératoires		48h max après drainage efficace sinon fonction évolution et bactériologie 7j d'apyrexie

* Imidazolé : soit Métronidazole (500mg/8h), soit Ornidazole (1g/24h)

** PO dès que possible : 500mg x2/j

*** PO dès que possible : ofloxacine (200mg x2/j) ; ciprofloxacine (500mg x2/j)

Syndromes ou situations	Principaux germes cibles	Antibiothérapie de 1 ^{ère} intention		Alternative		Durée
		Produits	Posologie	Produits	Posologie	
Appendicite	Polymicrobien	Céfoxitine IV	2 g	Amox + Ac clav IV Ou Genta IV + Imidazolé* IV	3g 1,5 mg/kg	1 dose pré-op
Si Appendicite gangreneuse	Polymicrobien	Céfotaxime IV ou ceftriaxone IV + Imidazolé* IV	2 g/ 8h 1g/24 h	Ofloxacin IV + imidazolé* IV	200mg/12h	5j
Pancréatite aiguë (Pas d'antibiothérapie en 1 ^{ère} intention sauf si sepsis sévère et après ponction diagnostique des foyers de nécrose)	E.coli Entérobactérie Streptococcus, Staphylococcus, Bactéroïdes	Pipéracilline IV + Amikacine IV + Imidazolé* IV	4g/8h 15 mg/kg/j	Céfotaxime IV ou ceftriaxone IV + Ciprofloxacine IV + Imidazolé* IV	2 g/8h 2g/24h 400 mg/12h	Fonction Évolution Ou du drainage
Cholécystite aiguë non compliquée	Entérobactérie (E. coli, Klebsiella) Entérocoque Anaérobies	Céfotaxime IV ou ceftriaxone IV	2 g/ 8h 1g/24 h	Amox + Ac clav Si allergie Ciprofloxacine IV + Imidazolé* IV	2g/8h 400 mg/12h	Arrêt en postop si chir
Cholécystite aiguë compliquée angiocholite#	Entérobactérie (E. coli, Klebsiella) Entérocoque Anaérobies	Céfotaxime IV ou ceftriaxone IV + Imidazolé* IV	2 g/ 8h 1g/24 h	Piper + Tazobactam IV Si allergie Ciprofloxacine IV + Imidazolé* IV	4g/8h 400 mg/12h	8j
Abcès hépatique Amibien	Entamoeba histolytica	Imidazolé* IV + Tiliquinol PO	2 gél x2			10j
Abcès hépatique Pyogènes	Entérobactérie S.anginosus Anaérobies (Levures, Candida)	Pipéracilline + Tazobactam IV	4g/8h	Ceftriaxone IV Ou cefotaxime IV + Imidazolé* IV Imipénème IV	1g/24h 2g/8h 1g/8h	1 mois drainage chirurgica l
Abcès spléniques	Entérobactérie Cocci Anaérobies Salmonella	Voir endocardite ou septicémie en cause		Voir endocardite ou septicémie en cause		6 sem
		Ceftriaxone IV	1g/24h	Ciprofloxacine IV	200 mg/12h	1 mois
Sigmoïdite non compliquée	Polymicrobien aéro-anaérobie	Amox + Ac clav IV	1g/8h	Ciprofloxacine IV + Imidazolé* IV	200 mg/12h	10 à 21 j selon évol

* Imidazolé : soit Métronidazole (500mg/8h), soit Ornidazole (1g/24h)

** PO dès que possible : 200mg x2/j

En cas de drainage arrêt des ATB au bout de 48h

2.4.2. Diarrhées

Syndromes ou situations	Principaux germes cibles	Antibiothérapie de 1 ^{ère} intention		Alternative		Durée
		Produits	Posologie	Produits	Posologie	Produits
Toxi-infection alimentaire collective	Salmonella non typhique	Abstention *		Ciprofloxacine PO	500 mgX2	Jusqu’à arrêt de la diarrhée (5 jours maxi)
	Staph. Aureus Bacillus cereus Cl. perfringes E.coli entérotoxigène	Abstention		Pas d’alternative		
AUTRES SITUATIONS						
Fièvre typhoïde	Salmonella typhi	Ciprofloxacine PO	500 mg x2	Ceftriaxone IV	4g/24 h	5-7j
Choléra	Vibrio cholerae	Abstention		Ciprofloxacine PO	500 mg x2	3j
Diarrhée bactérienne	Yersinia entérocolitica Shigelle Salmonelle	Ciprofloxacine PO	500 mgX2	Doxycycline ou Minocycline ou Ceftriaxone IV, IM	200 mg en 1 ou 2x 1g/24h	5j
	Campylobacter	Ciprofloxacine PO	500mg x2	Azithromycine	500mg J1 puis 250mg/j	5j
Diarrhée parasitaire	Giardia intestinalis Entamoeba histolytica	Nitroimidazolé ** PO + Tiliquinol PO pour amibiase	2 gél x2			10j
Diarrhée virale	Parvovirus Rotavirus Calicivirus Adénovirus	Abstention				
Colite pseudomembraneuse	Clostridium difficile	Métronidazole PO ou IV si nécessaire	500 mg x3	Vancomycine PO	500 mg x4/24h	10j

* sauf si sujet âgé, jeune enfant, sujet présentant un déficit immunitaire ou porteur d'une prothèse vasculaire ou articulaire, patient drépanocytaire et au cours des formes sévères.

**Imidazolé soit Métronidazole (500 mg/8h), soit Ornidazole (1,5g/24h)

2.4.3. Infections urinaires

Syndromes ou situations	Principaux germes cibles	Antibiothérapie de 1 ^{re} intention		Alternative		Durée
		Produits	Posologie	Produits	Posologie	
Infection urinaire basse non compliquée	E.coli, 80% (dont la moitié résistante à l'amoxicilline) Proteus 10 % Staphylococcus 5%	Fosfomycine trométanol PO	3 g	Cotrimoxazole PO Péfloxacin PO Ciprofloxacine PO Ofloxacine PO Loméfloxacin PO Norfloxacine PO	Forte 3 g 800 mg 500 mg 400 mg 400 mg 400 mgX2	DU DU DU DU 3j 3j
Infection urinaire basse Autres situations	Idem + Entérobactéries	Norfloxacine	400 mg x2/jPO	Cotrimoxazole forte	1cp x2/j PO	7-10j
Femme enceinte	E.coli Staphylococcus saprophyticus Entérobactéries	Céfixime Céfaclor	200 mg x2/j PO 250 mg x3/j PO	Nitroxoline	200mg x3/j PO	7-10j
Pyélonéphrite aiguë	E.coli Proteus Staphylococcus Klebsiella	Ceftriaxone	1g x1/j IV, IM,SC	Ciprofloxacine Ofloxacine Céfixime Amoxicilline	500 mg x2/j 200 mg x2/j 200 mg x2/j 1g x3/j si E.coli AmpiS ou si entérocoqu es	10-14j
Infection urinaire sur sonde Colonisation (bactériurie asymptomatique)		Pas de traitement				
Bactériurie symptomatique Changement de sonde 24h après début des antibiotiques. Bactéries $\geq 10^3$ /ml quelle que soit la leucocyturie	P.aeruginosa Acinetobacter Staphylocoque	Ceftazidime Ou Céfépime Ou Imipénèm Selon antibiogramme + aminoside si sévérité	1gx 3/j 2 à 6 g/j 2 à 4 g/j			10-14j

2.4.4. Infections respiratoires

Syndromes ou situations	Principaux germes cibles	Antibiothérapie de 1 ^{ère} intention		Alternative		Durée
		Produits	Posologie	Produits	Posologie	
Pneumonies non sévères hospitalisées						
Sujets jeunes sans comorbidité	Pneumocoque Mycoplasma pneumoniae Chlamydia pneumoniae Legionella pneumophila	Amox PO ou perf IV ou Pristinamycine PO ou Télithromycine PO	1g x3/j 1g x3/j 800mg x1/j	Si échec β-lactamines à 48-72h : Ajouter un macrolide ou substituer par Telithromycine PO ou Pristinamycine PO	800mg x1/j 1g x3/j	7-14j
Sujets âgés sans comorbidité Sujets avec comorbidités	Pneumocoque H. influenzae Entérobactéries Mycoplasma pneumoniae Chlamydia pneumoniae Legionella pneumophila	Amox PO, IV Ou Amox- ac. Clavulanique PO, IV Ou Céfotaxime IV Ou Ceftriaxone IV, IM	1g x3/j 1g x3/j 1g x3/j 1g x1/j	Si échec β-lactamines à 48-72h : Ajouter un macrolide ou substituer par Lévofloxacine PO Ou Moxifloxacine PO	800mg x1/j 1g x3/j	7-14j
Pneumonies sévères						
Sujets jeunes sans comorbidité	Pneumocoques Intracellulaires Legionella	Céfotaxime IV Ou Ceftriaxone IV + Macrolides IV	1-2g x3/j 1-2g/j	Céfotaxime IV Ou Ceftriaxone IV + Lévofloxacine IV	1-2g x3/j 1-2g/j 500mg x1/j	7-14j
Sujets âgés avec ou sans comorbidité	Pneumocoques Intracellulaires Legionella P aeruginosa	Céfotaxime IV Ou Ceftriaxone IV + Lévofloxacine IV	1-2g x3/j 1-2g/j 500mg x1/j	Si suspicion de pyocyanique : Piper-tazoIV Ou Céftazidime IV Ou Imipénème IV + Aminoside +Macrolide ou FQ	4g x3/j 2g x2/j 1g x3/j	7-14j
Abcès du poumon (<u>Drainage bronchique et kinésithérapie respiratoire</u>)	BGN Staphylocoque Anaérobies	Amox + Ac clavulanique IV + aminoside IV ou + ciprofloxacine IV	1g x3/j 400mg x2/j	Piper + Tazo IV Ou C3G + Métronidazole IV + aminoside ou + ciprofloxacine IV	4g x3/j 500mg x3/j 400mg x2/j	4 à 6 sem (amino side <5 j)
Pleurésie purulente	Idem abcès (drainage+++)					3 à 4 sem

2.4.4.1. Exacerbations aiguës de BPCO

Syndromes Ou Situations	Principaux germes cibles	Antibiothérapie de 1 ^{ère} intention		Alternative		Durée
		Produits	Posologie	Produits	Posologie	
Bronchite aiguë Sujet sain	Virus	Pas d'antibiotique				
BPCO stades 0 et I Expectoration chronique Pas de dyspnée VEMS>80 %	Virus +++ Pneumocoque H.influenzae M.catarrhalis Entérobactéries					
BPCO stade II Dyspnée d'effort 30< VEMS<80 % Pas d'hypoxémie de repos	Virus +++ Pneumocoque H.influenzae M.catarrhalis Entérobactéries	Antibiothérapie seulement si franche expectoration purulente, verdâtre Amoxicilline PO	1g x3/j 7j	Pristinamycine Ou Télithromycine PO* Céfuroxime PO Cefpodoxime PO Céfotiam PO	1g x3/j 800mg/j 250mg x2/j 200mg x2/j 200mg x2/j	4j 5j 7j 7j 7j
BPCO stade III Dyspnée de repos VEMS<30 % Hypoxémie de repos Ou VEMS < 50 % si PaO ₂ < 60 mmHg	Virus +++ Pneumocoque H.influenzae M.catarrhalis Entérobactéries P.aeruginosa	Antibiothérapie systématique Amox + acide clavulanique PO	1g x3/j PO 7j	Céfuroxime PO Cefpodoxime PO Céfotiam PO Moxifloxacin* * Lévofoxacin* * Ceftriaxone IV, IM, SC Ciprofloxacine PO Seulement si pyocyannique	250mg x2/j 200mg x2/j 200mg x2/j 400mg x2/j 500mg x1/j 1g x1/j 500mg x2/j PO	7j

* télithromycine uniquement si risque de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (patients ayant reçu plusieurs cures d'antibiotiques) et de pneumocoques résistants aux macrolides

** les fluoroquinolones antipneumococciques ne doivent pas être prescrites si le malade a reçu une fluoroquinolone quelle qu'en soit l'indication depuis moins de 3 mois

2.4.4.2. Pneumopathies nosocomiales

Syndromes ou situations	Principaux germes cibles	Antibiothérapie de 1 ^{ère} intention		Alternative		Durée
		Produits	Posologie	Produits	Posologie	
Pneumopathies nosocomiales précoces ≤ 5 jours						
• Absence d'antibiothérapie < 28j • Absence de situation à risque	-Entérobactéries : Enterobacter species E.coli Klebsiella species Proteus species Serratia marcescens -Haemophilus influenzae -SAMS -Pneumocoque	<u>Monothérapie :</u> Céfotaxime Ou Ceftriaxone Ou Amox + ac clav	 2gx3/j 2gx1/j 2gx3/j	Lévoﬂoxacine IV, PO dès que possible	500mg x2/j	8j
Situations à risque						
• Inhalation • Chirurgie abdominale précoce	-Entérobactéries : Enterobacter species E.coli Klebsiella species Proteus species Serratia marcescens -Haemophilus influenzae -SAMS -Pneumocoque -Anaérobies	Amox + ac clav	2gx3/j	Ticarcilline + ac clav Ou Céfotaxime Ou Ceftriaxone + métronidazole	5g x3/j 2g x3/j 2g x1/j 500mg x3/j	8j
• BPCO sans portage connu de pyocyanique • Sepsis sévère ou choc septique		<u>Bithérapie :</u> C3G ou Amox + ac clav + Aminoside ou ofloxacine IV, PO dès que possible	200 mgx2/j	Lévoﬂoxacine PO dès que possible + aminoside	500 mgx2/j	8j
• BPCO avec portage connu de pyocyanique • Antibiothérapie < 28 j		Ceftazidime + Aminoside ou ciproﬂoxacine IV PO 500mg x2, PO dès que possible	2gx3/j 400 mgX2/j	Piper + Tazobactam ou imipénem ± anti SARM aminoside	4 gx3/j 1gx3/j	• 8j • sauf si Pyocyanique Acinetobacter Stenotrophomonas 15j
Pneumopathies nosocomiales tardives > 5 jours						
Bactériologie préalable Adaptation dès le résultat des cultures	Entérobactéries multirésistantes Acinetobacter Pyocyanique Stenotrophomonas	Ceftazidime + ciproﬂoxacine* IV, ou + aminoside	2gx3/j 400mg x2 ou 3/j	Piper + Tazobactam ou imipénem + ciproﬂoxacine* IV ou + aminoside	4 gx3/j 1gx3/j 400 mgx2 ou 3/j	• 8j • sauf si Pyocyanique Acinetobacter Stenotrophomonas 15j
• Antibiothérapie < 28j • Examen direct compatible • Choc septique • Risque de portage chronique	Staphylococcus aureus	Ceftazidime + ciproﬂoxacine* IV, ou gentamycine + vancomycine	2gx3/j 400mg x2/j 3mg/kg/j 30mg/kg/j	Teicoplanine Ou Linézolide Ou Quinupristine/Dalfopristine	12mg/kg x2/j puis même dose en 1x/j 600 mg x2/j 7,5 mg/kg/j	• 8j • sauf si Pyocyanique Acinetobacter Stenotrophomonas 15j

* PO 500mg x2/j dès que possible

2.4.5. Infections neuroméningées

Syndromes ou situations	Principaux germes cibles	Antibiothérapie de 1 ^{ère} intention		Alternative		Durée
		Produits	Posologie	Produits	Posologie	
Méningite néonatale et de l'enfant en dessous de 3 mois	Suspicion de Listeria** Streptocoque B Entérobactéries	Amoxicilline IV +Cefotaxime IV ou Ceftriaxone IV	100 mg/kg/j (200 mg/kg/j si Listeria**) 150 mg/kg/j 70 à 100 mg/kg/j			14 à 21 j
	Si confirmation de - Streptocoques B ou Listeria**	+Aminoside IV Amoxicilline + aminoside IV	Idem			
	- Entérobactéries	Cefotaxime IV Ou ceftriaxone IV + aminoside IV	150 mg/kg/j 70 à 100 mg/kg/j			
	Staphylococcus epidermidis	Vancomycine IV +Rifampicine IV +Gentamycine IV	dose de charge 15 mg/kg puis 15 mg/kg/6h 15 mg/kg/12h 3 mg/kg/j	Fosfomycine IV + Cefotaxime IV ou vancomycine IV + Imipénem IV	100mg/kg/12h 50mg/kg/dose (x2 ou x3) voir 1,5 à 3g/j	
Méningite de 3 mois à 7 ans	Suspicion de : Haemophilus Meningocoque Pneumocoque	Vancomycine IV +Céfotaxime IV Ou Ceftriaxone IV	dose de charge 15 mg/kg puis 15 mg/kg/6h 50 mg/kg/6h 50-70 mg/kg/j			14-21j
	Si confirmation de : Haemophilus***	Céfotaxime IV Ou Ceftriaxone IV	50 mg/kg/6h 70-100mg/kg/j			10j
	Si confirmation de : Meningocoque	Céfotaxime IV Ou Ceftriaxone IV	50 mg/kg/6h 70-100mg/kg/j			7j
	Si confirmation de : Pneumocoque\$	Vancomycine* IV+ +Céfotaxime IV Ou Ceftriaxone IV	dose de charge 15 mg/kg puis 15 mg/kg/6h 50-70mg/kg/6h 70-100mg/kg/j			14-21j

* Si suspicion de pneumocoque péni-R

**LCR : formule panachée

*** commencer dexaméthasone : 0,6mg/kg/j IV en 2 à 4 inj, 15min avant la 1^{ère} inj d'antibiotiques, pendant 2 à 4 j

\$ commencer dexaméthasone : 10mg IV/6h, 15min avant la 1^{ère} inj d'antibiotiques, à poursuivre pendant 4 j

Syndromes Ou Situations	Principaux germes cibles	Antibiothérapie de 1 ^{ère} intention		Alternative		Durée
		Produits	Posologie	Produits	Posologie	
Méningite de 8 à 60 ans	Méningocoque	Céfotaxime IV Ou ceftriaxone IV ± Vancomycine IV*	50 mg/kg/6h 2g x2/j Dose de charge 15mg/kg puis 15mg/kg/6h			7j
	Pneumocoque***					14-21j
Méningite après 60 ans	Pneumocoque***	Ceftriaxone IV Ou	2g x2/j			14-21j
	Méningocoque	Céfotaxime IV	50mg/kg/6-8h			7j
	Listéria**	Amoxicilline IV +Cotrimoxazole IV	50mg/kg/6h 20mg/kg/8h	Amoxicilline IV + Gentamicine IV	50mg/kg/6h 3mg/kg/j	14-21j
Méningite enfant et adulte	Absence d'orientation et de signes de gravité	Amoxicilline IV + Céfotaxime IV	50mg/kg/6h 50mg/kg/6-8h	Amoxicilline IV + Ceftriaxone IV	50mg/kg/6h 2g/j	14-21j
	Absence d'orientation et présence de signes de gravité	Amoxicilline IV + Céfotaxime IV + Vancomycine IV#	50mg/kg/6h 50mg/kg/6-8h 15mg/kg/6h	Amoxicilline IV + Ceftriaxone IV +Vancomycine IV	50mg/kg/6h 2g/j 15mg/kg/6h	
Méningoencéphalite herpétique	HSV	Aciclovir IV	15mg/kg/8h			21j
Méningoencéphalo radiculite de Lyme	Borrelia burgdorferi	Ceftriaxone IV	75-100mg/kg/j (enfant) 2g x2/j (adulte)	Doxycycline PO	200mg/j (adulte) Sauf femme enceinte et enfant>8ans	21-28j
Epidurite	S. aureus	Céfotaxime IV + Fosfomycine IV	100mg/kg/j 200mg/kg/j	Vancomycine IV (ou teicoplanine IV) + Rifampicine IV	30- 40mg/kg/j 30mg/kg/j	>6 Sem
Abcès cérébraux	Streptocoques aero et anaérobies Bacteroides Entérobactéries S.aureus (Actinomyces)	Céfotaxime IV + Fosfomycine IV +Métronidazole IV Ou ornidazole IV	100mg/kg/j 200mg/kg/j 30mg/kg/j 30mg/kg/j	Vancomycine IV + Imipénème IV ou Vancomycine + Pipéracilline IV + Métronidazole IV ou Ornidazole IV	30- 40mg/kg/j 3g/j 30- 40mg/kg/j 200mg/kg/j 30mg/kg/j	3 à 6 sem ou +

*si signes de gravité

**LCR : formule panachée

*** commencer dexamethasone : 10mg IV/6h, 15min avant la 1^{ère} inj d'antibiotiques, à poursuivre pendant 4 j

dose de charge : 15mg/kg

2.4.6. Infections ORL

Syndromes ou situations	Principaux germes cibles	Antibiothérapie de 1 ^{ère} intention		Alternative		Durée
		Produits	Posologie	Produits	Posologie	
Rhino-pharyngites	Virus	Abstention				
Angines	Streptocoques	Amoxicilline*	1g x2/j Pendant 6j	Céfuroxime \$PO	250mg x2/j	4j
				Cefpodoxime\$ PO	200mg x2/j	5j
				Céfotiam \$PO	200mg x2/j	5j
				Pristinamycine\$ PO	1g x2/j	8j
				Azithromycine\$ PO	500mg x1/j	3j
				Clarithromycine\$ PO	500mg x2/j	5j
				Josamycine\$ PO	1g x2/j	5j
Sinusites						
Sinusites maxillaires	Pneumocoques Haemophilus Moxarella Staphylocoques	Amox + Acide clavulanique	3g/j/8j	Céfuroxime-axétil**	250mg x2	5j
				Cefpodoxime-proxétil	200mg x2	5j
				Céfotiam-hexetil	200mg x2	5j
				Céfotiam-hexetil	1g x2/j	4j
				Pristinamycine	800mg x1/j	5j
				Télitromycine	500mg x1/j	7j
				Lévofoxacine***	400mg x1/j	7j
				Moxifloxacine***		
Autres sinusites	Pneumocoques Haemophilus Moxarella Staphylocoques	Amox + Acide clavulanique	3g/j/8j	Céfuroxime-axétil**	250mg x2	5j
				Cefpodoxime-proxétil	200mg x2	5j
				Céfotiam-hexetil	200mg x2	5j
				Céfotiam-hexetil	1g x2/j	4j
				Pristinamycine	800mg x1/j	5j
				Télitromycine	500mg x1/j	7j
				Lévofoxacine	400mg x1/j	7j
				Moxifloxacine		
Otites moyennes aiguës						
Otites moyennes aiguës	Pneumocoques Haemophilus	Amox + Acide clavulanique	3g/j	Céfuroxime-axétil**	250mg x2j	5j>2ans
				Cefpodoxime-proxétil	200mg x2j	8j<2ans
				Ceftriaxone IM	1g x1/j	1jour#
				Si CI aux βlactamines : érythromycine-sulfaflurazole < 6 ans, ou pristinamycine > 6 ans		3 jours##

\$ en cas d'allergie à la pénicilline

* Pénicilline V : la longueur du traitement (10j) peut conduire à une moindre observance et justifier le recours à d'autres molécules

**Activité in vitro plus faible sur les Pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline

*** En cas d'échec d'une première antibiothérapie après documentation bactériologique

1 jour si difficultés de prise orale

3 jours en cas d'échec d'un traitement antibiotique antérieur

2.4.7. Infections génitales

Syndromes ou situations	Principaux germes cibles	Antibiothérapie de 1 ^{ère} intention		Alternative		Durée
		Produits	Posologie	Produits	Posologie	
Salpingite Endométrite	Chlamydia trachomatis Gonocoque Entérobactéries Entérocoques Anaérobies	Ofloxacine PO + Métronidazole PO	200mg x2 500mg x3/j	Amox + Ac clav PO + Ofloxacine PO Ou Clindamycine PO + Ofloxacine PO	1g x3/j 200mg x2/j 400mg x3/j 200mg x2/j	14-21j
Pelvi-péritonite	Chlamydia trachomatis Gonocoque Entérobactéries Entérocoques Anaérobies	Pipéracilline + Tazobactam IV + Ofloxacine PO + /- Gentamycine IV	4g x3/j 200mg x2/j 3mg/kg x1/j	Céfotaxime IV + Métronidazole IV + Ofloxacine PO Ou Clindamycine PO + Ofloxacine PO	1g x4/j 500mg x3/j 200mg x2/j 900mg x3/j 200mg x2/j	14-21j
Urétrite (recommandations AFSSAPS 2005)	Gonocoque Ureaplasma urealyticum Chlamydia trachomatis	Ceftriaxone IM Ou céfixime PO + azithromycine PO ou Doxycycline PO	250-500mg 200mg x2 1g 100mg x2/j/7j	Ciprofloxacin PO* Ou Spectinomycine IM	500mg 2g	Dose unique
Syphilis	Treponema pallidum	Benzathine Pénicilline IM	2,4 M x1(à répéter 3 fois à 1 semaine d'intervalle si syphilis tertiaire)	Doxycycline PO Ou Erythromycine PO	100mg x2/j 500mg x4/j	15j (28j si syphilis tertiaire)

* Que si l'on dispose d'un antibiogramme

2.4.8. Prostatites et épididymites

Syndromes ou situations	Principaux germes cibles	Antibiothérapie de 1 ^{ère} intention		Alternative		Durée
		Produits	Posologie	Produits	Posologie	
Prostatite aiguë	Escherichia coli	FORME PEU SEVERE : Ofloxacin PO	200mg x2/j	Cotrimoxazole PO	Forte : 1cp x2/j	4 à 6 sem
		FORME GRAVE : Céfotaxime IV Ou Ceftriaxone IV ± Aminoglycoside	1g x3/j 1g x1/j	Ofloxacin PO Ou Aztréonam IV	1g x4/j	
	Autres germes : Pyocyanique Serratia Staphylocoque Entérocoque	Suivant antibiogramme				
Prostatite chronique	Chlamydia Autres germes	Cyclines Ofloxacin PO		Cotrimoxazole PO	Forte : 1cp x2/j	3 mois
Orchi-épididymite Sujet jeune	Gonocoque Chlamydia trachomatis	Ceftriaxone IM + Doxycycline PO	500mg/j 200mg/j	Ciprofloxacine	500mg x2/j	Dose unique 10j
Epididymite Sujet âgé	Entérobactéries (E.coli) ou Streptocoque du groupe D	Fluoroquinolone IV C3G± Aminosides		 C3G		3 à 6 sem (6 sem si prostatite associée)

2.4.9. Endocardites à Streptocoques et Entérocoques

Syndromes ou situations	Principaux germes cibles	Antibiothérapie de 1 ^{ère} intention		Alternative		Durée
		Produits	Posologie	Produits	Posologie	
Endocardite non compliquée** sur valve native	Streptocoques sensibles à la pénicilline G (CMI<0,12 mg/l)	Pénicilline G IV ou Amox IV ou Ceftriaxone IV ± Gentamicine IV***	200-300 000 U/kg/j 100mg/kg/j 2g/j 3mg/kg/j	Vancomycine\$ IV ou Teicoplanine\$ IV	30mg/kg/j 6 à 12mg/kg/j	2 sem bithéra-pie ou 4 sem monothérapie
Endocardite compliquée et/ou sur prothèse	Streptocoques sensibles à la pénicilline G (CMI<0,12 mg/l)	Pénicilline G IV ou Amox IV + Gentamicine IV***	200-300 000 U/kg/j 100mg/kg/j 3mg/kg/j	Vancomycine\$ IV ou Teicoplanine\$ IV	30mg/kg/j 6 à 12mg/kg/j	2 sem bithéra-pie puis 2 à 4 sem monothérapie
Endocardite non compliquée** sur valve native	Streptocoques de moindre sensibilité à la pénicilline G* (0,12 mg/l <CMI<0,5 mg/l)	Pénicilline G IV ou Amox IV + Gentamicine IV***	300-400 000 U/kg/j 200mg/kg/j 3mg/kg/j	Ceftriaxone IV, IM + Gentamicine Ou Vancomycine\$ IV ou Teicoplanine\$ IV	2g/j 3mg/kg/j 30mg/kg/j 12mg/kg/j	2 sem bithéra-pie puis 2 sem monothérapie
Endocardite compliquée et/ou sur prothèse	Streptocoques de moindre sensibilité à la pénicilline G* (0,12 mg/l <CMI<0,5 mg/l)	Pénicilline G IV ou Amox IV + Gentamicine IV***	300-400 000 U/kg/j 200mg/kg/j 3mg/kg/j	Vancomycine\$ IV ou Teicoplanine\$ IV	30mg/kg/j 6 à 12mg/kg/j	2 sem bithéra-pie puis 4 sem monothérapie
Toutes formes cliniques	Entérocoques (E.faecium, E. faecalis)	Pénicilline G IV ou Amox IV + Gentamicine IV***	300-400 000 U/kg/j 200mg/kg/j 3mg/kg/j	Vancomycine\$ IV ou Teicoplanine\$ IV + Gentamicine IV***	30mg/kg/j 6 à 12mg/kg/j 3mg/kg/j	4 à 6 sem selon l'existence ou non d'une complication et/ou d'une prothèse
	Streptocoques déficients : Abiotrophia defectiva, Granulicatella spp, Gemella spp et Streptocoques hautement résistants (CMI>0,5 mg/L)	Idem entérocoques				6 sem

\$ uniquement chez les patients intolérants à la pénicilline et à la ceftriaxone

*Incluant les streptocoques tolérants (CMB/CMI>32) pour lesquels l'amoxicilline est préférable à la pénicilline G

** En l'absence de localisation extracardiaque et évoluant depuis moins de 3 mois

*** : ou nétilmicine IV (5-6 mg/kg/j) sauf pour les endocardites à *E. faecium*

2.4.10. Endocardites à hémocultures négatives

Syndromes ou situations	Principaux germes cibles	Antibiothérapie de 1 ^{ère} intention		Alternative		Durée
		Produits	Posologie	Produits	Posologie	
Endocardite sur valve native*						
Endocardite aiguë	S aureus	Voir EI Staphylocoques		Voir EI Staphylocoques		
Endocardite subaiguë	S aureus Streptocoques Entérocoques	Ceftriaxone IV, IM Amoxicilline + Gentamicine IV#	2g/j 200mg/kg/j 3mg/kg/j	Vancomycine IV + Gentamicine IV#	30mg/kg/j 3mg/kg/j	2 sem bithérapie puis 2 sem monothérapie
Endocardite sur valve prothétique*						
<1 an	SAMR	Vancomycine IV + Rifampicine IV + Gentamicine IV#	30mg/kg/j 20mg/kg/j 3mg/kg/j			6 sem + remplace prothétique
>1 an	SAMS, Streptocoques Entérocoques	Vancomycine IV + Gentamicine IV# ± C3G IV**	30mg/kg/j 3mg/kg/j			dès que possible

* adapter l'antibiothérapie dès identification microbiologique (hémocultures, sérologie coxiella, bartonella, rickettsies, legionella, chlamydia, brucella, cultures de valves éventuellement)

** ceftriaxone ou céfotaxime

ou nétilmicine (5-6mg/kg/j)

2.4.11. Endocardites à Staphylocoques

Syndromes ou situations	Principaux germes cibles	Antibiothérapie de 1 ^{ère} intention		Alternative		Durée
		Produit	Posologie	Produit	Posologie	
VALVE NATIVE	Staph méti-S	Cloxacilline IV** +/- Gentamicine IV	200mg/kg/j 3mg/kg/j	Vancomycine* IV ou Céfamandole IV Gentamicine	30mg/kg/j 75-100mg/kg/j 3mg/kg/j	4-6 sem (5j d'assoc) 2 sem monothérapie dans les EI du cœur droit non compliquées
	Staph méti-R	Vancomycine IV* ± Gentamicine IV Ou Rifampicine IV Ou Ac. Fusidique IV Ou Fosfomycine IV (selon sensibilité)	30mg/kg/j 3mg/kg/j 20mg/kg/j 1500mg/j 200mg/kg/j			4-6 sem d'associ (aminosides limités à 5 j)
PROTHESE (considérer la chirurgie comme virtuellement indispensable)	Staph méti-S	Cloxacilline IV* + Gentamicine IV ± Rifampicine IV	200mg/kg/j 3mg/kg/j 20mg/kg/j	Vancomycine IV* + Gentamicine IV + Rifampicine IV	30mg/kg/j 3mg/kg/j 20mg/kg/j	6 sem (aminosides limités à 15j)
	Staph méti-R Genta-S	Vancomycine IV* + Gentamicine IV + Rifampicine IV Ou autre antistaphylococci que, suivant sensibilité	30mg/kg/j 3mg/kg/j 20mg/kg/j			4-6 sem d'associatio triple (aminosides limités à 15j)
	Staph méti-R Genta-R	Vancomycine IV* + Rifampicine IV + Autre antistaphylococci que suivant sensibilité	30mg/kg/j 20mg/kg/j			

* Alternative : Teicoplanine avec taux sériques résiduels entre 30-40 mg/l

**Alternative : Céfamondole : 75-100 mg/kg/j

2.4.12. Infections peau et tissus mous

Syndromes ou situations	Principaux germes cibles	Antibiothérapie de 1 ^{ère} intention		Alternative		Durée
		Produit	Posologie	Produit	Posologie	
MORSURES	Pasteurella	Amoxicilline + ac.clavulanique PO	1g x2/j	Minocycline PO Ou doxycycline PO	100mg x2/j 100mg x2/j	7-10j
ERYSIPELE (conférence de consensus 2000)	Streptocoque A	Pénicilline G IV relais Amoxicilline IV ou PO	3 à 5MU/6h 1g x3/j	Pristinamycine PO Ou Clindamycine PO	1g x2ou3/j 600mg x3/j	10-20j
FURONCULOSE	Staphylococcus aureus méti-S	Pristinamycine PO	1g x2/j	Cloxacilline PO	1g x3/j	10j
STAPHYLOCOCCIE MALIGNNE DE LA FACE	Staphylococcus aureus méti-S	Cloxacilline IV + Gentamicine ou + Fosfomycine IV	4g x3/j 3mg/kg/j 4g x3/j	Relais par Pristinamycine PO	1g x2 ou 3/j	15j (10j min IV) Genta(5j ours)
GANGRENE GAZEUSE	Clostridium perfringes et Autres anaérobies	Pénicilline G IV + Métronidazole IV	5Mu x3/j 500mg x3/j	Amoxicilline+ Ac.clavulanique IV Ou Imipenen IV Ou Pipéracilline + Tazobactam IV	2g x3/j 1g x3/j 4g x3/j	21j
DERMOHYPO- DERMITE NECROSANTE OU FASCIITE (urgence thérapeutique)	Localisation cervicofaciale ou membres : strepto A, anaérobies	Pénicilline G IV + Clindamycine IV	4M x4/j 600mg x4/j	Pénicilline G IV+ Rifampicine IV	4M x4/j 600mg x2/j	30j Aminoside (5jours)
	Localisation abdomen ou périnée : entérobactéries, anaérobies	Pipéracilline IV + Métronidazole IV +/- Amiklin IV *	4g x3/j 500mg x3/j 15mg/kg/j	Pipéracilline + Tazobactam IV	4g x3/j	
	Toxicomane : staphylocoque	Amoxicilline+ Ac.clavulanique IV	2g x3/j	Cloxacilline IV ou Glycopeptide+ Gentamicine IV	4g x3/j 3mg/kg/j	
PYOMYOSITE	Staphylococcus aureus E.coli Streptocoque C, G	Pipér.+Tazobactam IV +Gentamicine	4g x3/j 3mg/kg/j	Vancomycine IV + Imipénem IV (si nosocomiale)	1g x2/j 1g x3/j	30j Genta (5jours)

*si immunodépression

2.4.13. Maladie de Lyme

Syndromes ou situations	Principaux germes cibles	Antibiothérapie de 1 ^{ère} intention		Alternative		Durée* *
		Produit	Posologie	Produit	Posologie	
Phase primaire						
	Borrelia burgdorferi	Amoxicilline PO Ou Doxycycline PO (sauf femme enceinte et enfant<8ans)	1g x3/j Enfant : 50mg/kg en 3 prises 100mg x2/j*	Céfuroxime axétil Si CI aux β lactamines et cyclines Azythromycine A partir du 2 ^{ème} trimestre de grossesse chez femme enceinte	500m x2/j Enfant : 30mg/kg en 2 prises Max : 500mg/prise 500mg x1/j Enfant : 20mg/kg en 1 prise Max : 500mg/prise	14-21j
Phase secondaire et tertiaire						
Paralysie faciale isolée	Borrelia burgdorferi	Amoxicilline PO Ou Doxycycline PO (sauf femme enceinte et enfant<8ans)	1g x3/j Enfant: 50mg/kg en 3 prises 100mg x2/j*	Ceftriaxone IV, IM	2g/j Enfant : 75-100mg/kg/j Max : 2g/j	14-21j
Autres formes de neuroborreliose dont paralysie faciale avec méningite		Ceftriaxone IV, IM	2g/j Enfant : 75-100mg/kg/j Max : 2g/j	Penicillne G IV Ou Doxycycline PO (sauf femme enceinte et enfant<8ans)	18-24 MUI/j 100mg x2/j	21-28j
Arthrites aiguës		Doxycycline PO (sauf femme enceinte et enfant<8ans)	100mg x2/j*	Amoxicilline PO	1g x3/j	21-28j
Arthrites récidivantes ou chroniques		Doxycycline PO (sauf femme enceinte et enfant<8ans)	100mg x2/j*	Ceftriaxone IV, IM	2g/j Enfant : 75-100mg/kg/j Max : 2g/j	Doxy : 30-90j Ceftri : 14-21j
Lymphocytome		Doxycycline PO (sauf femme enceinte et enfant<8ans)	100mg x2/j*			14-21j
Acrodermatite atrophiante		Doxycycline PO (sauf femme enceinte et enfant<8ans)	100mg x2/j*	Ceftriaxone IV, IM	2g/j	Doxy : 28j Ceftri : 14-21j
Atteintes cardiaques		Ceftriaxone IV, IM	2g/j			21-28j

2.4.14. Infections ostéoarticulaires

Syndromes ou situations	Principaux germes cibles	Antibiothérapie de 1 ^{ère} intention		Alternative		Durée**
		Produit	Posologie	Produit	Posologie	
ADULTES (les infections sur prothèse et les infections chroniques nécessitent de prendre un avis spécialisé)	Germe non identifié	Rifampicine IV+ Ofloxacin IV, PO dès que possible	20mg/kg/j 200mg x2/j			≥ 8 sem
	Staphylocoque méti-S	Rifampicine IV+ Ofloxacin IV, PO dès que possible	20mg/kg/j 200mg x2/j	Cloxacilline IV Ou Clindamycine PO + Rifampicine PO	200mg/kg/j 30mg/kg/j 20mg/kg/j	IV 2 sem. Puis PO 4sem.
	Staphylocoque méti-R	Vancomycine IV ou Teicoplanine IV +Rifampicine IV	30mg/kg/j 6-12mg/kg/j 20mg/kg/j	Cotrimoxazole forte IV +Pristinamycine PO Ou Rifampicine Ou Ac.fusidique IV +Pristinamycine PO	6 amp./j 1g x3/j 20mg/kg/j 500mg x3/j 1g x3/j	≥ 6 sem
	Streptocoque sp	Amoxicilline IV+ Gentamicine*	100mg/kg/j 3mg/kg/j	Glycopeptide IV Ou Amoxicilline IV +Rifampicine IV	100mg/kg/j 20mg/kg/j	6sem.
	Entérobactérie	Ceftriaxone IV ou Céfotaxime IV+ Ofloxacin PO	1à2g/j 1à2g x3/j 200mg x2/j	Ofloxacin PO +Fosfomycine IV ou Imipénem IV	200mgx2/j 4g x3/j 1g x2 ou 3/j	8sem.
	Salmonellose	Ceftriaxone IV+/- Ciprofloxacine IV	2g/j 200mg x2/j IV	Ofloxacin PO ou Ciprofloxacine PO	200mg x2/j 750mg x2/j	8 sem.
	Borrelia burgdorferi (Lyme)	Ceftriaxone IV	2g/j	Doxycycline PO	200mg x1/j	3 sem.
	Pyocyanique	Ceftazidime IV + Amiklin*IV ou+ Ciprofloxacine IV	1g x3/j 15mg/kg/j 500mg x2/j	Ciprofloxacine IV +Aztréonam IV ou Céftazidime IV +Fosfomycine IV	500mg x2/j 2g x3/j 1 à 2g x3/j 4g x3/j	≥6sem. Dont 3 sem.IV(pa s de monothér apie)
	Anaérobie	Clindamycine PO ou IV	600mg x4/j	Imidazolés	1,5g/j	≥6sem.
	Propionibacterium acnes			Pristinamycine PO	1g x3/j	

*durée des aminosides : 5à 10 jours maximum

**ostéite= 8semaines de traitement ; arthrite=6semaines

Syndromes ou situations	Principaux germes cibles	Antibiothérapie de 1 ^{ère} intention		Alternative		Durée
		Produit	Posologie	Produit	Posologie	
ENFANTS <3mois	1er choix germe non identifié	Cloxacilline IV+ Gentamycine *IV	100mg/kg/j 3mg/kg/j			≥ 8 semaines
	Staphylococcus aureus méti-R	Vancomycine IV + Ac. Fusidique IV	40mg/kg/j 20-40mg/kg/j	Teicoplanine (sauf nouveau né) + Ac.fusidique	10mg/kg toutes les 12h pour les 3 1ères injections puis 10mg/kg/j	≥ 8 semaines
	Entérobactérie	Céfotaxime IV + Amikacine* IV	100mg/kg/j 15mg/kg/j	Imipénem IV +Amikacine*IV	40mg/kg/j 15mg/kg/j	8 semaines
	Pyocyanique	Ceftazidime IV+ Amikacine*IV	25-50mg/kg/j 15mg/kg/j	Imipénem IV +Amikacine*IV	40mg/kg/j 15mg/kg/j	8 sem.
	Streptocoque B	Amoxicilline IV+ Gentamycine*IV	100mg/kg/j 3mg/kg/j	Ceftriaxone IV+ Gentamicine *IV	100mg/kg/j 4mg/kg/j	6sem.
ENFANTS 3mois – 14ans	Staphylocoque doré	Cloxacilline IV +Gentamicine*IV ou Cloxacilline IV +Rifampicine IV	100mg/kg/j 3mg/kg/j 100mg/kg/j 20mg/kg/j	Rifampicine PO+ Pristinamycine PO Vancomycine + Fosfomycine ou Céfotaxime + Fosfomycine	20mg/kg/j 50-75mg/kg/j 25-30mg/kg/j 200mg/kg/j 100mg/kg/j 200mg/kg/j	6 sem.
	Haemophilus influenzae	Céfotaxime IV +Gentamicine* IV	100mg/kg/j 3mg/kg/j	Amoxicilline IV +Gentamicine* IV	100mg/kg/j 4mg/kg/j	8 sem.
	Streptocoque A	Amoxicilline IV + Gentamicine*IV	100mg/kg/j 3mg/kg/j	Rifampicine PO+ Pristinamycine PO	20mg/kg/j 50-75mg/kg/j	6sem.
	Salmonelle	Ceftriaxone IV	50mg/kg/j			6sem.

* durée des aminosides limitée à 5 jours, 10 jours maximum

2.4.15. Infections oculaires

Syndromes ou situations	Principaux germes cibles	Antibiothérapie de 1 ^{ère} intention		Alternative		Durée
		Produit	Posologie	Produit	Posologie	
CHIRURGIE COMPLIQUEE : Endophtalmies aiguës Abscess cornéens	Staphylococcus epidermidis	Ofloxacin PO + Imipénem IV	200mg x2/j 1g x3/j	Ofloxacin PO + Pipéracilline IV	200mg x2/j 4g x3/j	2j IV Et 3j PO Instillation horaire pendant 2j puis toutes les 2h
	Staphylococcus aureus	Collyre fortifié Vancomycine + Imipénem	50mg/ml 20mg/ml	Vancomycine + Ceftazidime	50 mg/mL 20 mg/mL	
	Haemophilus influenzae					
	Streptocoque	Injection intravitréenne : Vancomycine + Imipénem	1mg dans 0,1ml 2,25mg dans 0,1ml	Vancomycine + Ceftazidime	1 mg dans 0,1mL 20mg/mL Injecter 0,2mL	
	Pseudomonas aeruginosa					Instillation horaire pendant 2j puis toutes les 2h
	Candida	Amphotéricine B IV + Amphotéricine B intravitréen Collyre Amphotéricine B	0,7-1mg/kg/j 0,001-0,005mg dans 0,1ml 2,5 mg/L, 1 goutte/h	Fluconazole IV puis PO Voriconazole	400mg/j 6mg/kg/12 h à J1 puis 4mg/kg/12 h	

2.4.16. Infections fongiques

	ASPERGILLOSE INVASIVE OU PROFONDE	CANDIDOSE DISSEMINÉE OU PROFONDE	TRAITEMENT EMPIRIQUE Chez le neutropénique fébrile	PROPHYLAXIE PRIMAIRE en Onco-hématologie	PROPHYLAXIE SECONDAIRE Aspergillose chez immunodéprimé (hémato-greffé)	AUTRES -Leishmaniose - Mucormycose - Cryptococcose - Fusariose
INDICATIONS DU FLUCONAZOLE		OUI (AMM) Si Candida fluco S : ttt de 1 ^{ère} intention		OUI (AMM)		Cryptococcose
INDICATIONS RECONNUES (AMM) ou PROTOCOLES THERAPEUTIQUES définis par l'AFSSAPS, la HAS ou l'INCa	Amphotéricine B liposomale -E* : 3mg/kg/24h -A** : 3mg/kg/24h	Amphotéricine B liposomale (si Candida fluco R*** et insuffisance rénale) A** et E*	Amphotéricine B liposomale (si agents néphrotoxiques associés)	Posaconazole 200mg x3/j	Posaconazole 200mg x3/j	Amphotéricine B liposomale -Leishmaniose -Cryptococcose
	Voriconazole -A** : 6mg/kg/12h à J1 puis 4mg/kg/12h Caspofungine -A** : 70mg à J1 puis 50mg/j (>80kg : 70mg) si échec ou intolérance à Amphotéricine B ou itraconazole	Voriconazole (si Candida flucoR) Caspofungine (si Candida fluco R***) -A** : 70mg à J1 puis 50mg/j (>80kg : 70mg)	Caspofungine -A** : 70mg à J1 puis 50mg/j (>80kg : 70mg)			Voriconazole -Scedosporium -Fusarium
	Posaconazole -A** : 400mg/12h si échec ou intolérance à Amphotéricine B ou itraconazole					Posaconazole -Fusarium
INDICATIONS VALIDEES SCIENTIFIQUEMENT (sociétés savantes, publications internationales dans revue à comité de lecture)	Association si signes majeurs de gravité (Aspergillose prouvée ou présumée) : -Caspofungine + Amphotericine liposomiale ou + Voriconazole Voriconazole E*>2 ans : IV : 7mg/kg/12h PO : 200mg/12h Caspofungine (enfant)	Caspofungine Endophtalmie flucoR			Amphotéricine B liposomale Voriconazole	Amphotéricine B liposomale 10mg/kg/j -Mucormycose
INDICATIONS NON VALIDEES		Voriconazole Candidose oesophagienne Caspofungine Candidose oesophagienne Candidose chez l'enfant		Amphotéricine B liposomale Voriconazole Caspofungine		

*E=Enfant

**A=Adulte

***=Propositions conférence de consensus

3. L' ANTIBIOTHERAPIE EN MILIEU HOSPITALIER

L'évolution des résistances bactériennes constitue aujourd'hui un problème majeur de santé publique. Il y a quelques années encore, la multi-résistance était rencontrée presque exclusivement à l'hôpital où la sélection de bactéries résistantes reste élevée, puisqu'en un même lieu, sont associées une concentration élevée de personne et une utilisation massive d'antibiotiques. La lutte contre les bactéries multi-résistantes (BMR) dans les établissements de santé, qui s'intègre dans une politique globale de prévention des infections nosocomiales et de maîtrise de la résistance aux antibiotiques, est une priorité nationale qui implique toute la communauté hospitalière et fait partie des indicateurs d'activité et de qualité, et des référentiels d'accréditation des établissements de santé (67).

3.1. La multi-résistance

Les bactéries sont dites multi-résistantes aux antibiotiques lorsque, du fait de l'accumulation de résistances acquises à plusieurs familles d'antibiotiques, elles ne sont plus sensibles qu'à un nombre réduit d'antibiotiques habituellement actifs en thérapeutique. La multi-résistance est une étape vers l'impasse thérapeutique.

Elle concerne les bactéries responsables d'infections communautaires et les bactéries responsables d'infections nosocomiales, ou associées aux soins (44,67).

3.1.1. Principales bactéries multi-résistantes

En milieu hospitalier, les principales bactéries devenues résistantes à plusieurs antibiotiques sont (67):

- ***Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) :**

S. aureus est une des deux principales espèces responsables d'infections nosocomiales (IN). Le développement incontrôlé des épidémies de SARM et les preuves répétées de leur diffusion clonale justifient à eux seuls la mise en place d'un programme de lutte contre les BMR.

Les SARM représentent 5 à 10% des bactéries isolées des IN. Ils sont principalement impliqués dans les IN cutanées, du site opératoire (30%), des voies urinaires et respiratoires (20%) et les bactériémies (10%).

Les SARM, résistants à toutes les β -lactamines, sont très souvent résistants aussi aux aminosides, aux macrolides et aux fluoroquinolones. Depuis quelques années, les souches de SARM se sont diversifiées (ex : souches de SARM sensibles à la gentamicine) ce qui ne résout pas pour autant les problèmes thérapeutiques et ne doit en rien modifier la stratégie de lutte contre leur diffusion. En effet, les souches de SARM sensibles à la gentamicine, mais résistantes au moins aux fluoroquinolones, ont rapidement diffusé dans les hôpitaux français, ce qui montre bien la nécessité absolue de lutter globalement contre le phénomène de diffusion épidémique des SARM.

Le fait que les SARM de sensibilité diminuée aux glycopeptides aient essentiellement été rapportés dans trois pays à forte incidence de SARM (Japon, USA, France), justifie aussi cette attitude.

- **Entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (EBLSE) :**

Les entérobactéries dans leur ensemble représentent 35 à 40% des bactéries responsables d'IN. Les EBLSE représentent environ 1% des bactéries isolées des IN.

Les infections à EBLSE s'observent sous la forme de cas apparemment isolés, de cas groupés, ou de véritables épidémies. La tendance à la diffusion clonale des EBLSE est bien démontrée. Elles sont principalement impliquées dans les infections urinaires (plus de 50%), symptomatiques ou non, les bactériémies (5 à 20%) et les infections de plaies ou de site opératoire (10 à 20%).

Les souches d'EBLSE (principalement *K. pneumoniae*, mais aussi *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter sp.*) sont résistantes à l'ensemble des β -lactamines (sauf les céphamycines et l'imipénème), aux aminosides et très souvent aux fluoroquinolones.

- **Entérobactéries résistantes aux β -lactamines par hyperproduction de céphalosporinases (EBCASE) :**

Chez certaines espèces d'entérobactéries, en particulier *Enterobacter cloacae*, *E. aerogenes*, *Serratia marcescens* et *Citrobacter freundii*, une proportion importante des souches (10 à 30%), sont résistantes aux β -lactamines par hyperproduction de céphalosporinases.

Les traitements antibiotiques favorisent l'émergence de ces souches dont le potentiel de diffusion clonale est beaucoup plus limité que celui des souches productrices de BLSE.

- ***Pseudomonas aeruginosa* multirésistant (PAR) :**

Les *P. aeruginosa* représentent 10 à 11% des bactéries responsables d'IN.

Les souches de *P. aeruginosa* résistantes aux β -lactamines (ticarcilline, ceftazidime ou imipénème), qui ont tendance à être résistantes aussi aux aminosides et aux fluoroquinolones, devront faire l'objet d'une stratégie spécifique, notamment une politique de prescription raisonnée des antibiotiques pour éviter leur émergence, et des mesures de contrôle de l'environnement pour éviter leur diffusion qui se produit par petites épidémies.

- **Entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) :**

Les entérocoques représentent 5 à 8% des bactéries responsables d'IN.

Les ERV, le plus souvent de l'espèce *E. faecium*, sont encore rarement isolés en France : ils représentent environ 1% des souches d'entérocoques isolées à l'hôpital et il y a environ 1% de porteurs d'ERV dans la population générale.

En revanche, l'incidence de leur portage dans la communauté peut atteindre 12 à 28% dans certains pays européens ; l'alimentation étant une source possible de contamination.

Aux États-Unis, les ERV représentent plus de 15% des souches d'entérocoques isolées en unités de soins intensifs.

La sélection d'ERV en milieu hospitalier a comme facteur de risque les traitements antibiotiques, en particulier par glycopeptides, mais l'acquisition est aussi possible par transmission croisée.

- ***Acinetobacter baumannii* multirésistant (résistant à la ticarcilline) (ABR) :**

Les *A. baumannii* représentent 2 à 4% des bactéries responsables d'IN.

Les ABR jouent un rôle croissant dans les IN dans certains secteurs hospitaliers (unité de soins intensifs) et sont souvent à l'origine d'épidémies dans lesquelles est impliquée la forte contamination de l'environnement des patients porteurs.

Certaines souches épidémiques résistantes à l'imipénème conduisent à des impasses thérapeutiques.

Devant l'ampleur du phénomène de résistance, et afin de disposer d'informations régulières sur la résistance aux antibiotiques, une politique de lutte contre la résistance bactérienne a été mise en place au niveau international et national.

3.2. Politique de lutte contre la résistance bactérienne en milieu hospitalier

3.2.1. Au niveau européen

La conférence européenne « The microbial threat » (« la menace microbienne »), s'est tenue à Copenhague les 9 et 10 septembre 1998. Au cours de cette conférence, tous les états membres ont reconnu que la résistance antimicrobienne n'était plus seulement un problème national, mais une préoccupation internationale majeure, nécessitant une stratégie commune à l'échelle européenne.

250 représentants de la recherche, des ministères de la Santé et de l'Agriculture, du corps médical et vétérinaire, des firmes pharmaceutiques et de l'Union Européenne ont présenté un ensemble de recommandations : « The Copenhagen Recommendations ».

Elles portaient sur 4 points importants :

- Surveillance nécessaire des microorganismes résistants aux antibiotiques,
- recueil des données concernant les consommations d'antibiotiques,
- développement de la politique de bon usage des antibiotiques,
- réalisation de recherches afin de combattre le problème de la résistance antimicrobienne (90).

3.2.1.1. European Antimicrobial Resistance Surveillance System

Pour disposer d'informations régulières sur la résistance aux antibiotiques, la Commission Européenne (CE) a financé depuis 1998 un système de surveillance aux antibiotiques, appelé European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS).

L'EARSS est un système de réseaux nationaux dont le but est de rassembler des données chiffrées comparatives sur la résistance aux antibiotiques en santé humaine.

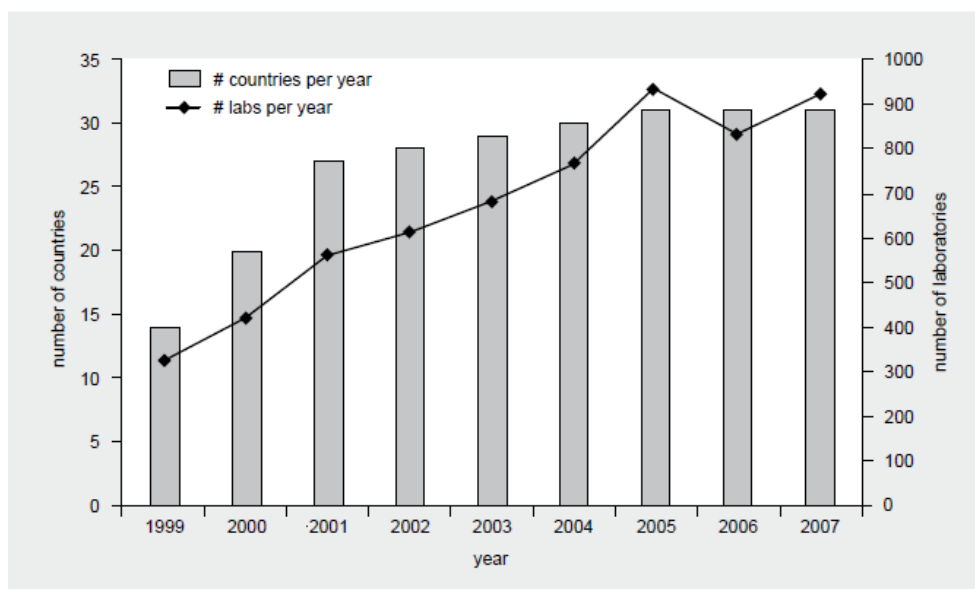
L'EARSS est actuellement coordonné par l'Institut national de santé publique et de l'environnement des Pays Bas (29,85).

Les objectifs de l'EARSS sont (29):

- rassembler des données comparatives et validées sur la résistance bactérienne,
- analyser les tendances en temps et en heure,
- fournir une base de données sur la résistance bactérienne qui servira aux décisions politiques,
- fournir un retour d'information,
- encourager la mise en œuvre, le maintien et l'amélioration des programmes nationaux de surveillance,
- soutenir les systèmes nationaux dans leurs efforts d'améliorer l'exactitude à chaque niveau de la chaîne de surveillance,
- relier les données sur la résistance bactérienne avec des facteurs influençant son apparition et sa progression, comme les données sur la consommation d'antibiotiques,
- présenter et favoriser la recherche scientifique en Europe dans le domaine de la résistance bactérienne.

Le nombre de pays participant était de 14 l'année de sa création, en 1999, de 28 en 2002 et de 31 en 2007. En 2007, plus de 900 laboratoires de microbiologie, au service de plus de 41 hôpitaux, ont fourni des données sur la résistance pour plus de 600 000 agents microbiens (85).

Figure 6 : Laboratoires (axe de gauche) et pays (axe de droite) participant à l'EARSS par année (29):



Le programme de surveillance est focalisé sur sept espèces bactériennes :

- *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pneumoniae* depuis 1999,
- *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium* depuis 2001,
- puis *Klebsiella pneumoniae* et *Pseudomonas aeruginosa* depuis 2005.

Ces pathogènes ont été choisis en raison de leur situation épidémiologique et écologique différentes. Ils servent de marqueurs dans la résistance bactérienne.

La France participe à l'EARSS depuis 2001 pour *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pneumoniae*, depuis 2002 pour *Escherichia coli* et *Enterococcus* et depuis 2005 pour *Klebsiella pneumoniae* et *Pseudomonas aeruginosa* (29,85).

La contribution française à l'EARSS repose sur l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), le Centre National de Référence du Pneumocoque (CNRP) et l'Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA).

Pour la première fois en 2007, tous les pays participants à l'EARSS, ont répondu au questionnaire sur la résistance antimicrobienne. Au total, 456 laboratoires sur 779 (59%) et 680 hôpitaux sur 1293 (53%), ont rapportés des résultats sur la résistance bactérienne (29).

En 2007, 1 198 **pneumocoques** isolés sur 11 606 (10%), sont résistants à la pénicilline dans les 30 pays. La plupart des pays du nord de l'Europe ont un pourcentage de résistance inférieur à 5%, excepté la Belgique (9%), la Finlande (13%) et l'Irlande (17%). En revanche, un pourcentage élevé de résistance à la pénicilline, supérieur à 25%, est retrouvé dans les pays du sud et de l'est de l'Europe : France (34%), Israël (29%) et Turquie (28%). On a observé dans les 3 pays ayant les taux les plus élevés de résistance à la pénicilline en 2006 (Espagne, France et Israël) une diminution significative de ces taux (plus de 10%), durant ces dernières années.

En 2007, 31 pays ont fourni des résultats pour *Staphylococcus aureus*, dont 22% sont résistants à la méticilline (SARM). Le pourcentage de SARM varie de 0% dans le nord de l'Europe à plus de 50% pour les pays du sud de l'Europe. Treize pays ont un pourcentage supérieur ou égal à 25%. En France, Turquie et Slovénie, le pourcentage de SARM est toujours en diminution par rapport aux années précédentes (France : 48% à 37% entre 2001 et 2007).

En 2007, 28 pays ont fourni des données pour *Enterococcus faecalis*. Seulement 3 pays (Luxembourg, Islande et Roumanie), ont rapporté moins de 20 cas de résistance aux aminosides. Le pourcentage de résistance aux aminosides varie de 13% en Islande à 67% en Allemagne. Tandis que la plupart des pays d'Europe ont un pourcentage de résistance compris entre 25% et 50%, 3 pays ont un pourcentage inférieur à 25% : Suède (16%), France (15%) et Islande (13%). En revanche, l'Allemagne et la Grèce ont un pourcentage supérieur à 50% (respectivement 67% et 65%).

En ce qui concerne *Enterococcus faecium*, sur les 31 pays qui ont fourni des données, 7 ont rapporté moins de 20 cas de résistance à la vancomycine : Bulgarie, Chypre, Islande, Lituanie, Luxembourg, Malte et Roumanie. En revanche, 3 pays ont un pourcentage d'*Enterococcus faecium* résistant à la vancomycine supérieur à 25% : Grèce (37%), Irlande (33%) et Portugal (29%). Pour la France, la résistance est en diminution : de 5% en 2004 à 1% en 2007.

En 2007, 30 pays ont fourni des données pour *Escherichia coli*. Tous les pays d'Europe ont un pourcentage d'*Escherichia coli* résistant aux aminopénicillines supérieur à 30%. Trois pays ont un pourcentage de résistance inférieur à 40% : Suède (33%), Finlande (34%) et Norvège (38%), et 5 pays ont un pourcentage supérieur ou égal à 70% : Bulgarie (70%), Israël (70%), Chypre (73%), Roumanie (77%) et Turquie (78%). La résistance aux aminopénicillines varie considérablement dans le temps : en France, 53% en 2001, 47% en 2004 et 55% en 2007. De 2001 à 2007, elle a augmenté significativement dans la plupart des autres pays.

De même, le pourcentage d'*Escherichia coli* résistant aux céphalosporines de troisième génération a augmenté de 2001 à 2007 (France : 1% en 2001, 3% en 2007). Seulement 13 pays d'Europe, sur 31, ont rapporté un pourcentage inférieur à 5%. En 2007, 3 pays ont des données supérieures à 20% : Bulgarie (23%), Roumanie (28%) et Turquie (40%).

En 2007, 28 pays ont fourni des données pour *Klebsiella pneumoniae*. La résistance aux céphalosporines de troisième génération varie considérablement entre les pays. Dix pays ont une résistance inférieure à 10%, dont la Suède (1%) et la Norvège (1%). La plupart des pays se situe entre 10% et 25% : France, Portugal, Grande-Bretagne, Danemark. Huit pays ont une résistance supérieure à 40%, dont la Croatie (40%), la Grèce (62%) et la Roumanie (80%).

Pour les fluoroquinolones, la résistance en Europe est plus hétérogène. Cinq pays ont un pourcentage de résistance inférieur à 5% : Estonie, Finlande, Norvège, Pays-Bas et Pologne. La plupart des pays ont un pourcentage de résistance compris entre 10% et 25% : Espagne, France, Grande-Bretagne, Irlande, Portugal, Turquie. Quatre pays ont un pourcentage de résistance supérieur à 40% : Bulgarie, Grèce, Israël et République tchèque.

En ce qui concerne *Pseudomonas aeruginosa*, 29 pays ont fourni des données en 2007.

Le pourcentage de résistance à la pipéracilline est plus élevé que pour l'association pipéracilline-tazobactam. Treize pays ont un pourcentage de résistance inférieur à 10% : Autriche, Espagne, Finlande, Grande-Bretagne, Irlande, Islande, Norvège, Suède. La plupart des pays se situent entre 10% et 25% : Allemagne, France, Italie, Portugal. Les pourcentages les plus élevés sont rapportés pour la Pologne (36%) et la Grèce (38%).

Seulement 3 pays ont une résistance à la ceftazidime supérieure à 25% : Italie (25%), République tchèque (33%) et Grèce (40%). La plupart des pays se situent entre 5% et 10% : Espagne, France, Finlande, Grande-Bretagne, Irlande. D'autre part, 7 pays ont une résistance inférieure à 5% : Danemark, Islande, Lituanie, Malte, Norvège, Pays-Bas et Suède.

3.2.1.2. European Surveillance of Antimicrobial Consumption

L'intérêt évident de confronter les informations sur la résistance et sur la consommation des antibiotiques, et le fait qu'il y ait des écarts importants de consommation entre les pays européens, a conduit la Commission Européenne (CE) à financer un système de surveillance de l'utilisation des antibiotiques en santé humaine, appelé European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC). L'ESAC est coordonné par l'université d'Anvers, en Belgique, et financé par l'European Center for Disease prevention and Control (ECDC) qui est situé à Stockholm, en Suède (20,34).

Trente quatre pays participent à l'ESAC, dont 27 pays membres de l'Union Européenne. Chaque pays a son propre réseau national d'experts, qui rassemblent des données sur l'utilisation des médicaments pour traiter les infections causées par des bactéries, virus et champignons. Le programme ESAC rassemble des données comparables et fiables sur l'utilisation d'antimicrobiens, par un réseau international de systèmes de surveillance (32,74).

Dans la phase pilote de ce projet, c'est-à-dire jusqu'en janvier 2004, les méthodes pour collecter des données sur la consommation d'antimicrobiens ont été harmonisées autant que possible dans tous les pays participants. Chaque pays possédait, en outre, sa propre organisation et de grandes différences existaient dans la structure et l'accessibilité des données (32).

En 2004, la Commission Européenne a décidé de financer l'ESAC jusqu'en 2007. L'objectif principal de cette deuxième phase, était de consolider la collecte des données sur la consommation d'antibiotiques. De plus, des données sur l'utilisation d'autres antibiotiques, comme les associations pour lutter contre *Helicobacter pylori*, métronidazole par voie orale, vancomycine et colistine, ont été rassemblées.

En 2007, le projet ESAC est financé par l'ECDC. Il aspire à consolider la collecte des données sur la consommation d'antimicrobiens pour les soins ambulatoires et hospitaliers. En plus des 27 pays de l'Union Européenne, 8 pays se sont ajoutés à ce projet : Islande, Norvège, Suisse, Croatie, Macédoine, Turquie, Russie et Israël. De plus, le projet approfondit la connaissance sur la consommation d'antibiotiques, en se concentrant sur des groupes de consommation spécifiques.

3.2.2. En France

En France, depuis plusieurs années, des recommandations nationales relatives à l'organisation de la prescription et de la distribution des antibiotiques sont disponibles. Les sociétés savantes de pathologies infectieuses, en particulier la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), publient régulièrement des recommandations consensuelles pour une prescription adaptée à chaque diagnostic.

3.2.2.1. Recommandations de l'Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale (1996)

Afin d'élaborer des recommandations sur la prescription des antibiotiques et le risque de sélection des bactéries résistantes, l'Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale (ANDEM, devenues ANAES), en collaboration avec le CTNIN et les sociétés savantes, a réuni un groupe de travail, composé de 20 experts, chargé d'analyser la littérature française et internationale.

Des recommandations sur le bon usage des antibiotiques ont été rédigées et diffusées sous forme d'un guide, dans l'optique d'une démarche qualité et d'une maîtrise du développement de la résistance bactérienne. Ce guide s'intitule : « le bon usage des antibiotiques à l'hôpital » (4).

Ces recommandations précisent :

- Le rôle du Comité du Médicament (COM.MED) dans le bon usage des antibiotiques à l'hôpital. Les principales actions à mettre en œuvre sont :
 - établir la liste des antibiotiques admis dans l'hôpital et la réactualiser,
 - établir la liste des antibiotiques à distribution contrôlée et proposer les modalités de ce contrôle,
 - veiller à la diffusion régulière des informations relatives aux consommations, aux coûts et aux nouveaux antibiotiques approuvés,
 - examiner la consommation antibiotique au regard de la résistance bactérienne et de l'activité médicale,
 - rédiger des recommandations de bonnes pratiques faisant l'objet d'un consensus des utilisateurs,
 - participer à l'élaboration, la mise en place et l'évaluation des protocoles d'antibiothérapie dans les services cliniques.

- Les dispositions relatives à la prescription des antibiotiques à l'hôpital :

Les antibiotiques doivent faire l'objet d'une prescription nominative, qui devrait être informatisée pour des raisons de traçabilité, de surveillance et d'analyse des consommations. Les règles d'utilisation des antibiotiques doivent permettre de limiter l'émergence de bactéries résistantes.

- Les rôles des acteurs hospitaliers dans le cadre du bon usage des antibiotiques :

Le bon usage des antibiotiques implique de nombreux acteurs et impose une organisation transversale entre le laboratoire de microbiologie, la pharmacie et les services cliniques.

- Les modalités de l'information et de la formation sur le bon usage des antibiotiques à l'hôpital :

Les programmes de formation des professionnels de santé doivent :

- Promouvoir, au niveau de la formation initiale et continue, les enseignements sur l'épidémiologie, la surveillance et les moyens de maîtrise de la résistance bactérienne,
- assurer une information sur l'épidémiologie locale et la politique antibiotique de l'établissement à chaque professionnel de santé présent dans l'hôpital.

La réalisation et la communication des résultats d'enquêtes sur les pratiques en antibiothérapie, d'audits cliniques, du monitoring de médicaments cibles contribuent à améliorer la qualité de prise en charge des infections bactériennes.

3.2.2.2. Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques (2001 – 2005)

Le Plan national de lutte contre la résistance aux antibiotiques du 20 novembre 2001 a pour objectif de maîtriser et rationaliser la prescription des antibiotiques. Il est articulé autour de sept axes avec des objectifs essentiellement d'ordre qualitatif (58):

- améliorer l'information,
- diffuser des outils pour aider les professionnels,
- améliorer le bon usage des antibiotiques à l'hôpital,
- améliorer échanges d'information entre la ville et hôpital,
- améliorer la formation,
- améliorer la surveillance conjointe de la consommation des antibiotiques et de la résistance aux antibiotiques,
- améliorer la coordination nationale des actions.

Le Comité national de suivi du Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques a été mis en place par **l'arrêté du 29 mars 2002** (68).

Le Comité a pour missions :

- d'aider à la définition des objectifs de la politique antibiotique dans le cadre de la lutte contre l'antibiorésistance,
- de formuler des propositions pour le renforcement des actions de recherche, de surveillance épidémiologique, de suivi, d'analyse et de maîtrise des consommations d'antibiotiques,
- de proposer des actions de formation et d'information des professionnels de santé ou de communication à l'intention du public,
- d'analyser l'état d'avancement des actions entreprises,
- de participer, au travers de l'intervention de certains de ses membres, à des réunions d'experts internationaux,
- de veiller à l'articulation avec les actions menées en santé animale,
- de faire des propositions pour le renforcement des actions de recherche, de surveillance épidémiologique, de suivi, d'analyse et de maîtrise des consommations d'antibiotiques, de formation et d'information des professionnels de santé, de communication à l'intention du public.

Le 6 mars 2002 a eut lieu la **14^{ème} Conférence de Consensus** (87), organisée par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. Elle avait pour thème « Comment améliorer la qualité de l'antibiothérapie dans les établissements de soins ? ». Les objectifs étaient de fournir aux professionnels des propositions d'actions à mener, concrètes et pragmatiques, hiérarchisées dans le temps et dans la faisabilité.

La circulaire DHOS/E 2 - DGS/SD5A n° 2002-272 du 2 mai 2002 (66), 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, a pour objectif de concrétiser les recommandations de la 14^{ème} Conférence de Consensus. Les différents thèmes abordés figuraient déjà dans les recommandations de l'ANDEM de 1996.

La circulaire s'articulait en deux points :

- **Améliorer la qualité de la prescription des antibiotiques dans les établissements de santé :**

La circulaire rend indispensable la création d'une Commission des antibiotiques et la désignation d'un médecin référent en antibiothérapie dans tous les établissements de santé y compris les établissements de soins de suite et de longue durée.

La commission des antibiotiques, structure émanant de la Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux stériles (COMEDIMS), doit définir la politique antibiotique, la coordonner et l'évaluer : elle a la responsabilité de la politique antibiotique de l'établissement, est avalisée par la Commission Médicale d'Etablissement (CME) et travaille en étroite collaboration avec le CLIN et l'unité d'hygiène.

Sa composition repose sur des critères de compétence du personnel dans le domaine de l'antibiothérapie et de représentativité des spécialités les plus concernées : maladies infectieuses, anesthésie, réanimation, médecine interne. Les praticiens compétents en antibiothérapie, et notamment un pharmacien chargé de la dispensation des antibiotiques, un biologiste/microbiologiste, un membre de l'équipe opérationnelle d'hygiène, un membre du CLIN et de la COMEDIMS font partie de cette commission.

Ses missions essentielles sont :

- ✓ élaborer la liste des antibiotiques admis au sein de l'établissement dans laquelle on distinguera ceux à distribution contrôlée et les modalités de ce contrôle,
- ✓ diffuser régulièrement des informations portant sur les consommations d'antibiotiques, les coûts générés, et les confronter à l'évolution de la résistance et de l'activité médicale,
- ✓ coordonner l'élaboration des référentiels, les valider et en assurer la mise en œuvre,
- ✓ coordonner la formation et l'information de l'ensemble des personnels de l'établissement sur l'antibiothérapie,
- ✓ veiller à la qualité de l'information diffusée localement par l'industrie pharmaceutique, et à sa conformité à la politique de l'antibiothérapie de l'établissement,
- ✓ décider et coordonner la politique d'évaluation des pratiques et de leur impact,
- ✓ assurer le retour d'informations aux prescripteurs,
- ✓ contribuer à la recherche dans le domaine des anti-infectieux.

Un référent en antibiothérapie est recommandé dans chaque service, particulièrement dans ceux où la consommation d'antibiotiques est importante.

Sa mission principale est de promouvoir sur le terrain les actions de bon usage défini par la Commission des antibiotiques, ce qui nécessite une étroite collaboration avec le pharmacien chargé de la dispensation des antibiotiques et le biologiste/microbiologiste de la Commission. Le référent :

- ✓ intervient comme conseil sur le bon usage des antibiotiques pour l'ensemble de l'hôpital,
- ✓ veille à la qualité des traitements antibiotiques prescrits dans les différents services,
- ✓ organise des actions de formation sur le bon usage des antibiotiques pour les personnels médicaux et paramédicaux,
- ✓ s'assure de la diffusion aux services cliniques des recommandations locales et du suivi des consommations d'antibiotiques assuré par la pharmacie,
- ✓ mène des actions d'évaluation (audits de pratiques) et de recherche clinique en collaboration avec les services cliniques, la pharmacie, les services de microbiologie médicale et l'équipe opérationnelle d'hygiène,
- ✓ rend compte de son activité à la CME dans le cadre du rapport annuel de la Commission des antibiotiques.

D'autre part, la circulaire définit les actions à mettre en œuvre en priorité :

- ✓ l'élaboration de référentiels et recommandations, ainsi que la mise à disposition d'informations, en particulier épidémiologiques, en font partie. Les référentiels seront élaborés au sein des établissements et serviront de base aux recommandations. Ils doivent concerner en priorité l'antibioprophylaxie chirurgicale et l'antibiothérapie curative au service des urgences.
- ✓ une liste des antibiotiques disponibles dans chaque établissement de soin, ainsi qu'une liste des antibiotiques à dispensation contrôlée, doivent être établies.
- ✓ des ordonnances spécifiques nominatives pour les antibiotiques à dispensation restreinte doivent être utilisées. Le recours à l'utilisation d'ordonnances nominatives à durée limitée est d'autant plus pertinent qu'il permet un contrôle en temps réel de l'adéquation de la prescription au référentiel local. Leur utilisation est particulièrement justifiée pour la réévaluation de l'antibiothérapie dès la 48 – 72^{ème} heure et au-delà de sept jours. Ces ordonnances doivent préciser : indication, site de l'infection, nom des antibiotiques, posologie, rythme d'administration et durée de traitement.

- ✓ l'informatisation de la prescription est recommandée depuis 1996. Il est souhaitable d'utiliser des systèmes informatisés d'aide à la prescription ayant pour objectif de générer des recommandations ou des alertes présentées au médecin lors de sa prescription, avec l'objectif qu'il les prenne en considération. L'informatisation est indispensable au suivi des prescriptions.

Enfin, les actions de surveillance et d'évaluation minimales à mettre en place associent audits cliniques de la prescription, mesure de la consommation des antibiotiques et de la fréquence de la résistance bactérienne aux antibiotiques.

- **Développer les échanges avec les médecins libéraux :**

La circulaire élargit le problème de l'amélioration de l'usage des antibiotiques à la ville en favorisant le développement des échanges entre ville et hôpital par la mise en place de centres de conseil à titre expérimental. Ces centres facilitent l'accès à un conseil sur le bon usage des antibiotiques pour les médecins libéraux.

La loi N° 2004-806 du 9 août 2004 (6) relative à la politique de santé publique recense un certain nombre d'objectifs de santé publique (cardiologie, rhumatologie, etc.) qui ont été élaborés après consultation d'un groupe d'experts.

L'objectif n°30 de cette loi vise une maîtrise de la progression de la résistance aux antibiotiques, notamment pour le pneumocoque et le staphylocoque doré. Les indicateurs seront produits chaque année. Si besoin, ils pourront être étendus à d'autres bactéries.

Les indicateurs principaux sont :

- Le taux d'incidence des infections à SARM pour 1 000 journées d'hospitalisation, le taux d'attaque pour 100 hospitalisations MCO¹ (indicateurs produits en partenariat entre le RAISIN et l'InVS).
- Le taux d'incidence des infections communautaires graves (méningites, bactériémies) à pneumocoques résistants (indicateur produit par le CNRP² et les ORP³ en partenariat avec l'InVS).

¹ MCO = Médecine, Chirurgie, Gynécologie-Obstétrique

² CNRP = Centre National de Référence du Pneumocoque

3.2.2.3. Utilisation rationalisée des médicaments au sein des établissements de santé : le contrat de bon usage

Le **décret n°2005 – 1023, du 24 août 2005** (54), relatif au bon usage des médicaments et des produits et prestations, est conclu pour une durée de 3 ou 5 ans entre le Directeur de l'Agence Régionale d'Hospitalisation (ARH) et le représentant légal de chaque établissement hospitalier, public ou privé, de chaque région.

Le contrat a pour objet de :

- déterminer les objectifs en vue d'améliorer et de sécuriser, au sein de l'établissement, le circuit du médicament et des produits et prestations mentionnés à l'article L. 165 – 1 du code de la sécurité sociale,
- garantir leur bon usage, préciser les actions à mettre en œuvre pour atteindre ces objectifs,
- organiser le cadre de l'évaluation des engagements souscrits dont le respect est pris en compte chaque année pour fixer le taux de remboursement de la part prise en charge par les régimes obligatoires d'assurance maladie des spécialités pharmaceutiques, et des produits et prestations mentionnés à l'article L. 162 – 22 – 7 du code de la sécurité sociale.

La mise en place d'un tel contrat incite à développer une politique de rationalisation de l'usage des antibiotiques au sein des établissements de santé.

³ ORP = Observatoires Régionaux du Pneumocoque

3.2.2.4. Accord-cadre national portant sur le bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé

Cet accord-cadre national, signé en 2006, a pour but d'améliorer la qualité de prescription des antibiotiques (antibiothérapie prophylactique et curative) en établissement de santé et de préserver leur efficacité (55).

Conformément à l'article D.6113 – 19 du code de la sécurité sociale, l'accord local doit être signé avec le représentant légal de l'établissement concerné et le directeur de l'agence régionale de l'hospitalisation. Le directeur de l'union régionale des caisses d'assurance maladie (URCAM) doit également être signataire de cet accord.

La réduction de l'utilisation inappropriée des antibiotiques permet de diminuer l'exposition de la population aux antibiotiques et constitue un déterminant essentiel de la maîtrise de la résistance bactérienne aux antibiotiques. L'objectif global national d'évolution de la consommation d'antibiotiques (en volume) au sein des établissements est fixé à –10% sur 3 ans. Ce taux participe à l'atteinte de l'objectif de maîtrise de la progression de la résistance aux antibiotiques défini dans la loi n°2004 – 806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (6).

En vue de suivre les efforts réalisés pour favoriser l'atteinte des objectifs, chaque établissement doit mettre en place un certain nombre d'indicateurs :

- protocoles de bon usage des antibiotiques et mise en œuvre de ces derniers,
- calcul du nombre de DDJ (Dose Définie Journalière) par an et pour 1 000 journées d'hospitalisation (cf. 3.3),
- mise en place de tout autre indicateur pertinent dans ce domaine.

Une partie de cet accord s'attache plus particulièrement aux prescriptions, réalisées au sein des établissements de santé (prescriptions de « sortie » et prescriptions lors de consultations externes), honorées dans les officines et donc remboursées par les caisses d'assurance maladie.

Cet organisme mesurera, pour un établissement donné, la différence entre le coût de ces prescriptions à l'année et le coût à l'année précédente, ramenée à une activité comparable en nombre de séjours. Si ce coût diminue d'une année à l'autre, l'assurance maladie s'engage à reverser 50% des dépenses évitées à l'établissement de santé.

L'accord s'attache, de plus, aux dépenses évitées à l'assurance maladie du fait d'un changement de pratiques intra hospitalières qui conduirait à une diminution de consommation des antibiotiques observée au niveau national et à une baisse des tarifs nationaux des Groupes Homogènes de Séjours (GHS).

D'autres dépenses peuvent être évitées à l'assurance maladie du fait d'un changement de pratiques en matière de prescription des antibiotiques.

Ce sont des dépenses liées :

- à l'apparition de résistance bactérienne en ville et à l'hôpital,
- au changement de GHS si une complication, liée à un mésusage des antibiotiques, amène à un changement de classement du malade et donc à un changement de tarif pour son séjour,
- au paiement d'un supplément pour « séjours long » si une complication liée à un mésusage des antibiotiques amène à un dépassement de la borne de durée pour un GHS donné et donc à une augmentation du tarif correspondant à ce séjour.

Cependant, difficilement mesurables, ces dépenses évitées ne peuvent servir de base à un intéressement des établissements.

3.2.2.5. Circulaire n°139 du 23 mars 2006 : un outil de consommation d'antibiotiques

La circulaire DGS/DHOS/DSS/5A/E2 n° 2006-139 du 23 mars 2006 (49) est relative à la diffusion d'un guide pour une méthode de calcul des consommations d'antibiotiques dans les établissements de santé et en ville.

Le système d'information concernant le suivi de l'usage des antibiotiques chez l'homme et chez l'animal est actuellement toujours en cours de construction en France.

En effet, en dehors des informations nationales recueillies par l'AFSSAPS et la CNAMTS, les quelques dispositifs de suivi des consommations d'antibiotiques mis en place aujourd'hui sur le terrain sont parcellaires et ne sont pas coordonnés entre eux, alors que le dispositif concernant les remontées des résistances bactériennes fonctionne déjà. La structuration d'un dispositif en miroir de celui consacré aux résistances, consacré aux consommations d'antibiotiques, est donc une priorité.

Afin de pallier à cette lacune, un groupe de travail du Comité national du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques a élaboré un document intitulé « Guide pour une méthode de calcul des consommations d'antibiotiques dans les établissements de santé et en ville ». Ce guide est destiné à la surveillance des consommations d'antibiotiques quel que soit le lieu de leur prescription : en effet, la lutte contre l'apparition des résistances est à appréhender globalement.

Au plan pratique, plusieurs unités peuvent être utilisées pour quantifier la consommation des antibiotiques :

- les unités monétaires pour une approche économique et comptable,
- les unités pondérales,
- et les unités commerciales.

Les experts qui ont participé à l'élaboration du guide ont choisi d'utiliser la Dose Définie Journalière (DDJ). Cette unité, qui permet de s'affranchir des différences de posologie et de prix, est internationalement reconnue et utilisée, notamment dans le cadre du programme européen de surveillance des anti-infectieux (ESAC).

Le nombre annuel de DDJ, rapporté au nombre de journées d'hospitalisation pour les établissements de santé, et au nombre d'habitants du département pour le milieu communautaire, constituera la base des calculs de l'exposition aux antibiotiques.

Pour faciliter la mise en œuvre du guide, deux outils sont mis à disposition des professionnels :

- Le premier est destiné aux établissements de santé. Il s'agit d'un outil d'accompagnement qui effectue automatiquement les calculs préconisés par le guide. Cet outil propose des onglets selon les grandes familles d'antibiotiques, un onglet pour la consommation globale d'antibiotiques, et il propose également des exploitations par type de service.
- Le second outil est un fichier qui recense les antibiotiques commercialisés en France et présente, pour chacun d'eux, leur DDJ. A partir de ce fichier, les utilisateurs du guide peuvent, s'ils le souhaitent, établir leur propre outil de calcul des consommations d'antibiotiques.

3.2.2.6. Plan antibiotiques 2007 - 2010

La poursuite des actions déjà engagées et la mise en œuvre de celles qui n'ont pas pu l'être, comme celles qui étaient prévues dans le domaine de la formation des professionnels de santé, est primordiale. En conséquence, la mise en place d'un nouveau Plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques a été décidée. Il a pour objectif de restreindre autant que possible l'apparition et la diffusion des résistances bactériennes, incluant notamment une poursuite de la diminution des consommations d'antibiotiques. Cette deuxième phase 2007-2010 permet la poursuite d'actions du plan 2001-2005, et la mise en place de nouvelles réflexions (63).

Les thèmes suivants sont abordés :

- la qualité des pratiques médicales en matière d'antibiothérapie,
- la mise en place d'actions en direction du grand public et des professionnels de la petite enfance,
- les liens entre la politique antibiotiques et le risque infectieux,
- l'utilisation des antibiotiques dans les établissements de santé,
- la mise en place d'un système d'information spécifique au Plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques.

Par ailleurs, une communication spécifique au plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques est envisagée, et les réflexions sur des programmes de recherche en matière d'antibiotiques et de résistances bactériennes sont encouragées.

La mise en œuvre de cette deuxième phase du plan est sous la responsabilité d'un comité de suivi, qui regroupe, entre autres, des représentants des principales directions du Ministère de la santé et des solidarités, les agences concernées par l'encadrement et l'utilisation des antibiotiques, l'assurance maladie, des experts infectiologues, microbiologistes, hygiénistes et épidémiologistes, et des représentants des usagers.

Les axes de la deuxième phase du plan sont déterminés à partir du bilan des actions mises en œuvre jusqu'ici dans le cadre du Plan et par les groupes de travail du Comité.

Ils reprennent les principales orientations du plan 2001-2005, et les complètent à la lumière des travaux effectués dans le cadre du Comité de suivi du Plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques, principalement par les réflexions qui ont eu lieu à l'occasion du comité plénier du 31 mai 2005 et du comité restreint du 8 décembre 2005.

Ils sont déclinés en 22 fiches, qui décrivent le plus précisément possible les chantiers à mettre en place.

Ces axes sont les suivants :

- Axe N°1 : pratiques médicales (fiches 1 à 6).
- Axe N°2 : actions vers le grand public et les professionnels de la petite enfance (fiches 7 à 9).
- Axe N°3 : intégration de la politique antibiotique dans une gestion plus globale du risque infectieux et médicamenteux (fiche 10 à 13).
- Axe N°4 : spécificités de la déclinaison du plan antibiotiques dans les établissements de santé (fiches 14 et 15).
- Axe N°5 : mise en place du système d'information du Plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques (fiches 16 à 19).
- Axe N°6 : communication et valorisation des actions et des résultats obtenus pour préserver l'efficacité des antibiotiques (fiche 20).
- Axe N°7 : recherche (fiches 21 et 22).

A ces sept axes d'orientation s'ajoute un huitième à visée opérationnelle :

- Axe N°8 : le Comité de suivi du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques.
Tous les chantiers qui ont été identifiés dans les axes précédents ne sont pas de la seule compétence du Comité de suivi du Plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques. Mais, dans le cadre de ses travaux, ce comité a vocation à être informé des avancées qui ont lieu dans les différents domaines en relation avec la prévention des résistances bactériennes aux antibiotiques.

Les axes de la deuxième phase du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques visent à répertorier les champs d'actions possibles pour lutter contre le développement des résistances bactériennes, et, à proposer des actions qui s'inscrivent dans cet objectif. Plusieurs de ces actions viennent en complément et en appui des mesures déjà prises pour combattre les résistances bactériennes dans le cadre de la lutte contre les infections nosocomiales.

Parmi les autres actions, il est indispensable de continuer la mise en œuvre de celles qui permettent déjà d'assurer l'information sur les antibiotiques et les résistances bactériennes, que ce soit pour les professionnels de santé, par la mise à disposition d'outils d'aide à la prescription, ou pour le public, par des campagnes de sensibilisation.

Les nouvelles actions désormais engagées, comme la mise en œuvre de formations et d'informations spécifiques à la petite enfance, procèdent de la même ambition.

3.3. Consommation d'antibiotiques en Europe et en France

Afin de réaliser des comparaisons internationales, il a été choisi d'exprimer les résultats en utilisant l'unité « *Defined Daily Dose* » (DDD) ou DDJ en français (Dose Définie Journalière).

Une DDD est définie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour chaque dénomination commune (DC) comme étant une posologie journalière de « référence » pour un adulte de 70 kg dans l'indication principale du médicament dans son utilisation en ville. Les limites de l'interprétation des résultats exprimés en DDD tiennent, par exemple, au fait qu'il s'agit d'une unité théorique qui peut ne pas correspondre à la réalité des pratiques, qu'il n'existe ni DDD spécifique de l'hôpital, ni de DDD adaptée à l'usage des antibiotiques chez les enfants. Elle a cependant l'avantage d'être une unité de référence internationale. Elle peut être assimilée à une extrapolation du nombre de jours de traitement et permet des comparaisons entre les classes d'antibiotiques, les années et les pays (40).

Pour les établissements de santé, le dénominateur à prendre en compte doit être le nombre de journées d'hospitalisation, soit en pratique 1 000 journées d'hospitalisation, pour l'unité de temps considérée, soit une année (61).

La dose quotidienne d'antibiotiques pour 1 000 habitants (DID) est également utilisée (20,34):

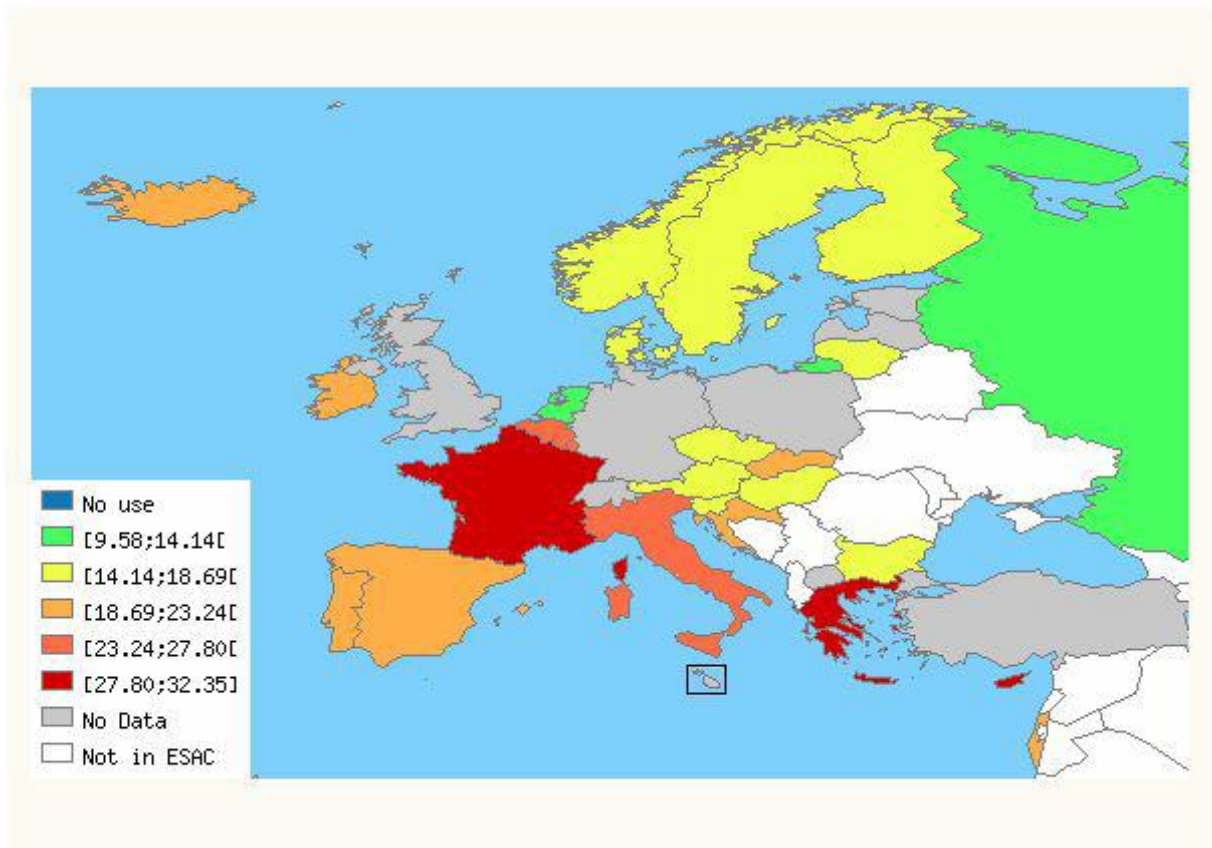
$$\text{DID} = \text{DDD} / 1\,000 \text{ habitants/jour.}$$

3.3.1. En Europe

La Grèce, la France, l'Italie et la Belgique sont les plus grands utilisateurs d'antibiotiques (en rouge ou orange foncé sur la figure 7).

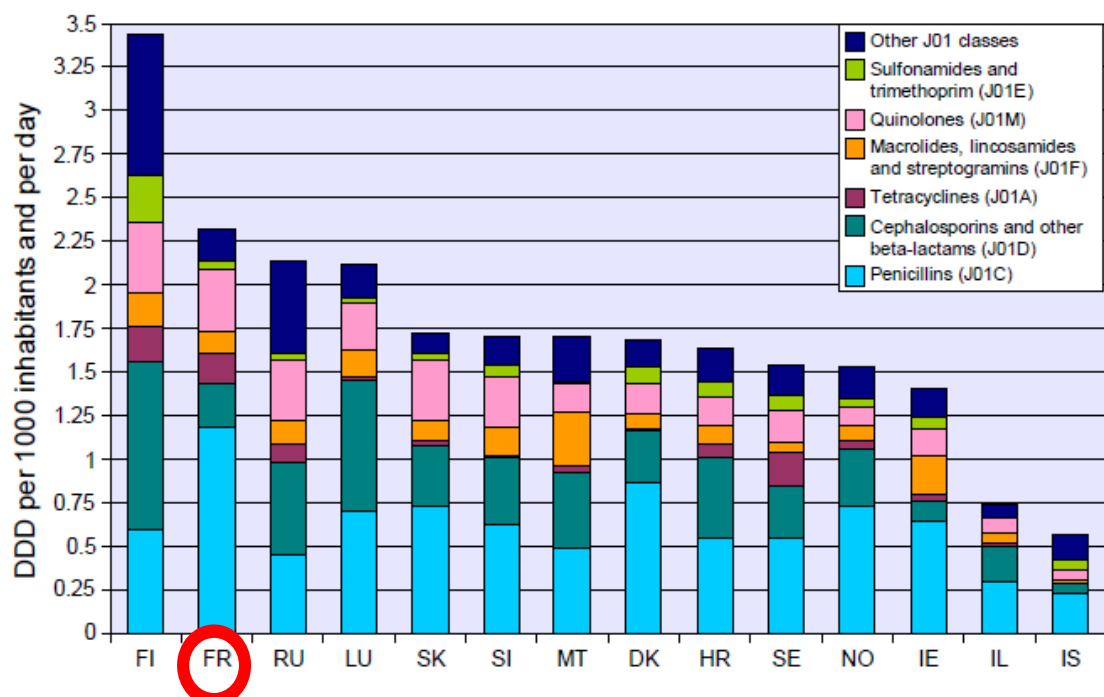
A l'opposé, les Pays-Bas, la Russie et l'Autriche sont les plus faibles utilisateurs (en vert ou jaune sur la figure 7) (30).

Figure 7 : Volume d'antibiotiques utilisés en Europe (30):



Sur les 35 pays participants à l'ESAC, 14 ont été capables de fournir des données sur la consommation d'antibiotiques à l'hôpital en 2006.

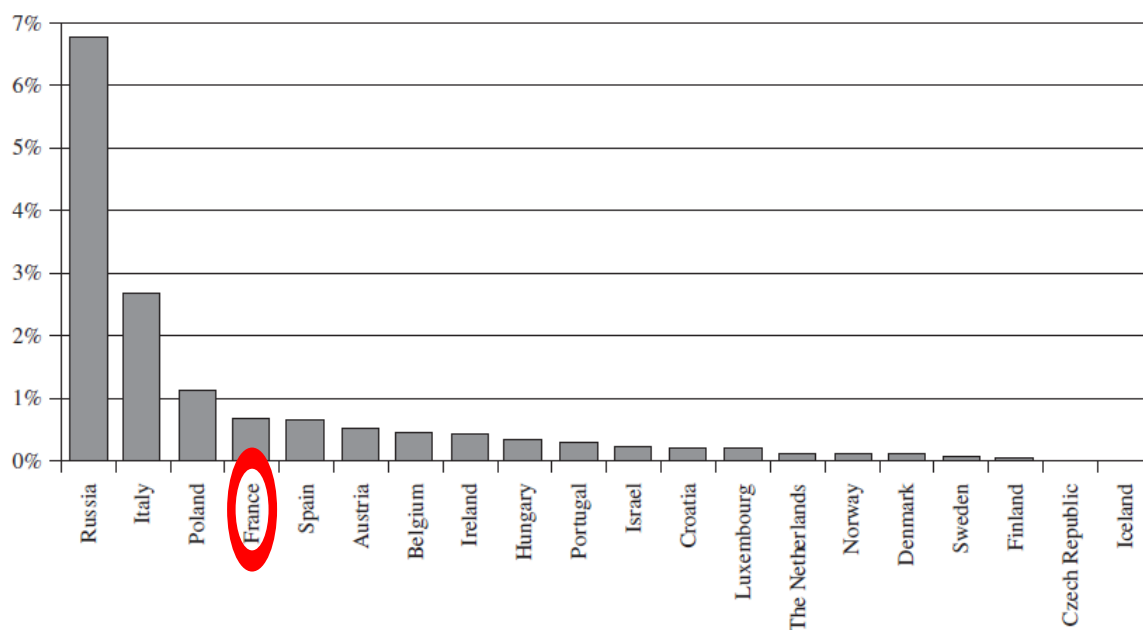
Figure 8 : Consommation d'antibactériens à usage systémique pour les pays participants à l'ESAC en 2006 (32):



La part des pénicillines s'étend de 17% en Finlande à 52% au Danemark et elle représente plus d'un tiers de la consommation totale pour 10 des 14 pays. La part des céphalosporines est élevée au Luxembourg (35%) mais faible en Irlande (8%). En Suède, l'utilisation des tétracyclines est la plus élevée (9%). La part des macrolides s'étend de 3% en Suède à 18% à Malte. La part des quinolones s'étend de 7% en Norvège à 12% en Slovaquie. La consommation de sulfamides est la plus élevée en Finlande (8%) ainsi qu'en Russie (11%). L'utilisation des autres classes est très élevée en Suède (36%) et représente plus de 20% en Russie, Finlande et en Islande (32).

En 2006, 20 pays européens ont fourni des données sur la consommation d'antibiotiques en fonction des voies d'administration. Pour la Pologne et l'Espagne, les données datent de 2005. La consommation totale d'antibiotiques s'étend de 9.58 DID en Russie à 27.91 DID en France. En 2006, 2.04% des traitements antibiotiques sont utilisés par voie parentérale, alors que la proportion moyenne de ceux-ci dans ces 20 pays européens est de 0.75% (de 0,001% en Islande à 6,75% en Russie) (20).

Figure 9 : Proportion d'antibiotiques utilisés par voie parentérale dans 20 pays européens, en 2006 (20):



Les trois groupes d'antibiotiques les plus communs utilisés par voie parentérale sont :

- les céphalosporines, pour 44,58% (de 7,58% en Autriche à 68,98% en Finlande),
- les aminosides, pour 25,27% (de 0% en Hongrie et Islande à 49,26% au Luxembourg),
- et les pénicillines, pour 17,78% (de 2,50% en République Tchèque à 72,81% en Hongrie).

Les quatre groupes d'antibiotiques les plus utilisés représentent plus de la moitié des traitements antibiotiques utilisés par voie parentérale en Europe (40).

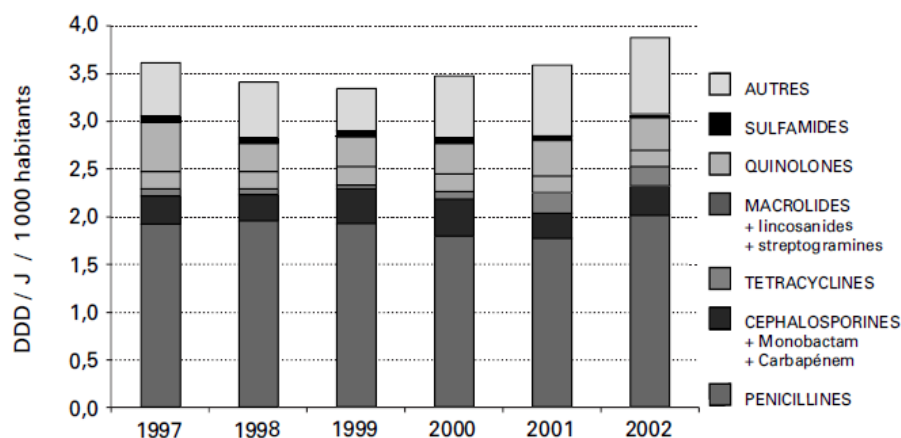
3.3.2. En France

Les actions entreprises depuis plusieurs années (campagnes d'information auprès du public, élaboration et actualisation des recommandations dans le domaine de l'antibiothérapie, accords relatifs au bon usage, etc.) ont abouti à une baisse significative de la consommation. En effet, la consommation d'antibiotiques dans les établissements hospitaliers s'élevait à 2,3 DID en 2006, alors qu'elle était de 2,8 DID en 2000. Il n'en demeure pas moins que ces efforts doivent être poursuivis car la consommation d'antibiotiques en France est toujours l'une des plus élevées d'Europe (31).

En 2006, à l'hôpital, la consommation d'antibiotiques a sensiblement diminué (- 11,1%), et a atteint la valeur la plus basse depuis 10 ans (données valable depuis 1997). Pour les principales classes, la consommation a baissé. Différents facteurs peuvent expliquer cette baisse mais l'un des plus importants est l'accord entre le ministère de la santé, le système d'assurance maladie et les représentants des hôpitaux, dont l'objectif était la réduction de la consommation d'antibiotiques de 10% en 3 ans. Cependant il faut prendre en compte la diminution du nombre de journées d'hospitalisations même si elle représente moins de 1% par an (32).

En 2002, à l'hôpital, les ventes représentaient 3,9 DDD/ 1 000 habitants/J (3,9 DID). Ce chiffre place la France parmi les pays d'Europe où la consommation d'antibiotiques à l'hôpital est la plus importante. Les ventes ont augmenté de 13,9 % de 1997 à 2002 (40).

Figure 10 : Evolution des ventes des antibiotiques à l'hôpital, en France, entre 1997 et 2002 (40):



Près de 85 % des ventes sont représentées, par ordre décroissant, par :

- les pénicillines : 2,01 DID ;
- les nitro-imidazolés : 0,61 DID ;
- les quinolones : 0,34 DID ;
- et les céphalosporines : 0,28 DID (40).

Dans la classe des pénicillines, dont les ventes sont en augmentation (4,7 %) depuis 1997, la part dominante des pénicillines avec inhibiteurs de β -lactamases est elle aussi en augmentation (de 53 % en 1997 à 63 % en 2002).

Les ventes de céphalosporines ont augmenté entre 1997 et 2000 de 31,2 % pour ensuite décroître de 23,1 % de 2000 à 2002. Les céphalosporines de troisième génération représentent environ 50 % des ventes de céphalosporines (à l'exception des années 1999 et 2000). En 1999 et 2000, ce sont les autres céphalosporines, de première et deuxième génération, dont les ventes ont augmenté.

Par ailleurs, les ventes de fluoroquinolones ont progressé de 17,8 % entre 1997 et 2002 avec un pic en 2001.

Enfin, on peut noter que les ventes des nitro-imidazolés ont fortement progressé depuis 1997 (+ 53,8 %), ainsi que celles des aminosides (+ 25,8 %).

Pour se préparer à une surveillance parallèle de la consommation hospitalière d'antibiotiques et de l'évolution des résistances bactériennes, la consommation d'antibiotiques à l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP) a été analysée sur une période de 15 ans (22).

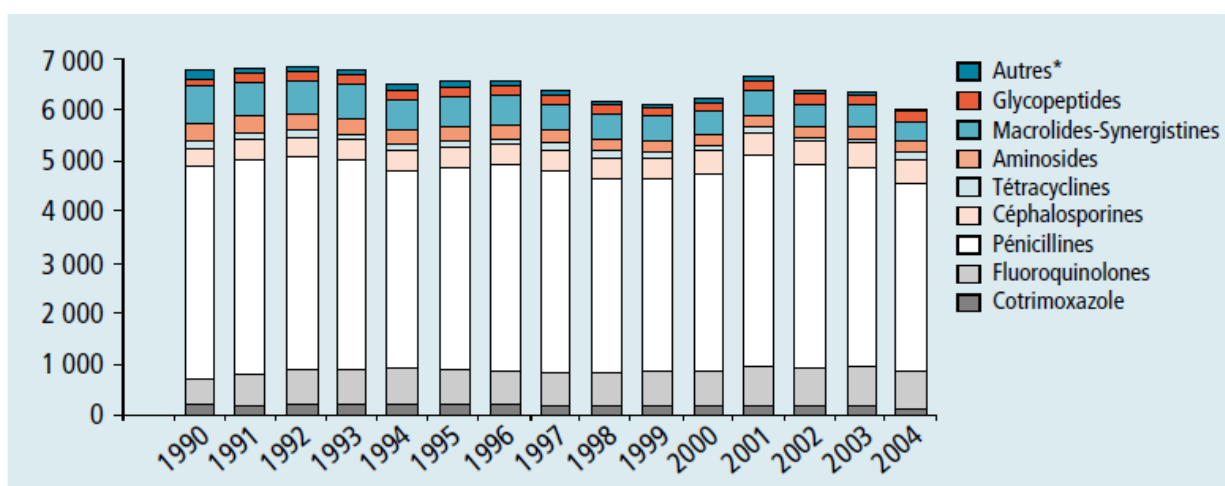
La consommation des hôpitaux de l'AP-HP a été analysée selon les doses définies journalières (DDJ ou DDD).

Les données de facturation des médicaments par l'Agence générale des équipements et des produits de santé (AGEPS) aux 38 hôpitaux de l'AP-HP ont été analysées. L'AGEPS gère, en effet, la totalité des achats de médicaments et autres produits de santé utilisés dans ces hôpitaux.

En 2004, pour 3 331 336 DDJ d'antibiotiques consommées :

- les pénicillines représentaient 61 % de la consommation (30 % pour l'association amoxicilline-acide clavulanique),
- les fluoroquinolones, 12,1 %,
- les céphalosporines, 7,9 %,
- les macrolides et apparentés, 6,9 %,
- et les aminosides, 3,6 %.

Figure 11 : Evolution relative des consommations totales et des principales familles d'antibiotiques, rapportées à 1000 admissions supérieures à 24h, AP-HP, France, 1990-2004 (22):



* Autres : regroupe les nitrofuranes, quinolones urinaires, fucidine, fosfomycine, linezolide, polymyxines, et thiophénicol.

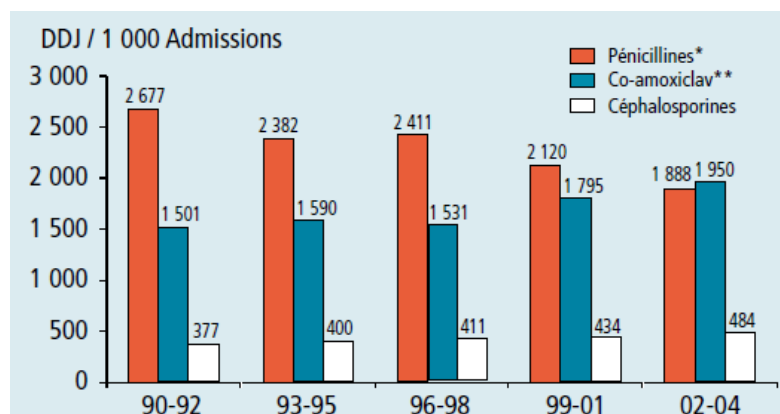
Bien que restant la classe la plus utilisée, la consommation de pénicillines (exceptée l'association amoxicilline-acide clavulanique) a diminué de 34,4 % entre 1990 et 2004 passant de 2 761 à 1 812 DDJ/1 000 admissions alors que cette dernière a augmenté de 29,9 % sur la même période (de 1 501 à 1 950 DDJ/1 000 admissions). La classe des céphalosporines a également progressé entre 1990 et 2004 (+ 33 %), essentiellement pour la troisième génération (figure 12a).

Une augmentation marquée des fluoroquinolones (+ 37 %) est également observée. Une analyse plus fine met en évidence une augmentation des consommations de ciprofloxacine et d'ofloxacine par voie parentérale, bien que les consommations des présentations orales restent majoritaires (72 % des DDJ). Inversement, la classe des macrolides et apparentés a fortement diminué, de 560 à 282 DDJ/1 000 admissions (– 49,6 %) en 15 ans (figure 12b).

La classe des glycopeptides évolue peu depuis 1992, autour de 175 à 185 DDJ/1 000 admissions, dont 66 % de vancomycine. De même, la consommation des tétracyclines est stable, oscillant entre 100 et 130 DDJ/1 000 admissions, avec néanmoins deux pics en 1997-98 et 2001. Elle est due presque exclusivement à la prescription de doxycycline orale. En revanche, la consommation d'aminosides a nettement diminué (41 % : de 365 à 216 DDJ/1 000 admissions) (figure 12c).

Figure 12 : Consommation moyenne (en DDJ/1000 admissions de plus de 24h) par périodes de trois ans des principales familles d'antibiotiques, AP-HP, France, 1990-2004 (22):

Figure 12a :



* Pénicillines (hormis amoxicilline-acide clavulanique) ** Co-amoxiclav (amoxicilline+acide clavulanique)

Figure 12b :

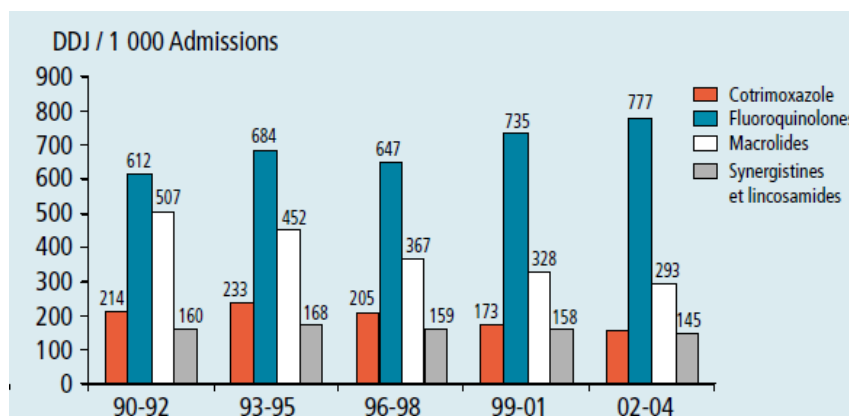
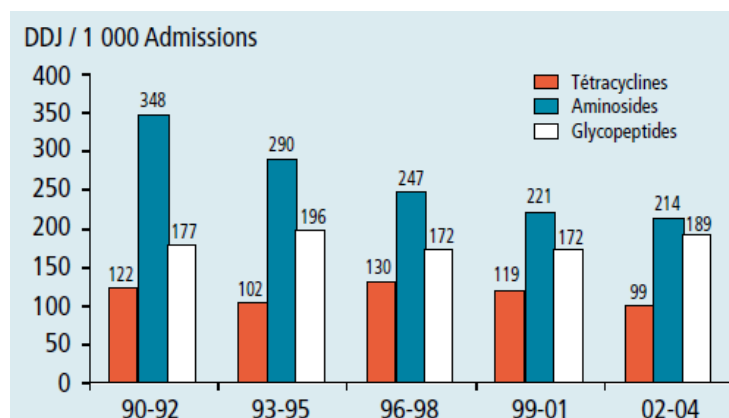


Figure 12c :



4. LES INFECTIONS NOSOCOMIALES

En l'espace d'une vingtaine d'années, la lutte contre les infections nosocomiales a été érigée au rang des priorités de santé publique et constitue une véritable obligation non seulement dans les hôpitaux publics mais aussi dans les établissements privés. Elle représente un élément fondamental de la politique d'amélioration de la sécurité et de la qualité des soins et constitue un indicateur majeur du référentiel pour l'accréditation des hôpitaux. Depuis 1988, la lutte contre les infections nosocomiales s'est considérablement développée et structurée en France et est désormais une composante essentielle de la prise en charge des malades qui mobilise tous les professionnels de santé.

4.1. Définition et circonstances de survenue

4.1.1. Définition

Les infections nosocomiales (IN) sont les infections (bactériennes, parasitaires ou virales) contractées dans un établissement de santé.

Cette définition, issue des « 100 recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales » éditée en 1999 (65), a été actualisée en novembre 2006, par le Comité Technique des Infections nosocomiales et des Infections Liées aux soins, avec la participation de membres de la Commission Nationale des Accidents Médicaux et la consultation d'experts pluridisciplinaires.

L'IN est désormais intégrée dans les infections associées aux soins (IAS).

Une infection est considérée comme une IAS si elle survient au cours ou au décours d'une prise en charge (diagnostique, thérapeutique, palliative, préventive ou éducative) d'un patient, et si elle n'était ni présente, ni en incubation au début de la prise en charge.

Lorsque l'état infectieux au début de la prise en charge n'est pas connu précisément, un délai d'au moins 48 heures ou un délai supérieur à la période d'incubation est couramment accepté pour définir une IAS.

Pour les infections du site opératoire, on considère habituellement comme associées aux soins, les infections survenant dans les 30 jours suivant l'intervention ou, s'il y a mise en place d'un implant, d'une prothèse ou d'un matériel prothétique, dans l'année qui suit l'intervention (12, 56, 57, 59, 62).

4.1.2. Des origines multiples

Ces infections peuvent être directement liées aux soins dispensés au patient (par exemple l'infection sur cathéter) ou simplement survenir lors de l'hospitalisation, indépendamment de tout acte médical (par exemple une épidémie de grippe).

Il existe plusieurs types d'IN relevant de modes de transmission différents :

- les infections d'origine « endogène » : le malade s'infecte avec ses « propres » micro-organismes, à la faveur d'un acte invasif et/ou en raison d'une fragilité particulière.
- les infections d'origine « exogène » : les micro-organismes ont pour origine les autres malades (transmission croisée entre malades ou par les mains ou matériels du personnel), le personnel ou la contamination de l'environnement hospitalier (eau, air, équipements, alimentation...).

Selon les modes de transmission, la prévention repose sur des mesures spécifiques : hygiène des mains pour la transmission manuportée, bionettoyage pour la contamination environnementale, respect des procédures de soins ou antibioprophylaxie pour les infections endogènes (12, 56, 57, 62).

4.1.3. Des facteurs favorisants

Quel que soit son mode de transmission, la survenue d'une IN est favorisée par la situation médicale du patient qui dépend de :

- son âge et sa pathologie : les malades aux âges extrêmes de la vie (prématurés, nouveau-nés, personnes âgées), les patients immunodéprimés (leucopénie, aplasie, cancer, greffes,...), polytraumatisés ou dénutris sont particulièrement réceptifs aux infections nosocomiales ;
- certains traitements tels l'administration d'antibiotiques, qui déséquilibrent la flore bactérienne des patients et sélectionnent les bactéries résistantes ou d'immunosuppresseurs ;
- la réalisation d'actes invasifs nécessaires au traitement du patient, tels le sondage urinaire, la pose d'un cathéter, la ventilation artificielle ou une intervention chirurgicale...

L'état du malade ou la sévérité des pathologies peuvent être évalués avec différents indices : score ASA (en anesthésie) (Annexe n°1), IGS (en réanimation) (Annexe n°2), score McCabe ou de Karnofsky (Annexe n°3) en médecine (12, 56, 57, 62).

4.2. Une fréquence comparable aux pays européens, une tendance à la diminution

La surveillance des IN fait partie des actions que les établissements de santé sont tenus de mettre en place.

Les enquêtes d'incidence consistent à étudier, au fur et à mesure de leur survenue, tous les nouveaux cas d'infections et permettent une mesure précise du risque de contracter une infection pour un patient admis à l'hôpital.

En 2007, 61% des établissements (n=2792) ont déclaré avoir réalisé une enquête d'incidence contre 47% en 2003 (n=2290).

En 2007, 90,2% (n=2076) des établissements de santé réalisant de la surveillance diffusent les résultats de la surveillance épidémiologiques aux services participants (63,7% en 2003, n=2290) (56).

4.2.1. Une surveillance nationale coordonnée par le Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales (RAISIN)

Le Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales (RAISIN), partenariat entre l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) et les Centres de Coordination de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CCLIN), a été créé en mars 2001 afin d'harmoniser au plan national les méthodes de surveillance des IN et coordonner les actions des CCLIN en matière d'alerte et de surveillance.

Les cinq réseaux thématiques nationaux de surveillance de l'incidence des IN (infections du site opératoire, bactéries multi-résistantes, bactériémies nosocomiales, accidents avec exposition au sang des professionnels de santé et infections en réanimation) développés par le RAISIN permettent de disposer de données épidémiologiques de qualité issues d'un nombre important d'établissements, ce qui n'est pas le cas de la plupart des pays européens (56, 62).

Tableau 2 : Nombre d'établissements ou services participants aux réseaux thématiques nationaux de surveillance de l'incidence des infections nosocomiales (56) :

Réseaux thématiques nationaux de surveillance d'incidence	Nombre d'établissements ou services participants
infections du site opératoire	1331 services (2006)
bactéries multi-résistantes	589 établissements (2005)
bactériémies nosocomiales	137 établissements (2003)
infections en réanimation	158 services de réanimation (2006)
accidents avec exposition au sang des professionnels de santé	516 établissements

La surveillance des IN est une activité essentielle car elle permet de produire les informations épidémiologiques indispensables pour (65):

- mesurer le niveau des risques infectieux dans un établissement de soins,
- définir la politique de prévention à mener par le CLIN et l'équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière,
- évaluer l'efficacité de cette politique de prévention : les données issues de la surveillance peuvent constituer un indicateur utilisable pour mesurer l'impact d'un programme de prévention.

Pour être efficace, un programme de surveillance doit permettre de :

- détecter les tendances et les changements dans la fréquence de survenue des cas,
- détecter les épidémies ou tout autre phénomène nouveau ou inhabituel,
- évaluer et améliorer les pratiques des professionnels hospitaliers (équipes médicales et paramédicales),
- stimuler la recherche épidémiologique sur les facteurs de risque ainsi que sur les moyens de contrôle et de prévention.

L'activité de surveillance des IN comporte plusieurs étapes :

- l'identification des patients ayant contracté une IN,
- le recueil des informations épidémiologiques pertinentes (notamment portant sur la répartition des principaux facteurs de risque) sur l'ensemble des patients faisant l'objet de la surveillance : patients infectés et non infectés,
- le calcul et l'analyse des taux d'infection,
- enfin, un retour d'information rapide aux équipes médicales et paramédicales concernées, pour que soient mises en place les mesures de contrôle et de prévention adaptées.

La surveillance des IN est un processus actif. En effet, la collecte de l'information est réalisée de façon systématique sous la responsabilité du personnel ayant reçu une formation appropriée. L'équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière et le personnel des services concernés (correspondants médicaux et infirmiers) sont en charge des activités de surveillance, selon le programme défini par le CLIN. Un praticien formé à l'épidémiologie est plus particulièrement chargé de l'analyse des informations (tendances évolutives, événements nouveaux, phénomènes épidémiques...) et de la mise en place, avec l'équipe opérationnelle d'hygiène et les autres équipes concernées, des investigations complémentaires et des mesures préventives appropriées (65).

Chaque établissement de santé définit sa propre stratégie de surveillance des IN en tenant compte des priorités nationales. C'est le CLIN qui a la charge d'établir cette politique avec la participation de l'ensemble des services concernés. La politique ainsi définie doit obtenir l'adhésion de la Commission Médicale d'Etablissement (CME) et le soutien de la direction de l'établissement.

Le CLIN définit précisément, en liaison avec la structure ou l'équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière, les modalités de cette surveillance :

- services et patients concernés,
- types d'infections sous surveillance et informations collectées,
- modalités de collecte d'information (incidence, prévalence, personnels impliqués dans le recueil),
- règles pour la circulation de l'information et le respect de la confidentialité (déclaration à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés pour le traitement d'informations nominatives).

Il est indispensable que la surveillance s'appuie sur une méthodologie validée (définitions standardisées, méthode de recueil validée...) (65).

4.2.2. Les enquêtes nationales de prévalence : des résultats comparables aux autres pays européens

Trois enquêtes nationales de prévalence (ENP) des IN ont été réalisées en 1996, 2001 et 2006.

L'enquête nationale de prévalence 2006 (45) a documenté les caractéristiques de 358 353 patients dans 2 337 établissements. Avec une couverture globale représentant 95% des lits d'hospitalisation en France, elle est proche de l'exhaustivité et constitue la plus importante enquête de ce type jamais réalisée.

Cette forte participation autorise une description précise des caractéristiques, un jour donné, des patients hospitalisés, des dispositifs invasifs auxquels ils sont exposés, et de leur éventuelles IN.

Elle constitue une référence utile pour identifier les infections les plus fréquentes et les groupes de patients les plus exposés au risque nosocomial, et prioriser les mesures de prévention tant au niveau local que national.

Il s'agit d'une enquête qui inclue tous les services d'hospitalisation complète et tous les patients hospitalisés depuis au moins 24 heures.

Pour chaque patient sont recueillis les caractéristiques de l'établissement (type, statut et taille), la spécialité du service d'accueil, les caractéristiques du patient (âge, sexe, indice de Mac Cabe, statut immunitaire, ...), les informations sur son hospitalisation et les facteurs de risques liés à sa prise en charge (intervention chirurgicale dans les 30 derniers jours, présence de dispositifs invasifs, ...).

Pour chaque IN sont documentés la localisation infectieuse, l'origine (acquise dans l'établissement ou importée d'un autre établissement), la date du diagnostic, le(s) micro-organisme(s) identifié(s) et certaines caractéristiques de résistance aux antibiotiques ; trois IN au maximum peuvent être décrites pour chaque patient.

Le taux de prévalence des patients infectés (PPI) et la prévalence des IN (PIN) sont calculés pour 100 patients.

Le risque d'IN associé aux caractéristiques des patients et à leur exposition aux dispositifs invasifs est exprimé par des ratios de prévalence des patients infectés (PPI).

L'enquête étant quasiment exhaustive, aucun intervalle de confiance n'a été calculé (84).

Tableau 3 : Caractéristiques des patients, prévalence des patients infectés et des infections nosocomiales (IN), par catégorie des établissements de santé (84):

Catégorie d'ES	Patients		Âge ≥ 65 ans	Mac Cabe 1 ou 2*	Immuno- dépression	Intervention chirurgicale**	Au moins un dispositif invasif	Cathéter vasculaire	Sonde urinaire***	Intubation Trachéotomie	PPI	P IN	P IN acquises	P IN importées
	N	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
CHR/CHU	65 780	18,4	51,8	34,6	13,5	22,9	37,6	34,5	13,3	3,3	6,73	7,44	6,49	0,94
CH/CHG	132 142	36,9	64,2	36,5	9,7	14,7	28,0	25,4	9,0	1,5	5,09	5,50	4,66	0,84
- dont <300 lits	35 967	10,0	70,6	36,2	8,9	13,2	24,0	21,2	7,7	1,1	5,43	5,77	4,49	1,26
- dont ≥300 lits	96 175	26,8	61,8	36,6	10,1	15,2	29,5	26,9	9,5	1,7	4,96	5,40	4,72	0,68
CHS/Psy	35 231	9,8	19,5	5,1	1,4	0,9	2,1	1,7	0,5	0,1	1,84	1,90	1,66	0,23
Hôpital Local	17 782	5,0	90,7	38,9	8,2	6,4	12,1	8,7	4,6	0,7	5,81	6,12	4,65	1,47
Clinique MCO	55 983	15,6	50,0	21,1	8,1	51,7	43,3	40,2	17,5	2,5	3,63	4,03	3,26	0,76
- dont <100 lits	14 131	3,9	49,8	18,0	6,9	56,5	47,0	43,6	16,9	4,0	3,10	3,41	2,63	0,77
- dont ≥100 lits	41 852	11,7	50,0	22,1	8,5	50,0	42,1	39,1	17,7	1,9	3,81	4,24	3,47	0,76
Hôp. des Armées	1 500	0,4	47,2	34,8	17,1	30,9	42,3	39,3	13,1	4,3	5,87	6,53	5,80	0,73
SSR/SLD	40 956	11,4	61,4	23,7	8,8	23,1	8,0	5,0	3,3	1,2	5,90	6,15	3,41	2,74
CLCC	2 179	0,6	37,4	72,2	64,2	38,7	74,7	71,8	17,7	5,6	9,34	11,00	9,83	1,17
Autre type	6 800	1,9	46,9	22,0	6,4	11,9	15,3	12,3	5,0	1,5	3,66	3,88	2,82	1,06
Total	358 353	100,0	55,7	29,2	9,5	21,3	26,6	24,0	9,4	1,8	4,97	5,38	4,34	1,04

* : Affection létale dans les 5 ans (Mac Cabe 1) ou dans l'année (Mac Cabe 2).

** : Intervention chirurgicale dans les 30 jours précédant l'enquête.

*** : Sonde urinaire le jour ou dans les 7 jours précédant l'enquête.

Le jour de l'enquête 2006, 17 280 patients sont infectés soit une prévalence de patients infectés de 4,97% ; 19 296 IN sont recensées chez ces patients soit une prévalence des IN de 5,38%.

La comparaison de la prévalence entre 2001 et 2006, au sein des établissements ayant participé aux 2 enquêtes, et sur la base des mêmes définitions pour les 2 enquêtes, montre que la prévalence des patients infectés a diminuée de 8%.

En tenant compte d'éventuelles modifications des caractéristiques des établissements de santé, des services et des patients inclus (analyse multi-variée), cette diminution est estimée à 12%.

La prévalence en France en 2006 est dans les limites basses des résultats européens où elle varie entre 4,9% à 8,5% (7,2% en Suisse en 2004, 9% en Finlande en 2005) (45).

Tableau 4 : Prévalence des patients infectés, par catégories d'établissement de santé (ES) et année d'enquête (45):

Catégorie d'ES	Infectés				
	2001*		2006		Evolution (%)
	N	%	N	%	
CHR/CHU	3 857	6,54	3 814	5,91	-9,5
CH/CHG	6 259	4,75	5 580	4,32	-9,0
- dont <300 lits	1 485	4,70	1 406	4,20	-10,6
- dont ≥300 lits	4 774	4,77	4 174	4,37	-8,4
CHS/Psy	523	1,99	572	1,62	-18,2
Hôpital local	477	5,28	772	4,52	-14,5
Clinique MCO	1 049	2,78	1 639	2,93	+5,4
- dont <100 lits	276	2,50	332	2,37	-5,3
- dont ≥100 lits	773	2,90	1 307	3,12	+7,7
Hôpital des Armées	80	4,56	77	4,90	+7,5
SSR/SLD	1 163	4,19	1 560	3,38	-19,2
CLCC	187	8,67	187	8,12	-6,4
Autre	13	2,15	184	2,71	
Total	13 608	4,60	14 385	4,01	-12,7

Analyse restreinte aux infections nosocomiales acquises.

* : patients entrés le jour de l'enquête et bactériuries asymptomatiques exclus.

On note en particulier une diminution très importante (40%) de la prévalence des patients infectés par *Staphylococcus aureus* (SARM).

4.2.3. La place de la France par rapport aux autres pays

Depuis octobre 1994, les coordonnateurs des réseaux de surveillance de plusieurs pays de l'UE, dont la France, ont créé, avec le soutien de la Direction générale V de la Commission Européenne, le projet « Hospital in Europe Link for Infection Control through Surveillance » (HELICS) (42).

L'objectif d'HELICS est basé sur la mise en place d'une base de données européennes en matière d'infections nosocomiales et ce, en harmonisant et mettant en commun les données des réseaux de surveillance partenaires.

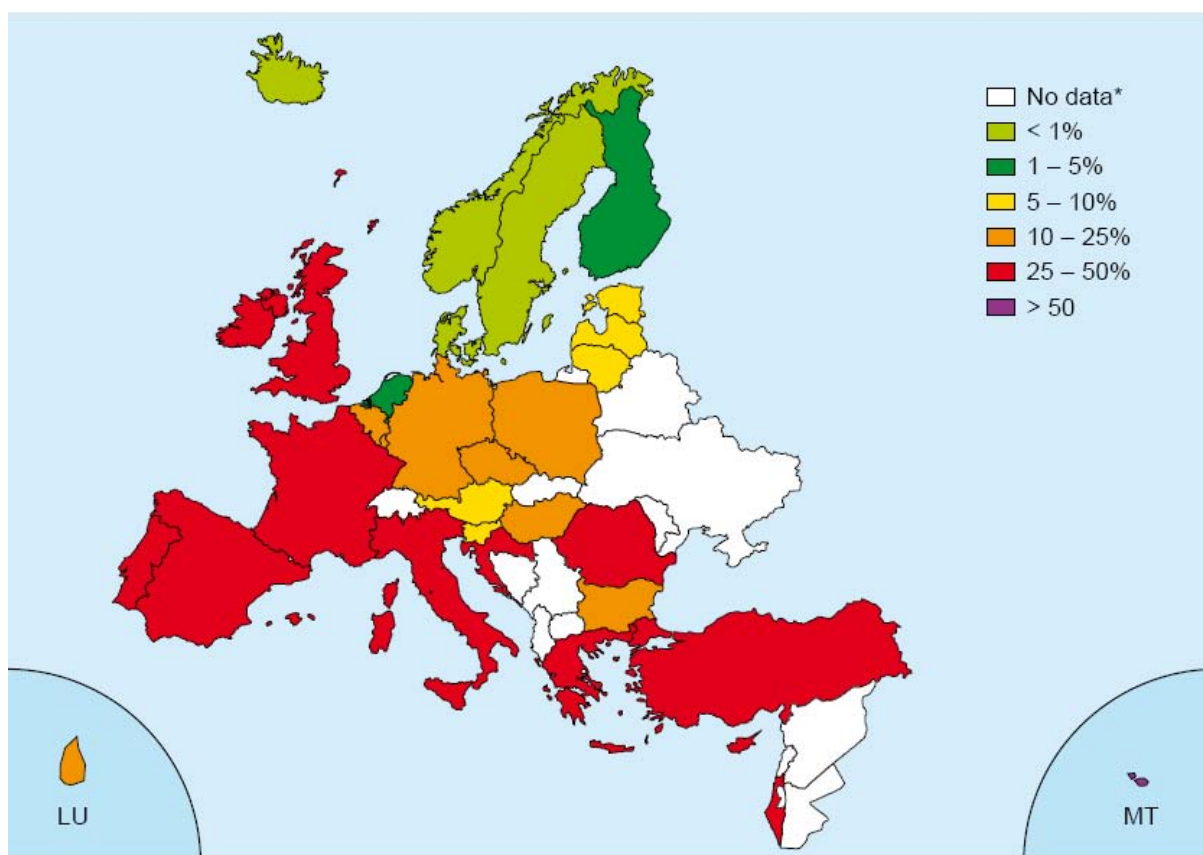
Le rapport HELICS de mars 2006 sur les infections du site opératoire pour les données 2004 montre que les chiffres de la France sont très compétitifs par rapport à ceux obtenus dans d'autres pays européens.

La France y participe pour 278 établissements sur 628 du pool de 11 pays (Belgique, Finlande, Allemagne, Grèce, Hongrie, Lituanie, Pays-Bas, Pologne, Espagne et Grande Bretagne).

Ainsi, comparée à ces autres pays, la France présente les taux d'incidence des infections du site opératoire parmi les plus faibles, notamment pour les cholécystectomies (1,0%) et les poses de prothèses de hanche (2,1%), tandis qu'elle se situe dans la moyenne pour les césariennes (2,6%) (42).

Concernant les staphylocoques dorés résistants à la méticilline (SARM), le réseau européen EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) montre, dans son rapport annuel de 2007, qu'en France, Turquie et Slovénie, la proportion de SARM est toujours en baisse ; et que pour la première fois en 2007, la proportion de SARM en Autriche, Bulgarie et Italie est également en baisse. La France est passée de 33% en 2001 à 25% en 2007 (30).

Figure 13 : *Staphylococcus aureus*: proportion de SARM en 2007 (30):



4.3. Organisation de la lutte contre les infections nosocomiales

4.3.1. Depuis 1988, une priorité continue et volontariste du ministère de la santé

Le dispositif de lutte contre les infections nosocomiales s'est mis en place à partir de 1988 avec la création des comités de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN), obligatoires dans tous les établissements publics et privés participant au service public hospitalier.

La loi du 1^{er} juillet 1998, relative à la sécurité sanitaire, puis le décret du 6 décembre 1999, ont étendu ce dispositif aux cliniques privées.

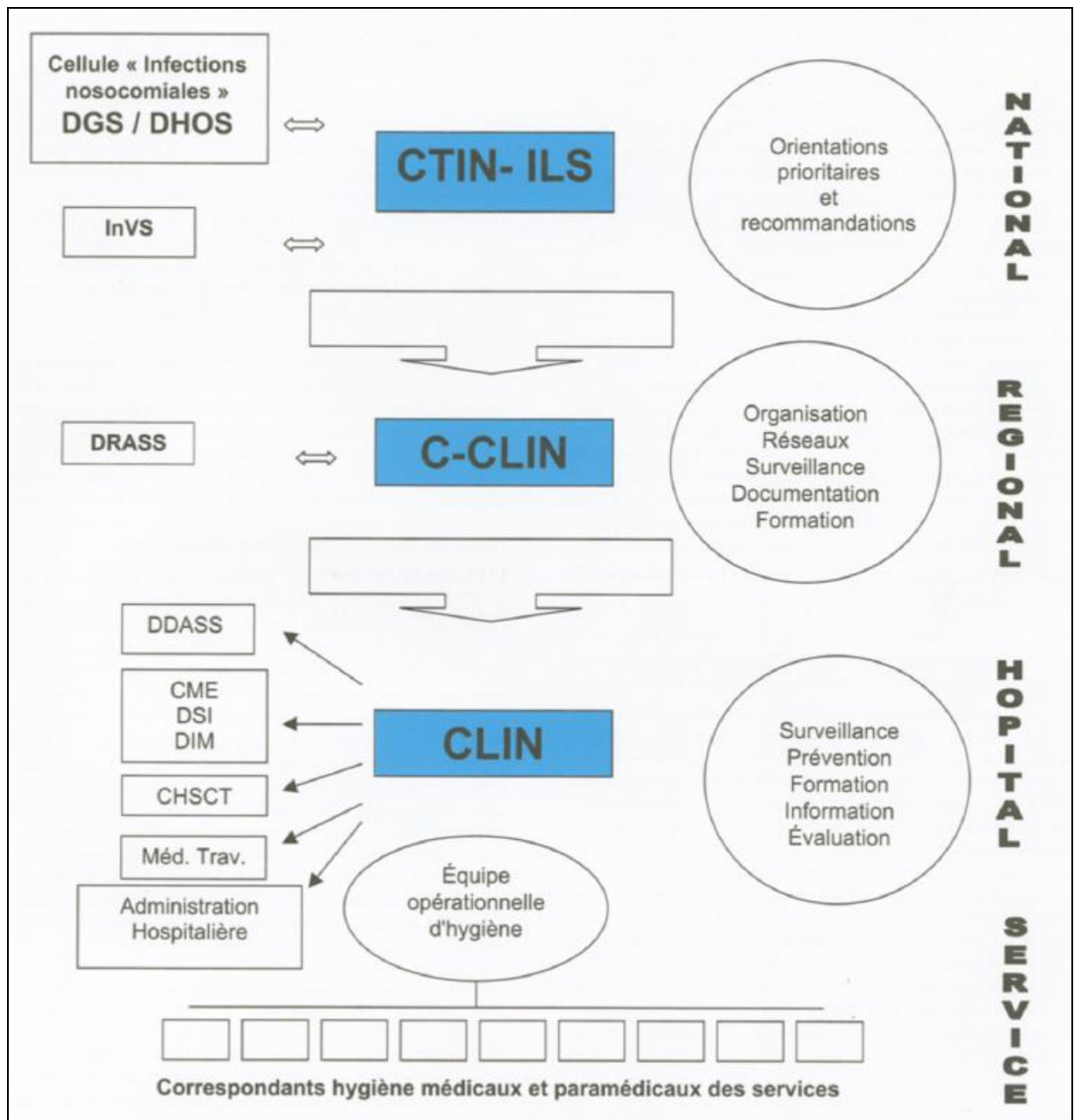
Pour soutenir l'action de ces instances hospitalières, des structures interrégionales, et nationales de coordination, de conseil et d'expertise ont été créées à partir de 1992 et adaptées en 2004 au niveau régional pour tenir compte de l'évolution du dispositif de lutte contre les infections (12, 56).

En 1995, un premier plan coordonné d'actions de lutte contre les infections nosocomiales était lancé par le ministère de la santé. Ses objectifs étaient de réduire significativement le nombre d'infections nosocomiales et la fréquence des bactéries multi-résistantes aux antibiotiques. Les avancées majeures qui en résultent constituent aujourd'hui le socle de la politique nationale (56, 57):

- un dispositif spécifiquement dédié à la lutte contre les infections nosocomiales, structuré à tous les échelons : CLIN ou sous-commission de la CME en charge des mêmes attributions et équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière (EOHH) dans l'établissement de santé, antennes de lutte contre les infections nosocomiales au niveau régional, centres de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales (C.CLIN) dans l'inter-région, comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins (CTINILS) complété par le maillage territorial des services déconcentrés de l'Etat (référénts régionaux dans les DRASS, médecins inspecteurs assurant la gestion des signalements dans les DDASS) ;
- un corpus de recommandations nationales de référence, garantes d'une culture commune de bonnes pratiques ;
- une place à part entière de l'hygiène hospitalière dans la formation initiale et continue des professionnels de santé ;
- un réseau national de surveillance épidémiologique coordonné par le Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (RAISIN) et performant, tant au plan de la qualité méthodologique, que du nombre d'établissements et de services participants ;
- un dispositif de signalement et de gestion des événements sentinelles et phénomènes émergents sans équivalent à l'étranger.

Figure 14 : Organisation de la lutte contre les infections nosocomiales en France

(12):



En 2003, afin de prendre en compte les actions développées depuis 1995 et les évolutions du système de santé publique français, un groupe de travail réunissant des représentants du CTINILS, de l'InVS, de la société française d'hygiène hospitalière (SFHH) et du ministère chargé de la santé s'est attaché à élaborer un nouveau programme pluriannuel.

Les enjeux de ce programme 2005-2008 sont dus en partie aux importants acquis résultant des actions des professionnels de santé, mais aussi à l'exigence croissante de qualité, de sécurité et de communication émanant légitimement des usagers, relayés par les associations et les médias. Un important travail consistait à hiérarchiser les priorités, afin d'accroître à la fois l'efficacité du dispositif et la transparence des actions. Ces priorités étaient principalement soutenues par les problématiques de l'évitabilité des infections, la diminution de la non-qualité et la transparence vis-à-vis des patients (69).

4.3.2. Au niveau des établissements

Chaque établissement de santé doit disposer d'un Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN) et doit élaborer un programme d'actions.

En 2007, 98,8% des établissements déclarent un CLIN (n=2792) et 96% des établissements de santé ont élaboré un programme d'actions.

Le CLIN est chargé de coordonner la surveillance, la prévention et la formation continue en matière de lutte contre les infections nosocomiales. Il est composé de médecins, pharmaciens, infirmières, directeurs d'établissement et autres professionnels de l'établissement et se réunit au moins trois fois par an (en 2007, 89% des établissements déclarent au moins trois réunions par an (n=2792), contre 64,7% en 2003 (n=2290). Des représentants des patients participent à certaines séances du CLIN (57).

Ce comité est associé à une équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière (EOHH) chargée de la mise en œuvre du programme de lutte contre les infections nosocomiales. Elle est composée d'un médecin ou pharmacien hygiéniste, d'une infirmière hygiéniste, et parfois de techniciens biohygiénistes, secrétaires, ou autre type de personnel, en fonction de la taille et de l'activité de l'établissement de santé.

En 2007, 93,1% des établissements de santé déclarent disposer d'une EOHH (69% en 2004). Ces 2 599 EOHH sont composées de 2 956 équivalents temps plein (ETP) dont 722 ETP de médecins et pharmaciens et 1 561 ETP d'infirmiers (56).

De nouvelles mesures financières ont été accordées pour les EOHH en 2007 et 2008 afin de financer des postes de médecins ou pharmaciens et des postes d'infirmiers.

Le coût total sur 2007 et 2008 s'élève à 18 650 M€ et est réparti sur l'ensemble des tarifs (57).

4.3.3. Au niveau interrégional et régional

Il existe cinq centres de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales (C.CLIN). Ils apportent un appui technique aux établissements de santé, sur un secteur géographique regroupant plusieurs régions (Est, Ouest, Paris-Nord, Sud-Est, Sud-Ouest).

Ils sont chargés d'aider les établissements de santé à mettre en place la politique définie au niveau national et d'animer la coopération inter-hospitalière (réseau de surveillance et d'audit, de formation, documentation, études, ...).

Ils ont notamment un rôle très important d'appui technique et méthodologique pour les établissements ayant besoin d'aide pour le signalement obligatoire de certaines infections nosocomiales aux autorités sanitaires (62).

Des antennes régionales de lutte contre les infections nosocomiales ont été constituées afin de développer une plus grande proximité entre les structures interrégionales d'expertise et de coordination et les établissements de santé.

Le renforcement des antennes régionales de lutte contre les infections nosocomiales a été aidé par un financement de mission d'intérêt général et d'aide à la contractualisation à hauteur de 1 685 M€ entre 2007 et 2008 (56).

4.3.4. Au niveau national

Un groupe de pilotage a été constitué au cours de l'année 2004 pour soutenir la mise en œuvre du programme national de lutte contre les infections nosocomiales 2005/2008.

Les missions de ce groupe de pilotage sont notamment de faire des propositions pour mettre en œuvre et renforcer les actions prévues dans le programme national, d'assurer le suivi des actions et de faire des propositions sur les méthodes d'évaluation du programme national. Il comprend des représentants du C.CLIN, de l'InVS, des établissements de santé publics et privés, des associations d'usagers du système de santé, et des directeurs d'agence régionale de l'hospitalisation ainsi que le président du CTINILS. Il est coordonné par le Pr Christian BRUN-BUISSON (56, 62).

Le programme national, présenté par le ministre de la santé le 18 novembre 2004, a été publié dans la circulaire n°599 du 13 décembre 2004 (69).

Le programme national 2005-2008 repose sur cinq orientations :

- 1 – Adapter les structures et faire évoluer le dispositif de lutte contre les IN;
- 2 – Améliorer l'organisation des soins et les pratiques des professionnels ;
- 3 – Optimiser le recueil et l'utilisation des données de surveillance et du signalement des IN;
- 4 – Mieux informer les patients et communiquer sur le risque infectieux lié aux soins;
- 5 – Promouvoir la recherche sur les mécanismes, l'impact, la prévention et la perception des IN.

Une première évaluation des objectifs fixés dans le programme 2005-2008 montre qu'ils sont déjà globalement atteints (57):

- Entre 2005 et 2008, 100% des établissements de santé ont fait progresser le score ICALIN⁴ (Annexe n°4) et il n'y a plus d'établissement de santé dans la dernière classe de résultat E en 2008. En 2007, il restait 32 établissements de santé en classe E (79 en 2005). 86,6% des établissements de santé sont en classe A ou B (63,6% en 2005).
- Entre 2005 et 2008, 75% des établissements de santé ont doublé leur consommation annuelle en volume de solutions hydro-alcooliques (utilisé pour l'hygiène des mains). En 2007, 52,9% des établissements ont doublé leur consommation entre 2005 et 2007 et 69,7% ont progressé d'au moins une classe d'ICSHA⁵ (Annexe n°5).
- 75% au moins des établissements de santé réalisent des audits de bonnes pratiques. En 2007, 81,3% des établissements en ont réalisés (64,5% en 2005).
- 100% des établissements de santé ayant une activité chirurgicale ont organisé une surveillance des infections du site opératoire (ISO). En 2007, 902 des 1 067 établissements (84,5%) ayant une activité chirurgicale ou obstétricale ont effectué cette surveillance (60,3% en 2005).
- 100% des établissements de santé présentent dans le livret d'accueil leur programme de lutte contre les IN et affichent leur tableau de bord. En 2007, 92,8% des établissements de santé ont fait cette présentation de leur livret d'accueil (83,5% en 2005) et 99,5% des établissements de santé affichent leur tableau de bord.

⁴ ICALIN : Indice composite des Activités de Lutte Contre les Infections Nosocomiales

⁵ ICSHA : Indicateur de Consommation des Solutions et gels Hydro-Alcoolique

- 100% des établissements de santé ont organisé le signalement (procédure de signalement affichée, professionnel chargé du signalement nommé selon le r 711-1-14 du Code de la Santé Publique). En 2007, 2 628 (94%) établissements ont désigné un responsable du signalement.
- 100% des établissements de santé ont une commission des anti-infectieux et 100% des hôpitaux ont des protocoles de bon usage des antibiotiques et disposent d'un suivi de la consommation des antibiotiques (5^{ème} indicateur figurant dans le tableau de bord). En 2007, 83,8% des établissements de santé disposent de cette commission et 66% ont défini un protocole d'antibiothérapie de première intention. 96,2% des établissements ayant une activité chirurgicale et/ou obstétricale déclarent avoir élaboré des protocoles d'antibioprophylaxie chirurgicale. En 2007, 82,7% surveille la consommation des antibiotiques.

Un sous groupe de travail issu du groupe de pilotage du programme national de lutte contre les infections nosocomiales 2005-2008 a lancé en mai 2008 des travaux pour l'élaboration du nouveau programme 2009-2012 (60).

Dans la continuité du programme 2005-2008, le projet de « programme national de prévention des IAS dans les établissements de santé », s'articule autour de six grandes orientations :

- 1- Promouvoir une culture partagée de qualité et sécurité des soins ;
- 2- Optimiser le recueil et l'utilisation des données de surveillance ;
- 3- Anticiper et détecter l'émergence d'agents pathogènes à potentiel épidémique ;
- 4- Maintenir le patient au centre du dispositif ;
- 5- Améliorer l'organisation du dispositif de prévention des infections associées aux soins ;
- 6- Promouvoir la recherche sur les infections associées aux soins.

Pour mener à bien ces six orientations, un ensemble coordonné d'actions sont à mener par les différents acteurs au niveau local, régional, interrégional et national.

Les objectifs à atteindre en 2012 pour les établissements de santé sont (57):

- L'incidence des bactériémies associées aux cathéters veineux centraux (CVC) en réanimation doit être inférieure à 1/1 000 jours d'exposition aux CVC ;
- L'incidence des infections du site opératoire pour 100 actes, pour les patients à faible risque, en chirurgie programmée, doit diminuer de 30%. Les interventions ciblées sont : hernie de paroi, cholécystectomie, chirurgie orthopédique prothétique, césarienne, chirurgie du sein et des veines périphériques, et pontage coronaire ;
- L'incidence, pour 100 admissions, des accidents exposant au sang pour les personnels dans les établissements de santé doit être réduit de 20% ;
- L'incidence des SARM pour 1 000 journées d'hospitalisations doit décroître de 20% et la proportion des souches d'entérocoques faecium résistants aux glycopeptides rester inférieure à 2% sur le territoire national.

Ces données sont déjà suivies à l'échelon national par les réseaux de surveillance du RAISIN.

4.4. Maîtriser la diffusion des bactéries résistantes aux antibiotiques dans les établissements de santé

Les bactéries sont dites résistantes ou multi-résistantes aux antibiotiques (BMR) lorsque, du fait de l'accumulation de résistance naturelle ou acquises, elles ne sont plus sensibles qu'à un petit nombre d'antibiotiques habituellement actifs en thérapeutique (44, 67).

Certaines résistantes sont particulièrement importantes à prendre en compte car elles concernent des espèces bactériennes qui sont à la fois commensales, et sont donc susceptibles de disséminer dans la population générale, et à fort potentiel pathogène. C'est le cas des *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) et des entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (EBLSE).

La lutte contre les BMR a deux grands objectifs (56):

- Prévenir la diffusion des BMR par transmission croisée de patients à patients ;
- Réduire l'émergence de BMR liée à l'utilisation trop large des antibiotiques.

4.4.1. Une situation qui reste problématique en France et à l'étranger

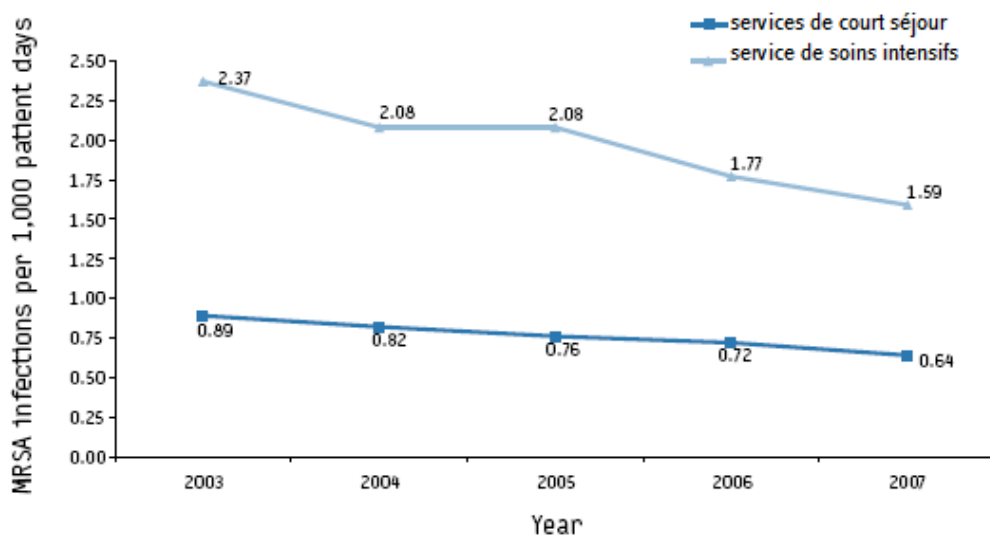
Le réseau national BMR-RAISIN de surveillance des bactéries multi résistantes aux antibiotiques est en place depuis l'année 2002. La couverture en termes de nombre d'établissements a augmenté de 41% entre 2002 et 2006 (478 contre 675) (44).

La densité d'incidence globale pour 1000 journées d'hospitalisation est restée stable de 2002 à 2004 puis a diminué en 2005 de 8%. Elle a diminué de 11% en réanimation, ce qui traduit certainement les efforts fait dans cette discipline.

Selon les données du réseau BMR-RAISIN, l'incidence des SARM dans les services de court séjour des établissements de santé français a baissé de 28% entre 2003 et 2007, passant de 0,89 à 0,64 cas SARM pour 1 000 journées d'hospitalisation.

Cette tendance est encore plus marquée dans les services de soins intensifs où l'incidence a baissé de 33%, passant de 2,37 à 1,59 cas de SARM pour 1 000 journées d'hospitalisations (7).

Figure 15 : Incidence des SARM dans les établissements de santé français, par service, de 2003 à 2007 (7):



D'après les données du réseau « European Antimicrobial Resistance Surveillance System » (EARSS), la France se situe parmi les pays européens ayant les plus fortes proportions de SARM au sein de l'espèce staphylocoque doré (supérieure à 25%) alors que quelques pays d'Europe du Nord (Norvège, Suède, Pays-Bas, Danemark, Finlande, Islande) maintiennent des proportions inférieures à 5%. (cf. figure 13)

La France fait cependant partie des rares pays (avec la Slovénie depuis 2006, la Lituanie, la Bulgarie, et la Turquie depuis 2007) pour lesquels la situation s'améliore, la proportion de SARM étant passée de 33% en 2001 à 26% en 2006 grâce à un programme national lancé en 1999 (29).

4.4.2. Les actions menées dans les établissements de santé

Les bilans annuels des activités de lutte contre les infections nosocomiales des établissements de santé permettent de suivre la mise en place des actions de prévention contre la diffusion des BMR et sur la politique de bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé.

Entre 2003 et 2007, le nombre d'établissements de santé déclarant disposer d'un programme de maîtrise de la diffusion des BMR a augmenté de 1631 (71,2%) à 2438 (81,6%). Parmi les établissements de santé ayant une activité de réanimation, le nombre de ceux qui disposent d'un programme de maîtrise de la diffusion des BMR est très élevé : 90,6% en 2003 et 98,8% en 2007.

Les protocoles d'hygiène des mains sont bien implantés car 99% d'entre eux ont un protocole en place en 2007 (56).

En 2007, les mesures préconisées par la circulaire Dhos/E2 n°272 du 2 mai 2002 (66) relative au bon usage des antibiotiques sont évaluées pour la deuxième année.

L'organisation et les moyens préconisés ont été pris en compte par de nombreux établissements et des progrès sont déjà effectués :

- la commission des antibiotiques existe dans 84% des établissements (contre 73% en 2006) et un référent est désigné dans 70,8% des établissements (contre 54,4% en 2006). Le pourcentage augmente avec la taille des établissements ;
- Le nombre d'établissements de santé déclarant avoir mis des protocoles en place sur l'antibiothérapie de première intention dans les principales infections augmente, mais reste encore insuffisant (66% des établissements de santé en 2007, 55,4% en 2006, 48% en 2005, 41,9% en 2004, 35,9% en 2003). 59% des établissements (56% en 2006) déclarent avoir établi une liste des antibiotiques à dispensation contrôlée ;
- La surveillance de la consommation des antibiotiques est en place dans 83% des établissements (62% en 2006).

4.4.3. Des efforts à maintenir

La survenue d'épidémies, telles que celles à *Acinetobacter baumannii* producteurs de β -lactamase à spectre étendue (BLSE), à *Klebsiella pneumoniae* résistantes à toutes les β -lactamines, ou à entérocoques résistants aux glycopeptides, montrent que la prévention de la diffusion des BMR et le bon usage des antibiotiques est toujours un objectif prioritaire.

Le ministère a rappelé en décembre 2003, en juin 2004, en juillet 2005, en décembre 2006 et en juillet 2008 aux établissements de santé les mesures de prévention à mettre en œuvre.

Le CTINILS a émis un avis spécifique visant à prévenir la diffusion des entérocoques résistants aux glycopeptides au sein des établissements de santé, complété par une fiche technique opérationnelle (Annexe n°6).

Le principal problème que constituent les ERG, bactéries de faible pouvoir pathogène, est représenté par le risque de transférer la résistance aux glycopeptides, en particulier la résistance à la vancomycine, vers les staphylocoques dorés.

Le phénomène a été observé aux Etats-Unis parmi plusieurs souches de staphylocoques, notamment résistantes à la méticilline. La France connaissant, comme ses voisins européens, une situation endémique en matière de résistance à la méticilline des staphylocoques dorés, ce transfert de résistance pourrait avoir un impact non négligeable sur la mortalité et la morbidité liées aux infections staphylococciques sévères. C'est pourquoi le contrôle de la diffusion des clones d'ERG constitue un enjeu majeur (50, 77).

Les progrès médicaux permettent de prendre en charge des patients de plus en plus fragiles qui cumulent souvent de nombreux facteurs de risque. Cela impose de prendre en compte ces facteurs de risque lors de l'interprétation des taux d'IN mesurés dans les enquêtes épidémiologiques. Aussi, la prévention des IN est complexe car la plupart d'entre elles relèvent de plusieurs facteurs. S'il est difficile de maîtriser tous les facteurs liés à la situation médicale des patients dans l'état actuel de nos connaissances, la qualité des soins et la sécurité de l'environnement hospitalier doivent en revanche faire l'objet d'une vigilance renforcée et d'actions de prévention. La vigilance accrue autour de l'application de gestes simples d'efficacité démontrée, comme l'hygiène des mains entre chaque soin et le port de gants pour réaliser un geste invasif sont des éléments fondamentaux de la sécurité des soins. La démarche de prévention des IN doit s'inscrire dans une démarche globale de gestion des risques hospitaliers.

5. EVALUATION DE L' ANTIBIOTHERAPIE AU CENTRE HOSPITALIER DE NEUFCHATEAU (France)

L'objectif principal de notre étude est de savoir si l'antibiothérapie, prescrite dans les services de Médecine A (Neurologie-Pneumologie) et de Médecine B (Gastro-entérologie) du Centre Hospitalier de Neufchâteau, est conforme à l'antibiothérapie recommandée par les référentiels du réseau ANTIBIOLOR.

Les référentiels du réseau ANTIBIOLOR, ont pour but de définir les modalités pratiques de l'antibiothérapie de première intention, dans des situations cliniques bien déterminées.

5.1. Matériel et méthode

5.1.1. Conditions du recueil

L'étude a été réalisée durant le mois de Décembre 2007 dans les services de Médecine A (Neurologie-Pneumologie) et de Médecine B (Gastro-entérologie) du Centre Hospitalier de Neufchâteau.

Tous les patients admis et traités par une antibiothérapie ont été inclus dans cette étude qui a porté sur 60 cas.

Les analyses microbiologiques et les antibiogrammes ont été réalisés par le laboratoire de bactériologie de l'établissement à partir de prélèvements divers (cutanés, urinaires, crachats, sang, selles).

5.1.2. Données recueillies

Afin de faciliter l'analyse ultérieure, les données collectées ont été regroupées à l'aide d'une fiche de synthèse (Annexe n°7).

Pour chaque patient ont été recueillies les données suivantes :

- le sexe,
- la date de naissance,
- le service d'hospitalisation,
- les dates d'entrée et de sortie,
- le motif d'hospitalisation.

Les facteurs de risques suivants ont été pris en compte :

- hypertension artérielle,
- insuffisance cardiaque,
- pathologie respiratoire,
- néoplasie évolutive,
- insuffisance rénale chronique,
- cirrhose ou hépatopathie,
- cathéter vasculaire,
- intubation ou trachéotomie,
- sonde urinaire,
- intervention chirurgicale dans les 30 derniers jours,
- diabète et immunodépression (traitement qui diminue la résistance à l'infection tel que traitement immunosuppresseur, chimiothérapie, radiothérapie, corticothérapie ≥ 30 jours, corticothérapie récente à hautes doses ; maladie évoluée : hémopathie, cancer métastatique, VIH+ avec $CD4 < 500/mm^3$).

Le score de Mac Cabe est retenu en raison de son utilisation fréquente dans les hôpitaux et de sa facilité de recueil. Il comporte trois modalités :

- 0. Pas de maladie ou maladie non fatale,
- 1. Maladie fatale dans les 5 ans,
- 2. Maladie rapidement fatale, dans l'année.

Il n'existe pas de score « universel » pour tous les patients, qui tient compte de toutes les pathologies ou de toutes les dépendances. Un tel score est cependant utile pour pouvoir éventuellement ajuster les taux d'infection en fonction de la gravité des patients.

En ce qui concerne l'infection, les données suivantes ont été recueillies :

- les germes identifiés,
- la sensibilité aux antibiotiques de références,
- la nature du prélèvement,
- l'infection nosocomiale ou non.

Pour l'antibiothérapie nous avons tenu compte :

- de la voie d'administration,
- de la posologie,
- de la fréquence d'administration,
- du coût,
- de l'efficacité,
- de l'adhésion au protocole.

Pour chaque patient hospitalisé, les données cliniques ont été obtenues à partir du dossier médical et de l'entretien avec les médecins, les internes en médecine et les infirmières chargées des patients.

5.1.3. Analyse

L'ensemble de ces données a été saisi sur le logiciel Excel (Microsoft), puis analysé avec le logiciel Epi info (EpiConcept).

Pour apprécier les différences entre les groupes de patients, les variables ont été comparées par un test t de Student (et un test de Mann Whitney – test non paramétrique) et les variables nominales par un test du Chi2.

5.2. Résultats

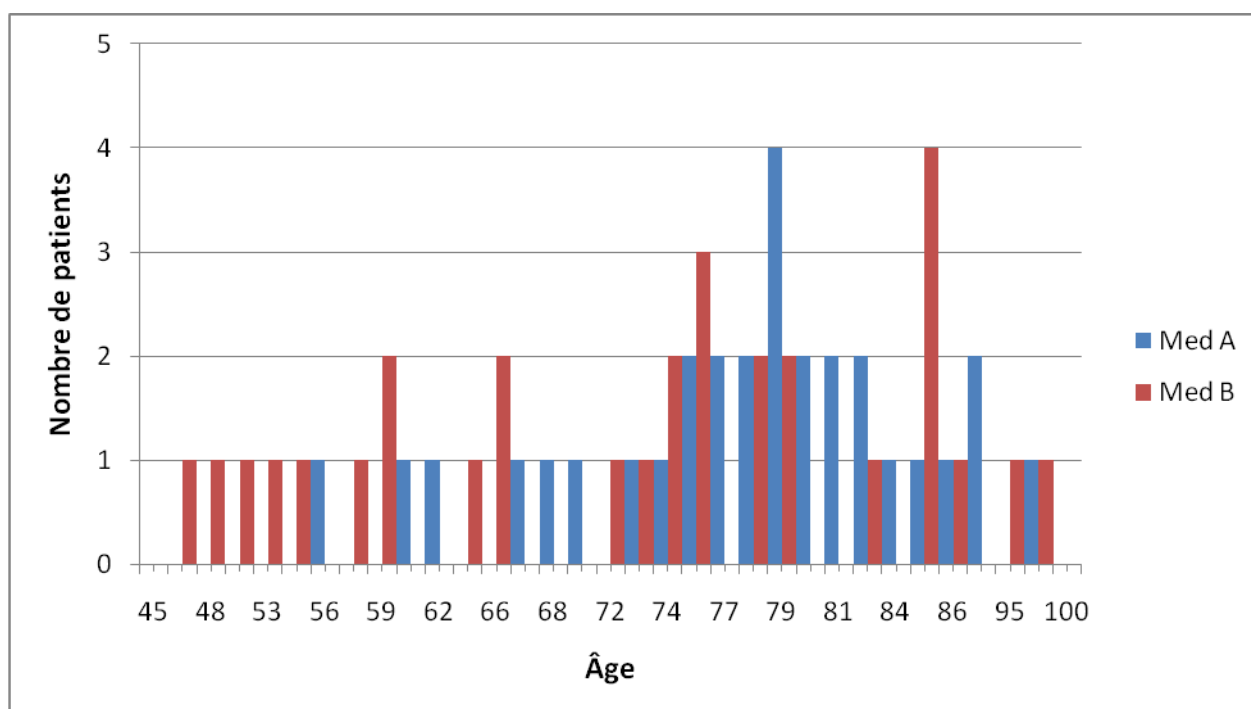
5.2.1. Description de la population

5.2.1.1. Âge

Pour le service de médecine A, la moyenne d'âge est de 77,2 ans, avec des extrêmes de 56 à 96 ans.

Pour le service de médecine B, la moyenne d'âge est de 71,8 ans, avec des extrêmes de 47 à 96 ans.

Figure 16 : Répartition selon l'âge :



5.2.1.2. Sexe

Dans le service de médecine A, la répartition hommes/femmes est relativement homogène, avec une discrète majorité féminine (16 femmes et 14 hommes, soit 53,30% de femmes et 46,70% d'hommes).

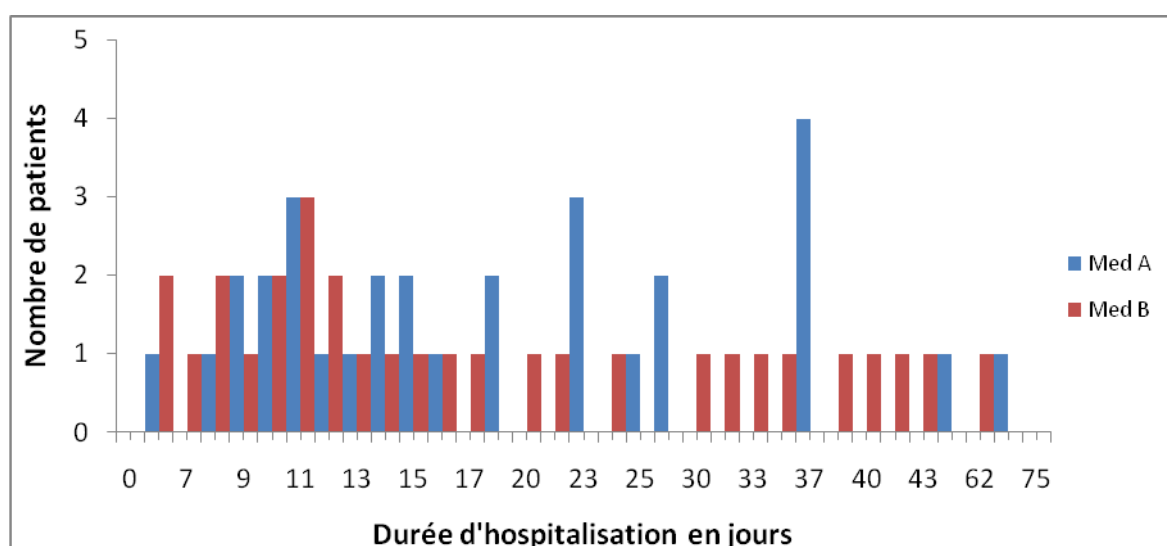
Dans le service de médecine B, la répartition hommes/femmes est moins homogène, avec une majorité masculine (21 hommes et 9 femmes, soit 70% d'hommes et 30% de femmes).

5.2.1.3. Durée d'hospitalisation

Pour le service de médecine A, la durée moyenne de séjour est de 21,5 jours, avec des extrêmes de 6 à 72 jours.

Pour le service de médecine B, la durée moyenne de séjour est de 20,5 jours, avec des extrêmes de 6 à 62 jours.

Figure 17 : Durée d'hospitalisation :



5.2.1.4. Facteurs de risques

Les pourcentages de facteurs de risque sont récapitulés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 5 : Facteurs de risque :

Facteurs de risque	Service Médecine A	Service Médecine B
Hypertension artérielle	56,7%	40,0%
Insuffisance cardiaque	26,7%	23,3%
Pathologie respiratoire	76,7%	23,3%
Néoplasie évolutive	36,7%	46,7%
Insuffisance rénale chronique	43,3%	60,0%
Cirrhose ou hépatopathie	10,0%	33,3%
Cathéter vasculaire	66,7%	63,3%
Sonde urinaire	40,0%	26,7%
Diabète	30,0%	33,3%
Immunodépression	16,7%	20,0%

Dans notre étude, les facteurs de risque de mortalité les plus fréquemment retrouvés, pour le service de Médecine A, ont été les pathologies respiratoires (76,7%) ainsi que la présence d'un cathéter vasculaire (66,7%).

En ce qui concerne le service de Médecine B, la présence d'un cathéter vasculaire est également un facteur de risque de mortalité (63,3%) ainsi qu'une insuffisance rénale chronique (60,0%).

5.2.2. Données concernant le motif d'hospitalisation

5.2.2.1. Types d'infection

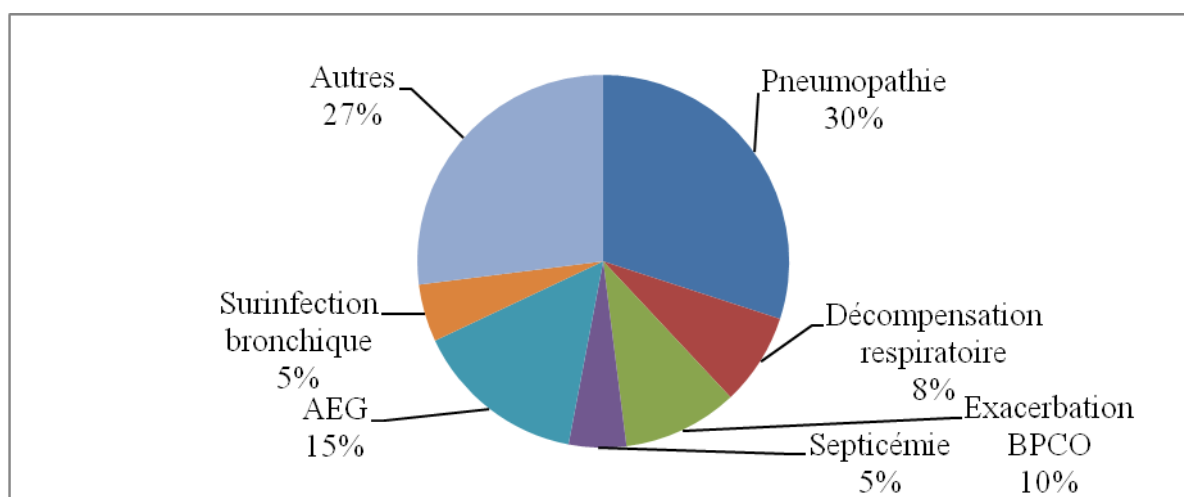
Les diagnostics précis sont récapitulés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 6 : Répartition des diagnostics :

Diagnostic	Nombre de patients
Pneumopathie	18
Décompensation respiratoire	5
Exacerbation BPCO	6
Septicémie	3
Hyperalgie	2
Bronchite	1
Aplasie fébrile	1
Sigmoïdite	1
Altération de l'état général	9
Plaie	1
Surinfection bronchique	3
Pleuropéricardite	1
Embolie pulmonaire	1
Hémorragie digestive	1
Trouble du comportement	1
Syndrome infectieux	1
Pneumothorax	1
Cancer gastrique	2
Infection urinaire	1
Inconnu	1

La répartition des diagnostics posés par les médecins montre une prédominance des infections respiratoires, avec 30% de pneumopathie, 10% d'exacerbation de BPCO et 5% de surinfection bronchique ; puis une altération de l'état général du patient (9 patients soit 15%).

Figure 18 : Répartition globale des diagnostics :

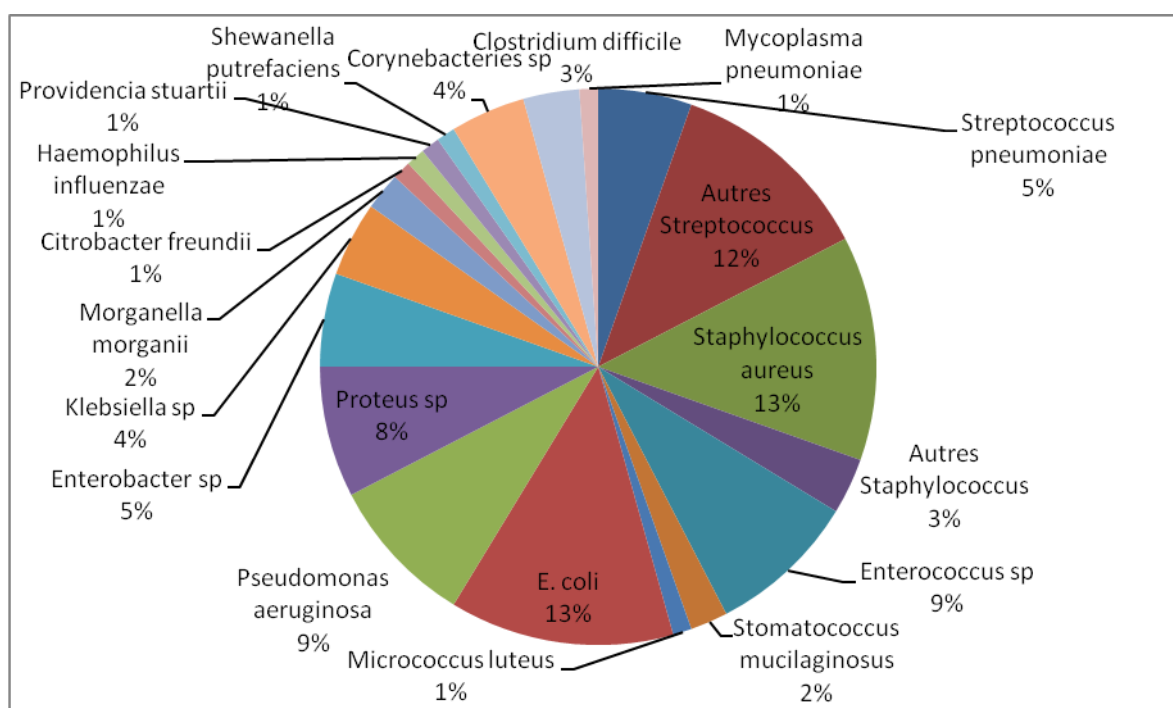


5.2.2.2. Germes

5.2.2.2.1. Ecologie globale

L'analyse des données bactériologiques, dans les deux services étudiés, a révélé une prédominance des infections à cocci Gram positif (46%), avec surtout la présence de Streptocoques (38%), de Staphylocoques (36%) dont 13% de *Staphylococcus aureus* et d'entérocoques (19%) ; ainsi que des infections à bacilles Gram négatif (46%) avec la présence d'*Escherichia coli* dans 29% des cas.

Figure 19 : Répartition globale des germes :

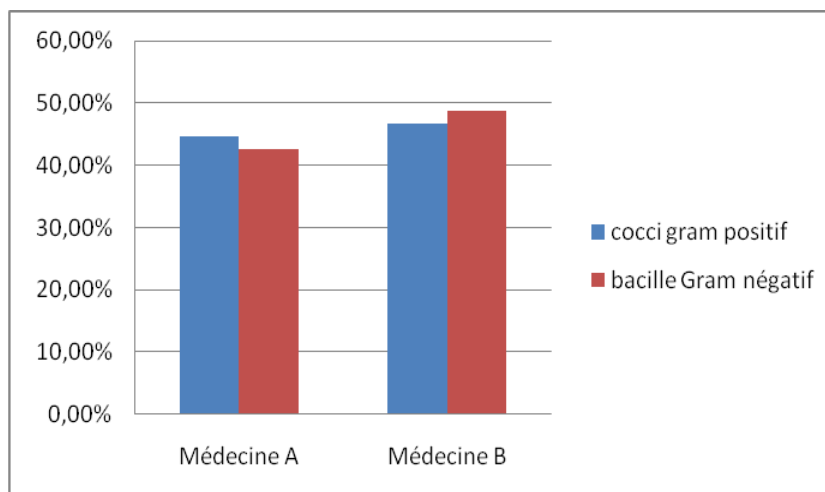


5.2.2.2. Répartition des germes selon les services

Dans les deux services de Médecine du C.H. de Neuchâteau étudiés, la répartition des germes est relativement homogène. En effet on retrouve des cocci Gram positif dans 44,7% des cas pour le service de Médecine A et dans 46,6% des cas pour le service de Médecine B.

Les infections à bacilles Gram négatif sont également présentes dans les deux services : 42,5% pour le service de Médecine A et 48,8% pour le service de Médecine B.

Figure 20 : Répartition des germes par services :



5.2.2.2.3. Répartition des germes selon les prélèvements

Lors de cette étude, différents types de prélèvements ont été utilisés :

- prélèvement cutané (35,9%),
- prélèvement urinaire (27,2%),
- examen cytbactériologique des crachats (ECBC) (17,3%)
- prélèvement sanguin (10,9%)
- prélèvement des selles (4,3%)
- prélèvement nasal (3,3%)
- prélèvement buccal (1,1%).

Les germes cutanés sont constitués de 30% de Staphylocoques, 12% d'Entérocoques ainsi que 12% de *Pseudomonas aeruginosa*.

L'analyse des prélèvements urinaires a montré une prédominance des infections à *Escherichia coli* (28%), puis 12% de Proteus, 12% d'Entérobactéries, 12% de Streptocoques et également 12% d'Entérocoques.

Dans les expectorations, l'analyse met en évidence une majorité de Streptocoques (57%).

Dans les hémocultures, les infections à bacilles Gram négatif sont les plus retrouvées.

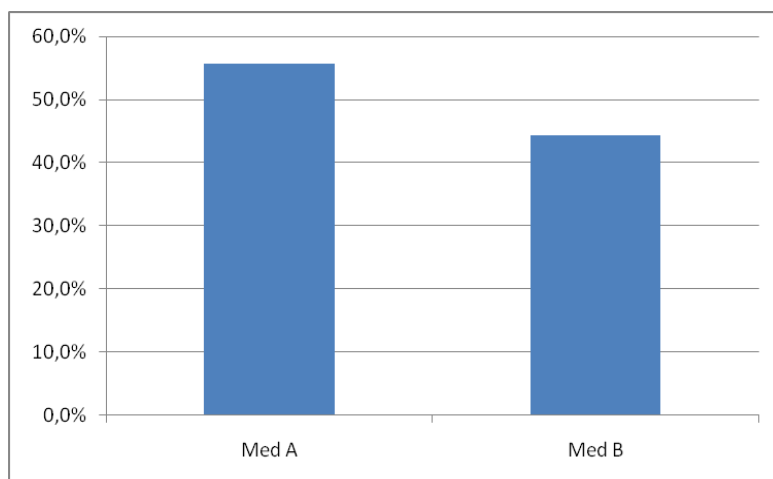
Dans les selles, *Clostridium difficile* est le germe prépondérant (75%).

5.2.2.3. Antibiotogramme

L'antibiogramme a été réalisé de façon homogène dans les 2 services de Médecine étudiés.

En effet, il a été réalisé dans 55,6% des cas dans le service de Médecine A et dans 44,4% des cas dans le service de Médecine B.

Figure 21 : Antibiotogramme :



5.2.3. Données concernant l'antibiothérapie

5.2.3.1. Antibiotiques utilisés

Si l'on observe la répartition des molécules administrées, on constate une nette prédominance des céphalosporines de 3^{ème} génération (31,2%), principalement ceftriaxone (13,5%) et cefotaxime (13,5%), ainsi que des pénicillines (27,7%), principalement l'association amoxicilline-acide clavulanique (15,6%) ; et les quinolones (18,4%).

Parmi les autres antibiotiques choisis, on retrouve les synergistines (7,1%), les nitroimidazolés (6,4%), les glycopeptides (4,3%), les aminosides (0,7%), les carbapénèmes (0,7%), les macrolides (0,7%) et les sulfamides (0,7%).

Figure 22 : Répartition par famille des antibiotiques administrés :

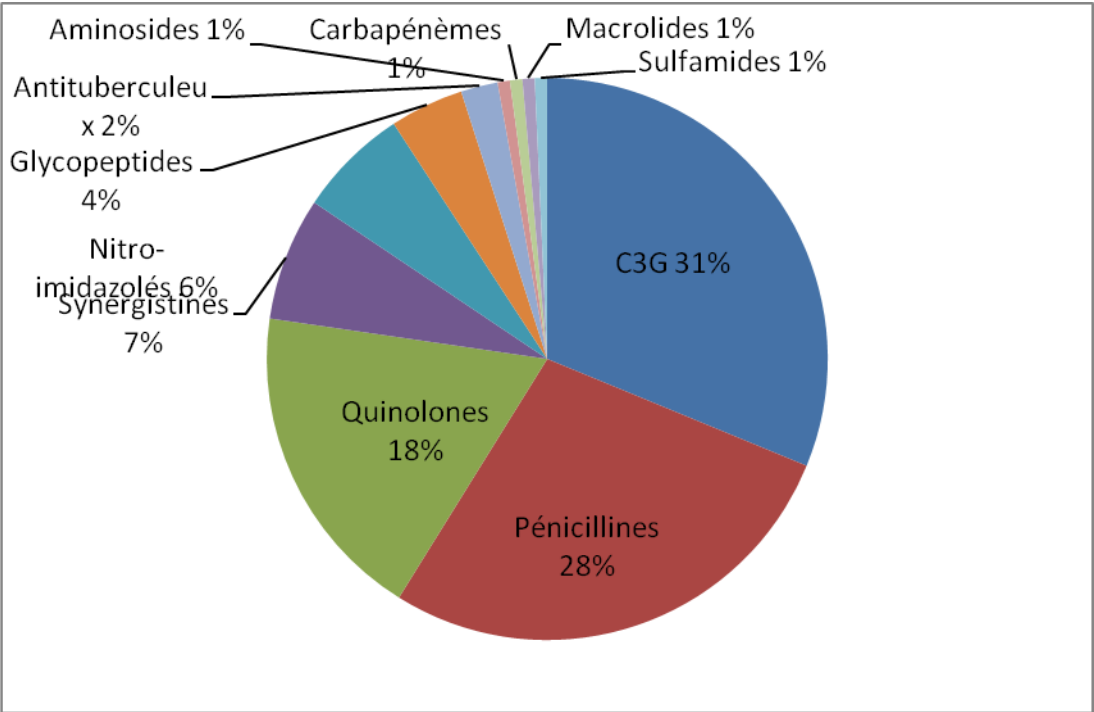
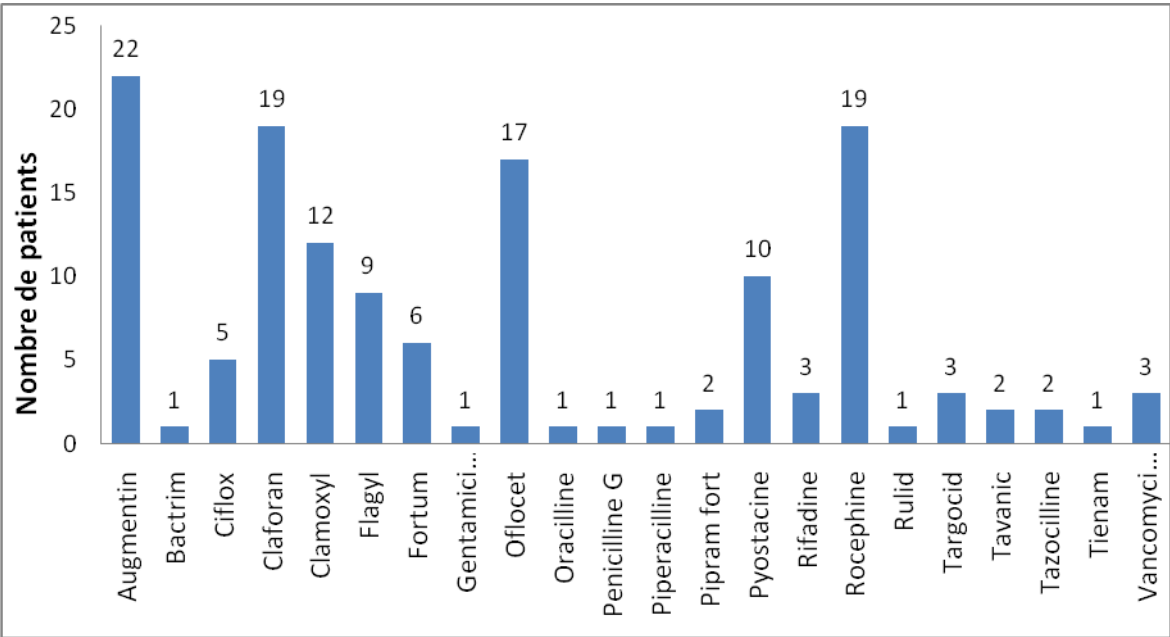


Figure 23 : Répartition par molécule des antibiotiques administrés :



5.2.3.2. Efficacité

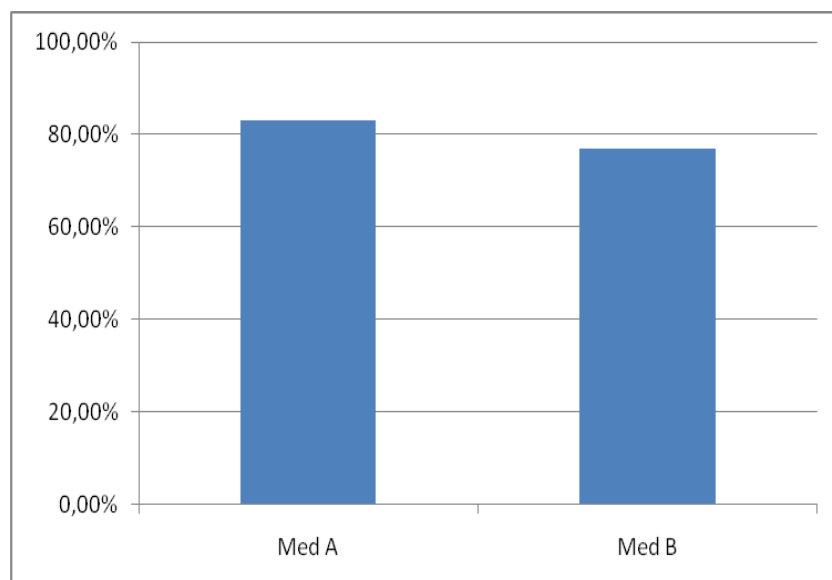
Pour cette étude, la guérison de l'infection est retenue lorsqu'il y a absence de rechute. Nous avons considéré l'absence de rechute jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement.

L'échec clinique est défini comme la persistance ou l'aggravation des signes cliniques locaux et/ou généraux de l'infection en dépit du traitement antibiotique. En dehors des signes infectieux (température, leucocytose, marqueurs biologiques de l'inflammation), les signes cliniques retenus diffèrent selon le site infecté. Ainsi, pour les pneumonies communautaires, les échecs du traitement antibiotique peuvent être définis comme la persistance ou la progression de tous les signes et symptômes de la pneumonie (hyperthermie, radiographie pulmonaire, fonction respiratoire évaluée par le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$...).

Les échecs microbiologiques diagnostiqués lors des infections documentées sont définis comme l'isolement persistant des bactéries initialement isolées dans le prélèvement diagnostique, le plus souvent sans présager du phénotype de résistance de la bactérie qui peut être modifié, qu'il soit réalisé à titre systématique ou en raison d'une suspicion d'échec clinique (72).

Dans les deux services de Médecine du C.H. de Neufchâteau étudiés, le pourcentage d'efficacité est relativement homogène. En effet, ce pourcentage est de 83,3% dans le service de Médecine A et de 70,0% pour le service de Médecine B.

Figure 24 : Efficacité :



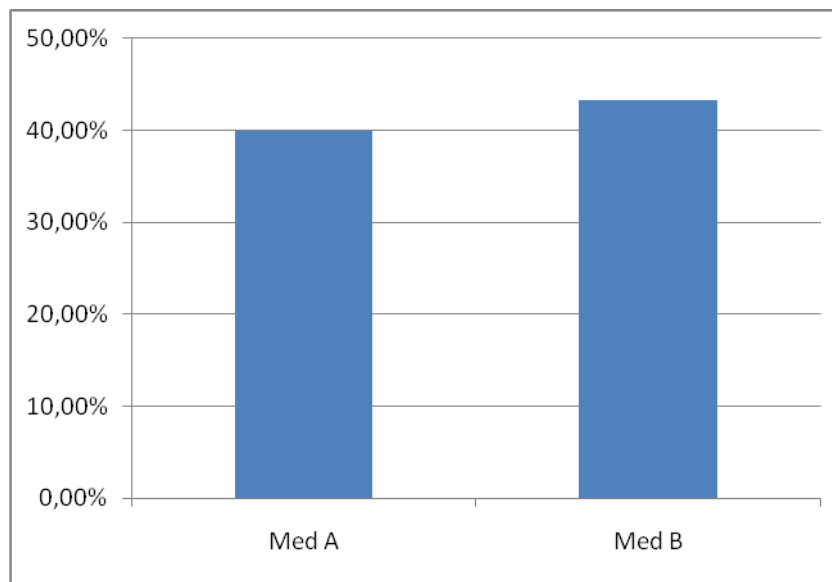
5.2.3.3. Adhésion au protocole

Pour chaque patient ayant reçu une antibiothérapie, nous avons étudié la conformité des traitements antibiotiques prescrits aux recommandations locales en vigueur (basées sur les référentiels ANTIBIOLOR).

Les prescriptions ont été jugées conformes si l'indication, le choix de la molécule et les modalités d'administrations correspondaient aux référentiels ANTIBIOLOR ; non-conforme si l'indication ou le choix de l'antibiotique ne correspondaient pas aux référentiels ANTIBIOLOR.

Dans notre étude, 42% (n=25) des prescriptions sont non-conformes aux recommandations d'ANTIBIOLOR, dont 12 cas pour le service de Médecine A et 13 cas pour le service de Médecine B. Ces résultats sont homogènes dans les 2 services étudiés.

Figure 25 : Non-adhésion au protocole :



✓ Description des cas non-conformes :

En ce qui concerne les cas non-conformes, 14 cas correspondent à une infection respiratoire, 5 cas à une infection urinaire, dont un patient qui a eu à la fois une infection respiratoire et une infection urinaire, et 7 cas à d'autres types d'infections.

- Infections respiratoires :

Pour les infections respiratoires, la majorité des cas non-conformes correspond à une pneumopathie (67%, n=10).

Les recommandations locales indiquent l'Augmentin® (amoxicilline-acide clavulanique) comme antibiothérapie de 1^{ère} intention pour les sujets âgés sans comorbidités ou les sujets avec comorbidités.

Sept de ces cas ont été traités par Ofloct® (ofloxacine), un cas par Ciflox® (ciprofloxacine) et Fortum® (ceftazidime), un cas par Flagyl® (métronidazole) et un cas par Pyostacine® (pristinamycine) qui ne sont pas indiqués en 1^{ère} intention.

Parmi les autres infections respiratoires, 2 cas sont des BPCO.

Les recommandations locales indiquent l'Augmentin® (amoxicilline-acide clavulanique) comme antibiothérapie de 1^{ère} intention pour les BPCO de stade III.

Un de ces cas a été traité par Ofloct® (ofloxacine). L'autre cas a bien été traité par Augmentin® mais l'antibiogramme montrait une résistance du germe à cet antibiotique. Dans ce cas, le traitement recommandé était l'association Vancomycine/Rifampicine.

Un autre cas non-conforme d'infection respiratoire correspond à une durée trop longue de traitement. En effet, le patient a reçu un traitement par Flagyl® (métronidazole) pendant plus de 2 mois alors que les recommandations indiquent une durée de traitement de 7 à 14 jours.

Enfin, le dernier cas non-conformes d'infection respiratoire correspond à la présence d'*Escherichia coli* dans l'ECBC et dans les urines, traité par Ciflox® (ciprofloxacine) et Tazocilline® (piperacilline-tazobactam) alors que les recommandations indiquent un traitement par Noroxine® (norfloxacine) qui était sensible dans l'antibiogramme.

- Infections urinaires :

Pour les infections urinaires, la majorité des cas non-conformes correspondent à une infection par *Escherichia coli* (80%, n=4).

Au lieu d'être traité par Noroxine®, comme l'indiquent les recommandations, ces patients ont été traités par Pipram Fort® (acide pipémidique), par Rocéphine® (ceftriaxone), par Ofloct® (ofloxacine) ou par l'association Ciflox®/Tazocilline®.

Enfin, le dernier cas d'infection urinaire non-conforme correspond à un patient traité par Oflocet® pour une infection urinaire à *Entéroccoccus faecalis*, résistant dans l'antibiogramme, alors que les recommandations indiquent un traitement par Clamoxyl® (amoxicilline) et Gentalline® (gentamicine).

- Autres types d'infections :

Un cas de sigmoïdite non compliquée a été traité par Claforan® (céfotaxime), Rocéphine® (ceftriaxone) et Pyostacine® (pristinamycine), alors que les recommandations indiquent un traitement par Augmentin® (amoxicilline-acide clavulanique) en 1^{ère} intention.

Un patient, avec pour motif d'hospitalisation une hémorragie digestive, a été traité par Tienam® (imipénem-cilastatine) alors qu'aucun germe n'avait été mis en évidence. Ensuite, ce patient a été traité par l'association Fortum®/Oflocet® pour une infection par *Pseudomonas aeruginosa* au niveau des selles. Les recommandations indiquent un traitement par l'association Fortum®/Ciflox® pour ce type d'infection.

Un patient a été traité par Rifadine® (rifampicine) pour un *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline présent dans le nez. Suivant les recommandations, ce type d'infection doit être traité par Bactroban® (mupirocine) en pommade nasale.

Un patient a reçu un traitement par Oflocet® (ofloxacine), Targocid® (teicoplanine), Rifadine® (rifampicine) et Pyostacine® (pristinamycine) pour une infection à *Shewanella putrefaciens*. Selon Chen et al., ce germe est sensible à Rocephine® (ceftriaxone) ainsi qu'à Tazocilline® (pipéracilline-tazobactam).

Un patient a reçu un traitement par Targocid® (teicoplanine) et Oflocet® (ofloxacine) pour une septicémie à cocci Gram positif alors que les recommandations indiquent un traitement par Clamoxyl® (amoxicilline) et Gentalline® (gentamicine).

Enfin, un patient infecté par *Streptococcus constellatus (ex milleri)* a reçu un traitement par Flagyl® (métronidazole) alors que les recommandations indiquent un traitement par Clamoxyl® (amoxicilline).

L'ensemble de ces cas non-conformes a engendré un surcoût au niveau du traitement antibactérien. Ce surcoût a été évalué à 1895€, avec une moyenne de 73€ par patient (Annexe n°8).

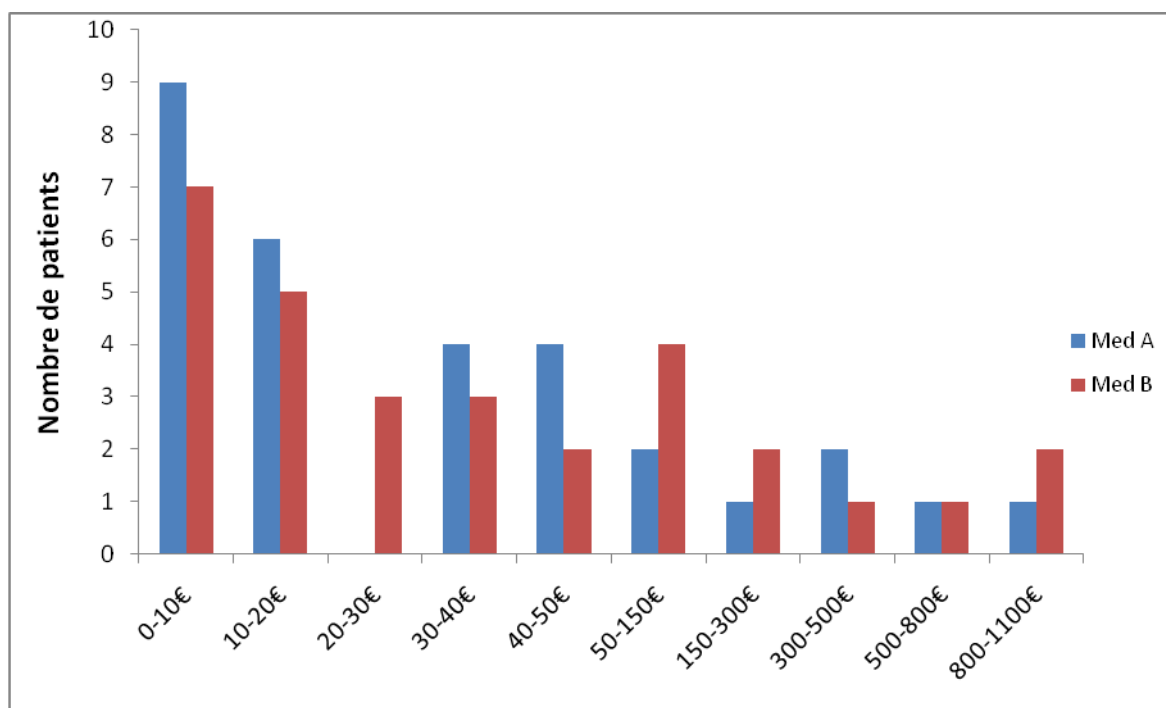
5.2.3.4. Coût

Lors de cette étude nous avons évalué le coût du traitement antibactérien, en tenant compte du prix de la molécule ainsi que du coût lié à l'utilisation de la voie intraveineuse (par exemple : perfuseur, poche de NaCl, aiguille...). Ces prix sont extraits du catalogue Pharmavenir 2006-2008.

Pour les cas « d'infections nosocomiales » nous avons pris en compte le coût global de tout le traitement médicamenteux des patients.

Pour le service de médecine A, le coût moyen est de 108,66€, avec des extrêmes de 1,27€ à 826,83€. Pour le service de médecine B, le coût moyen est de 136,05€, avec des extrêmes de 1,50€ à 1 067,52€.

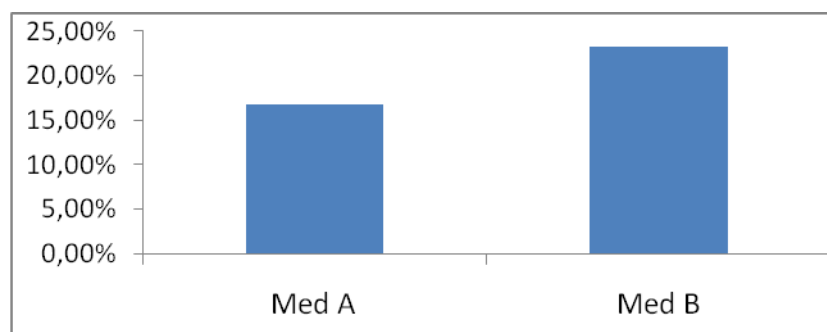
Figure 26 : Coût de l'antibiothérapie :



5.2.4. Infections nosocomiales

Rappelons qu'une infection est considérée comme nosocomiale si elle apparaît au cours ou à la suite d'une hospitalisation et si elle était absente à l'admission à l'hôpital. Lorsque la situation précise à l'admission n'est pas connue, un délai d'au moins 48 heures après l'admission (ou un délai supérieur à la période d'incubation lorsque celle-ci est connue) est communément accepté pour distinguer une IN d'une infection communautaire. Sur les 60 cas étudiés lors de cette étude, nous avons trouvé 12 cas d'infections nosocomiales, dont 5 pour le service de Médecine A et 7 pour le service de Médecine B. Ces cas ont été validés par le CLIN de l'établissement.

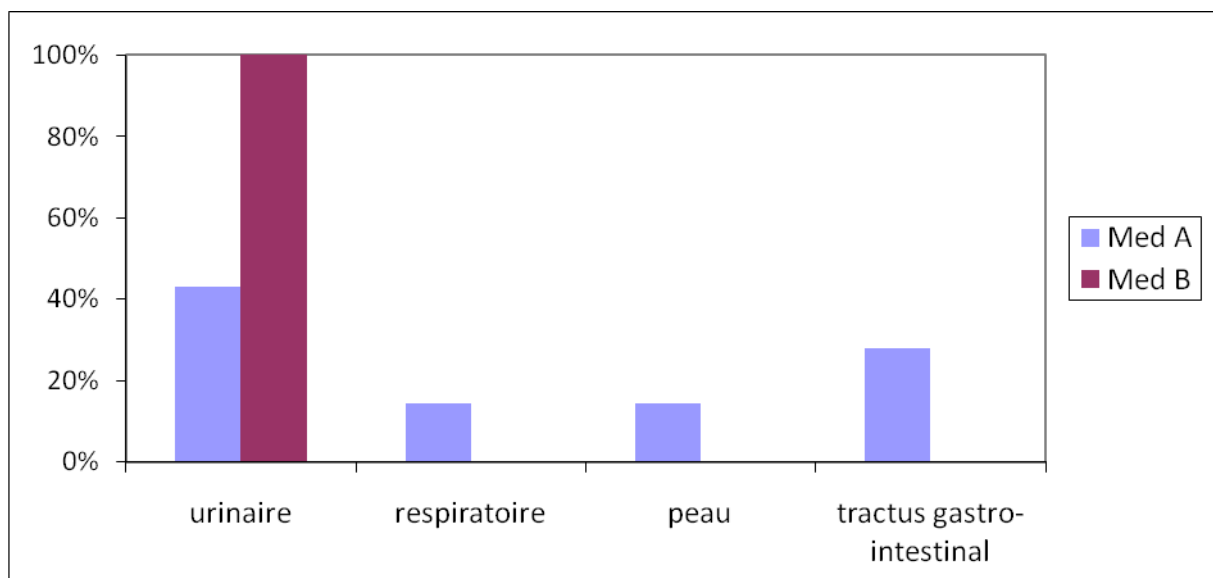
Figure 27 : Infections nosocomiales :



5.2.4.1. Localisation des infections

La répartition des infections nosocomiales montre une prédominance des infections urinaires (43% pour le service de Médecine A et 100% pour le service de Médecine B), puis des infections du tractus gastro-intestinal (28% pour le service de Médecine A).

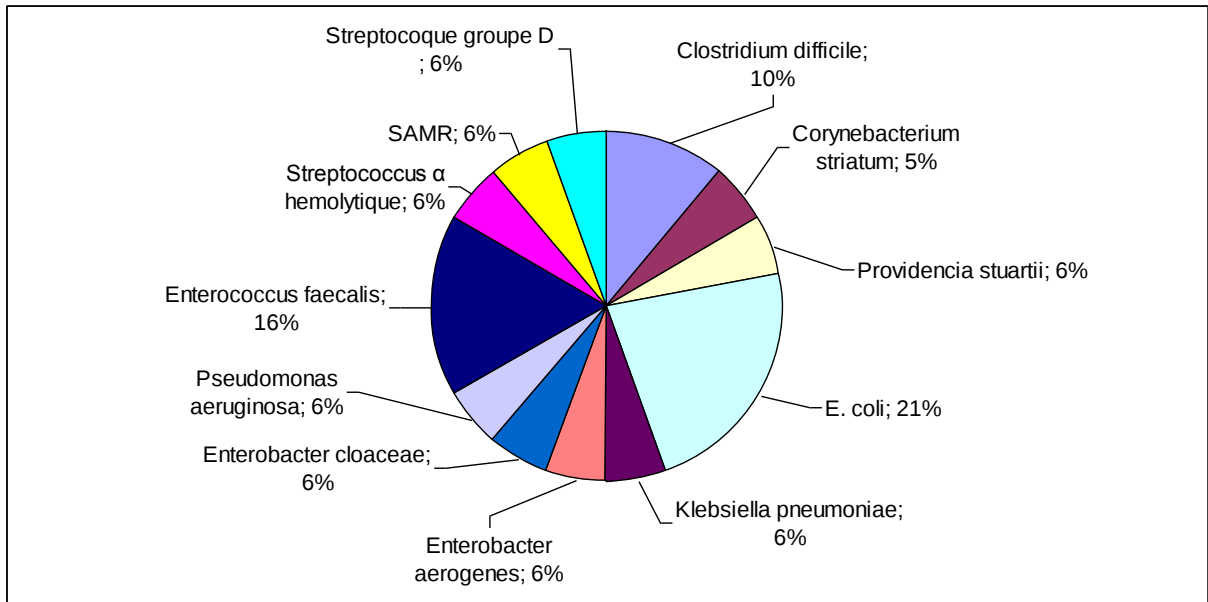
Figure 28 : Localisation des infections nosocomiales :



5.2.4.2. Germes

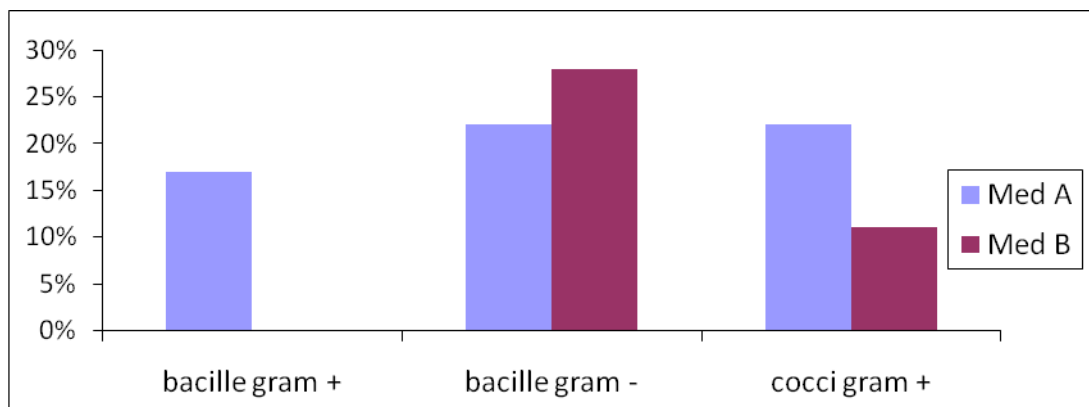
L'analyse des données bactériologiques, dans les deux services étudiés, a révélé une prédominance des infections nosocomiales à bacilles Gram négatif (50%), avec surtout la présence d'*Escherichia coli* (22%) ; ainsi que des infections nosocomiales à cocci Gram positif (33%) avec la présence d'*Enterococcus faecalis* dans 16% des cas.

Figure 29 : Répartition globale des germes :



Dans les deux services de Médecine du C.H. de Neuchâteau étudiés, la répartition des germes est différente. En effet pour le service de Médecine A, on retrouve 17% de bacilles Gram positif, 22% de bacilles Gram négatif et 22% de cocci Gram positif. Alors que pour le service de Médecine B, les infections à bacilles Gram positif sont absentes, et on retrouve 28% d'infections à bacilles Gram négatif et 11% d'infections à cocci Gram positif.

Figure 30 : Répartition des germes par services :



5.2.4.3. Surcoût

Les patients sont répertoriés dans un groupe homogène de malades (GHM) selon leur motif d'hospitalisation. Une durée moyenne d'hospitalisation correspond à chaque GHM. La durée d'hospitalisation des patients qui ont contracté une infection nosocomiale est supérieure à la durée moyenne du GHM dans lequel ils ont été classés.

Le surcoût de l'infection nosocomiale a donc été calculé en utilisant le coût moyen par jour de tout le traitement médicamenteux et le nombre de jour d'hospitalisation supplémentaire :

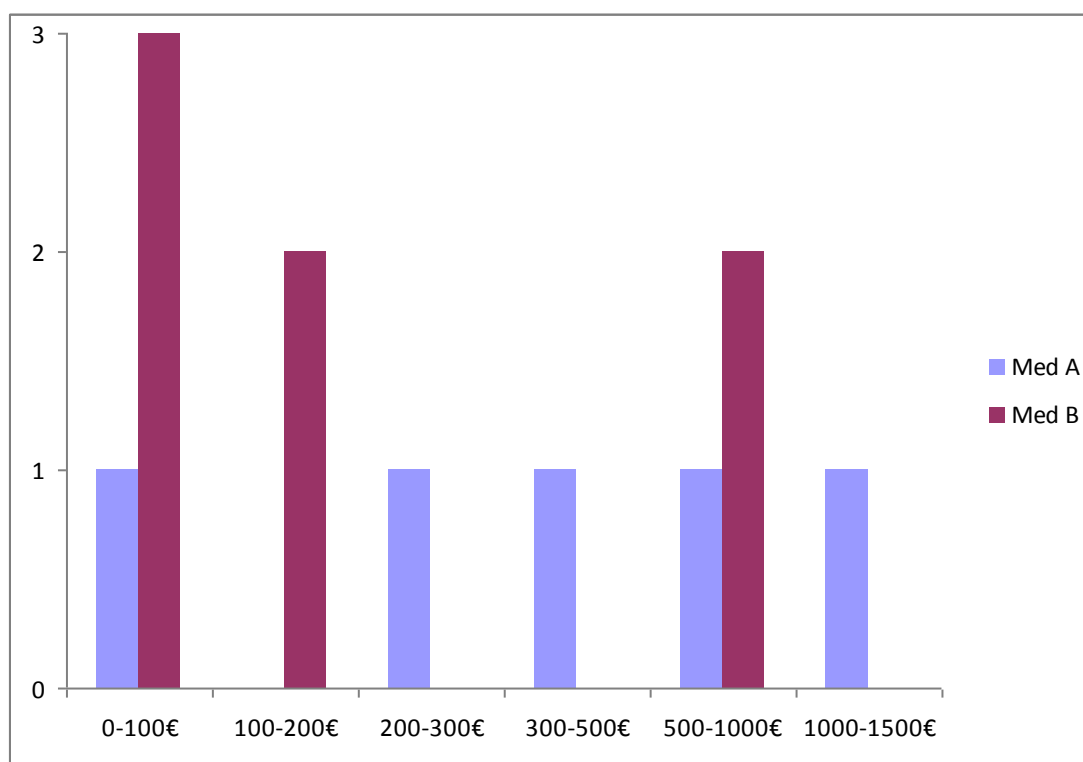
[Coût total moyen par jour x nombre de jour supplémentaire]

Tableau 7 : Surcoût des infections nosocomiales :

	Patient n°	Durée du séjour	Durée moyenne du séjour pour le GHM	Nombre de jour supplémentaire (=Durée du séjour - Durée moyenne du séjour pour le GHM)	Coût total moyen par jour du traitement médicamenteux	Surcoût
Médecine A	1	37	12	25	52,09 €	1 302,28 €
	2	37	13	24	13,41 €	321,91 €
	3	37	15	22	42,60 €	937,24 €
	4	20	11	9	26,70 €	240,33 €
	5	23	14	9	3,35 €	30,15 €
Médecine B	6	42	14	28	5,52 €	154,45 €
	7	38	21	17	41,46 €	704,78 €
	8	30	9	21	2,75 €	57,80 €
	9	33	5	28	6,78 €	189,76 €
	10	17	12	5	11,36 €	56,81 €
	11	16	21	0	31,58 €	0,00 €
	12	62	16	46	18,89 €	869,62 €

Pour le service de Médecine A, le surcoût dû aux infections nosocomiales est en moyenne de 566,39€ avec des extrêmes de 30,15€ à 1302,30€. Pour le service de Médecine B, le surcoût dû aux infections nosocomiales est en moyenne de 290,46€ avec des extrêmes de 0€ à 869,70€.

Figure 31 : Surcoût des infections nosocomiales :



5.3. Discussion

Cette étude, portant sur l'antibiothérapie au sein des services de Médecine A et Médecine B du centre hospitalier de Neufchâteau, a permis de réaliser une évaluation des pratiques en matière d'antibiothérapie.

Il est difficile de comparer ces résultats à ceux décrits dans des publications antérieures, les paramètres étudiés n'étant pas exactement identiques :

- Des services étudiés différents :
 - Service d'accueil des urgences (10, 25, 27, 37, 39, 80),
 - Service de maladies infectieuses (91),
 - Service de réanimation pédiatrique (11).
- Des critères d'évaluation plus restreints :
 - à certains antibiotiques : fluoroquinolones (38, 76, 78), l'association amoxicilline-acide clavulanique (24) ;
 - à certaines bactéries : SARM (48) ;
 - à certaines infections : infections urinaires (9, 27, 82), infections respiratoires basses (27), infections nosocomiales (84).

- Description de la population :

Les patients inclus dans notre étude sont relativement âgés (moyenne d'âge de 74,5 ans). Ils souffrent fréquemment de comorbidités (76,7% des patients de Médecine A souffrent de pathologies respiratoires, 60% des patients de Médecine B ont une insuffisance rénale chronique).

Les caractéristiques de cette population sont relativement similaires à celles d'autres études. Par exemple, celle de Dupont C. et al, réalisée en 2008 (24), portant sur l'évaluation des prescriptions d'amoxicilline-acide clavulanique dans un centre hospitalier universitaire de la région parisienne, a comme caractéristique des patients d'âge moyen de 72,4 ans ainsi que la présence de pathologies associées dans 65,7% des cas.

De même, l'étude de Vinit J. et al, réalisée en 2007 (88), portant sur l'étude rétrospective de l'antibiothérapie probabiliste prescrite dans un service de post-urgence, porte sur une population également âgée : 73% des patients ont plus de 65 ans et 31% ont plus de 85 ans. Cinquante-huit % de ces patients présentent également au moins une comorbidité associée.

- Description des sites infectieux :

La répartition des sites infectieux dans notre étude est proche de celle habituellement constatée dans les autres travaux ayant observé l'antibiothérapie à l'hôpital (11, 25, 37-39, 72, 76, 78, 80, 88, 91).

Dans notre étude, la fréquence des infections respiratoires est assez élevée (48%) sachant qu'elle varie entre 20% et 60% dans les autres travaux.

Cet écart peut s'expliquer par le fait que notre étude se déroule durant l'hiver, période privilégiée des infections respiratoires notamment chez la personne âgée.

- Description de l'écologie globale :

Les germes retrouvés dans notre étude sont conformes aux données générales de la littérature.

En effet, en ce qui concerne les infections urinaires, *Escherichia coli* est la bactérie la plus fréquemment rencontrée dans notre étude ainsi que dans d'autres travaux (9, 25, 26, 78, 82).

A propos des autres types de prélèvements, très peu d'études ont été réalisées.

Elkharrat D. et al (25), ont montré dans leur étude sur les prescriptions d'antibiotiques dans 34 services d'accueil et de traitement des urgences français en 2003, que *Streptococcus pneumoniae* est retrouvé en majorité dans les prélèvements respiratoires.

Les prélèvements à visée bactériologique ont montré leur importance. En effet, la réalisation d'un antibiogramme à partir de ces prélèvements permet une surveillance épidémiologique de la résistance bactérienne, la comparaison des phénotypes de résistance de souches présumées responsables d'infections nosocomiales et l'identification bactérienne par la mise en évidence de résistances naturelles (46).

De plus, ces prélèvements permettent de traiter efficacement les patients avec des antibiotiques adaptés, à spectre moins large et à moindre coût.

- Description de l'antibiothérapie :

Les caractéristiques de l'antibiothérapie prescrite dans notre étude sont similaires à celles retrouvées dans les études récentes (10, 25, 37, 39, 51, 53, 72, 80, 91).

Le choix des molécules dans notre travail montre une prédominance des β -lactamines (avec au 1^{er} rang la ceftriaxone suivie de l'association amoxicilline-acide clavulanique) et des quinolones.

Dans le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (BEH) n° 51-52 datant du 25 décembre 2007, Maugat S. et al pour le groupe de travail RAISIN ENP⁶ 2006 (53) présentent leur étude sur la prévalence des traitements antibiotiques dans les établissements de santé en France.

Le volet antibiotique de l'ENP 2006 a pour objectifs de sensibiliser et former les personnes de santé à la surveillance des consommations d'antibiotiques et de décrire la prévalence et les caractéristiques des traitements antibiotiques prescrits un jour donné dans les établissements de santé français.

Cette étude conclut que les 5 molécules les plus prescrites sont l'association amoxicilline-acide clavulanique, l'ofloxacine, l'amoxicilline, la ceftriaxone et la ciprofloxacine. Elles représentent à elles seules 49,7% des 74 515 molécules prescrites le jour de l'enquête.

⁶ ENP : Enquete Nationale de Prévalence

- Description des infections nosocomiales :

La quantité d'infections nosocomiales rencontrée dans notre étude est proche de celle constatée dans d'autres travaux.

Patry I. et al en 2008 (72), lors de leur évaluation de la prescription antibiotique dans un centre hospitalier universitaire français, ont retrouvé 34,9% d'infections nosocomiales.

Audry-Degardin E. et al en 2007 (11), lors de leur évaluation de la prescription antibiotique dans un service de réanimation pédiatrique ont obtenu comme résultat 30% d'infections nosocomiales.

De même, en 2003, Zahar J-R. et al (91), ont réalisé un audit des prescriptions antibiotiques dans un service de maladies infectieuses. Dans cette étude, 20% des infections étudiées sont nosocomiales.

Enfin, notre étude correspond également à l'étude publiée dans le BEH n°51-52, présentée par Thiolet J-M. et al pour le groupe de travail RAISIN ENP 2006 (84) qui présente la prévalence des infections nosocomiales en France.

Cette étude montre que les sites infectieux les plus fréquents sont les infections urinaires (30% des IN), les pneumopathies (15%) et les infections du site opératoire (14%).

Les principaux micro-organismes responsables d'IN sont *Escherichia coli* (25%), *Staphylococcus aureus* (19% dont 52% de SARM) et *Pseudomonas aeruginosa* (10%).

Selon Larue A. et al en 2009 (48), 10 études ont étudié l'influence des pneumopathies nosocomiales à *Staphylococcus aureus* sur la durée d'hospitalisation ; elles ont toutes mises en évidence une durée moyenne de séjour significativement allongée dans le groupe « infectés à SARM » (1, 14, 17, 19, 23, 28, 41, 83, 89). Huit études ont évalué le coût imputable aux infections nosocomiales à SARM : 7 d'entre elles ont estimé que les infections nosocomiales entraînaient un surcoût significatif (1, 15, 17, 19, 28, 47, 89) et une n'a pas pu mettre en évidence de différence significative (81).

- Evaluation de la prescription :

La part des prescriptions d'antibiothérapie non-conforme aux recommandations locales dans notre étude est de 42%. Cette proportion est supérieure à celles retrouvées dans d'autres travaux (5, 9-11, 24, 50, 71, 87, 90) qui varie entre 22% et 40%.

Par exemple, Alfandari S. et al ont évalué en 2008 (5) le respect des choix des molécules recommandées par le guide d'antibiothérapie de l'adulte du centre hospitalier de Tourcoing. Le taux global de respect de ces recommandations est évalué à 60,5%.

Comme nous l'avons vu tout au long de ce travail, la comparaison entre les différentes études s'avère problématique en l'absence de critères d'évaluation et de méthodologie homogène.

Le principal intérêt de cette étude réside donc dans l'évaluation locale des pratiques, afin d'optimiser la qualité des prescriptions, conformément aux recommandations en vigueur dans l'établissement.

De nombreuses études ont montré l'intérêt des référentiels de soins. Pour faciliter l'adhésion des prescripteurs, il est recommandé que le référentiel soit rédigé par les médecins concernés, qu'il soit validé par un expert, qu'il soit implanté au cours d'une réunion de service et que les mises à jour soient régulières (3).

L'utilisation des antibiotiques s'avère de plus en plus complexe pour tenir compte des impératifs d'efficacité, de limitation de la sélection de résistance microbienne et de coût de traitement. L'utilisation de protocoles d'antibiothérapies réalisés en concertation avec les médecins concernés, les microbiologistes et les pharmaciens semble être une solution efficace et bien acceptée par les différents intervenants.

L'antibiothérapie se doit d'être efficace mais aussi d'avoir le moins possible d'effets indésirables pour le patient et pour l'écologie microbienne en évitant la sélection de souches résistantes, et enfin, si possible, peu coûteuse. Diverses méthodes sont utilisées et ont montré un impact sur ces critères : antibiothérapie initiée par un infectiologue, ordonnance nominative à durée limitée, système informatisé d'aide à la prescription (35, 52).

Cette étude réalisée au centre hospitalier de Neufchâteau a permis de mettre en place différentes actions comme la validation pharmaceutique quotidienne de toutes les ordonnances d'antibiotiques, ainsi qu'un courrier aux prescripteurs pour repréciser les modalités de prescriptions des antibiotiques.

Cette étude a eu comme résultat la baisse globale de la consommation des antibiotiques en 2008 *versus* 2007 (-1,46%). La consommation des antibiotiques du centre hospitalier de Neufchâteau en 2008 est inférieure à la consommation nationale des centres hospitaliers (-0,63%).

La même étude a été réalisée un an après dans les mêmes conditions. Cette seconde étude a montré un taux d'efficacité de l'antibiothérapie de 90% (contre 70% lors de la 1^{ère} étude) et un taux d'adhésion au référentiel de 92% (contre 60%). Le coût de l'antibiothérapie a baissé de 122€ à 58€ par séjour patients entre les 2 études.

Cette évaluation prouve que l'adhésion aux recommandations de bon usage des antibiotiques permet de rendre les prescriptions plus efficaces tout en réduisant le coût de l'antibiothérapie en médecine.

6. EVALUATION DE L' ANTIBIOTHERAPIE A LA POLYCLINIQUE DU SUD (Marrakech, Maroc)

6.1. Matériel et méthodes

6.1.1. Conditions du recueil

L'étude a été réalisée durant la période du 23 juin 2008 au 31 juillet 2008, dans les différents services de la Polyclinique du Sud de Marrakech.

La population cible était représentée par les prescriptions comportant au moins un antibiotique.

6.1.2. Données recueillies

Afin de faciliter l'analyse ultérieure, les données collectées ont été regroupées dans un tableau Excel.

Pour chaque patient ont été recueillies les données suivantes : le numéro de fiche, l'âge, le sexe, la date d'entrée à la polyclinique, la date de sortie, le motif d'hospitalisation et le traitement antibiotique prescrit.

Pour chaque patient hospitalisé, les données cliniques ont été obtenues à partir du dossier médical et de l'entretien avec les infirmières chargées des patients.

6.1.3. Analyse

L'ensemble de ces données a été saisi sur le logiciel Excel (Microsoft), puis analysé avec le logiciel Epi info (EpiConcept).

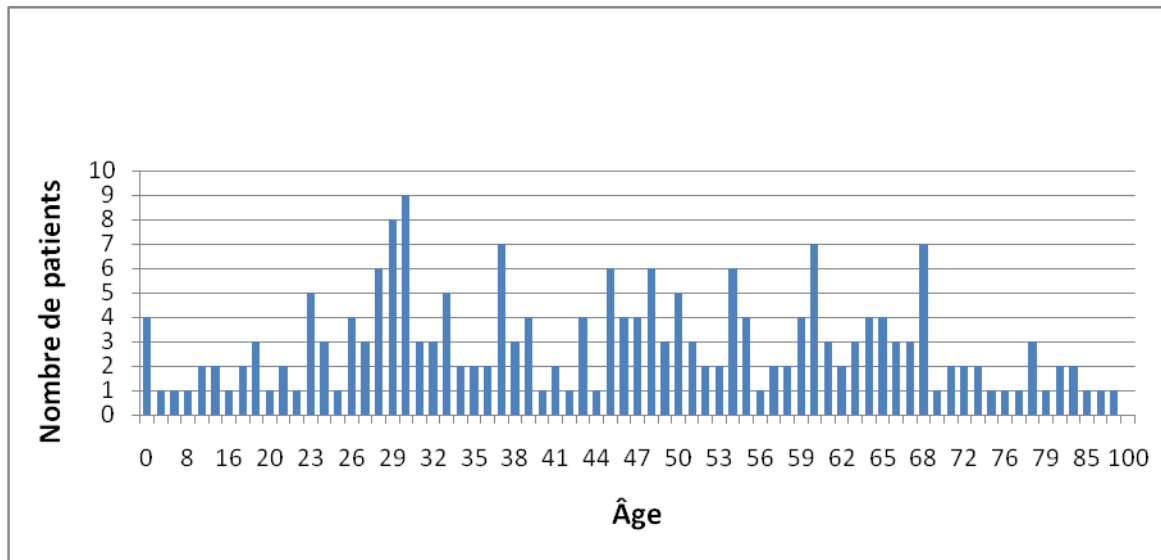
6.2. Résultats

6.2.1. Description de la population

6.2.1.1. Âge

La moyenne d'âge est de 45 ans, avec des extrêmes de 0 à 99 ans.

Figure 32 : Répartition selon l'âge :



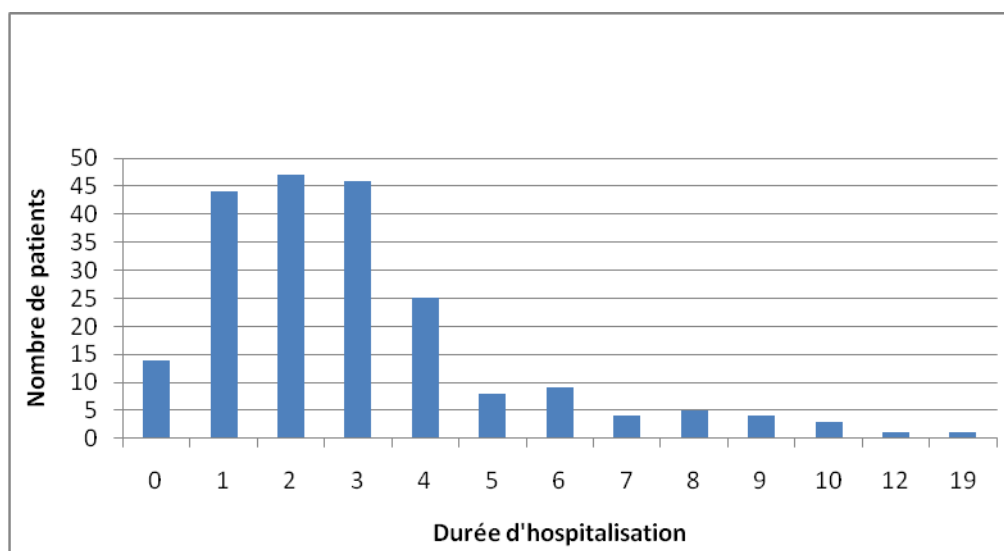
6.2.1.2. Sexe

La répartition hommes/femmes est relativement homogène, avec une discrète majorité féminine (115 femmes et 96 hommes, soit 54,50% de femmes et 45,50% d'hommes).

6.2.1.3. Durée d'hospitalisation

La durée moyenne de séjour est de 3 jours, avec des extrêmes allant de 0 à 19 jours.

Figure 33 : Durée d'hospitalisation :



6.2.2. Données concernant le motif d'hospitalisation

Les diagnostics précis sont récapitulés dans le tableau ci-dessous :

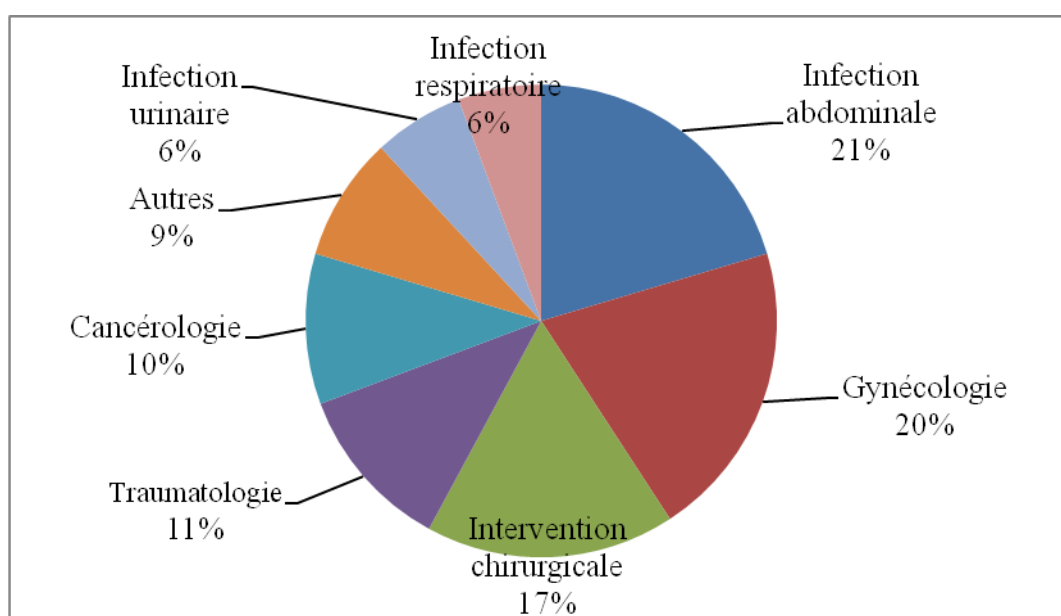
Tableau 8 : Répartition des diagnostics :

Diagnostic	Nombre de patients
<i>Infections respiratoires</i>	
Infection pulmonaire	3
Pneumothorax	2
Infection néonatale	2
Œdème aigu du poumon	1
Pneumonie	1
Dyspnée	1
Surinfection pulmonaire	1
Détresse respiratoire	1
<i>Infections urinaires</i>	
Infection urinaire	6
Calcul rénal	2
Cholique rénale	1
Lithiase rénale	1
Néphrectomie	1
Prostatite aigüe	1
Rétention urinaire	1
<i>Infections abdominales</i>	
Gastro-entérite	10
Appendicite	9
Cholécystite	9
Lithiase vésiculaire	4
Péritonite	3
Diarrhées	2
Diarrhées glairo-sanglantes	1
Vomissements	1
Rectocolite hémorragique	1
Sigmoïdite	1
Syndrome dysentérique	1
Syndrome subocclusif	1
<i>Interventions chirurgicales</i>	
Hernie inguinale	13
Chirurgie esthétique	4
Thyroïdectomie	4
Varicocèle	3
Hernie disquale	2
Dérivation ventriculo-péritonéale	1
Ectopie testiculaire	1
Laparotomie exploratrice	1
Ostéite	1

Embolectomie	1
Urologie	1
Varice	1
Kyste épидидyme	1
Kyste pulmonaire	1
Kyste rénal	1
<i>Gynécologie</i>	
Césarienne	25
Hystérectomie	6
Accouchement	5
Grossesse extra-utérine	3
Métrorragies	2
Hydrosalpinx	1
Salpingectomie	1
<i>Cancérologie</i>	
Prostate	9
Tumeur sein	4
Myomectomie	2
Tumeur vessie	2
Carcinome péritonéal	2
Abcès vaginal	1
Tumeur genou	1
Tumeur vésiculaire	1
Pose chambre implantable	1
<i>Orthopédie-Traumatologie</i>	
Accident voie publique	9
Fracture	8
Chirurgie ménisque	1
Arthrose	1
Hématome sous dural	1
Luxation	1
Plaie	1
Hémiplégie	1
Paralysie radiale	1
<i>Autres</i>	
Fièvre	4
Syndrome méningé	4
Erysipèle	1
Gangrène	1
Encéphalite virale	1
Douleurs thoraciques	1
Altération de l'état général	1
Inconnu	5

La répartition des diagnostics posés par les médecins montre une prédominance des infections abdominales (43 patients soit 20,4%) et des interventions gynécologiques (également 43 patients soit 20,4%) ; puis des interventions chirurgicales (36 patients soit 17,1%), de l'orthopédie-traumatologie (24 patients soit 11,4%), de la cancérologie (22 patients soit 10,4%) et des infections urinaires (13 patients soit 6,2%) et respiratoires (12 patients soit 5,7%). Les autres diagnostics regroupent des infections d'origine indéterminées, méningées, etc. (18 patients).

Figure 34 : Répartition globale des diagnostics :



6.2.3. Données concernant l'antibiothérapie

6.2.3.1. Antibiotiques utilisés

Toutes indications confondues, si l'on observe la répartition des molécules administrées, on constate une nette prédominance des pénicillines (41,1%), principalement l'association amoxicilline-acide clavulanique (24,3%), ainsi que des céphalosporines (16,6%), principalement cefalotine (8,3%) et ceftriaxone (8%).

Parmi les autres antibiotiques choisis, on retrouve les aminosides (16,3%), les nitroimidazolés (8,6%), les quinolones (8,3%), les phénicolés (6,5%) et les nitrofuranes (2,7%).

Figure 35 : Répartition par famille des antibiotiques administrés :

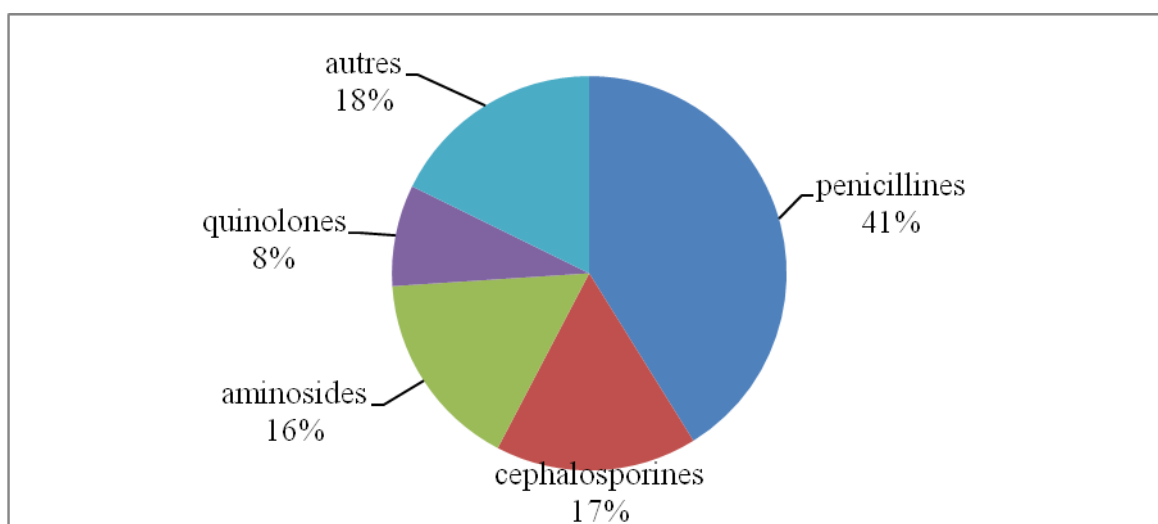
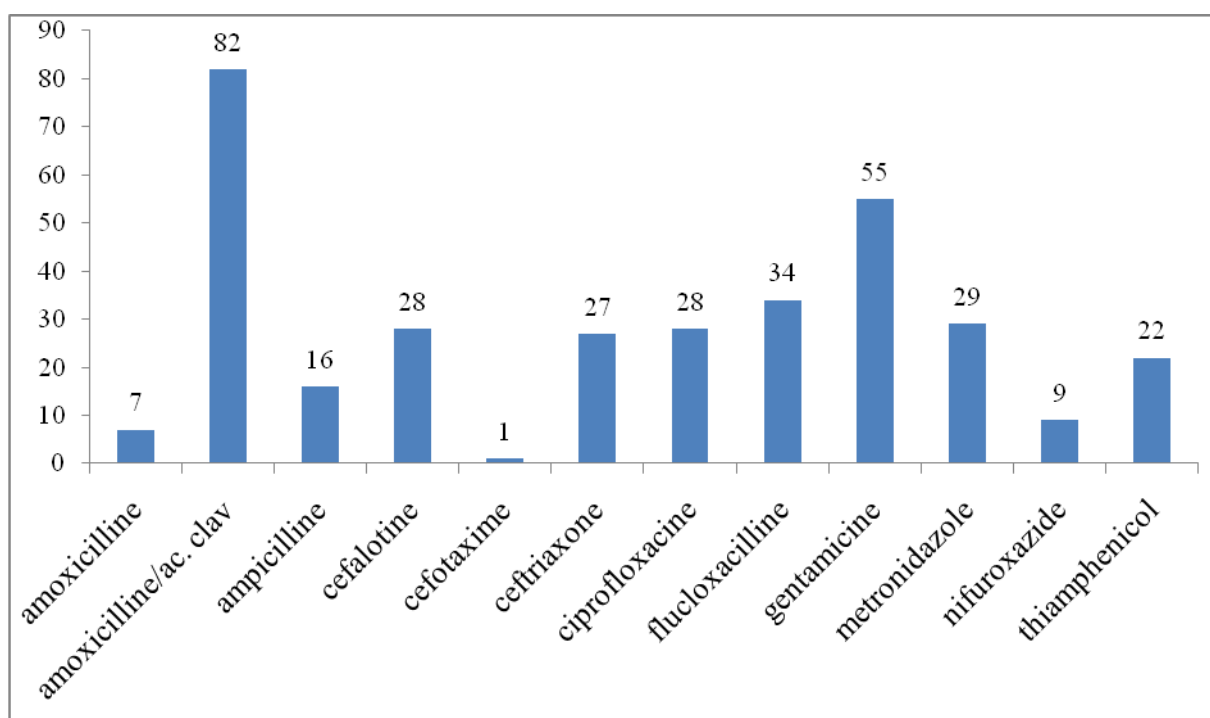


Figure 36 : Répartition des antibiotiques administrés :



6.2.3.2. Répartition des antibiotiques par pathologies

6.2.3.2.1. Infections urinaires

Pour les infections urinaires, les classes d'antibiotiques les plus fréquemment prescrites sont les Fluoroquinolones (40%), puis les Pénicillines (30%) avec l'association Amoxicilline-Acide clavulanique et enfin les Nitro-imidazolés (20%).

6.2.3.2.2. Appendicectomies

Pour les appendicectomies, les Pénicillines arrivent en 1^{ère} position (42,1%), puis les Nitro-imidazolés (31,6%) et enfin les Céphalosporines (15,8%), surtout celles de 3^{ème} génération.

6.2.3.2.3. Cholécystites

Pour les cholécystites, les Pénicillines sont également la classe d'antibiotiques la plus prescrite (35,7%), puis le Thiamphénicol (28,6%) et enfin les Céphalosporines (14,2%) et les Nitro-imidazolés (14,2%).

6.2.3.2.4. Gastro-entérites

Pour les gastro-entérites deux antibiotiques sont principalement prescrits : Thiamphenicol (47,4%) et Nifuroxazide (42,1%).

6.2.3.2.5. Hernies inguinales

Pour les hernies inguinales, les Pénicillines sont prescrites dans 61,1%, puis les Aminocyclitolides dans 16,7% et les Céphalosporines de 1^{ère} génération dans 16,7%.

6.2.3.2.6. Gynécologie

Pour la spécialité gynécologie, les classes d'antibiotiques les plus fréquemment prescrites sont les pénicillines (56,9%) avec 52,9% pour les césariennes, 75% pour les accouchements et 55,5% pour les hystérectomies ; puis les aminocyclitolides (25,5%) et enfin les céphalosporines de 1^{ère} génération (15,7%).

6.2.3.2.7. Prostate

Pour la prostate, les classes d'antibiotiques les plus utilisées sont les aminosides (60,3%) et les pénicillines (13,3%).

6.2.3.2.8. Accidents de la voie publique

Pour les accidents de la voie publique, les pénicillines sont également en 1^{ère} position (53,4%), puis les aminosides (26,7%) et enfin les céphalosporines de 3^{ème} génération (13,3%).

6.2.3.3. Coût

Le prix des différents antibiotiques utilisés lors de cette étude est récapitulé dans le tableau ci-dessous :

Tableau 9 : Prix des antibiotiques :

Antibiotique	Voie	Dosage	Prix unitaire en Dirhams	Prix unitaire en Euros*
<i>Pénicilline</i>				
Amoxicilline	IV	500mg	12,60	1,12
	IV	1g	18,02	1,59
	PO	500mg	3,99	0,35
	PO	1g	6,62	0,59
Amoxicilline/ Acide clavulanique	IV	500mg	33,40	2,96
	IV	1g	60,00	5,31
	PO(sachet)	500mg	10,18	0,90
	PO(sachet)	1g	14,28	1,26
Flucloxacilline	IV	500mg	12,90	1,14
	IV	1g	21,08	1,87
	PO	500mg	4,85	0,43
Ampicilline	IV	1g	14,43	1,28
	PO	500mg	3,48	0,31
<i>Nitro-imidazolés</i>				
Métronidazole	IV	0,50%	25,75	2,28
	PO	500mg	2,49	0,22
	PO	Suspension buvable	32,90	2,91

<i>Céphalosporines</i>				
Céfalotine	IV	1g	30,00	2,65
Ceftriaxone	IV	250mg	54,00	4,78
	IV	500mg	60,00	5,31
	IV	1g	152,00	13,45
Cefotaxime	IV	2g	270,00	23,89
	IV	500mg	58,40	5,17
	IV	1g	100,10	8,86
 <i>Aminosides</i>				
Gentamicine	IV	10mg	6,50	0,58
	IV	40mg	9,60	0,85
	IV	80mg	14,67	1,30
	IV	160mg	19,00	1,68
 <i>Nitrofuranes</i>				
Nifuroxazide	PO	200mg	1,48	0,13
 <i>Phénicolés</i>				
Thiamphenicol	PO	250mg	1,92	0,17
	PO	500mg	3,86	0,34
	IV	1g	27,78	2,46
 <i>Quinolones</i>				
Ciprofloxacine	IV	200mg	231,00	20,44
	PO	250mg	11,25	1,00
	PO	500mg	22,50	1,99

*Nous utilisons un taux de change de 11,3 (1€=11,3Dhs)

6.3. Discussion

Cette étude, portant sur l'antibiothérapie dans les différents services de la Polyclinique du Sud de Marrakech, a permis de faire un point sur les pratiques en matière d'antibiothérapie.

Dans la littérature et durant ces 15 dernières années, aucune publication ne présente une telle étude au Maroc. Il est donc difficile de faire une comparaison de ces résultats.

En décembre 2008, la Direction de la planification et des ressources financières du Royaume du Maroc a réalisé en 2007 un rapport sur la santé en chiffres (64).

Ce rapport nous montre qu'à l'échelon national, durant l'année 2007, la durée moyenne de séjour dans les hôpitaux publics est de 4 jours.

Nous retrouvons dans notre étude à la Polyclinique du Sud de Marrakech, une durée moyenne de séjour semblable à ce rapport.

Cette durée moyenne de séjour est inférieure à l'étude réalisée au C.H. de Neufchâteau. En effet, contrairement à la France, le financement du système de santé est assuré pour une grande proportion par les malades eux-mêmes. Dans un pays dont le revenu moyen est réduit et où le taux de pauvreté atteint 15,3% de la population, les coûts liés à la santé constituent des obstacles majeurs au recours aux soins.

Le rapport « la santé en chiffres en 2007 » détaille également la répartition, par service d'hospitalisation, des admissions dans les hôpitaux publics durant l'année 2007.

Les services ayant le plus grand nombre d'admissions sont : le service de Gynécologie-Obstétrique/Maternité, avec 330 471 admissions, suivi du service de Chirurgie générale, avec 100 143 admissions.

Dans notre étude, les motifs d'hospitalisations les plus fréquents sont les infections abdominales, les interventions gynécologiques puis les interventions chirurgicales.

La fréquence des infections abdominales (gastro-entérite, diarrhées, ...) peut s'expliquer par le fait que notre étude se déroule durant l'été, période où le nombre de touristes est important. La Polyclinique du Sud de Marrakech est fréquentée par de nombreux européens, notamment des français, car elle est conventionnée avec la Caisse des Français à l'Etranger.

Le Maroc est considéré comme une zone à risque intermédiaire (10 à 30%) dans la fréquence de survenue de la diarrhée du voyageur.

La diarrhée du voyageur aiguë est essentiellement d'origine infectieuse, à courte durée d'incubation, dominée par les bactéries et survient le plus souvent dans les premiers jours ou au plus dans les deux premières semaines qui suivent l'arrivée dans la zone à risque.

En l'absence de traitement, elle dure en moyenne trois à quatre jours. Dans plus du tiers des cas, elle perturbe les activités et impose un alitement momentané.

Les *Escherichia coli* entérotoxigènes sont en cause dans 7 à 40 % des diarrhées du voyageur chez les voyageurs européens et Nord-Américains qui visitent l'Afrique, l'Asie ou l'Amérique latine (16).

En ce qui concerne l'antibiothérapie, aucun référentiel n'est disponible à la Polyclinique du Sud de Marrakech. Les prescriptions d'antibiotiques se font donc selon la formation et l'expérience des différents médecins.

Dans notre étude, la répartition des molécules administrées montre une prédominance des β -lactamines, ce qui est similaire à l'étude réalisée au C.H. de Neufchâteau ainsi qu'à la littérature. On peut remarquer que l'association amoxicilline-acide clavulanique est l'antibiotique le plus fréquemment prescrit lors de cette étude. En effet, durant la période de cette étude le prix de cet antibiotique était très bas et donc accessible à toute la population (cf. tableau 9).

Dans notre étude, les antibiotiques les plus prescrit pour les infections urinaires sont : les fluoroquinolones, les pénicillines et les nitro-imidazolés. Selon les recommandations Antibiolor, les fluoroquinolones peuvent être une alternative au traitement des infections urinaires basses non compliquées. Les pénicillines sont rarement indiquées et les nitro-imidazolés ne sont pas recommandés. En effet, *Escherichia coli*, qui est la bactérie la plus fréquente dans les infections urinaires, n'est pas sensible aux nitro-imidazolés (cf. tableau 1) et présente une résistance à l'amoxicilline dans un cas sur deux.

En ce qui concerne les infections abdominales (appendicectomies, cholécystites), les germes retrouvés sont en général anaérobies. Les antibiotiques prescrits lors de cette étude sont donc conforme aux recommandations.

Pour ces infections, on peut remarquer l'utilisation de Thiamphénicol. Cet antibiotique est très peu utilisé en France à cause de ses effets sur les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes qui implique un suivi régulier de la numérotation formule sanguine.

Au Maroc, cet antibiotique est utilisé en raison de son faible coût (cf. tableau 9).

En ce qui concerne l'antibioprophylaxie en chirurgie gynécologique et obstétricale, Antibiolor recommande les céphalosporines de 1^{ère} génération. Cette famille d'antibiotiques a été prescrite en 3^{ème} position dans notre étude, après les pénicillines (prix très faible) et les aminosides.

En ce qui concerne les prostatites, les aminosides ont été les plus prescrits, ce qui correspond aux recommandations. Néanmoins, dans les recommandations les aminosides doivent être prescrits en association avec une céphalosporine de 3^{ème} génération. En effet, *Escherichia coli*, qui est le germe le plus courant pour les prostatites, y est sensible. En revanche, il peut présenter une résistance aux pénicillines dans 50% des cas.

Enfin, en ce qui concerne l'antibioprophylaxie en orthopédie et traumatologie pour les accidents de la voie publique, les prescriptions de pénicillines, d'aminosides et de céphalosporines de 3^{ème} génération sont conformes aux recommandations.

Au Maroc, la consommation des antibiotiques (en DDD/1000 habitants/jour) a augmenté de 42% entre 1994 et 2004. La corrélation entre la consommation des antibiotiques et l'émergence de résistance est largement établie et documentée à travers le monde.

En novembre 2009, le C.H.U. Ibn Sina de Rabat a publié son « guide d'antibiothérapie des infections communautaires de l'adulte et de l'enfant et d'antibioprophylaxie en chirurgie ». Ce guide mérite d'être adopté par l'Agence nationale de l'assurance maladie du Maroc ainsi que par le ministère de la santé, par souci d'économie de santé, en tant qu'outil de prescription des antibiotiques aussi bien en pratique médicale de ville que dans les hôpitaux publics.

Les décisions médicales doivent être fondées sur les meilleures preuves scientifiques disponibles pour assurer un traitement le plus adapté possible avec un retentissement écologique le plus faible. Le Maroc ne dispose pas encore d'études traçant le profil de résistance des germes rencontrés en consultation hospitalière ou en consultation de ville. Les prescriptions non consensuelles contribuent à la sélection de souches bactériennes résistantes qui risquent, à l'avenir, de poser des problèmes de prise en charge.

CONCLUSION GENERALE

L'essor de l'antibiothérapie au cours des cinquante années passées a révolutionné la médecine et modifié profondément la pathologie infectieuse. Cependant les limites et les lacunes des médicaments anti-infectieux sont liées à la toxicité ou à l'intolérance, aux phénomènes de résistances bactériennes et à l'émergence de nouvelles pathologies. Le recul de l'utilisation des antibiotiques constitue une étape nécessaire pour préserver des ressources thérapeutiques très précieuses. Mais l'absence d'innovation ne permet plus de renouveler les solutions thérapeutiques disponibles.

Malgré la baisse conséquente enregistrée, la France est toujours le 2^{ème} pays le plus consommateur d'antibiotiques en Europe. Si la consommation ne constitue pas l'unique facteur de développement des résistances bactériennes, on constate que plus les antibiotiques sont utilisés dans un pays, plus la résistance bactérienne y est conséquente ; c'est pourquoi la France compte parmi les pays européens les plus touchés par ce phénomène. Les menaces que fait planer la résistance bactérienne aux antibiotiques sur la santé publique sont réelles puisqu'elle compromet l'efficacité des traitements.

Les infections nosocomiales représentent également un risque majeur sur la santé publique. Si leur apparition ne peut être totalement évitée, le maintien du taux d'infections nosocomiales à un niveau acceptable est un enjeu essentiel des établissements de santé. Le taux d'infections nosocomiales apparaît ainsi comme un critère déterminant de la qualité des soins dispensés. Depuis plus de vingt ans, des moyens importants ont été consacrés à la surveillance et à la prévention des infections nosocomiales. Des résultats positifs ont été observés : diminution de la prévalence des infections nosocomiales, de l'incidence des infections de site opératoire, ... Même si le risque zéro n'existe pas en matière d'infection nosocomiale, la réduction de la part évitable des infections nosocomiales est un élément fondamental de la sécurité des soins. La maîtrise des infections nosocomiales passe par une stratégie globale associant surveillance, prévention, formation, information et évaluation.

L'utilisation des antibiotiques s'avère de plus en plus complexe pour tenir compte des impératifs d'efficacité, de limitation de la sélection de résistances microbiennes et de coût de traitement. Les prescriptions d'antibiotiques sont loin d'être optimales au niveau de nos études. Les non-conformités concernent cependant un petit nombre de situations cliniques et de familles d'antibiotiques. Il est donc possible d'élaborer des actions d'amélioration ciblées sur ces situations et ces antibiotiques. L'utilisation de protocoles d'antibiothérapie réalisés en concertation avec les cliniciens concernés, les microbiologistes et les pharmaciens, semble être une solution efficace et bien acceptée par les différents intervenants. L'établissement de protocoles thérapeutiques pour les principales pathologies infectieuses semble un moyen efficace et accessible à la majorité des hôpitaux. Ceci devrait permettre d'améliorer les pratiques et de mieux maîtriser la diffusion des bactéries multi-résistantes.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABRAMSON A-A., SEXTON D-J., Nosocomial methicillin- resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* primary bacteremia: At what costs? Infect Control Hosp Epidemiol 1999; 20: 408-11.
2. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), Spectre d'activité antimicrobienne, répertoire des spectres validés par la commission de mise sur le marché, novembre 2005
3. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES), Efficacité des méthodes de mise en œuvre des recommandations médicales. Janvier 2000
4. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES), Le bon usage des antibiotiques à l'hôpital. Recommandations pour maîtriser le développement de la résistance bactérienne. Août 1996
5. ALFANDARI S., BAUDLOT I., CAILLAUX M., SENNEVILLE E., THIRARD L., ZAWADZKI E., LEROY O., Evaluation du respect des choix de molécules recommandées par le guide d'antibiothérapie de l'adulte du centre hospitalier de Tourcoing. Patho Biol 2007;55:486-489
6. Anonyme, Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. Journal Officiel de la République française du 11 août 2004
7. Anonymous, Recent trends in antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* isolates: the French experience. Euro Surveillance. 2008; 13(46): pii=19035
8. Antibiolor (page consultée le 19 février 2009), Le réseau Lorrain d'antibiologie. (<http://www.antibiolor.org/site/index.php>)
9. ARNAUD I., ELKOURI D., N'GUYEN J-M., FOUCHER Y., KARAM G., LEPAGE J-Y., BILLARD M., POTEL G., LOMBRIL P., Bonnes pratiques de prescription des antibiotiques pour la prise en charge des infections urinaires en milieu hospitalier : identification des écarts aux recommandations et actions correctrices. Med Mal Infect 2005;35:141-148
10. ASSEREY N., BLEHER Y., POIRIER Y., HOFF J., BOUTOILLE D., BRETONNIERE C., LOMBRIL P., POTEL G., L'antibiothérapie aux urgences, évaluation par une approche qualitative et quantitative. Med Mal Infect 2008;xx
11. AUDRY-DEGARDIN E., DUBOS F., LETEURTRE S., BEAUCAIRE G., LECLERC F., Evaluation de la prescription antibiotique dans un service de réanimation pédiatrique. Patho Biol 2007;55:486-489

12. BARBUT F., Les infections nosocomiales de l'adulte en 2005: Bilan et perspectives, *Revue francophone des laboratoires* 2005, 376: 27-36
13. BERGOGNE-BEREZIN E., DE LLAMONICA P., *Antibiothérapie en pratique clinique*, 2ème édition, Paris, Masson, 1999
14. BLOT S-I., VANDEWOUDE K-H., HOSTE E-A., COLARDYN F-A., Outcome and attributable mortality in critically ill patients with bacteremia involving methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2229-35.
15. BOYCE J-M., LANDRY M., DEETZ T-R., DUPONT H-L., Epidemiologic studies of an outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Infect Control* 1981; 2: 110-6.
16. CAVALLO J-D., GARRABE E., Les étiologies infectieuses des diarrhées du voyageur. *Med et mal inf* 2007; 37:722-727
17. CHAIX C., DURAND-ZALESKI I., ALBERTI C., BRUN-BUISSON C., Control of endemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a costbenefit analysis in an intensive care unit. *JAMA* 1999; 282: 1745-51.
18. CHEN Y.S., LIU Y.C., YEN M.Y., WANG J.H., WANN S.R. et CHENG D.L., Skin and soft-tissue manifestations of *Shewanella putrefaciens* infection. *Clin. Infect.Dis.* 1997; 25: 225-229
19. CHENG A-F., FRENCH G-L., Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia in Hong Kong. *J Hosp Infect* 1988; 12: 91-101.
20. COENEN S., MULLER A., ADRIAENSSENS N., VANKERCKHOVEN V., HENDRICKX E., GOOSSENS H., European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient parenteral antibiotic treatment in Europe, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2009;64:200-205
21. COLLEGE DES UNIVERSITAIRES DE MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES, *Maladies infectieuses et tropicales*, 19ème édition, Montmorency, E. PILLY, 2004
22. CORDONNIER A.L., DUHAMEL C., BRICAIRE F., DOREAU C., SCHLEMMER B., BRUN-BUISSON C., Consommation d'antibiotiques à l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP): tendances évolutives sur 15 ans, France, 1990-2004. *BEH* n°5, 6 février 2007
23. COSGROVE S-EE, QI Y., KAYE K-S., HARBATH S., KARCHMER A-W., CARMELI Y., The impact of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* bacteremia on patient outcomes: mortality, length of stay, and hospital charges. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26: 166- 74.

24. DUPONT C., MASSE C., AUVERT B., PAGEC B., HEYMD B., ESPINASSE F., HANSLIK T., ROUVEIX E., Evaluation des prescriptions d'amoxicilline-acide clavulanique dans un CHU de la région parisienne. *La revue de médecine interne* 2008;29:195-199
25. ELKHARRAT D., BRUN-NEY D., CORDIER B., GOLDSTEIN F., PEAN Y., SANSON-LE-PORS M-J., VISO P-M., ZARKA M., DEBATISSE A., SCHEIMBERG A., PECKING M., pour le GroupeVigil'RocUrgences, Prescriptions d'antibiotiques dans 34 services d'accueil et de traitement des urgences français. *Med Mal Infect* 2003;33:70-77
26. ELKHARRAT D., GILLOT L., BRIQUET-BROCHARD P., GINZBURG C., LEROUX C., BADIAGA S., Prévalence et prise en charge des infections urinaires communautaires - Etude prospective dans 78 SAU français. *Journal Européen des Urgences* 2004; 17 (S1):45
27. ELKHARRAT D., pour le groupe d'étude RESEAU, Etude prospective de la prévalence des infections respiratoires basses (IRB) et de leur prise en charge dans les SAU français en 2002 et 2003. *Journal Européen des Urgences* 2004; 17 (S1):45
28. ENGEMANN J-J., CARMELI Y., COSGROVE S-E., FOWLER V-G., BRONSTEIN M-Z., TRIVETTE S-L., Adverse clinical and economic outcomes attributable to methicillin resistance among patients with Staphylococcus aureus surgical site infection. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 592-8.
29. European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). Annual report, 2007
30. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) (page consultée le 17 janvier 2009), *Quel est le volume d'antibiotiques utilisés en Europe?* http://app.esac.ua.ac.be/public/index.php/fr_ch/antibiotic_consumption
31. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) (page consultée le 17 janvier 2009), *Quel est le volume d'antibiotiques utilisés en France?* http://www.esac.ua.ac.be/main.aspx?c=*ESAC2&n=50112
32. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC), ESAC Yearbook 2006
33. EUZEBY J.P. (page consultée le 21 décembre 2008), *Abrégé de bactériologie générale et médicale à l'usage des étudiants de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, 2006-2007.* <http://www.bacteriologie.net>
34. FERRECH M., European Surveillance of Antimicrobial Consumption: the ESAC programme. *Eurosurveillance*, 2004;8(32):2518
35. GARO B., En quoi le clinicien contribue-t-il à l'amélioration de la qualité de l'antibiothérapie? *Med et Mal Inf* 2003; 33: 50s-60s
36. GAUDY C., BUXERAUD J., *Antibiotiques: pharmacologie et thérapeutique*, Paris, Elsevier, 2005

37. GENNAI S., PAVESE P., VITTOZ J-P., DECOUCHON C., REMY S., DUMONT O., CARPENTIER F., FRANCOIS P., Evaluation de la qualité des prescriptions antibiotiques dans le service d'accueil des urgences d'un centre hospitalier général - Analyse prospective de 211 prescriptions. *Presse Med* 2008;37:6-13
38. GOSSELIN B., HOSKOVEC C., Réalisation d'un audit sur les prescriptions de fluoroquinolones au centre hospitalier de Mont-de-Marsan. *Antibiotiques* 2008;10:153-156
39. GOULET H., DANELUZZI V., DUPONT C., HEYMB B., PAGEC B., ALMEIDA K., AUVERT B., ELKHARRAT D., ROUVEIX E., Evaluation de la qualité des prescriptions d'antibiotiques dans le service d'accueil des urgences d'un CHU en région parisienne. *Med Mal Infect* 2009;39:48-54
40. GUILLEMOT D., MAUGENDRE P., CHAUVIN C., SERMET C., Consommation des antibiotiques en France, *BEH* n°32-33/2004:144-147
41. HARBARTH S., RUTSCHMANN O., SUDRE P., PITTET D., Impact of methicillin resistance on the outcome of patients with bacteremia caused by *Staphylococcus aureus*. *Arch Intern Med* 1998; 158: 182-9.
42. Hospital in Europe Link for Infection Control through Surveillance (HELICS), Surveillance of surgical site infections, March 2006
43. Institut de Veille Sanitaire (InVS) (page consultée le 1er mars 2009), Dossier thématique: Résistance aux anti-infectieux. <http://www.invs.sante.fr/ratb/>
44. Institut de Veille Sanitaire (InVS), Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France - Réseau BMR-RAISIN - Résultats 2006
45. Institut de Veille Sanitaire (InVS). Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales, juin 2006. Résultats préliminaires, 12 janvier 2007
46. JEHL F., CHOMARAT M., GERARD A., *De l'antibiogramme à la prescription*, 2ème édition, Marcy-L'étoile, Biomérieux, 2003
47. KIM T., OH P-I., SIMOR A-E., The economic impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Canadian hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22: 99-104.
48. LARUE A., LOOS-AYAV C., JAY N., COMMUN N., RABAUD C., BOLLAERT P-E., Effets sur la morbidité et les coûts des pneumopathies nosocomiales à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline en réanimation. *Presse Med* 2009;38:25-33
49. Le ministre des solidarités, de la santé et de la famille, Circulaire DGS/DHOS/DSS/5A/E2 no 2006-139 du 23 mars 2006 relative à la diffusion d'un guide pour une méthode de calcul des consommations d'antibiotiques dans les établissements de santé et en ville

50. LECLERC R., COIGNARD B., pour le groupe d'expertise Entérocoques résistants aux glycopeptides. Les entérocoques résistants aux glycopeptiques: situation en France en 2005. BEH n°13/2006, 28 mars 2006
51. LEDRU S., BELIART D., FRANCOIS C., CLAIS J., AMOURETTE J., CANONNE J-P., Intérêt et évaluation de l'application de protocoles d'antibiothérapie dans un service de pneumologie. Presse Med 2003;32:1397-402
52. LEMMEN SW.,BECKER G., FRANK U., Influence of an infectious disease consulting service on quality and costs of antibiotic prescriptions in a university hospital. Scand J Infect Dis 2001, 33: 219-221
53. MAUGAT S., THIOLET J-M., L'HERITEAU F., GAUTIER C., TRONEL H., METZGER M-H., JARNO P., LACAVE L., COIGNARD B., pour le groupe de travail Raisin ENP 2006, Prévalence des traitements antibiotiques dans les établissements de santé, France, 2006. BEH n°51-52/2007,25 décembre 2007
54. Ministère de la santé et des solidarités, Décret n° 2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale, Journal Officiel de la République française du 26 août 2005
55. Ministère de la santé et des solidarités, INSTRUCTION N°DHOS/2006/111 du 9 mars 2006 relative aux accords locaux pris en application de l'accord-cadre national d'amélioration des pratiques portant sur le bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé
56. Ministère de la santé et des sports, Infections nosocomiales: le dossier. Janvier 2009
57. Ministère de la santé et des sports, Infections nosocomiales: nouvelles mesures de lutte et classement des établissements de santé & Mise en place des indicateurs de sécurité du patient et de qualité des soins. Dossier de presse. 21 janvier 2009
58. Ministère de la santé, Bilan du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques 2001-2005, Avril 2006
59. Ministère de la santé, de la jeunesse et des sports, DGS/DHOS, CTINILS. Actualisation de la définition des infections nosocomiales. Mai 2007
60. Ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative, Projet de programme national de prévention des infections associées aux soins en établissement de santé. 2009-2012
61. Ministère de la santé, des solidarités et de la famille, Guide pour une méthode de calcul de la consommation des antibiotiques dans les établissements de santé et en ville, établi dans le cadre des travaux du Comité national de suivi du Pla, pour préserver l'efficacité des antibiotiques, version 2006

62. Ministère de la santé, Les infections nosocomiales, Médecine&Droit, 2005;15-22
63. Ministère de la santé, Plan antibiotiques 2007 – 2010 : propositions du Comité de suivi pour la deuxième phase du Plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques, 27 novembre 2007
64. Ministère de la santé - Royaume du Maroc, Direction de la planification et des ressources financières, Santé en chiffres 2007. Décembre 2008
65. Ministère de l'emploi et de la solidarité, 100 recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales, 2ème édition, 1999
66. Ministère de l'emploi et de la solidarité, Circulaire DHOS/E2-DGS/SD5A n°2002-272 du 2 mai 2002 relative au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé et à la mise en place à titre expérimental de centres de conseil en antibiothérapie pour les médecins libéraux
67. Ministère de l'emploi et de la solidarité, Maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques - Recommandations pour les établissements de santé, 1999
68. Ministère de l'emploi et de la solidarité. Arrêté du 29 mars 2002 portant création du Comité national de suivi du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques. Journal Officiel de la République française n°90 du 17 avril 2002
69. Ministère des solidarités, de la santé et de la famille, Circulaire n°DHOS/DGS/E2/5C/2004/599 du 13 décembre 2004 relative à la mise en œuvre du programme national de lutte contre les infections nosocomiales 2005/2008 dans les établissements de santé.
70. MOUTON Y., BINGEN E., DEBOSCKER Y., DUBREUIL L., *Antibiotiques Antiviraux Anti-infectieux*, Paris, John Libbey, 2001
71. PATRY I., LEROY J., HENONC T., TALON D., HOENB B., BERTRAND X., Evaluation de la prescription antibiotique dans un centre hospitalier universitaire français. *Med Mal Infect* 2008;38:378-382
72. PAJOT O., REGNIER B., L'échec d'un traitement antibiotique en réanimation. *Réanimation* 2007;16 :179-192
73. PAVESE P., BONADONA A., VITTOZ J-P., LABARERE J., FORONI L., BARNOUD D., STAHL J-P., FRANCOIS P., Apport d'une consultation systématique d'infectiologie à la maîtrise de l'antibiothérapie en réanimation. *Réanimation* 2005;14:281–287
74. PEPIN S., RICORDEAU P., La consommation d'antibiotiques: situation en France au regard des autres pays européens. *CNAMTS Point de repère* n°6, novembre 2006
75. PHILIPPON A. (page consultée le 1er mars 2009), Cours de bactériologie générale: Antibiotiques III: Résistance bactérienne.
<http://www,microbe-edu,org/etudiant/antibio3.html>

76. POLITIS B., PAGNON V., LESCOT C., FAURE P., TOURATIER S., LAFAURIE M.,
Prescription des fluoroquinolones à l'hôpital Saint-Louis: enquête avant et après diffusion
de recommandations et interventions du référent anti-infectieux. *Pathol Biol* 2009;xx
77. RAISIN, Epidémiologie des entérocoques résistants aux glycopeptides en France.
Actualisation 2008, 7 juillet 2008
78. REMY E., FAVREAU R., MARIETTE N., THARASSE C., CARON F., DIEU B.,
DOUCET J., Evaluation des pratiques de prescription des fluoroquinolones à l'hôpital. *La
revue de médecine interne* 2008;29:875-880
79. ROBERT O. (page consultée le 1er mars 2009), Résistance aux antibiotiques.
<http://www.frm.org>
80. ROGER P-M., MARTIN C., TAUREL M., FOURNIER J-P., NICOLE I., CARLES M.,
MONDAIN V., Motifs de prescriptions des antibiotiques dans le service des urgences du
centre hospitalier universitaire de Nice - Enquête prospective. *Presse Med* 2002 ; 31:58-63
81. RUBIN R-J., HARRINGTON C-A., POON A., DIETRICH K., GREENE J-A.,
MOIDUDDIN A., The economic impact of Staphylococcus aureus infection in New York
City hospitals. *Emerg Infect Dis* 1999; 5-1:9-17.
82. SAUREL N., PAVESE P., BOYER L., VITTOZA J-P., DECOUCHON C., FORONI L.,
MAURIN M., FRANCOIS P., STAHL J-P., Conformité des prescriptions d'antibiotiques
dans les infections urinaires de l'adulte en milieu hospitalier. *Med Mal Infect* 2006;36:369-
374
83. SHORR A-F., COMBES A., KOLLEF M-H., CHASTRE J., Methicillin-resistant strains
Staphylococcus aureus prolongs intensive care unit stay in ventilator-associated pneumonia,
despite initially appropriate antibiotic therapy. *Crit Care Med* 2006; 34: 700-6.
84. THIOLET J.M., LACAVE L., JARNO P, METZGER M.H., TRONEL H., GAUTIER C.,
L'HERITEAU F., COIGNARD B., pour le groupe de travail RAISIN ENP 2006, Prévalence
des infections nosocomiales, France, 2006, BEH n°51-52/2007, 25 décembre 2007
85. TRYSTRAM D., VARON E., PEAN Y., GRUNDMANN H., GUTMANN L., JARLIER
V., AUBRY-DAMON H., Réseau européen de surveillance de la résistance bactérienne aux
antibiotiques (EARSS): résultats 2002, place de la France. BEH n°32-33/2004:142-144
86. VEYRAT V., CHAUVELOT-MOACHON L., Antibiotiques 14 cas pratiques, *Le Moniteur
des pharmaciens*, cahier formation iatrogénie, n°2655, 2006
87. VILDE J.L. (Président de la SPILF), 14ème conférence de consensus organisé par la Société
de Pathologie Infectieuse de Langue Française. Comment améliorer la qualité de
l'antibiothérapie dans les établissements de soins? Qualité = préserver l'intérêt collectif sans
nuire à l'intérêt individuel du patient. *Med Mal Infect*, 2002;32:320-8

88. VINIT J., AUDIA S., BRISARD C., LEGUY V., FALVO N., BERTHIER S., BESANCENOT J-F., BONNOTTE B., LORCERIE B., Etude rétrospective de l'antibiothérapie probabiliste prescrite dans un service de post-urgence: comparaison des pratiques aux recommandations actuelles. *La revue de médecine interne* 2007; 28:S96
89. WAKEFIELD D-S., HELMS C-M., MASSANARI R-M., MORI M., PFALLER M-A., Cost of nosocomial infection: relative contributions of laboratory antibiotic, and per diem costs in serious *Staphylococcus aureus* infections. *Am J Infect Control* 1988; 16: 185-92.
90. WEINBERG J., European Union conference on the microbial threat. *Eurosurveillance*, 1998;2(36):1161
91. ZAHAR J-R., GHAFFARI P., KAMGA I., PERRONNE V., Audit des prescriptions antibiotiques dans un service de maladies infectieuses - Enquête prospective observationnelle. *Presse Med* 2003; 32: 1208-12

ANNEXES

- **Annexe n°1** : Score ASA
- **Annexe n°2** : Score IGS
- **Annexe n°3** : Score de Karnofsky
- **Annexe n°4** : Score ICALIN
- **Annexe n°5** : Score ICSHA
- **Annexe n°6** : Fiche technique opérationnelle : Prévention de l'émergence des épidémies d'entérocoques résistants à la vancomycine dans les établissements de santé.
- **Annexe n°7** : Fiche de synthèse de l'étude au C.H. de Neufchâteau.
- **Annexe n°8** : Surcoût en cas de non adhésion aux recommandations

Annexe n°1 : Score ASA

Le score ASA ou "Physical status score" a été développé par l'American Society of Anesthesiologists.

Ce score, allant de 1 à 5 est un bon indicateur de la probabilité de mortalité péri-opératoire globale. S'il est supérieur ou égal à 3, il est également considéré comme un facteur de risque pour les infections de plaies postopératoires. En tant que tel, il fait partie de l'index de risque NNIS.

Les patients sont classés dans une des cinq catégories suivantes:

- 1) Les patients sains : c'est-à-dire sans atteinte organique, physiologique, biochimique ou psychique ;
- 2) Les patients avec atteinte systémique légère (par exemple: légère hypertension, anémie, bronchite chronique légère) ;
- 3) Les patients avec atteinte systémique sévère, mais pas très invalidante (par exemple : angine de poitrine modérée, diabète stabilisé, hypertension grave, décompensation cardiaque débutante) ;
- 4) Les patients avec atteinte systémique invalidante, représentant une menace constante pour leur vie (par exemple : angine de poitrine au repos, insuffisance systémique prononcée (pulmonaire, rénale, hépatique, cardiaque) ;
- 5) Patient moribond : une survie de plus de 24 h est improbable, avec ou sans intervention.

Source : <http://www.md.ucl.ac.be/didac/hosp/cours/pinop.htm>

Annexe n°2 : Score IGS

L'indice de gravité simplifié (IGS II) a été établi à partir d'une base de données européenne et nord-américaine de 13 152 patients. Il comporte un score allant théoriquement de 0 à 194 et un risque de décès hospitalier donné par une équation de régression logistique.

Le score IGS II inclut 17 variables, 12 variables physiologiques, l'âge, le type d'admission et 3 maladies chroniques sous-jacentes. Comme l'IGS I, il est calculé à la 24^{ème} heure en prenant les plus mauvaises valeurs des différentes variables relevées pendant cette période. Seules les anomalies observées après l'admission en réanimation sont prises en compte.

Les variables utilisées :

- Age
- Fréquence cardiaque : prendre la valeur la plus défavorable qu'il s'agisse de tachycardie ou de bradycardie. Si le rythme a varié de l'arrêt cardiaque (11 points) à la tachycardie (7 points), compter 11 points.
- Pression artérielle systolique : utiliser la même méthode que pour le rythme cardiaque. Si la pression a varié de 60 à 195 mmHg, compter 13 points.
- Température centrale : tenir compte de la température la plus élevée en centigrade ou Fahrenheit.
- Pa O₂/FiO₂ : si le malade est ventilé ou sous CPAP, prendre la valeur la plus basse du rapport. Compter 0 point à l'item si le patient n'est ni ventilé ni sous CPAP.
- Débit urinaire : si le patient reste moins de 24 heures, faire le calcul pour 24 heures ; par exemple un litre en huit heures équivaut à 3 litres par 24 heures.
- Urée sanguine : prendre la valeur la plus élevée en mmol/l ou g/L. Prendre la plus mauvaise valeur (haute ou basse) selon l'échelle de score.
- Globules blancs : prendre la plus mauvaise valeur (haute ou basse) selon l'échelle de score.
- Kaliémie : prendre la plus mauvaise valeur (haute ou basse) en mEq/l selon l'échelle de score.
- Natrémie : prendre la plus mauvaise valeur (haute ou basse) en mEq/l selon l'échelle de score.
- Bicarbonatémie : prendre la valeur la plus basse en mEq/l.
- Score de Glasgow : prendre la valeur la plus basse des 24 premières heures. Si le patient est sédaté, prendre le score estimé avant la sédation par interrogatoire du médecin ou analyse de l'observation.
- Bilirubine : prendre la valeur la plus haute en umol/l ou mg/l (uniquement chez les patients ictériques).
- Type d'admission :
 - Malade chirurgical : malade opéré dans la semaine qui précède ou qui suit l'admission en réanimation.
 - Malade chirurgical non programmé : malade ajouté à la liste du programme opératoire dans les 24 heures qui précèdent l'intervention.
 - Malade chirurgical programmé : malade dont l'intervention était prévue au moins 24 heures à l'avance.
 - Malade médical : malade non opéré dans la semaine qui précède ou qui suit l'admission en réanimation. Les malades de traumatologie non opérés sont considérés comme médicaux.

- Sida : malade HIV positif avec des complications cliniques telles qu'une pneumonie à *Pneumocystis*, un sarcome de Kaposi, un lymphome, une tuberculose, une infection à toxoplasme.
- Maladie hématologique maligne : lymphome, leucémie aiguë, myélome multiple.
Cancer métastatique : cancer prouvé par chirurgie, scanner ou autre méthode d'imagerie.

Si le malade reste moins de 24 heures :

- noter les valeurs les plus défavorables de chaque élément ;
- calculer la diurèse des 24 heures en fonction de la diurèse observée.

En cas d'arrêt cardiaque :

- compter un rythme cardiaque à 0 (11 points), une pression systolique nulle (13 points), un score de Glasgow inférieur à 6 (26 points).

Calcul du risque de décès hospitalier :

Le calcul du risque de décès hospitalier n'a de valeur que s'il s'applique à une cohorte de patients. Pour calculer le risque de décès hospitalier, il convient d'abord de calculer le logit suivant :

$$\text{Logit} = - 7,7331 + 0,0737 (\text{IGS II}) + 0,9971 [\ln(\text{IGSII} + 1)]$$

Puis la probabilité de décès hospitalier :

$$\text{Probabilité de décès hospitalier} = \text{E logit} / 1 + \text{E logit}$$

La validation de l'IGS II est excellente (calibrage et discrimination) pour l'ensemble des patients, tous diagnostics confondus. Le risque de décès hospitalier ne peut s'appliquer qu'aux patients restant plus de 24 heures.

Conversion IGS I – IGS II :

Il est possible de convertir l'IGS I en IGS II par la formule suivante :

$$\text{IGS II} = 0,940 + 2,6 \text{ IGS I}$$

Les résultats obtenus par cette formule donnée par la régression IGS I IGS II sont individuellement approximatifs.

Source : Circulaire DHOS/SDO n° 2003-413 du 27 août 2003 relative aux établissements de santé publics et privés pratiquant la réanimation, les soins intensifs et la surveillance continue.

Annexe n° 3 : Score de Karnofsky

Description simplifiée	Score	Etat global	Critères
Peut mener une activité normale sans prise en charge particulière	100%	Asymptomatique	Etat général normal, sans symptômes ou signes de la maladie.
	90%	Symptômes mineurs	Activités normales, mais signes ou symptômes de la maladie.
	80%	Légèrement limité	Activités normales, mais avec des efforts.
Incapable de travailler, mais reste autonome et le séjour au domicile est possible	70%	Assure ses besoins personnels	Peut s'occuper de lui-même, mais incapable de mener une activité normale ou de travailler.
	60%	Besoin d'assistance ponctuelle	Nécessite une aide occasionnelle, mais peut assurer la plupart de ses soins personnels.
	50%	Besoin d'assistance constante	Nécessite une aide importante, avec des soins médicaux fréquents.
	40%	Handicapé	Semi-autonome, nécessite une assistance médicale constante. Confiné au lit plus de 50% du temps de veille.
Incapable de s'occuper de lui-même	30%	Sévèrement handicapé	Hospitalisation indiquée, bien que le décès ne soit pas imminent.
	20%	Très handicapé	Hospitalisation permanente nécessaire, avec besoin d'un traitement de soutien intensif.
Etat terminal	10%	Moribond	Processus fatal progressant rapidement.
	0%	Décès	

Source : www.antalvite.fr

INDICE COMPOSITE DES ACTIVITES DE LUTTE CONTRE LES INFECTIONS NOSOCOMIALES

Qu'est ce que ICALIN ?

C'est l'Indice Composite des Activités de Lutte contre les Infections Nosocomiales, il s'exprime sous la forme d'un score chiffré sur 100.

Ce score chiffré est composé de 31 critères du bilan standardisé des activités de lutte contre les infections nosocomiales considérés comme les plus importants pour la lutte contre ces infections.

Un nombre de points a été affecté à chacun des critères selon leur importance.

Qu'est ce que n'est pas ICALIN ?

ICALIN n'est pas le taux des infections nosocomiales de l'établissement de santé.

Pourquoi ICALIN est-il appelé score composite ?

ICALIN est composé d'un ensemble d'éléments permettant de caractériser l'activité des établissements de santé publics et privés en matière de lutte contre les infections nosocomiales.

Quel est l'objectif d'ICALIN, à quoi sert ICALIN ?

Ce premier indicateur du tableau de bord permet d'inciter tous les établissements à finaliser la mise en place d'un dispositif efficace de lutte contre les infections nosocomiales. Il permet aussi un suivi dans le temps et des comparaisons entre établissements de même catégorie, facteurs d'amélioration de la qualité et de sécurité.

Le score ICALIN propose à l'utilisateur un éclairage synthétique d'un problème complexe qu'est la lutte contre les infections nosocomiales ; il repose sur des éléments concrets. Il peut être l'occasion de mieux échanger avec les professionnels de santé auxquels l'utilisateur s'adresse pour juger du risque infectieux qui le concerne, en commençant par son médecin traitant.

Cette démarche de score et d'indicateur est conduite dans le cadre du programme national de Lutte contre les Infections Nosocomiales avec pour objectif d'ici 2008, que le score ICALIN ait progressé pour tous les établissements de santé, et qu'aucun ICALIN à ce terme n'ait une valeur comprise dans la dernière classe de performance telle qu'elle a été définie à partir des données 2003.

A partir de quels critères ICALIN est-il construit ?

ICALIN est construit avec 31 critères du bilan standardisé des activités de lutte contre les infections nosocomiales, bilan que chaque établissement de santé public et privé doit établir annuellement selon un modèle défini par un texte réglementaire.

Ces critères sont regroupés en 3 aspects de la lutte contre les infections nosocomiales d'importance égale : organisation, moyens et actions.

L'addition des points de tous ces critères permet de construire l'Indicateur Composite des Activités de Lutte contre les Infections Nosocomiales : l'ICALIN.

Quels sont les critères retenus dans l'aspect « organisation de la lutte contre les infections nosocomiales » ?

L'organisation est surtout reflétée par l'activité du Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN). Les critères pour l'organisation sont : l'existence d'un programme annuel et d'un bilan des activités de lutte contre les infections nosocomiales, et la manière dont les différentes instances consultatives de l'établissement sont tenues informées à ce sujet.

Quels sont les critères retenus dans l'aspect « Les moyens de la lutte contre les infections nosocomiales » ?

La composition de « l'équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière » (EOHH) chargée de la prévention des infections nosocomiales mais aussi l'existence de correspondants en hygiène chargés de relayer l'action de cette équipe au sein des services.

Quels sont les critères retenus dans l'aspect « Les actions de lutte contre les infections nosocomiales » ?

La mise en place des protocoles de bonnes pratiques, la surveillance des infections et l'évaluation de la qualité des soins.

Pourquoi y a-t-il plusieurs catégories d'établissements ?

Les différents établissements de santé ont des missions, une taille et des activités très différentes. Il y a ceux qui réalisent des soins lourds et complexes et ceux de proximité assurant les soins courants. Il est donc indispensable, pour pouvoir situer la place d'un établissement en particulier, de le comparer aux autres établissements ayant des missions, une taille et des activités similaires. Ainsi, il a été nécessaire de définir différentes catégories d'établissements.

C'est quoi une classe ? Combien de classes ?

ICALIN est calculé automatiquement par le Ministère de la santé, pour chaque établissement, à partir des données des bilans standardisés.

Le score chiffré est associé automatiquement à une classe définie en A, B, C, D, E et F. Ce système de classes repose sur des études statistiques classant les établissements d'une catégorie selon leur score ICALIN.

Pour chaque catégorie, les établissements concernés ont été répartis en 6 classes de performance : ICALIN de A à F.

Les bornes des classes ?

Les bornes des classes ainsi définies ont été établies à partir des données des bilans 2003 (avant le lancement du tableau de bord). Les bornes des classes sont différentes selon les catégories d'établissements (car les scores des établissements ne sont comparables qu'au sein d'une même catégorie), elles ont servi pour le classement 2004 et resteront fixes les années suivantes, afin de visualiser les changements de classe des établissements d'une année sur l'autre : qu'il s'agisse d'une progression ou d'un recul.

A quoi correspond la classe A ?

La classe A est composée des établissements ayant les scores ICALIN les plus élevés. Ce sont les structures les plus en avance et ayant l'organisation de la prévention du risque infectieux la plus élaborée.

A quoi correspond la classe E ?

La classe E réunit les établissements ayant les scores ICALIN les moins élevés. Ce sont les structures les plus en retard pour la prise en compte par l'établissement de la prévention du risque infectieux. Cependant l'appartenance à la classe E ne signifie pas qu'aucune mesure de prévention n'est prise mais que la structure est en retard dans l'organisation de la prévention par rapport aux autres établissements de même nature en France.

A quoi correspondent les classes B, C, D ?

Les classes B, C et D correspondent à des établissements en situations intermédiaires.

Existe-t-il des établissements ayant un score de 100 et qu'est ce que cela signifie ?

Un score ICALIN parfait (100 points) ne signifie pas qu'il n'existe pas de risque infectieux dans l'établissement, mais indique que l'établissement a mis en place un dispositif maximum pour limiter ce risque.

Comment utiliser le résultat du score ICALIN ?

L'établissement de santé peut afficher son score ICALIN pour montrer son état d'avancement de la mise en place de la lutte contre les infections nosocomiales. Le score valorise les établissements les plus impliqués et incite les autres à progresser.

Le score ICALIN : et ensuite ?

La diffusion du score ICALIN est une première réponse, très importante, à la demande des usagers d'information et de transparence. Il propose une première vision objective de la façon dont les établissements de santé en France ont pris en compte la prévention et la gestion des infections nosocomiales : moyens spécifiquement alloués, volonté des responsables et implication des professionnels de santé.

Pour atteindre ces objectifs, chaque établissement de santé, et en priorité chacun de ceux qui sont dans la classe E, doit analyser ses propres résultats et inscrire dans son programme d'action la mise en œuvre d'activités non encore réalisées afin de pouvoir progresser de classe de résultats pour l'ICALIN 2005 et 2006 (publié 2007-2008)

La comparaison des résultats de l'ICALIN 2004 et 2007 montre que :

- 67,5% des établissements de santé sont classés A (56% pour ICALIN 2006, 32.5% pour ICALIN 2005 ; 11.6% pour ICALIN 2004)
- 1,1 % des établissements de santé sont classés E (1.03% pour ICALIN 2006, 2.8% pour ICALIN 2005 ; 5.8% pour ICALIN 2004)
- 0,53% des établissements de santé sont classés F (0.92% pour ICALIN 2006, 2.6% pour ICALIN 2005 ; 14.3% pour l'ICALIN 2004).

Ces résultats reflètent le changement progressif des mentalités et les efforts menés par les établissements de santé pour progresser dans l'organisation de la lutte contre les infections nosocomiales.

Puis-je avoir confiance dans ces données ?

Un cahier des charges a été élaboré par des experts pour chaque critère à recueillir pour le calcul du score. Il précise quelles sont les preuves que les établissements doivent être en mesure de fournir pour attester de la fiabilité des données qu'ils transmettent dans le bilan d'activité annuel.

La qualité des données et les difficultés pour les recueillir ont été évaluées dans le cadre d'une vaste étude scientifique soutenue par le ministère de la santé, portant sur la mesure de la performance : le projet de coordination pour la mesure de la performance et l'amélioration de la qualité hospitalière COMPAQH.

Ainsi, dans l'étude COMPAQH, qui a comparé en 2003 les données spontanément fournies par un échantillon d'établissements, avec les mêmes données recueillies avec leurs éléments de preuve par des enquêteurs indépendants, le score ICALIN est apparu comme un indicateur robuste et fiable.

Par ailleurs, des vérifications et des contrôles de données des bilans des activités sont définis et organisés chaque année par les services déconcentrés de l'Etat (DRASS).

En 2007, comme en 2005 et 2006, un contrôle des données déclarées par les établissements de santé a été mené.

Les éléments du tableau de bord 2007 ont été vérifiés dans 308 établissements sur une base nationale qui en compte 2 807, soit près d'un établissement sur 10.

INDICATEUR DE CONSOMMATION DES SOLUTIONS ET GELS HYDROALCOOLIQUES

Qu'est ce que ICSHA?

ICSHA est l'indicateur de consommation de produits hydro-alcooliques (PHA) pour l'hygiène des mains. C'est un marqueur indirect de la mise en œuvre effective d'une des techniques utilisées pour l'hygiène, une mesure-clé de prévention des infections nosocomiales.

Pourquoi ne s'intéresser qu'aux produits hydro-alcooliques ?

L'expression «hygiène des mains» fait référence à des techniques de lavage au savon (simple ou antiseptique) ou de friction désinfectante des mains avec un produit hydro-alcoolique (PHA).

L'utilisation large des PHA, technique à la fois rapide et efficace, améliore la mise en pratique de l'hygiène des mains et contribue à la diminution des infections nosocomiales et celles liées aux bactéries multi-résistantes.

Il est donc important d'inciter les établissements de santé à promouvoir cette technique pour l'hygiène des mains.

Qu'est ce que n'est pas ICSHA ?

Un ICSHA bas ne veut pas dire que les soignants ne se lavent pas les mains. Il signale seulement l'investissement de l'établissement dans la promotion de l'hygiène des mains par les PHA.

Comment est construit l'ICSHA ?

Une friction est réalisée avec 3 ml de produit environ. Si pour un patient, il y a une friction par jour, cela représente, pour 1000 journées d'hospitalisation, une consommation de 3 litres.

L'objectif national annoncé de 20 litres pour 1000 journées d'hospitalisation peut se traduire par l'équivalent, en moyenne, de 7 frictions effectuées par patient et par jour.

La réflexion autour de l'élaboration des classes de performance de cet indicateur a conclu à la nécessité de pondérer l'objectif à atteindre en fonction des types d'activités, ceci permet d'adapter cette mesure à tous les établissements de santé.

L'ICSHA est le rapport entre le volume consommé réellement par l'établissement et son objectif personnalisé de consommation. Il est exprimé en pourcentage de réalisation de l'objectif.

L'objectif estimé de la spécialité est établi à partir d'un nombre minimal quotidien de frictions par patient et par jour (proportionnel à la quantité de soins nécessaires). Chaque friction correspond à une consommation de 3 ml de PHA ; L'objectif personnalisé est le minimum à atteindre pour chaque établissement.

Exemple :

ICSHA est le pourcentage de la consommation réelle par rapport à son objectif personnalisé.

Un établissement qui a réellement consommé 5,5 l pour 1000 JH et dont l'objectif personnalisé serait de 13,5 l pour 1000 journées d'hospitalisation aura atteint 40,7% (5,5/13,5) de son objectif.

C'est quoi une classe ? Combien de classe ?

ICSHA est calculé automatiquement par le Ministère de la santé, pour chaque établissement, à partir des données des bilans standardisés. Selon l'atteinte en pourcentage de l'objectif personnalisé, des classes de résultats de A à F ont été définies.

Certaines catégories d'établissements ne sont pas concernées par cet indicateur. Il s'agit des établissements exclusivement ambulatoires, des maisons d'enfants à caractère sanitaire spécialisée (MECSS) et les Centres de postcure alcoolique exclusifs.

A quoi correspond la classe A ?

La classe A correspond aux établissements qui ont atteint plus de 90% de leur objectif. En effet, certains établissements sont en avance et utilisent les PHA depuis plusieurs années. Ces établissements ont donc recours de façon très majoritaire aux PHA plutôt qu'au lavage des mains. De ce fait ils ont déjà atteint, voire dépassé leur objectif personnalisé qui est le minimum fixé d'ici 2008. De nouveaux critères de performance, plus exigeants, pourront être définis au-delà de 2008.

A quoi correspond la classe E ?

La classe E correspond aux établissements qui ont atteint moins de 10 % de leur objectif. Ceci peut s'expliquer par une implantation des PHA relativement récente en France. Le changement des habitudes professionnelles peut prendre du temps. **Les résultats faibles de certains établissements ne signifient pas pour autant une absence d'hygiène des mains** mais une utilisation encore majoritaire du lavage des mains à l'eau et au savon.

Par ailleurs, l'hygiène des mains ne se résume pas à la seule désinfection par friction et les techniques de lavage restent indiquées dans certaines situations où les PHA ne le sont pas (mains souillées par exemple).

A quoi correspondent les classes B, C, D ?

Les classes B, C et D correspondent à des établissements en situations intermédiaires.

A quoi correspond la classe F ?

La classe F regroupe les établissements pour lesquels les données - volume consommé, nombre de journées d'hospitalisation par discipline - ne sont pas disponibles.

C'est la classe la plus défavorable car la mesure de sa propre performance est le préalable nécessaire à toute démarche d'amélioration.

Annexe n°6 : Prévention de l'émergence des épidémies d'entérocoques résistants à la vancomycine dans les établissements de santé
Fiche technique opérationnelle

- **Alerte donnée par le laboratoire de bactériologie à l'équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière (EOHH)**

Point de départ : identification d'un premier cas (cas index) d'*Enterococcus faecium* résistant à la vancomycine (ERV) chez un patient hospitalisé dans un établissement de santé qui n'est pas (où n'est plus) en situation épidémique.

En raison :

(a) de l'importance décisive dans le contrôle des épidémies à ERV de la rapidité de mise en place des mesures de prévention listées ci-dessous et

(b) des difficultés techniques pour différencier les souches qui exposent à un risque d'épidémie (*E.faecium* portant un gène acquis de résistance, essentiellement *vanA*, beaucoup plus rarement *vanB*) de celles qui n'exposent pas a priori à ce risque : espèces naturellement résistantes à la vancomycine (*E.gallinarum*, *E.casseliflavus*) ou *E. faecalis* portant un gène acquis de résistance.

- Les laboratoires de bactériologie doivent être à même d'organiser rapidement (de préférence dans les 48 heures) l'identification de l'espèce et la confirmation de la résistance à la vancomycine de toute souche d'entérocoque de comportement suspect vis à vis des glycopeptides (cf. listes des comportements suspects dans le communiqué 2006 du CA-SFM, tableau XI).

- Les laboratoires qui ne sont pas à même de procéder eux-mêmes rapidement aux tests nécessaires (par exemple l'identification du gène *vanA* par méthode moléculaire) doivent passer un accord préalable avec un autre laboratoire géographiquement proche et prêt à assurer le travail dans les délais ci-dessus dès la survenue d'une alerte.

- **Etape 1 : Evaluation de la situation, dès le premier jour.**

- Isoler le patient porteur (mise en place, en plus des précautions d'hygiène « standard », de précautions complémentaires « contact » et signalisation « Bactérie multi-résistante »).

- Alerter la Direction de l'établissement. Son appui est indispensable pour l'organisation des mesures à prendre et la prise en compte de leurs conséquences en termes d'activité et d'organisation du travail.

Alerter la sous-commission de la CME chargée de la prévention de la résistance aux antibiotiques dans les établissements de santé publics ou la commission des antibiotiques dans les autres établissements de santé (cf. Etape 3 : mesures à appliquer tout au long de l'épidémie).

- Arrêter les transferts du patient porteur (cas index) et de ses contacts (patients hospitalisés dans la même unité depuis l'admission du cas index) vers d'autres unités, services ou établissements afin de limiter la diffusion.

Une unité est définie comme l'ensemble des patients qui partagent (jour et nuit) la même équipe soignante.

Si le patient porteur a déjà été transféré dans une autre unité entre le moment du prélèvement qui a permis le diagnostic et le moment où le cas a été confirmé, cette mesure s'applique à l'unité d'origine et à l'unité d'accueil.

- En attendant l'évaluation de la situation, limiter les admissions dans l'unité aux seules urgences qui ne peuvent être orientées vers d'autres unités, services ou établissements de santé.
- Organiser une enquête de portage fécal « transversale » (prélèvement : écouvillonnage rectal ou selles ; techniques de culture : cf. recommandations spécifiques) parmi les patients contacts.

Si possible, procéder de même dès le 1er jour, autour de chacun des patients contacts déjà transférés au moment de la découverte du cas initial (cf. points suivants dans l'étape 2 ci-après).

- **Etape 2 : dans les 2 jours suivants :**

- Etablir la liste des patients contacts déjà transférés et du lieu de leur transfert.
- Organiser une enquête de portage fécal autour de chacun des patients contacts déjà transférés au moment de la découverte du cas initial.
- Demander au laboratoire de microbiologie d'examiner sa base de données pour identifier d'éventuels cas suspects plus anciens.
- Renforcer l'hygiène des mains, promouvoir l'utilisation des solutions hydroalcooliques (SHA).
- Renforcer le bio-nettoyage quotidien de l'environnement des cas.
- Définir quel devrait être le traitement antibiotique le plus adapté au profil de résistance de la souche impliquée, en cas de survenue d'infection.
- Signaler au CCLIN et à la DDASS tout cas identifié d'infection ou de colonisation.

- **Etape 3 : Mesures à appliquer tout au long de l'épidémie, en plus des précautions « standard » et « contact »**

- Regrouper les cas (patients connus porteurs) au fur et à mesure de leur détection dans un secteur géographique unique de l'hôpital et leur affecter un personnel particulier dit « dédié » (« **secteur des porteurs** »).
- Regrouper les patients contacts des cas et leur affecter un personnel « dédié » différent du précédent (« **secteur des contacts** »).
- Favoriser les sorties à domicile des patients porteurs et des patients contacts non connus porteurs.
- La reprise des admissions peut se faire dans un 3ème secteur (« **secteur indemne** »), distinct des 2 autres secteurs et ne partageant pas le même personnel avec ceux-ci.
- Organiser le dépistage transversal hebdomadaire des patients contacts.
- Après 3 prélèvements hebdomadaires négatifs, les patients contacts non connus porteurs peuvent être transférés mais isolés dans leur service d'accueil et leur dépistage est poursuivi tout au long de leur hospitalisation. Veiller à limiter ces transferts aux seuls patients dont l'état clinique le justifie.

En cas d'hospitalisation très prolongée (en unités de soins de longue durée, USLD), et dès lors que la situation épidémique semble maîtrisée, les patients contacts peuvent faire l'objet d'un dépistage plus espacé mais régulier (par exemple : tous les 15 jours ou tous les mois). Dans ce cas, il faut veiller à renouveler le dépistage dès que les patients contacts sont soumis à un traitement antibiotique.

- Limiter l'utilisation des antibiotiques afin de diminuer la pression de sélection, facteur de risque majeur d'émergence des ERV.
- Rechercher un portage de SARM (nez, plaies chroniques) chez les patients porteurs d'ERV. La décontamination des patients porteurs d'ERV et de SARM par mupirocine nasale et chlorhexidine cutanée doit être envisagée.
- Informer les patients et leur médecin traitant de leur statut de porteur d'ERV.
- Etablir et tenir à jour la liste des patients porteurs et des patients contacts non connus porteurs, transférés ou sortis à domicile, de façon à les mettre en isolement « Bactérie Multi-Résistante » (cf. premier point de l'étape 1) et à les dépister en cas de réadmission.
- Envoyer les souches au Centre National de Référence de la résistance aux antibiotiques (laboratoire associé) en le prévenant au préalable de l'envoi (Pr. R. Leclercq, service de microbiologie, CHU de Caen, tél : 02 31 06 45 72).

Source : www.cclinparisnord.org

Annexe n°7 : Fiche de synthèse (Etude au C.H. de Neuchâteau)

Patient		
Sexe		
date de naissance		
service		
durée du séjour	entrée	sortie
motif d'hospitalisation		

Facteurs de risques	
HTA	
insuffisance cardiaque	
pathologie respiratoire	
néoplasie évolutive	
insuffisance rénale chronique	
cirrhose ou hépathopathie chronique	
cathéter vasculaire	
intubation ou trachéotomie	
sonde urinaire	
intervention chirurgicale (dans les 30j)	
diabète	
immunodépression (traitement et pathologie)	
Score de Mac Cabe	

Infection	
germe identifié	
sensibilité aux antibiotiques de réf.	
nature du prélèvement	
infection fongique	
infection nosocomiale si oui: coût du traitement	
Antibiothérapie	
molécules/posologies	
Coût	
efficacité	
adéquation au protocole	

N° patient	Service	cause de non adéquation	recommandations	surcoût
1	Méd A	Cifloxi et Fortum d'emblée pour pneumopathie (Emergence clostridium)	augmentin	806 €
3	Méd A	Augmentin Ofloxi pour BPCO	augmentin	-2,40 €
6	Méd A	Rocéphine, Ofloxi pour pneumopathie	augmentin	3 €
8	Méd A	Claforan, Augmentin, Ofloxi pour pneumopathie	augmentin	3 €
9	Méd A	Augmentin sur SAMR, résistant ds l'antibiogramme	Vancomycine/Rifadine	-195 €
10	Méd A	Clamoxyl, Ofloxi pour pneumopathie	augmentin	1,20 €
15	Méd A	sigmoïdite traitée par Claforan, Rocephine, Pyostacine	augmentin, Cifloxi/Flagyl	66 €
19	Méd A	Flagyl sur streptocoque	plus de 2 mois	31,50 €
20	Méd A	Pipram sur E. coli urinaire	noroxine	5,20 €
21	Méd A	E. coli traité par Rocephine pas testé	Noroxine sensible	6 €
22	Méd A	Clamoxyl, Ofloxi pour pneumopathie	augmentin	14 €
25	Méd A	Flagyl (Dose pleine or Insuffisance rénale sévère), clamoxyl, pyostacine sur pneumocoque	Insu chronique sévère : Flagyl 500 mgx2/j	87 €
32	Méd B	Tienam sur absence de germes, suspicion de pseudomonas/Fortum Ofloxi	Fortum/Cifloxi	146,60 €
33	Méd B	Ofloxi pour infection urinaire à Enterocoque faecalis non sensible	Amoxicilline/gentamicine	92,00€
36	Méd B	Claforan/Flagyl pour pneumopathie	augmentin	23 €
37	Méd B	Ofloxi pour pneumopathie, Flagyl	augmentin	7 €
38	Méd B	Vancomycine, Rifadine sur SAMR nasale	Bactroban	53 €
41	Méd B	Ofloxi pour infection urinaire à E. coli résistant	Claforan sensible	-12 €
44	Méd B	Shewanella putrefaciens traitée par Ofloxi, Targocid, Rifadine, Pyostacine	Rocephine/tazocilline sensibles	538 €
46	Méd B	Targocid et ofloxi pour une septicémie à Coccie gram +	Amoxicilline/gentamicine	28,50 €
47	Méd B	Pyostacine en 1ère intention sur suspicion de pneumopathie	claforan	-6 €
48	Méd B	E COLI poumon/urine traité par cifloxi, tazocilline	Noroxine sensible	174,00 €
56	Méd B	Flagyl sur streptocoque constellatus (exmilleri)	Clamoxyl	18 €
58	Méd B	Claforan, Ofloxi pour pneumopathie	augmentin	3 €
59	Méd B	Claforan, Ofloxi pour pneumopathie	augmentin	4 €
			Total	1 895 €
			Surcout par patient	73 €

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 28 mai 2010

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

présenté par Vanessa JANIN

Sujet : Evaluation de l'antibiothérapie au Centre Hospitalier de
Neufchâteau (France) et à la Polyclinique du Sud de
Marrakech (Maroc)

Jury :

Président : M. Stéphane GIBAUD, Maître de conférences
Directeur : M. David ATTIVI, Pharmacien hospitalier

Juges : M. Paul SANTANGELO, Médecin

Vu,

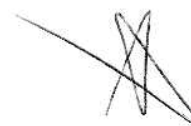
Nancy, le 08 avril 2010

Le Président du Jury

Le Directeur de Thèse



M. Stéphane GIBAUD



M. David ATTIVI

Vu et approuvé,

Nancy, le

05 MAI 2010

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,



Francine PAULUS

Vu,

Nancy, le 11.05.2010

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,



Jean-Pierre FINANCE

N° d'enregistrement : 3287

N° d'identification :

TITRE

Evaluation de l'antibiothérapie au Centre Hospitalier de Neufchâteau (France) et à la Polyclinique du Sud de Marrakech (Maroc)

Thèse soutenue le 28 mai 2010

Par Vanessa JANIN

RESUME :

Les antibiotiques sont une des classes médicamenteuses les plus prescrites en milieu hospitalier. Pour limiter ou éviter les problèmes liés à l'évolution des résistances bactériennes une maîtrise de la prescription des antibiotiques est nécessaire. L'augmentation de la résistance aux antibiotiques se traduit dans la pratique hospitalière par une augmentation des coûts d'hospitalisation et par l'apparition de microorganismes résistants à l'ensemble des antibiotiques disponibles. Les causes de l'émergence et de la dissémination de la résistance bactérienne sont multiples ; toutefois, l'utilisation excessive ou inappropriée des antibiotiques en est le déterminant essentiel. L'augmentation des résistances des germes hospitaliers aux antibiotiques aggrave le risque d'infection nosocomiale, problème majeur de santé publique qui est une des priorités des programmes de lutte.

Nous avons réalisé une évaluation de l'antibiothérapie au CH de Neufchâteau (France) afin d'évaluer la conformité des prescriptions aux recommandations ANTIBIOLOR. Cette étude, portant sur 60 patients, a constaté que 58% des prescriptions étaient conformes. Sur les 60 cas étudiés nous avons trouvé 12 cas d'infections nosocomiales qui ont engendré un surcoût médicamenteux moyen de 560€. Cette évaluation prouve que l'adhésion aux recommandations de bon usage des antibiotiques permet de rendre les prescriptions plus efficaces tout en réduisant le coût de l'antibiothérapie en médecine.

Cette étude sur l'antibiothérapie a également été menée à la Polyclinique du Sud de Marrakech (Maroc) afin de faire un point sur les pratiques en matière d'antibiothérapie. En effet, le Maroc vient seulement d'éditer, il y a quelques mois, son premier guide en matière d'antibiothérapie.

MOTS CLES :

Antibiotiques, Protocoles, Infections nosocomiales

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
<u>M. David ATTIVI</u>	EA 3452 – Pharmacie clinique	Expérimentale ☐
		Bibliographique ☐
		Thème 6

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle