

Université Internationale
de langue française
au service du développement africain
à Alexandrie d'Égypte
Université Senghor

DEPARTEMENT
**« GESTION DES SYSTEMES DE SANTE
ET POLITIQUES ALIMENTAIRES »**
Mémoire en vue de l'obtention du
Diplôme d'Etudes Professionnelles
Approfondies

**LA RATIONALISATION DE LA
CONSOMMATION DES ANTIBIOTIQUES EN
VUE DE LA MAITRISE DE LA RESISTANCE A
L'HOPITAL EL MIRY D'ALEXANDRIE-
ADAPTATION DU MODELE FRANÇAIS**

Par DARWISH Omneya

Année Universitaire : 2003-2005

Université Senghor

1, Midan Ahmed Orabi, El Manheya, Alexandrie, Egypte

Tél., Fax : (203) 48 43 375

Page électronique : <http://www.usenghor-francophonie.org>

DEDICACE

Je dédie ce mémoire à :

*Mes chers parents, grâce à votre soutien que je soutiens ce
mémoire aujourd'hui ;*

Mes chers frères et sœur ;

Et tous ceux qui me sont chers ;

Avec tout mon amour.

REMERCIEMENTS

Tout d'abord je rends grâce à DIEU qui m'a permis de finaliser ce travail,

Je remercie profondément, Dr Ragay MASHALY, l'ancien directeur du département de « Gestion des Systèmes de Santé et Politiques Alimentaires » pour sa disponibilité, malgré ses occupations, et ses conseils qui m'ont aidée à élaborer et à finaliser ce travail, qu'il trouve ici l'expression de ma sincère reconnaissance et mon profond respect,

Je remercie également M. Pascal GAREL, secrétaire général de la Fédération Hospitalière Française, à qui je dois la réalisation de mon stage,

Merci au professeur Robert FARINOTTI, pharmacien chef de service de Bichat - Claude Bernard pour son accueil,

Un énorme merci également à Emmanuelle PAPY, pharmacien assistant à Bichat - Claude Bernard, pour ses conseils et son soutien tout au long de ce stage, qui restera incontestablement un de mes meilleures expériences,

Merci à tout l'équipe de la pharmacie de l'hôpital Bichat - Claude Bernard,

Merci au professeur Jean Yves LEVEAU, à qui je dois le déroulement de mon stage dans des bonnes conditions,

Merci au professeur Michel LEBRAS, pour ses précieux conseils,

Merci également au professeur Jean Daniel RAINHORN, pour ses conseils,

J'exprime toute ma gratitude aux membres du jury, M. Christiane MESENGE, le directeur du département, M. Morsy ELSODA et M. Jean Daniel RAINHORN pour avoir accepté d'examiner ce travail,

Merci à Mme Suzanne YOUSSEF, l'assistante du département de « Gestion et Administration » pour son soutien tout au long de ces deux années,

A Mme Alice MOUNIR et Mlle Haidy Kassem, les assistantes du département « Gestion des Systèmes de Santé et Politiques Alimentaires » pour avoir rendu aisé les activités au sein du département,

A Mme Omneya SHAKER et M. Magdi EL KADI, du laboratoire d'informatique de gestion pour l'assistance permanente à la mise à jour du présent travail,

A Mlle Noha SULTAN du centre d'accès à l'information pour l'assistance à la recherche des références du présent travail,

A tout le personnel de l'université Senghor pour le rôle qu'il a joué afin de rendre agréable mes deux années à Senghor,

A mes collègues de la promotion pour les moments pleins d'émotion que nous avons passé ensemble,

Je ne saurai passer sous silence mes chères copines, Dina et Riham, pour les agréables jours que nous avons passés ensemble tout au long des deux années.

RESUME

La résistance aux antibiotiques est un phénomène biologique naturel. Cependant, toutes pratiques humaines inappropriées au niveau de la prescription ou de la consommation augmentent la probabilité que les bactéries développent des résistances. Les conséquences sont graves, une augmentation des coûts, des taux de morbidité et de mortalité, une réduction de la qualité des soins et une perte de la confiance des patients vis à vis des établissements de soins. A l'hôpital, la pression sélective, due à la consommation abusive des antibiotiques, accélère l'émergence de la résistance. D'autre part, la transmission croisée, parmi les bactéries, facilite sa dissémination. Ainsi, l'hôpital est considéré comme le foyer principal de l'émergence de la résistance bactérienne. En Egypte, les taux de résistance bactérienne, en milieu hospitalier, sont supérieurs aux taux de résistances des pays développés. L'hôpital Elmiry, est un des premiers hôpitaux qui ont mis en place un comité chargé de l'application des mesures d'hygiène. On note, cependant, que la consommation des antibiotiques reste trop élevée et atteint 50% du budget des médicaments. La revue bibliographique et le stage professionnel à l'hôpital Bichat - Claude Bernard montrent que l'amélioration des pratiques de prescription d'antibiothérapie, en but de rationaliser la consommation et ainsi maîtriser la résistance, nécessite la rédaction de protocoles d'antibiothérapie adaptée aux infections les plus fréquents à l'hôpital et l'écologie bactérienne locale et la création d'un système continu de suivi et d'évaluation de la prescription, de la consommation et de la résistance avec un retour d'information aux prescripteurs. Ainsi, la mise en place d'un comité des anti-infectieux à l'hôpital Elmiry d'Alexandrie responsable du contrôle et la mise en œuvre des différentes actions est prioritaire. Ce projet n'est qu'une première étape avant la généralisation de l'expérience du Comité des Anti-Infectieux sur les deux autres hôpitaux du CHU d'Alexandrie.

Mots clé : Egypte, antibiotiques, résistances, prescriptions, hôpital, comité des anti-infectieux.

SUMMARY

The bacterial resistance to antibiotics is a natural biological phenomenon. However, inappropriate prescription or consumption increases the probability that the bacteria develop resistance. The consequences are serious, an increase in the costs, rates of morbidity and mortality, a reduction of the care quality and so a loss of the patients confidence in the health care service. At the hospital, the selective pressure, caused by the misuse of antibiotics, accelerates the emergence of resistance. In addition, the crossed transmission, among bacteria, facilitates its dissemination. Thus, the hospital is considered the main focus of emergence of bacterial resistance. In Egyptian hospitals, the bacterial resistance rates are higher than those detected in developed countries. The Elmiry hospital is one of the first hospitals which had set up a committee charged of the application of hygiene measures. It is noted, however, that the consumption of antibiotics remains too high and reaches about 50% of the drugs budget. The review of the literature and the professional training course at the Bichat - Claude Bernard hospital showed that the improvement of the antibiotherapy prescription, in order to rationalize consumption and thus control resistance, requires the drafting of antibiotherapy protocols adapted to both, the most frequent infections at the hospital and the local bacterial ecology and the creation of a continuous system of follow-up and evaluation of the prescription, antibiotics consumption and bacterial resistance with an information feedback to the prescribers. Thus, the installation of an anti-infectious committee at the Elmiry hospital of Alexandria in charge of the control and the implementation of the various actions is considered as a priority. This project is a first step before the generalization of this experiment "the Committee of Anti-Infectious" on the others Alexandria University Hospitals.

Key words: Egypt, antibiotics, resistances, prescription, hospital, infectious committee.

TABLE DES MATIERES

DEDICACE	II
REMERCIEMENTS.....	III
RESUME.....	V
SUMMARY.....	VI
TABLE DES MATIERES	VII
ABREVIATIONS ET SIGLES	X
LISTE DES TABLEAUX	XI
LISTE DES FIGURES.....	XII
LISTE DES ANNEXES	XIII
INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE 1 : LA RESISTANCE BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES.....	3
1.1. Facteurs favorisant l'émergence de la résistance bactérienne.....	5
1.1.1. Les facteurs généraux.....	5
1. Les pratiques en matière de prescription.....	5
2. La consommation des antibiotiques et la pression sélective des traitements massifs à large spectre.....	6
3. L'automédication.....	7
4. L'effet des laboratoires pharmaceutiques et de la contrefaçon.....	7
5. L'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire.....	8
1.1.2. Les Facteurs spécifiques au milieu hospitalier.....	9
1. La vulnérabilité des patients.....	9
2. La transmission croisée.....	9
1.1.3. Les Bactéries Multirésistantes (BMR) prioritaires.....	10

1.2. Mécanismes de la résistance bactérienne.....	12
1.3 Conséquences de la résistance aux antibiotiques.....	12
1.3.1.Mortalité.....	13
1.3.2.Morbidité.....	13
1.3.3.Coût.....	13
1.3.4.Soins médicaux.....	13
1.4.Stratégie mondiale de l’OMS pour la maîtrise de la résistance aux antibiotiques en milieu hospitalier.....	14
1.5.Impact des mesures destinées à améliorer la prescription des antibiotiques à l’hôpital.....	15

CHAPITRE 2 : LA MAITRISE DE LA RESISTANCE BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES EN FRANCE 17

2.1.La résistance bactérienne et la consommation des antibiotiques en France par rapport en Europe.....	19
2.2.Les réglementations françaises pour la maîtrise de la résistance aux antibiotiques dans les établissements de santé.....	21
2.3.L’expérience pratique de Bichat - Claude Bernard.....	24
2.3.1.Présentation du CHU Bichat - Claude Bernard.....	24
2.3.2.Le bon usage des antibiotiques à Bichat - Claude Bernard.....	25
2.3.3.L’organisation de l’antibiothérapie à Bichat – Claude Bernard.....	26

CHAPITRE 3 : LA RESISTANCE BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES EN EGYPTE.....29

3.1. La résistance bactérienne et la consommation des antibiotiques en Egypte.....	31
3.1.1. Les rapports de Ministère de la Santé et de la Population.....	31
3.1.2. L’utilisation des médicaments dans les centres de soins primaires et la consommation en ville.....	31
3.1.3. La résistance bactérienne aux antibiotiques dans 5 hôpitaux égyptiens par rapport à ceux des hôpitaux français et Nord américains.....	32
3.2.La résistance bactérienne et la consommation des antibiotiques à l’Hôpital Universitaire Central du CHU d’Alexandrie « ELMIRY ».....	34
3.2.1.Présentation de l’hôpital Elmiry d’Alexandrie.....	34
3.2.2.L’organisation de l’antibiothérapie à l’hôpital Elmiry.....	35
3.2.3.La résistance bactérienne et la prescription des antibiotiques à l’hôpital Elmiry d’Alexandrie.....	38

DISCUSSION.....	41
CHAPITRE 4 : INSTAURATION D'UN SYSTEME PILOTE D'AMELIORATION DE LA PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES A L'HOPITAL ELMIRY D'ALEXANDRIE	45
Résumé.....	46
4.1. Objectif.....	47
4.2. Description du projet.....	47
4.3. Avantages du projet.....	49
4.4. Contraintes attendues lors de la mise en place.....	50
4.5. Ressources nécessaires.....	51
4.6. Organisation du plan d'action et échéancier.....	56
4.7. Spécifications techniques des résultats du projet.....	61
4.8. Evaluation.....	65
CONCLUSION	67
ANNEXES.....	69
BIBLIOGRAPHIES	86

ABREVIATIONS ET SIGLES

- ABP** : Antibiothérapie
- AFSSAPS** : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
- ANAES** : Agence National d'Accréditation des Etablissements de Soins
- AP-HP** : Assistance Publique des Hôpitaux de Paris
- ATB** : Antibiotiques
- BCB** : Bichat - Claude Bernard
- BLS** : Bêta Lactamines à Large Spectre
- C3G** : Céphalosporine de la 3^{ème} Génération
- CAI** : Comité des Anti-Infectieux
- CDC** : Centers for Disease Control and Prevention
- CHU** : Centre Hospitalier Universitaire
- CLI** : Comité de Lutte contre l'Infection
- CLIN** : Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales
- COMEDIMS** : Comité du Médicament Et des Dispositifs Médicaux Stériles
- DDJ** : Dose Définie Journalière
- EARSS** : European Antimicrobial Resistance Surveillance System
- GP** : Glycopeptides
- J** : Jour
- JT** : Journée de Traitement
- LE** : Livre Egyptienne
- OCDE** : Organisation de Coopération et de Développement Economique
- OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

LISTE DES TABLEAUX

Tableau (1) : Impact de la mise en place d'une politique d'antibiothérapie dans des différents hôpitaux

Tableau (2) : Résistance bactérienne aux antibiotiques, comparaison des résultats pour l'Egypte, les Etats-Unis, le Canada, la France et pour l'ensemble des pays participants à EARSS, entre 1997 - 2002

Tableau (3) : Comparaison des pratiques de prescription des antibiotiques en service de réanimation de l'hôpital Elmiry aux résultats de l'Enquête National de Prévalence des infections nosocomiales 2001 en France (ENP)

Tableau (4) : Coût et Ressources

Tableau (5) : Echancier et Plan d'action

LISTE DES FIGURES

- Figure (1) :** La relation entre la consommation des antibiotiques à l'hôpital, la transmission croisée et la prévalence de la résistance bactérienne
- Figure (2) :** Les différentes causes favorisant l'émergence de la résistance bactérienne
- Figure (3) :** La réduction de la consommation des antibiotiques en France entre 2001-2004
- Figure (4) :** L'organisation nationale des structures de maîtrise de la résistance dans les établissements de soins français
- Figure (5) :** Le circuit des antibiotiques à l'hôpital Elmiry d'Alexandrie

LISTE DES ANNEXES

- Annexe 1 :** Organisation nationale des structures de maîtrise de l'antibiorésistance dans les établissements de soins français
- Annexe 2 :** Fiche de consultation à l'hôpital de Bichat - Claude Bernard
- Annexe 3 :** Prescription nominative à l'hôpital de Bichat - Claude Bernard
- Annexe 4 :** Fiche de renouvellement des B lactamines à large spectre à Bichat - Claude Bernard
- Annexe 5 :** Ordonnance nominative de ZYVOXID ® à Bichat - Claude Bernard
- Annexe 6 :** Fiche de dosage à Bichat - Claude Bernard
- Annexe 7 :** Bilan de la résistance bactérienne à Bichat - Claude Bernard entre 1991-2002
- Annexe 8 :** Bilan de la consommation des antibiotiques à Bichat - Claude Bernard entre 1991-2002
- Annexe 9 :** Bilan de l'hôpital Elmiry

INTRODUCTION

Depuis l'apparition des anti-infectieux, la résistance des microorganismes (bactéries, champignons, parasites) à ces médicaments n'a pas cessé d'augmenter. Elle s'est accélérée jusqu'à devenir un grave problème de santé publique. La résistance aux anti-infectieux, risque de faire obstacle aux progrès sanitaires dans les pays en développement.

Plusieurs études ont démontré la relation entre la consommation des antibiotiques et la résistance bactérienne¹. Pour la plupart des pathogènes, l'exposition des populations aux antibiotiques est une condition indispensable au succès de l'émergence d'un nouveau mécanisme de résistance et à la diffusion de la bactérie résistante parmi les individus de la population.

Si la prescription d'un antibiotique est un acte individuel, ses conséquences sont aussi collectives : coût et pression de sélection des résistances. Associée à la transmission croisée des résistances au sein des hôpitaux, elle aboutit à une diminution des marges thérapeutiques incitant à l'utilisation de molécules à spectre de plus en plus large aggravant encore la pression de sélection sans que les progrès de la recherche pharmaceutique viennent répondre à nos nouveaux besoins par des nouveaux produits plus actifs, c'est « **La Spirale de la Résistance** ».²

Préserver l'activité des antibiotiques pour l'avenir, mieux gérer ce capital de médicaments irremplaçable est un devoir pour tous les professionnels de santé. Plusieurs pays ont réussi à y parvenir, les pays du Nord de l'Europe, d'autres s'y efforcent, tel que **la France** où on a pu observer sur le terrain l'expérience pratique de l'hôpital **Bichat - Claude Bernard**, un des hôpitaux français pilote, en matière d'usage rationnel des antibiotiques.

En Egypte, le CHU d'Alexandrie s'est particulièrement intéressé à l'hygiène par la mise en place d'un comité de lutte contre l'infection CLI à l'hôpital universitaire central « **Elmiry** », mais d'autres actions complémentaires en terme de la gestion consensuelle des antibiotiques doivent être entreprises.

Ce travail propose la mise en place d'un comité des anti-infectieux à l'Hôpital Universitaire Central **Elmiry** d'Alexandrie pour la gestion de l'antibiothérapie en s'inspirant d'un dépouillement de la bibliographie attaché au sujet traité, les cours de formation que l'université nous dispense et l'observation du fonctionnement d'un comité de ce type dans un CHU français, **Bichat - Claude Bernard** à Paris. La première partie s'intéresse aux causes, mécanismes et conséquences de l'émergence de la résistance aux antibiotiques, les recommandations de l'OMS pour la maîtrise de la résistance bactérienne en milieu hospitalier et les résultats des actions similaires dans d'autres hôpitaux. La deuxième présente la résistance en France et l'expérience pratique de **Bichat - Claude Bernard**. La troisième partie aborde la résistance aux antibiotiques en Egypte et le cas de l'hôpital Elmiry d'Alexandrie. Enfin dans la dernière partie, on discute la mise en place d'un comité des anti-infectieux à l'hôpital Elmiry.

CHAPITRE 1 : LA RESISTANCE BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES

L'utilisation d'un antibiotique, pour toute infection bactérienne, installée ou crainte, force les microorganismes quelque soit la posologie ou la durée du traitement, à s'adapter ou à disparaître. Ceux qui s'adaptent et survivent portent des gènes de résistance qu'ils peuvent ensuite transmettre. Les bactéries sont dites *multirésistantes aux antibiotiques* **BMR** lorsque, du fait de l'accumulation des résistantes acquises à plusieurs familles d'antibiotiques, elles ne sont plus sensibles qu'à un petit nombre d'antibiotiques utilisables en thérapeutiques.

Ce chapitre présente une revue rapide des causes, mécanismes, conséquences d'émergence de la résistance bactérienne en général et spécifiquement en milieu hospitalier, la stratégie de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour la maîtrise de la résistance bactérienne aux antibiotiques ainsi que les résultats observés du contrôle de la prescription des antibiotiques dans des différents hôpitaux.

1.1. Causes favorisant l'émergence de la résistance bactérienne ;

1.2. Mécanismes de la résistance bactérienne ;

1.3. Conséquences de la résistance aux antibiotiques ;

1.4. Stratégie Mondiale de l'OMS pour la maîtrise de la résistance aux antibiotiques en milieu hospitalier ;

1.5. Impact des mesures destinées à améliorer la prescription des antibiotiques à l'hôpital ;

1.1. Facteurs favorisant l'émergence de la résistance bactérienne

L'émergence de la résistance bactérienne aux antibiotiques (ATB) est un phénomène complexe dans lequel interviennent plusieurs facteurs interdépendants tels que: les pratiques de prescription, la consommation élevée des antibiotiques et la pression sélective des traitements massifs aux antibiotiques à large spectre, l'automédication, les effets des firmes pharmaceutiques et de la contrefaçon et l'utilisation abusive des antibiotiques en médecine vétérinaire.

A l'hôpital, l'association des effets de ces facteurs à la vulnérabilité des patients hospitalisés et aux possibilités de transmission croisée, mène à considérer l'hôpital comme le foyer principal d'émergence et de dissémination de la résistance bactérienne. De plus, le développement et la fréquence des BMR parmi les espèces responsables des infections nosocomiales entraînent une consommation accrue de certains antibiotiques, précisément les plus récents, notamment plus coûteux, et ainsi, une escalade des résistances et des surcoûts non abordables.

1.1.1. Les facteurs généraux

1. Les pratiques en matière de prescription

Le nombre de prescriptions "juste pour être sûr" augmente à cause des niveaux inégaux de connaissance en infectiologie, les incertitudes de diagnostic et la crainte d'échec thérapeutique de la part de prescripteurs. Plusieurs études ont clairement montré que la prescription antibiotique était loin d'être idéale ³: 25 % à 40% des patients hospitalisés reçoivent des antibiotiques, la proportion augmente nettement au cours de ces dernières années. Parmi ces patients, la prescription est inutile dans 38 à 48% des cas, car il n'y existe aucun signe clinique d'infection. ⁴ Ces études américaines sont confirmées par des études britanniques dans lesquelles on retrouve une prescription antibiotique pour 20 à 30% de la population hospitalisée dont 40% pour des traitements probabilistes.

Souvent, les prescripteurs hospitaliers servent de modèle aux prescripteurs des soins de santé primaires. Ainsi, leurs pratiques influent aussi bien le milieu hospitalier que le niveau communautaire.

2. La consommation des antibiotiques et la pression sélective des traitements massifs à large spectre

La pression antibiotique se définit comme la relation de cause à effet entre l'utilisation quantitative et qualitative d'antibiotiques et l'émergence de résistances.⁵ Plusieurs études démontrent l'association entre l'usage des antibiotiques, à l'hôpital^{5,6} et au niveau communautaire⁷, et l'émergence de la résistance bactérienne.

Cependant, le potentiel sélectif est plus important à l'hôpital. En France, la comparaison entre les quantités des antibiotiques consommées en ville et à l'hôpital révèle que plus de 90 % des antibiotiques vendus concernent la prescription de ville, et moins de 10 % l'hôpital. Ce rapport s'inverse si, pour l'hôpital la quantité d'antibiotiques vendus est rapportée au nombre de journées d'hospitalisation, soit plus de 90 % à l'hôpital et moins de 10 % en ville⁸. Ceci suggère que si les quantités d'antibiotiques utilisés soient très importantes en ville, le potentiel sélectif est de loin le plus important à l'hôpital.

La quantité des antibiotiques utilisés, ainsi que la façon dont ils sont utilisés contribuent à l'émergence de la résistance. L'usage excessif des ATB à large spectre contribue à l'élimination de la flore sensible compétitive. Par exemple, l'usage empirique de l'association « amoxicilline - cefotaxime » pour une septicémie néonatale est associé à l'émergence de la résistance des bacilles gram négatif. Le risque de colonisation à bacilles résistants aux traitements empiriques est 18 fois plus élevé pour la thérapie à large spectre que pour son alternative à spectre plus étroit.⁹ D'autre part, l'administration des antibiotiques pour des courtes durées ou à des posologies insuffisantes permettent aux bactéries de développer une résistance et survivre au lieu de disparaître.¹⁰

Entre 1935 et 1957, les pathogènes Gram positif ont été progressivement remplacés par des *S. aureus*, résistants à la pénicilline. Dans les années 60, les souches résistantes de « staphylocoques hospitaliers » ont justifié l'introduction de la méticilline, l'oxacilline et la cloxacilline. Dans les années 70, les épidémies de *Klebsiella* résistants à la gentamicine furent jugulées par l'introduction de nouveaux aminosides, céphalosporines et quinolones. Depuis le début des années 80, le phénomène s'est

accentué avec l'émergence d'infections à *S. aureus* et *S. epidermidis*, résistants à la méticilline. De même, les épidémies à *P. aeruginosa* résistants à la ticarcilline et à l'imipénème, d'*Acinetobacter* et de *Klebsiella* sécrétrices de β -lactamases à spectre élargi ne sont plus exceptionnelles. L'émergence récente, aux Etats Unis et bientôt malheureusement en Europe, d'entérocoques résistants à la vancomycine suffit à montrer l'ampleur d'un problème écologique majeur.¹¹

Ainsi, la plupart des nouveaux mécanismes de résistances aux antibiotiques ont été détectée pour la première fois au milieu hospitalier.

3. L'automédication

Dans de nombreux pays les antibiotiques sont facilement procurés dans les pharmacies. Ces antibiotiques pris par les patients de leur propre chef peuvent être inutiles, la posologie est souvent insuffisante et il arrive souvent que les patients ne les prennent plus dès qu'ils se sentent mieux, alors que l'agent pathogène n'a pas été encore éliminé.

4. L'effet des laboratoires pharmaceutiques et de la contrefaçon

Les firmes pharmaceutiques ont un double effet sur le problème de la résistance : à travers les informations et la qualité des médicaments qu'ils fournissent aux prescripteurs et aux consommateurs.

Très souvent dans les pays en développement, les médecins n'ont pas des sources objectives sur les antibiotiques. Ils dépendent entièrement des supports promotionnels des laboratoires pharmaceutiques, avec tout le parti pris que cela suppose.

D'autres part, le problème de la qualité des médicaments et la contrefaçon (dont la composition et les principes ne répondent pas aux normes scientifiques) représentent des facteurs majeurs contribuant au phénomène d'émergence de la résistance bactérienne aux antibiotiques. Ils concernent aussi bien des produits de marque que des produits génériques. Les contrefaçons peuvent comprendre des produits qui contiennent les principes actifs authentiques mais un emballage imité, ou d'autres principes actifs, aucun principe actif ou des principes actifs en quantité insuffisante.¹²

L'utilisation régulière de médicaments de qualité inférieure ou contrefait entraîne un échec thérapeutique ou favorise l'apparition d'une résistance ; mais, dans bien des cas, elle peut être mortelle.

Les recettes mondiales de la vente des médicaments contrefaits et de qualité inférieure atteignent plus de US \$32 milliards par an. La « Food and Drug Administration des Etats-Unis» (FDA) estime que les contrefaçons représentent plus de 10 %, dont 18% concernant les antibiotiques, du marché mondial des médicaments et que le phénomène touche à la fois les pays industrialisés et les pays en développement. On estime que jusqu'à 25 % des médicaments consommés dans les pays pauvres sont des contrefaçons ou des produits de qualité inférieure. Une enquête effectuée par l'OMS sur les rapports de 20 pays concernant les médicaments contrefaits, de janvier 1999 à octobre 2000, estime que 60 % des cas de contrefaçon concernent les pays pauvres et 40 % les pays industrialisés.¹²

5. L'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire

Les prescriptions vétérinaires d'antibiotiques contribuent également au problème de la résistance. En Amérique du Nord et en Europe, on estime que 50 % des quantités d'antibiotiques produites sont utilisées pour la volaille et les animaux destinés à l'alimentation. Dans leur grande majorité, ils sont régulièrement ajoutés comme agents prophylactiques ou activateurs de croissance. Les animaux sont donc exposés en très grand nombre, quel que soit leur état sanitaire, à des doses qui, fréquemment, sont infra thérapeutiques. On a mis en parallèle cet usage répandu des antibiotiques dans la lutte contre les maladies ou comme activateurs de croissance avec l'augmentation des résistances chez les bactéries (salmonelles ou campylobacters) qui se propagent, souvent par le biais de l'alimentation, de l'animal à l'homme chez qui elles provoquent des infections.¹³

1.1.2. Les Facteurs spécifiques au milieu hospitalier

1. La vulnérabilité des patients

Les procédures invasives et des traitements immunosuppresseurs augmentent le nombre de patients à risque infectieux élevé. La fragilité des systèmes immunitaires de ces patients présente un terrain favorable à la prolifération des bactéries résistantes à risque pathogène élevé. **Archibald et al.**¹⁴ ont montré que les taux de résistance chez les patients de service de réanimation sont deux fois supérieurs à ceux trouvés dans les autres services.

2. La transmission croisée

La transmission des bactéries résistantes, par l'intermédiaire du personnel soignant, l'environnement et/ou les outils invasives, tels que les cathéters, permet la transmission des plasmides ou des transposons d'une bactérie résistante à une autre sensible. Cette transmission survient principalement au niveau de la peau ou dans la lumière gastro-intestinale⁵. Cependant, la transmission des plasmides de résistance au niveau des urines, le plasma et le fluide ascitique est non significative.⁵ La dissémination des BMR parmi les bactéries responsables des infections nosocomiales est principalement due au non-respect des gestes d'hygiène simples, comme le fait de se laver les mains, de changer les gants entre deux patients, le nettoyage et la désinfection des surfaces. L'évolution de la résistance est principalement due à l'usage des antibiotiques cependant la transmission croisée aggrave la situation en milieu hospitalier¹⁵ **Fig. (1).**

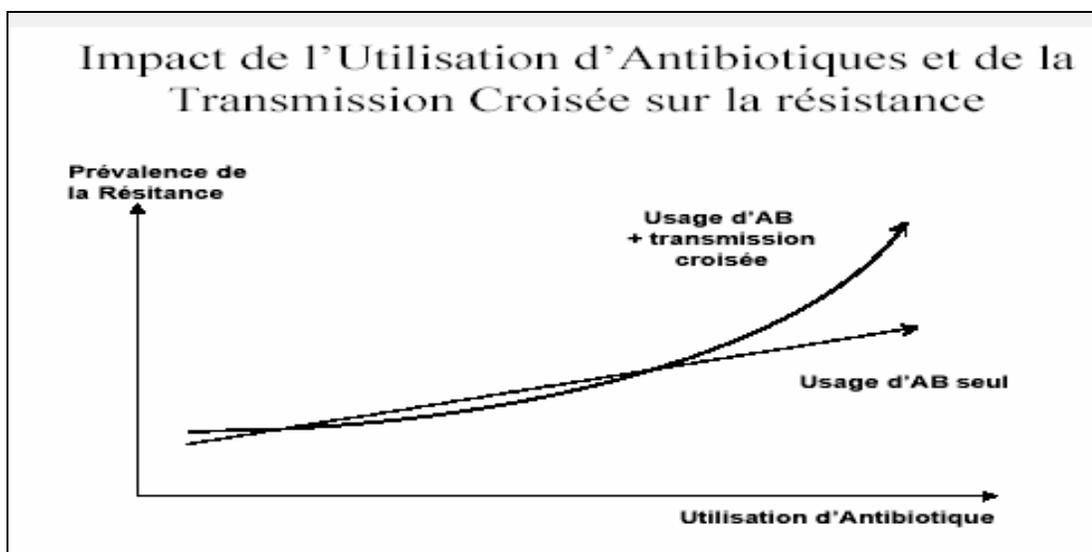


Fig. (1) la relation entre la consommation des antibiotiques à l'hôpital, la transmission croisée et la prévalence de la résistance bactérienne.

1.1.3. Les Bactéries Multirésistantes (BMR) prioritaires ¹¹

En raison de leur fréquence élevée, de leur potentiel pathogène, de leur caractère commensal qui expose au risque de diffusion hors de l'hôpital, de leur caractère clonal ou du caractère aisément transférable des mécanismes de résistance impliqués, les BMR prioritaires sont:

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

Une des deux responsables espèces d'infection nosocomiales. Ils sont résistants à tous les β -lactamines, et très souvent aussi aux aminosides, aux macrolides et aux fluoroquinolones. Ils sont connus pour leur forte tendance de diffusion clonale (transmission croisée).

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

La tendance de diffusion clonale des EBLSE est bien démontrée¹⁶. Les souches principales sont *K. pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter sp.*

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

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.

- **Entérocoque résistant à la vancomycine (ERV)**

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

- **Pseudomonas aeruginosa résistant à la ticarcilline (PAR)**

Les PAR doivent faire l'objet d'une stratégie spécifique notamment une politique de prescription raisonnée des antibiotiques pour éviter leur émergence et des mesures de l'environnement pour éviter leur diffusion qui se produit par petites épidémies.

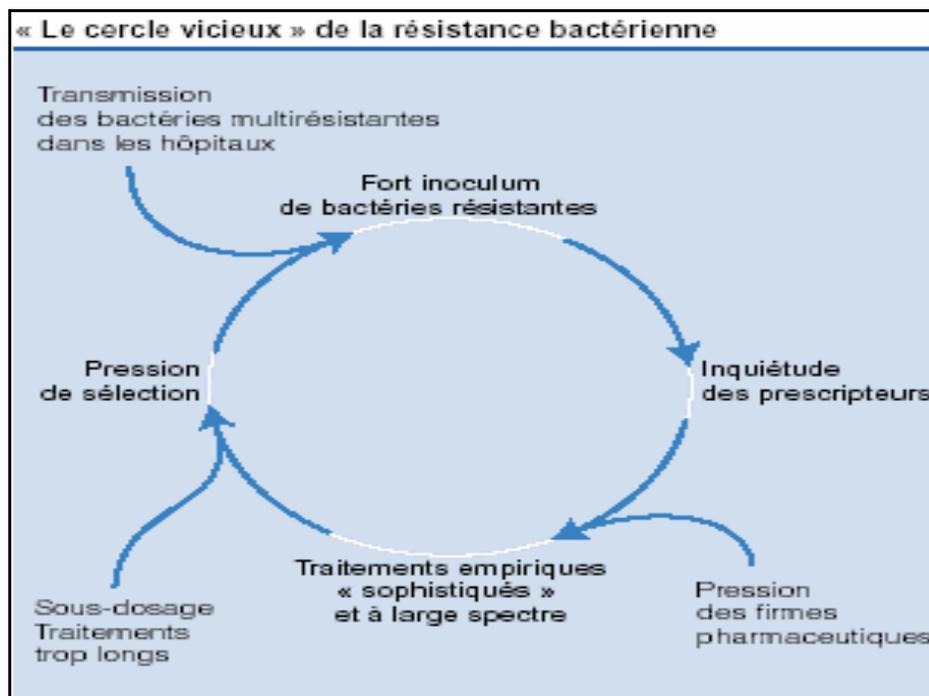


Fig. (2) les différentes causes favorisant l'émergence de la résistance bactérienne¹⁷

1.2. Mécanismes de la résistance bactérienne ¹⁸

Il existe deux types de résistances, naturelle et acquise.

La résistance naturelle est celle qui correspond au profil initial de l'espèce, elle est de nature chromosomique.

La résistance acquise correspond à une modification du profil de résistance qui est évolutive sous l'influence de facteurs extérieurs dont la pression antibiotique est un des éléments déterminants. Les déterminants de la résistance sont transmis sur les plasmides de résistance ou les transposons.

Les résistances, naturelle et acquise, font intervenir trois types de mécanismes, un défaut de pénétration, une inactivation enzymatique et une modification de la cible.

1. Un défaut de pénétration peut provenir d'un phénomène d'imperméabilisation de la paroi ou d'une modification des porines.
2. Une inactivation enzymatique est la résultante d'une sécrétion d'enzymes inactivant les β -lactamines (pénicillinases, β -lactamases, céphalosporinases, β -lactamases à spectre élargi) ou les aminosides.
3. Une modification de la cible est la résultante d'une action au niveau de paroi (peptidoglycanes), de la synthèse des protéines, de la synthèse des acides nucléiques ou de la synthèse des folates.

Chaque classe d'antibiotiques est susceptible d'induire un ou plusieurs types de mécanismes de résistance.

1.3. Conséquences de la résistance aux antibiotiques

L'apparition et la propagation des BMR ont des conséquences nocives en terme de mortalité, morbidité et coût de traitement. De plus, elles influencent la qualité des soins et mettent en péril la confiance des patients en établissements de soins médicaux.

1.3.1. Mortalité

Les infections résistantes peuvent donner lieu à un accroissement de la mortalité si le traitement efficace requis n'est pas administré à temps par manque d'argent, de connaissances ou de disponibilité des médicaments efficaces.

1.3.2. Morbidité

Les résistances influent sur l'évolution de la maladie, notamment en cas de retard dans l'administration d'un traitement efficace. Cela peut signifier une augmentation du risque de complications, une prolongation de la durée du traitement, des réactions secondaires plus fréquentes en raison de la plus grande toxicité des schémas thérapeutiques de réserve ou de la nécessité d'essayer plusieurs antibiotiques lorsque le profil de résistance est inconnu.

1.3.3. Coût

Les résistances grèvent les ressources des établissements de soins à cause de la prolongation des traitements ainsi que du besoin d'antibiotiques plus onéreux et même parfois d'une durée de séjour plus longue. Le surcoût associé aux infections à SARM par rapport aux infections à *S. aureus* sensibles à la méticilline a été évalué à 74%, essentiellement dû à la durée d'hospitalisation (77% du surcoût), à l'antibiothérapie (21%) et aux examens de laboratoires (2%).¹⁹

1.3.4. Soins médicaux

Le phénomène peut avoir de sérieuses conséquences sur les activités des services de santé qui éprouvent parfois des difficultés à faire face à l'évolution du profil des résistances. Il arrive que, vis-à-vis des établissements publics, les patients perdent la confiance requise pour respecter les protocoles thérapeutiques et aillent consulter dans le secteur privé ou parallèle, ce qui peut encore aggraver le problème, pour eux comme pour la résistance aux antibiotiques. Il n'est pas toujours possible de répondre aux besoins en nouveaux antibiotiques pour des raisons logistiques, financières ou même réglementaires. La disponibilité et l'usage rationnel de médicaments de qualité contribuent à lutter contre la résistance aux antibiotiques.

1.4. Stratégie mondiale de l’OMS pour la maîtrise de la résistance aux antibiotiques en milieu hospitalier

En 2001, l’OMS a publié sa stratégie mondiale pour la maîtrise de la résistance bactérienne, ²⁰ cette stratégie incluse 14 interventions prioritaires et 67 recommandations concernant l’appui, la formation, le renforcement de la législation, le contrôle de la prescription et l’usage rationnel des médicaments en médecine humaine, aussi bien en ville qu’en milieu hospitalier, et en médecine vétérinaire.

Pour ce qui concerne le milieu hospitalier, l’OMS suggère de mettre au point des approches intégrées pour superviser l’usage des antibiotiques, diminuer l’incidence et la propagation des infections nosocomiales et associer les décisions thérapeutiques à celles pour l’approvisionnement en médicaments, les infections fréquemment rencontrées à l’hôpital et l’écologie bactérienne locale. Pour cela, il faudra assurer la formation des personnages clefs et consacrer des ressources à une surveillance efficace, à la lutte contre les infections et au soutien thérapeutique.

Les actions à entreprendre

1. Mettre en place des programmes de lutte contre les infections ;
2. Mettre en place des comités hospitaliers de thérapeutique, chargés de superviser l’usage des antibiotiques dans les hôpitaux et contrôler les actions promotionnelles des laboratoires pharmaceutiques dans l’environnement hospitalier ;
3. Mettre au point et régulièrement à jour des directives sur les traitements et la prophylaxie antimicrobienne et sur les formulaires pharmaceutiques ;
4. Contrôler l’usage des antibiotiques, quantités et modalités d’utilisation, et informer les prescripteurs des résultats ;
5. Veiller à ce que les hôpitaux aient accès à des services de laboratoire en microbiologie, à l’enregistrement des données du laboratoire et à leur utilisation pour produire des rapports de surveillance utiles en clinique et en épidémiologie ;

1.5. Impact des mesures destinées à améliorer la prescription des antibiotiques à l'hôpital

Plusieurs études, dans des différents hôpitaux, ont étudié l'impact de la mise en place d'une politique d'antibiothérapie à l'hôpital. Ils ont montré une réduction des dépenses en antibiotiques sans influencer la qualité des soins. Cette réduction a varié entre 46% et 54% (Tableau 1). De plus, ils ont montré une stagnation, voire, une réduction de la résistance pour certains couples bactérie/antibiotique simultanément à la mise en oeuvre d'un contrôle d'antibiothérapie. ^(21, 22, 23, 24, 25)

Plusieurs études ont tenté d'expliquer la variation de ces résultats entre la stagnation et la réduction de la résistance. **Levy SB**²⁶ a montré la difficulté de renverser le phénomène de résistance. : Quarante huit heures après l'usage de tétracycline chez un individu, une souche résistante a été isolée. Cependant, il faudrait 10 à 14 jours pour ré établir la flore sensible.

Selon **Teresa M. Barbosa et Stuart B. Levy**,²⁷ d'autres facteurs, contribuant à la réduction de la résistance, ne sont pas pris en compte par exemple : l'effet de l'application des mesures d'hygiène. De plus, la réduction de la consommation d'un antibiotique est accompagnée par l'augmentation de la consommation d'un autre mais la résistance à l'alternative est rarement rapportée.

David M. Livermore,²⁸ dans son étude sur la résistance, a conclut que la réduction de la consommation des antibiotiques n'entraîne pas toujours la réduction de la résistance probablement à cause de l'adaptation des bactéries au portage des déterminants de la résistance.

Donc, il peut exister «une période latente» entre l'élimination de la pression sélective (la réduction de la consommation inappropriée d'antibiotique) et l'observation d'une réduction des taux de résistance (la ré établissement de la flore sensible). Il faut également noter que la consommation des antibiotiques peut être réduite sans aboutir à une réduction de la résistance faute d'une application rigoureuse des mesures empêchant la dissémination des bactéries résistantes. D'autre part, la surveillance de l'évolution de la

résistance bactérienne contre les alternatives d’antibiothérapie est également importante pour éviter un simple déplacement du problème de résistance d’un antibiotique à l’autre.

On peut conclure qu’il est plus pertinent de viser le contrôle de la résistance plutôt que son élimination. *Les objectifs* doivent être de *ralentir* l’émergence de *nouvelle résistance* par la *réduction de la consommation abusive* (la pression sélective) et de *contrôler la dissémination* des résistances *existantes ou éventuelles* par l’application rigoureuse des *mesures d’hygiène*.

Tableau (1) L’impact de la mise en place d’une politique d’antibiothérapie dans des différents hôpitaux

Type d’hôpital	Pays	auteurs	% Réduction en dépenses en antibiotiques
Hôpital Universitaire (Gériatrie)	Suisse	Lutters M. et al ²⁹	54%
Hôpital Universitaire	Etats-Unis	Bamberger et al ³⁰	50%
Hôpital Universitaire. (pédiatrie)	Panama	Saez-Llorens X. et al ³¹	50%
Hôpital Universitaire	France	Divanon F. et al ³²	46 %

La multiplicité des causes, des conséquences et des actions à entreprendre contribue à considérer la résistance bactérienne aux antibiotiques comme un vrai problème de santé publique. Plusieurs pays s’en sont intéressés. En France, un des pays les plus touchés par le problème, plusieurs actions « fructueuses » ont été entreprise pour la maîtrise de la résistance.

**CHAPITRE 2 : LA MAITRISE DE LA RESISTANCE
BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES EN FRANCE**

La résistance bactérienne aux antibiotiques est un problème d'ampleur mondiale dans la mesure où il touche tous les pays du monde soit développés³³ ou en voie de développement.³⁴ De plus, il s'étend rapidement d'un continent à l'autre, à la faveur des voyages internationaux.³⁵ Son ampleur, a incité plusieurs pays à mettre en place un réseau international de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques.

En Europe, Les données de **EARSS** (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) démontrent la variété en pourcentages et en profil de résistance entre les différents pays européens. En France, les pourcentages étaient particulièrement préoccupants. Cependant, les actions menées jusqu'à 2002 pour la maîtrise de la résistance et la réduction de la consommation des antibiotiques ont été fructueuses. Ces actions françaises sont illustrées par l'expérience de l'hôpital **Bichat -Claude Bernard**.

- 2.1. La résistance bactérienne et la consommation des antibiotiques en France par rapport en Europe ;**
- 2.2. Les réglementations françaises pour la maîtrise de la résistance aux antibiotiques dans les établissements de santé ;**
- 2.3. L'expérience pratique de Bichat - Claude Bernard ;**

2.1. La résistance bactérienne et la consommation des antibiotiques en France par rapport à l'Europe

Les données de 2002 publiées par le EARSS³⁶ concernant la résistance de *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Enterococcus faecium* et *Enterococcus faecalis* aux antibiotiques montrent la variété en pourcentage et en profil de résistance bactérienne dans les différents pays européens. Les pourcentages français sont particulièrement préoccupants (ils contribuent à 1/10 des épisodes pour les 5 espèces surveillées).

- Les pourcentages de résistance à la méticilline chez les *Staph. aureus* étaient plus élevés dans les pays de sud de l'Europe de 44% - 23% (Grèce, Italie, France 33%, Espagne) ainsi qu'en Grande Bretagne et en Irlande. En revanche, ces pourcentages étaient inférieurs à 5% dans les pays du Nord (Hollande, Denmark, Finlande et Suède) ;
- Les taux de résistances des *S. pneumoniae* à Pénicilline G étaient particulièrement élevés en France (53%), première place avant la Roumanie (50%) et aux macrolides (58%), deuxième place après la Pologne (68%) ;
- Avec **100 millions des prescriptions d'antibiotiques** chaque année, la France est au premier rang européen pour la consommation des antibiotiques avec 3,9 DDJ^a/1000 habitants - jours à l'hôpital.

Dés les années 1996, des nombreuses actions ont été mises en place dans le domaine de l'hygiène et de la lutte contre les infections nosocomiales afin de limiter la propagation des bactéries multirésistantes.

L'étape suivante était de mettre en place immédiatement des mesures visant à réserver l'utilisation des antibiotiques aux seules situations où ils sont nécessaires afin de limiter la pression de sélection. Un programme d'actions pluriannuel 2001-2005, a été proposé par le ministère de la santé³⁷. Ce programme présente de propositions concrètes

^a Dose Définie journalière : une DDJ est définie par l'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.

qui permettent d'élaborer une politique national pour préserver l'efficacité des antibiotiques. Le programme se décline sur 7 axes : améliorer l'information du public et des médecins sur l'usage raisonné des antibiotiques, diffuser des outils pour aider les professionnels à identifier les situations où la prescription d'antibiotiques n'est pas utile, améliorer le bon usage des antibiotiques à l'hôpital par la mise en place d'une organisation dans chaque établissement de soins chargé d'assurer le bon usage des antibiotiques, améliorer les échanges d'information entre les médecins de ville et ceux des hôpitaux, renforcer les actions de formation sur le bon usage des antibiotiques, améliorer la surveillance des consommations et des résistances et améliorer la coordination nationale des actions.

Les résultats sont fructueux : En 2002 le pourcentage de SARM a demeuré identique par rapport à 2001. Cependant, l'ensemble des pays européens participants à EARSS a connu une augmentation de 19 à 22% de SARM. De plus, l'évaluation annuelle de la consommation des antibiotiques permet d'estimer une baisse de 16% de la consommation d'antibiotiques depuis 2002, à épidémie constante³⁸ **Fig. (3)**.

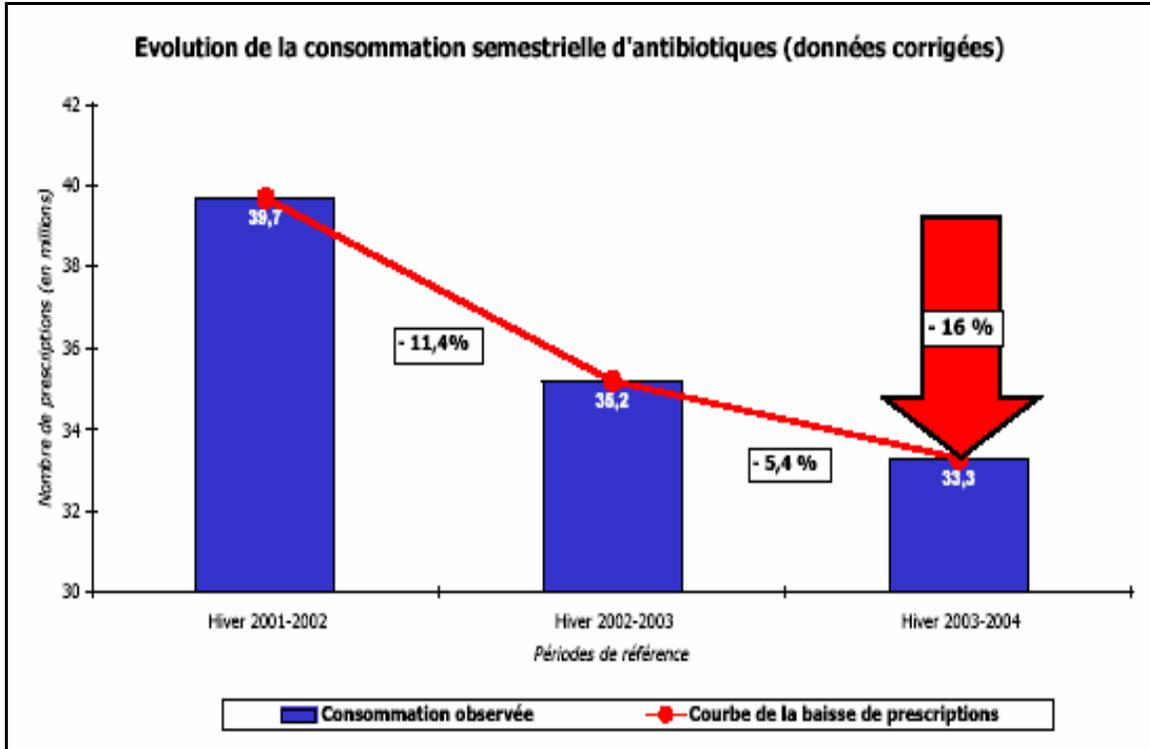


Fig. (3) La réduction de la consommation des antibiotiques en France entre 2001-2004

2.2. Les réglementations françaises pour la maîtrise de la résistance aux antibiotiques dans les établissements de santé

Les pratiques humaines inappropriées au niveau de la prescription des antibiotiques et l'application des mesures d'hygiène lors de la prise en charge des patients sont à l'origine de l'émergence de la résistance bactérienne à l'hôpital.

Toutes interventions correctives au niveau des pratiques humaines sont confrontées à des résistances d'origines différentes : la difficulté de changer des comportements quotidiens et habituels, la perte de l'autonomie ressentie par les cliniciens en terme du choix du traitement et la crainte d'une sanction à l'issue d'évaluation des pratiques, de l'augmentation de la charge du travail et la difficulté des travaux collectifs et multidisciplinaires.

Ainsi, les textes réglementaires français établissent, dans tous les établissements de santé, publics ou privés des structures obligatoires: le *Comité du Médicament Et des Dispositifs Médicaux Stériles (COMEDIMS)* et son sous-groupe, la commission des antibiotiques (ATB), concernée par le suivi de la consommation des médicaments et des antibiotiques et le *Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN)* concerné par les actions de lutte contre les infections nosocomiales et la surveillance de la résistance bactérienne au sein de l'établissement.

Chacun de ces comités regroupe des représentants de différentes disciplines concernées par la consommation des médicaments ou la résistance bactérienne : la pharmacie, les cliniciens de chaque service, les microbiologistes, les infirmières et l'administration de l'hôpital. Ils disposent de correspondants au niveau de chaque service pour assurer la communication entre les comités et les différents services de l'établissement. D'autre part, ils assurent le retour de l'information aux prescripteurs pour garantir une sensibilité durable aux problèmes de résistance et de consommation.

L'aspect *obligatoire* assure la *viabilité* de ces comités. Le caractère *multidisciplinaire* garantit la *concertation* entre les cliniciens prescripteurs, les microbiologistes et les pharmaciens de l'hôpital et leur engagement à l'application des nouvelles pratiques en antibiothérapie.

Le CLIN et le COMEDIMS présentent des *rapports annuels d'activités* à l'administration de l'hôpital et à des *structures régionales et nationales* qui comparent les actions des différents établissements en terme de lutte contre la résistance bactérienne et de contrôle de la consommation des anti-infectieux. *L'objectif* est de présenter les *exemples réussis* et des *recommandations* à suivre pour aider les différents établissements à *optimiser la qualité des soins*.

La figure **Fig. (4)** présente la composition des deux comités. La composition, les objectifs, les missions ainsi que le contexte réglementaire sont détaillées en annexe (1).

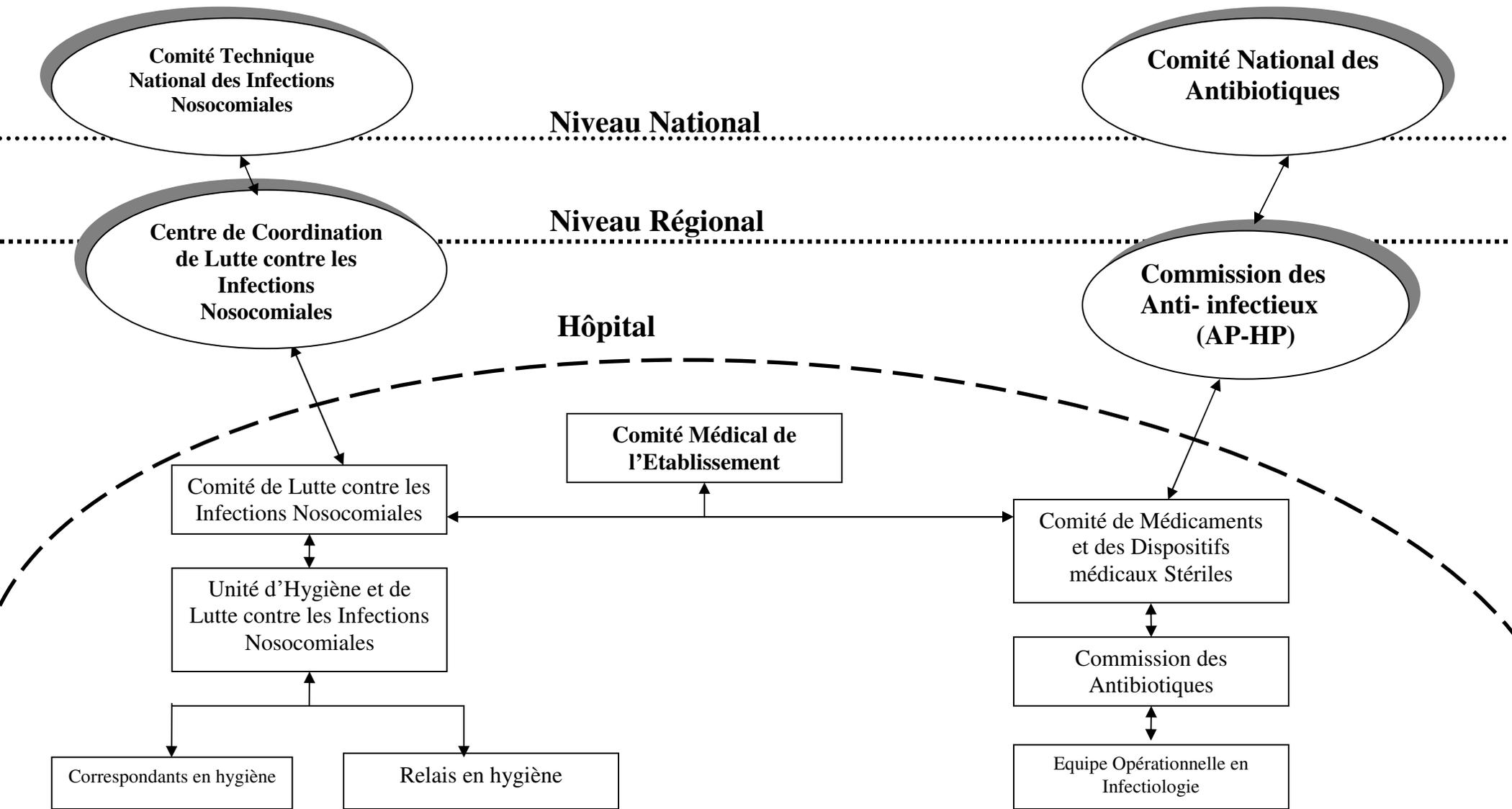


Fig. (4) Organisation nationale des structures de maîtrise de la résistance dans les établissements de soins français

2.3. L'expérience pratique de Bichat - Claude Bernard

L'hôpital **Bichat - Claude Bernard**, hôpital référent pour toutes les maladies infectieuses et tropicales (SRAS, variole, fièvre hémorragique et paludisme), est un des premiers hôpitaux qui se sont intéressés au problème de la résistance bactérienne aux antibiotiques. Il représente l'expérience pilote française dans la mise en place d'une commission des anti-infectieux, l'élaboration des référentiels de prescription et le contrôle de la prescription des antibiotiques et antifongiques. En 1992, lors de la mise en place de la commission des anti-infectieux, les dépenses de l'hôpital **Bichat - Claude Bernard** en antibiotiques représentaient 20% des dépenses en médicaments. En 2003, les dépenses en antibiotiques sont arrivées à 10% des dépenses globales en médicaments. L'observation du rapport de 2002 du CLIN de Bichat - Claude Bernard montre une diminution de l'index de résistance^b de 4,9 à 3 entre 1991 et 2002.

2.3.1. Présentation du CHU Bichat - Claude Bernard

Bichat - Claude Bernard (BCB) est un CHU (Centre hospitalier universitaire) de l'AP-HP^c (Assistance Publique Hôpitaux de Paris) se situant au Nord de Paris. BCB est un établissement de court, moyen et long séjour, pluridisciplinaire. L'hôpital est composé de deux grands secteurs, le **Secteur Claude Bernard**, comportant plusieurs pavillons de deux étages, et la **Tour de Bichat** composée de 15 étages. Chaque étage possède quatre ailes (Nord, Ouest, Est et Sud) abritant chacune un service clinique différent.

➤ *L'hôpital en quelques chiffres:*

1079	Lits ;
471	Personnes comme médecins équivalent à temps plein ;
3150	Personnes comme personnel non médical ;
227,11	M euro comme budget de fonctionnement ;

^b Index de résistance = taux d'incidence de BMR/ 100 admissions

^cAssistance publique hôpitaux de Paris (AP-HP), un établissement public de santé relevant de la ville de Paris, gérant les hôpitaux, groupes hospitaliers et les services généraux composant les centres hospitaliers universitaires

51786	Nombre d'admissions ;
304993	Consultations dont 46 605 urgences médicales et chirurgicales et 3000 patients suivis pour le VIH ;

➤ Les principaux pôles d'activité qui se dégagent sont :

1. La cardiologie
2. La gériatrie
3. Les urgences
4. **Les maladies infectieuses et tropicales**

L'hôpital **Bichat - Claude Bernard**, ainsi que La Pitié Salpêtrière, est un hôpital référent pour toutes les maladies infectieuses et tropicales (SRAS, variole, fièvre hémorragique et paludisme). De plus, le laboratoire de toxicologie, suivi thérapeutique et pharmacocinétique de l'hôpital Bichat - Claude Bernard est le deuxième de l'AP-HP, après celui de Fernand Widal. L'activité du laboratoire se compose d'1 /3 de dosages plasmatiques imputables à BCB, 1/3 pour les hôpitaux de l'AP-HP et 1/3 pour tous les autres hôpitaux français. Les dosages plasmatiques sont ciblés sur les antibiotiques, les antirétroviraux et les antipaludiques.

2.3.2. Le bon usage des antibiotiques à Bichat - Claude Bernard

Dés 1992, au CHU de BCB, la préoccupation des médecins infectiologues, des pharmaciens et des bactériologistes a été de relier la résistance bactérienne et la consommation des antibiotiques (ATB) qui représentait 20% du budget des médicaments. Pour cela, une série d'initiatives ont été adoptées aboutissant à la naissance d'une commission des ATB émanant du comité local du médicament. Les objectifs de cette commission ont évolué avec le contexte réglementaire français. En 2003, toutes ces actions ont abouti à une réduction des dépenses en antibiotiques qui représentent aujourd'hui 10% des dépenses totales en médicaments.

2.3.3. L'organisation de l'antibiothérapie à Bichat – Claude Bernard

C'est une organisation multidisciplinaire, à activité transversale, qui se base sur: un référentiel de base, des consultations en antibiothérapie, un système spécifique de dispensation de certains antibiotiques et un système de suivi de l'antibiothérapie.

1. Le référentiel et la consultation d'antibiothérapie

Le guide de bon usage des antibiotiques et les consultations d'antibiothérapies servent d'aide à la prescription pour les internes prescripteurs.

Le guide de bon usage comprend des protocoles de prescription des antibiotiques.

Les consultations d'antibiothérapies permettent à tout clinicien demandant un conseil de traitement antibiotique de bénéficier de l'avis d'un des référents. La fiche de consultation (annexe 2) indique un résumé de la situation et l'avis du référent.

2. La spécificité de dispensation de certains antibiotiques

En général, l'hôpital suit un système de dispensation journalière individuelle nominative (DJIN). La spécificité de certains antibiotiques, à mener à la décision du contrôle de leur dispensation. Les modalités de contrôle varient selon l'objectif à atteindre : antibiotiques considérés comme dernier recours, contrôle des coûts et maîtrise de l'émergence de la résistance.

1. Antibiotiques considérés comme dernier recours

Il s'agit de Bêta Lactamines à Large Spectre (BLS) tel que Imipénime (Tienam®) et les glycopeptides (GP) tel que Vancomycine (Vancocine®).

Après une première prescription probabiliste (annexe 3), une fiche de renouvellement (annexe 4) à jour 3 - jour 5 est nécessaire pour reconduire la dispensation et l'administration de l'ATB. Le circuit de la demande de renouvellement permet un suivi en temps réel des prescriptions et une évaluation de son fonctionnement et son impact.

2. Contrôle des coûts et maîtrise de l'émergence de la résistance

Il s'agit des antibiotiques coûteux tels que le Linzolid (zyvoxid®) et les fluoroquinolones : Tavanic®.

Une ordonnance pré imprimée nominative pour une durée précisée (annexe 5) est indispensable préalablement à toute dispensation ainsi que la validation d'un référent en antibiothérapie et du pharmacien en charge.

3. Le suivi de l'antibiothérapie

Il s'axe principalement sur le dosage sanguin routinier de quelques antibiotiques ou pour certains terrains particuliers (obésité, insuffisance rénale), le suivi annuel de la résistance bactérienne et de la consommation des antibiotiques et leurs effets indésirables probables « la pharmacovigilance ».

1. Le dosage

Les dosages sanguins sont recommandés de manière à pouvoir contrôler les concentrations plasmatiques des antibiotiques. Il se fait d'une manière routinière pour quelques antibiotiques, exemple le Linozolide, du fait d'une variabilité interindividuelle suspectée chez les sujets malades (annexe 6). Parfois le dosage est recommandé pour un terrain particulier (insuffisance rénale, obésité).

Le dosage devait être demandé par le prescripteur ou le référent qui a prescrit l'antibiotique mais dans la plupart de temps c'est le pharmacien chargé du suivi des antibiotiques qui intervient auprès des cliniciens pour leur demander de prescrire un dosage.

2. Le suivi de l'évolution de la résistance

Le laboratoire de bactériologie présente un bilan annuel de l'évolution de la résistance des bactéries dans les différents services de l'hôpital exemple nombre de SARM identifié pour 100 admissions. Ce bilan figure dans le rapport annuel d'activité du CLIN (annexe 7).

3. Le suivi de la consommation des ATB

Un rapport de la consommation des ATB est réalisé par le pharmacien chargé du suivi des ATB (annexe 8). Le rapport annuel présente la consommation par service, l'indication de prescription, le pourcentage de renouvellement et ses causes ainsi que le pourcentage de prescriptions inappropriés afin de mettre le point sur les pratiques cliniques qui nécessitent des interventions.

4. La pharmacovigilance

Comme il est présent sur le terrain, le pharmacien en charge du suivi des ATB est responsable de collecter les données sur les effets indésirables liées aux antibiotiques et faire les déclarations de pharmacovigilance.

La littérature française et l'expérience du terrain de l'hôpital Bichat - Claude Bernard ont inspiré ce travail, qui consiste à concevoir un plan d'actions à l'hôpital «Elmiry». Cet hôpital est un exemple des hôpitaux égyptiens où les actions déjà entreprises pour la maîtrise de la résistance ne concernent que l'hygiène.

CHAPITRE 3 : LA RESISTANCE BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES EN EGYPTE

En Egypte, il n'existe pas encore d'études nationales sur la consommation des antibiotiques et la résistance bactérienne. Pourtant, le Ministère de la Santé et de la Population estime que les taux des infections nosocomiales en Egypte sont 5 fois ceux des pays de l'OCDE et que la consommation des produits pharmaceutiques est supérieure de 50% à celles des pays de revenu économique moyen équivalent bien que les dépenses égyptiennes en santé / habitant soient inférieures.

La comparaison des résultats de quelques études régionales en Egypte à ceux de la France, du Canada et des Etats Unis révèlent que les taux de résistance bactérienne en Egypte dépassent ceux des pays développés (le pourcentage des SARM dans les hôpitaux égyptiens est 71% devant 33% en France et 26% aux Etats-Unis). De plus, elles montrent l'inadéquation des prescriptions dans 13% à 50% des cas et que les antibiotiques vendus sans ordonnances représentent 63,8% du total dispensé. Ainsi en 2003, le ministère a lancé un programme pilote pour la création des Comités de Lutte contre l'Infection dans les hôpitaux égyptiens incluant l'hôpital universitaire central du CHU d'Alexandrie **Elmiry**. Ce comité est responsable de l'application et de la formation des infirmières en hygiène. Cependant, la consommation des antibiotiques à l'hôpital Elmiry reste encore élevé à cause des prescriptions systématiques des antibiotiques.

3.1. La résistance bactérienne et la consommation des antibiotiques en Egypte ;

3.2. La résistance bactérienne et la consommation des antibiotiques à l'Hôpital Universitaire Central du CHU d'Alexandrie « ELMIRY » ;

3.1. La résistance bactérienne et la consommation des antibiotiques en Egypte

Les estimations du Ministère de la Santé et de la Population montre des taux d'infections nosocomiales supérieurs à ceux des pays de l'OCDE et une consommation des produits pharmaceutiques supérieure à celles des pays de revenu économique moyen équivalent. De plus, les quelques études régionales sur la prescription des antibiotiques dans les centres de soins primaires montrent l'inadéquation des prescriptions dans la plupart des cas. L'étude sur les profils de résistances bactériennes aux antibiotiques dans les hôpitaux du Caire montre des taux élevés de résistance.

3.1.1. Les rapports de Ministère de la Santé et de la Population³⁹

Le ministère de la Santé estime que les taux des infections nosocomiales dans les hôpitaux égyptiens sont *5 fois* ceux des hôpitaux des pays occidentaux. De plus, les consommations des produits pharmaceutiques sont 50% supérieures à celles des pays aux revenus moyens équivalents et que cet usage est excessif et inapproprié.⁴⁰ Pourtant, les dépenses égyptiennes en santé / habitant, 3,9% du PNB soit 146 \$ international,⁴¹ sont inférieures à celles des pays de revenus économiques équivalents.⁴¹

3.1.2. L'utilisation des médicaments dans les centres de soins primaires et la consommation en ville

L'étude de (Zaki et al.),⁴² sur l'utilisation des médicaments sur une période d'un mois chez les nourrissons d'Alexandrie dans les centres de soins primaires, a montré que la plupart des prescriptions des antibiotiques sont sans indications vérifiées.

- Les antibiotiques ont été prescrits chez 50% des cas d'infection virale. Ce taux est inférieur aux taux, des pays émergents, en Chine 97%⁴³ et en développement, au Ghana, 81%⁴⁴ ;
- La prescription des molécules les plus récentes et/ou de spectre étendu et pas celle des antibiotiques de premier ou deuxième choix dans 13 % des cas et la période d'administration est courte.

3.1.3. La résistance bactérienne aux antibiotiques dans 5 hôpitaux égyptiens par rapport à ceux des hôpitaux français et Nord américains

L'étude de (Elkholy et al.), ⁴⁵ sur la résistance bactérienne aux antibiotiques dans 5 hôpitaux égyptiens, dont 4 sont des hôpitaux universitaires, ont montré que les taux de résistance de *Strep. pneumoniae* chez les bactéries isolées ont augmenté par rapport à des études plus anciennes. La comparaison des résultats de cette étude à ceux du réseau européen de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques **EARSS** (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) pour la France et ceux du **SENTRY** (programme de surveillance des antimicrobiens aux Etats Unis et au Canada) **tableau (2)** révèlent des taux préoccupants de résistance bactérienne qui dépassent ceux des pays considérés les plus touchés par le problème de la résistance tel que la France tout en tenant compte de la variété des profils de résistance selon les pratiques de prescriptions.

Tableau (2) Résistance bactérienne aux antibiotiques, comparaison des résultats pour l'Egypte, les Etats-Unis, le Canada, la France et pour l'ensemble des pays participants à EARSS, entre 1997- 2002.

		Résistance Par Pays				
Espèce	ATB	Egy	Fr	Ca ⁴⁶	EU ⁴⁷	EARSS
<i>Staph. aureus</i>	Méticilline	71%	33%	2,7%	26,2%	23%
<i>E. coli</i>	Ampicilline	94%	52%	35,4%	42,1%	47%
<i>S. pneumoniae</i>	Pénicilline	37%	53%	16%	40% ⁴⁸	12%
<i>Enterococcus</i>	Vancomycine	4%	2%	0,55%	23%	2%

ATB = antibiotiques, Egy = Egypte, Fr = France, Ca = Canada, EU = Etats Unis.

Les SARM, les entérobactéries et les enterococcus sont des bactéries prioritaires à l'hôpital. Cependant, les streptocoques pneumoniae sont principalement responsables des pneumopathies communautaires.

En Egypte, les pourcentages de *SARM* et d'*E.coli* résistantes à l'ampicilline sont supérieurs à ceux des pays européens et nord américains. En revanche, toutes les souches de *SARM* égyptiennes sont sensibles à la vancomycine. Des différentes études ont conclu que l'ampicilline n'est plus efficace comme traitement de premier choix pour les traitements des infections dues aux entérobactéries⁴⁹ et ils l'ont remplacé par les fluoroquinolones et les C3G.⁵⁰ Depuis on commence à rapporter une augmentation des taux de résistance aux fluoroquinolones⁴⁵ et EBLSE⁵¹ qui sont plus élevées par rapport aux autres pays

Pour les entérocoques résistants à la vancomycine, ils sont au dessous de 5%, taux rapportés dans les différentes parties du monde à l'exception des EU où ils sont endémiques à cause de l'usage excessive de la vancomycine dans les hôpitaux de USA.¹¹

Les streptocoques pneumoniae sont plus sensibles à l'ampicilline que celles françaises et Nord américaines. Cependant, la comparaison de ce pourcentage à celui d'une étude antérieure (**Ostroff et al.**)⁵² montre une augmentation rapide de la résistance de 29% en 1996 à 37 % en 2000. Cette augmentation rapide est probablement due à la pression sélective au niveau communautaire due à la libre vente des antibiotiques⁵³ qui représente 63,8% de la vente total des antibiotiques en officine de ville (**Hanan et al.**).⁵⁴

A l'hôpital égyptien, les pourcentages élevés de résistances sont dus à la transmission croisée et la pression sélective des prescriptions qui est bien démontré par la variété des profils de résistances d'un pays à l'autre. Cependant, les actions prises pour la surveillance et la maîtrise de la résistance sont encore préliminaires et ne concernent que l'hygiène.

En 2003, le Ministère de santé a lancé un projet pilote de lutte contre les infections nosocomiales. Ce projet est appliqué dans 21 hôpitaux situés dans 6 gouvernorats différents. Selon ce projet, un Comité local de Lutte contre l'Infection **CLI** est chargé de la surveillance des infections nosocomiales, la résistance bactérienne, l'application et la formation en hygiène au sein de l'établissement. L'hôpital Universitaire Central du CHU

d’Alexandrie **Elmiry** est un des premiers hôpitaux qui se sont intéressés à la mise en place de ce comité. Pourtant, aucune action n’est prise pour contrôler les pratiques de prescription aussi bien au niveau hospitalier que communautaire.

3.2. La résistance bactérienne et la consommation des antibiotiques à l’Hôpital Universitaire Central du CHU d’Alexandrie « ELMIRY »

Le CHU est l’hôpital de référence du Nord ouest de l’Egypte, doté d’un corps médical qui représente l’élite professionnelle en terme de connaissance et de compétence, tout en étant le plus grand centre de formation médicale de la sous région.

En 2003, l’hôpital Elmiry, un des hôpitaux composant le CHU d’Alexandrie ; est un des premiers hôpitaux qui se sont intéressés à la création d’un comité de lutte contre l’infection. De plus, il dispose d’un contrôle de la dispensation des antibiotiques coûteux sous la tutelle du service de pharmacie. Cependant, la consommation des antibiotiques reste trop élevé représentant 50% du budget des médicaments. En réanimation, tout patient est systématiquement mis sur un traitement empirique ce qui explique la forte consommation en antibiotiques.

3.2.1. Présentation de l’hôpital Elmiry d’Alexandrie

L’hôpital **Elmiry** est un des 3 hôpitaux (Elmiry, Elshatby et Elhadara) composant le CHU d’Alexandrie (Centre Hospitalier Universitaire) C’est un établissement public de santé relevant de l’Université d’Alexandrie. L’hôpital, situé au cœur de la ville, siège du CHU, jouxte les facultés de médecine et de pharmacie, est au service d’une population de 3,9 millions d’habitants.^d Les soins offerts ainsi que les médicaments sont gratuits et remboursés par l’Etat égyptien.

Elmiry est un établissement de court, moyen et long séjour, pluridisciplinaire. L’hôpital est composé de plusieurs pavillons chacun de 4 ou 5 étages, Chaque pavillon abritant à un ou deux, service clinique différent.

L’hôpital en quelques chiffres

^d Rapport de 2003 du gouvernorat d’Alexandrie

1780	Lits représentant 19% des lits d'Alexandrie ;
20	M LE comme budget de médicaments dont 50% est préservé pour les antibiotiques ;
6100	Nombre d'admissions ;
500270	Journée d'hospitalisation, 27% des journées d'hospitalisation à Alexandrie ;
5,2	Durée moyenne de séjour.

Ce pôle universitaire regroupe plusieurs services dont les principaux sont

1. Médecine interne ;
2. Réanimation y compris chirurgical ;
3. Urgences.

3.2.2. L'organisation de l'antibiothérapie à l'hôpital Elmiry

En général l'hôpital suit un système de Dispensation Globale des médicaments y compris les antibiotiques non coûteux, des gaz médicaux et des dispositifs médicaux stériles. Quant aux antibiotiques coûteux, le service de la pharmacie, en accord avec l'administration de l'hôpital, contrôle leur dispensation en exigeant un antibiogramme. D'autre part, l'hôpital dispose d'un Comité de Lutte contre l'infection **CLI** chargé de la surveillance des infections nosocomiales et de l'application et de la formation en hygiène.

1.Le contrôle de la dispensation à l'initiation du traitement

L'objectif est *le Contrôle des coûts*. Il s'agit des antibiotiques coûteux comme : les B lactamines à large spectre: Imipénime (Tienem®), Rocephin®, Meropenem (Meronem®) ; Aztreonam et les fluoroquinolones exemple Tavanic®.

La modalité de contrôle exige une prescription faite sur une ordonnance validée par un médecin senior, pour une durée précise (3 à 5 jours). Les résultats de l'antibiogramme doivent être attachés à l'ordonnance. Le pharmacien confronte les résultats de l'antibiogramme avec l'antibiotique choisi signe la prescription et dispense l'antibiotique choisi. Après 48 heures et selon le terrain du patient, le clinicien en charge,

peut changer l'antibiotique choisie, après avoir l'accord d'un médecin senior ou le chef du service. En aucun cas, le pharmacien ne peut intervenir pour discuter le choix de l'antibiothérapie. Au-delà des 5 jours, la poursuite du traitement nécessite l'accord d'un médecin senior ou le chef du service.

2. Le Comité de Lutte contre l'Infection CLI

L'objectif est de surveiller et mettre en oeuvre des actions de lutte contre les infections nosocomiales au sein de l'établissement. Ce comité est *composé de* : un président, un microbiologiste ; deux microbiologistes ; deux infirmières et un correspondant en hygiène, par service clinique. Le comité assure les *missions* suivantes : la surveillance des infections nosocomiales et la résistance bactérienne aux antibiotiques ; les prélèvements et l'analyse bactériologique de l'eau, les surfaces des blocs opératoires, la cuisine et l'eau de dialyse ; l'élaboration des cours et la formation des nouvelles infirmières en terme de contrôle des infections nosocomiales et le dépistage du personnel pour le portage de SARM et l'hépatite C. Un bilan annuel de la résistance bactérienne aux antibiotiques et la distribution des bactéries par site d'infection est présenté à l'administration de l'hôpital (annexe 9).

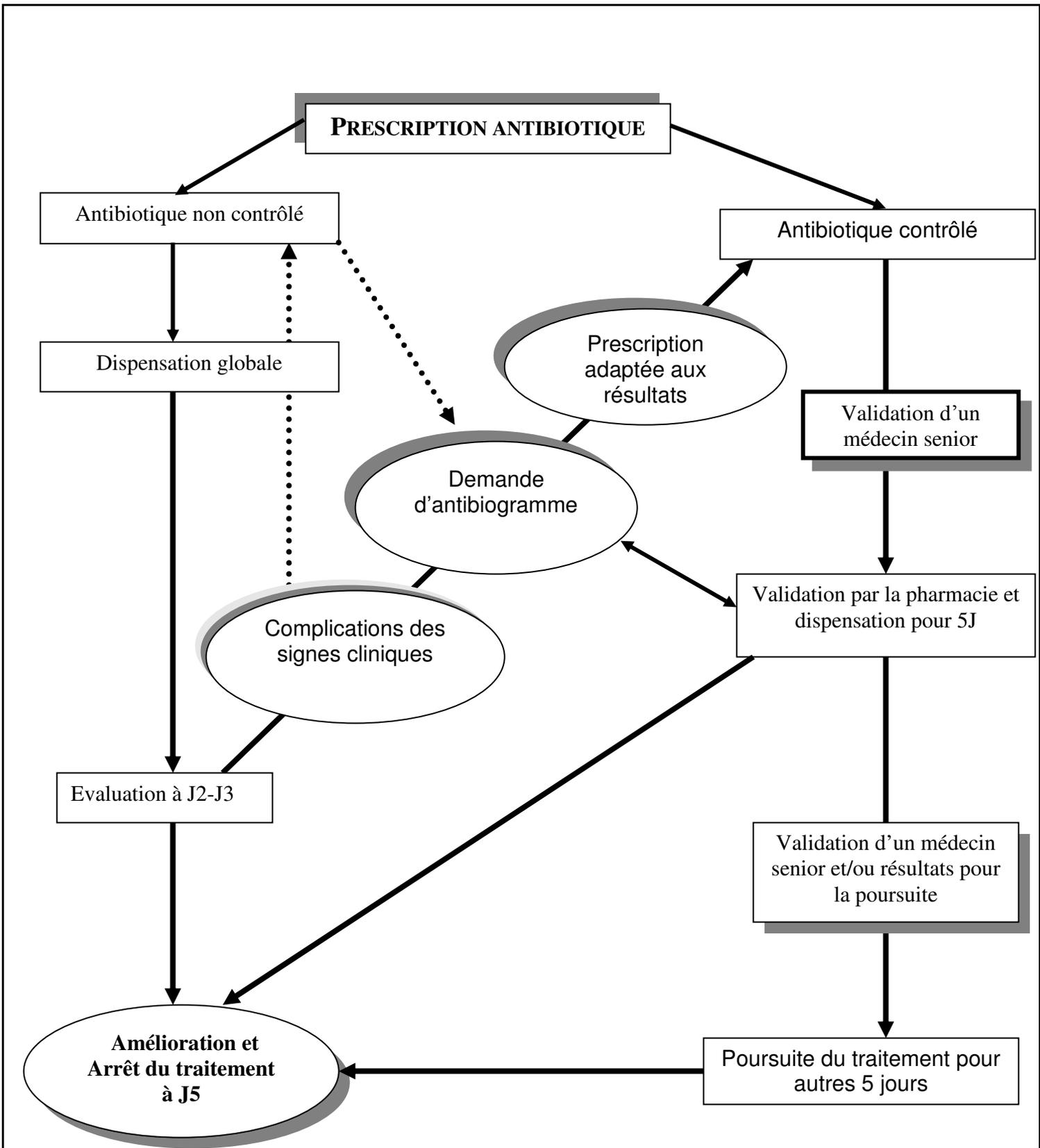


Fig. (5) Le circuit des antibiotiques à l'hôpital Elmiry d'Alexandrie

3.2.3. La résistance bactérienne et la prescription des antibiotiques à l'hôpital Elmiry d'Alexandrie

En 2003, les antibiotiques représentaient 50% du budget global des médicaments (9 millions Livres Egyptiennes de 20 millions LE). Il n'existe pas d'études sur les pratiques de prescription des antibiotiques ou l'écologie bactérienne locale.

Cependant, l'observation du profil (annexe 9) de la résistance des bactéries aux antibiotiques de 2002 souligne une forte résistance aux antibiotiques non contrôlés, les pénicillines synthétiques et les céphalosporines, pour toutes les bactéries isolées. D'autre part, les pratiques de prescription en réanimation montre une forte consommation des antibiotiques à base prophylactique par rapport aux pratiques suivies en France même avant le lancement du plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques.

1. Le profil de résistance bactérienne à l'hôpital Elmiry^e

Staphylococcus coagulase positive, *Pseudomonas aeruginosa* et *Ecoli* sont résistantes aux céphalosporines, les pénicillines synthétiques et sensibles à l'Amikacine et les fluoroquinolones:

- Sept % des souches de *Pseudomonas aeruginosa* et *Ecoli* sont sensibles aux pénicillines synthétiques et les Céphalosporines ;
- Le pourcentage des souches sensibles aux quinolones est 90%, 87%, 90%, respectivement ;
- Les différentes souches des trois bactéries sont résistantes à la Garamycine, la Tobramycine et sensible à l'Amikacine.

^e Le bilan du comité de lutte contre l'infection de 2002

2. Les pratiques de prescription en réanimation

Selon, **les cliniciens du service de réanimation** à l'hôpital Elmiry d'Alexandrie les patients recrutés présentent toujours des signes de gravité ainsi :

- Tout patient admis au service de réanimation est mis sous **un traitement empirique prophylactique** qui couvre les bactéries Gram positif et Gram négatif, en monothérapie : la céphalosporine de la 3^{ème} génération C3G, ciprofloxacine ; en bithérapie : la pénicilline (Ampicilline, Unasyn ou Augmentin) + aminosides (Amikacine, Gentamicine), selon le terrain du patient. En cas de suspicion d'infection causée par des anaérobies ou persistance d'une fièvre pour plus de 4 jours le métronidazole ou le diflucan pourrait être ajouté, respectivement ;
- En cas d'infections nosocomiales, les bactéries les plus suspectées selon *leur expérience pratique* sont les bacilles Gram négatif *Pseudomonas aeruginosa* et les entérobactéries *K pneumoniae* résistantes, ces deux bactéries figurent dans les bactéries prioritaires à risque d'émergence de résistance sous la pression sélective des antibiotiques à cause des prescriptions abusives ;¹⁴

La comparaison de ces pratiques aux résultats des services de réanimation de l'Enquête National de Prévalence des infections nosocomiales 2001 en France (**ENP**),⁵⁵ Tableau (3), montre une forte consommation au service de réanimation égyptien lié à la prescription empirique pour 100% des patients contre 20 % en service de réanimation français.

Tableau (3) : Comparaison des pratiques de prescription des antibiotiques en service de réanimation de l'hôpital Elmiry aux résultats de l'Enquête National de Prévalence des infections nosocomiales 2001 en France (ENP) ⁵²

	Résultats de ENP pour les services de réanimations Français	Pratiques de prescription en réanimation à l'hôpital Elmiry
Nombre de patient concerné par traitement prophylactique	20%	100%
Infections communautaires	C3G >aminosides >glycopeptides	C3G ou ciprofloxacine ou Ampicilline/ acide clavulinique+ aminosides -/+ flagyl ou diflucan
Infections Nosocomiales	Fluoroquinolones > amoxicilline> C3G	aminosides et fluoroquinolones

La comparaison montre le mode systématique de la prescription à l'hôpital Elmiry qui un des causes menant à la surconsommation en antibiotiques.

DISCUSSION

Plusieurs facteurs contribuent à l'émergence de la résistance bactérienne aux antibiotiques. Cependant, la *pression sélective*, due à la consommation abusive des antibiotiques, est une étape indispensable contribuant à l'émergence d'une nouvelle résistance. Pour certains couples bactérie/antibiotique (tel que SARM, EBLSE, ERV), la transmission croisée favorise la dissémination des déterminants de la résistance parmi les bactéries responsables de l'infection nosocomiale.

La revue de la littérature montre que les enjeux, les plus pertinents sont de:

- *Ralentir l'émergence* de nouvelle résistance par la *réduction* de la *consommation* inappropriée des antibiotiques et ainsi, réduire la pression sélective;
- *Contrôler la dissémination* des résistances existantes ou éventuelles par l'application rigoureuse des *mesures d'hygiène*;

A l'hôpital égyptien, un comité de lutte contre l'infection, responsable de l'application et la formation en hygiène a été mise en place. Ainsi, l'étape suivante est de réduire l'effet de la pression sélective principalement du aux traitements empiriques, curative ou prophylactique.

Selon les recommandations françaises,⁵⁶ ces pratiques résulteraient principalement de la crainte d'un échec thérapeutique, l'inexistence de référentiels adaptés à la pratique clinique (manque de précisions sur les posologies, les modalités d'administration, la durée du traitement), les difficultés d'accès, en pratique quotidienne, aux informations nécessaires à la prescription (recommandations cliniques et thérapeutiques, informations microbiologiques diagnostiques et épidémiologiques).

A l'hôpital Elmiry, la mise en place très récente du comité de lutte contre l'infection, devrait être accompagnée d'un changement des pratiques d'antibiothérapie prophylactique afin de réduire la consommation. Mais le manque d'un système continu de suivi des consommations ne permet pas de déterminer les pratiques nécessitant des interventions correctives en terme de choix d'antibiotiques, de posologie ou de durée de traitement.

Selon les recommandations de l’OMS, le modèle français et les résultats dans d’autres hôpitaux, plusieurs actions peuvent être entreprises :

- Création d’un comité des médicaments chargé de la gestion des antibiotiques ;
- Elaboration des protocoles d’aide à la prescription ;
- Restriction dans la liste des antibiotiques et justification par le pharmacien ;
- Suivi de la consommation des antibiotiques et la résistance bactérienne ;
- Informatisation du laboratoire de microbiologie et création d’une base de données sur la résistance bactérienne aux antibiotiques ;
- Informatisation du circuit de médicaments : prescription, validation par le pharmacien et dispensation ;
- Création d’un laboratoire de toxicologie et pharmacocinétique pour garantir le suivi des concentrations plasmatiques des antibiotiques.

L’encadrement de la *prescription* par : la rédaction de protocoles écrits d’antibiothérapie adaptée aux infections les plus fréquents à l’hôpital et l’écologie bactérienne locale et la mise en place d’un système continu de suivi et d’évaluation de la prescription, de la consommation et de la résistance bactérienne locale avec un retour d’information aux prescripteurs, est une *action indispensable* à entreprendre.

Cet *encadrement* permettra, en premier lieu, la *réduction* de la *consommation inappropriée* ou non justifiée des antibiotiques en terme de choix, de posologie et/ou durée de traitement. Par conséquent, cette réduction aboutira à *une réduction des dépenses* en antibiotiques. D’autre part, la *réduction* de la *pression sélective*, aidera à *ralentir l’émergence* de nouvelles résistances contre les antibiotiques récemment introduits et ainsi, préserver le plus longtemps possible leurs efficacités. De plus, ces actions, associées aux mesures d’hygiène pourraient contribuer à contrôler les résistances déjà existantes.

La *multiplicité des acteurs* concernés, pharmaciens, microbiologistes et cliniciens et l’importance de l’adaptation continue des protocoles à l’évolution de la résistance

bactérienne nécessitent, *en amont*, la présence d'*une structure multidisciplinaire* qui contrôle et coordonne les actions des différents acteurs, **un comité des anti-infectieux.**^{53,57.}

Quant aux actions concernant le laboratoire de bactériologie, l'hôpital dispose de trois laboratoires de microbiologie. Ainsi, ils peuvent fournir les données nécessaires sur le profil de la résistance à l'hôpital. Pour le laboratoire de toxicologie, la création d'un nouveau laboratoire n'est pas prioritaire à court terme, comme les antibiotiques qui nécessitent un suivi systématique de la concentration plasmatique tel que la vancomycine ne sont pas fréquemment utilisés à l'hôpital Elmiry.

L'hôpital Elmiry possède des ressources humaines suffisantes qualifiées qui peuvent être impliquées aussi bien dans l'élaboration des protocoles que dans le suivi de la prescription. Le CHU d'Alexandrie dispose en effet d'un nombre suffisant de professeurs experts en infectiologie, microbiologie, épidémiologie et les diverses spécialités en médecine. Au niveau des services, l'hôpital dispose d'un nombre suffisant des cliniciens et de pharmaciens qui peuvent être impliqués dans le suivi et l'évaluation de la prescription et la consommation.

Ainsi, la mise en place d'un comité des anti-infectieux à l'hôpital Elmiry d'Alexandrie responsable du contrôle et la mise en œuvre des différentes actions semble prioritaire et applicable. Ce projet est une première étape avant la généralisation de l'expérience du Comité des Anti-Infectieux sur les deux autres hôpitaux composant le CHU. De plus, il servira de modèle type de comité et de référentiel pour tous autres hôpitaux d'Alexandrie. L'informatisation du laboratoire de microbiologie et la création d'une base de donnée de la résistance bactérienne aux antibiotiques feront le sujet d'un futur projet.

**CHAPITRE 4 : INSTAURATION D'UN SYSTEME PILOTE
D'AMELIORATION DE LA PRESCRIPTION DES
ANTIBIOTIQUES A L'HOPITAL ELMIRY
D'ALEXANDRIE**

Résumé

L'objectif du projet est de réduire de 15% la consommation des antibiotiques à l'hôpital Elmiry d'Alexandrie. Cette réduction permettra de réduire la pression sélective des antibiotiques et ainsi contribuer à maîtriser la résistance bactérienne aux antibiotiques. Le projet consiste à mettre en place un Comité pilote des Anti-Infectieux **CAI** responsable de l'élaboration des référentiels des prescriptions des antibiotiques basés sur l'écologie bactérienne locale, la littérature et les pratiques des prescriptions des antibiotiques aux urgences (prescripteurs de différentes spécialités) et en réanimation (gros consommateurs des antibiotiques). Ensuite, le comité mettra en place un système de contrôle des antibiotiques jugés coûteux ou de dernier recours. Ces antibiotiques contrôlés serviront comme indicateurs de suivi et d'évaluation des pratiques de prescriptions et d'application des recommandations du référentiel par les prescripteurs. Pour réussir, ce projet doit s'appuyer aussi bien sur une démarche multidisciplinaire que le partage de l'information. Ainsi, un système de retour de l'information aux prescripteurs sera assuré pour garantir leur sensibilisation continue. Ce projet est une première étape avant la généralisation de l'expérience du **CAI** sur les 2 autres hôpitaux composants le CHU. De plus, il servira de modèle type de comité et de référentiel pour tous autres hôpitaux d'Alexandrie.

- 4.1. Objectif ;**
- 4.2. Description du projet ;**
- 4.3. Avantages du projet ;**
- 4.4. Contraintes attendues lors de la mise en place ;**
- 4.5. Ressources nécessaires ;**
- 4.6. Organisation du plan d'action et échéancier ;**
- 4.7. Spécifications techniques des résultats du projet ;**
- 4.8. Evaluation ;**

4.1. Objectif

Réduire de 50% à 35% la consommation des antibiotiques à l'hôpital Elmiry d'Alexandrie d'ici 2010.

4.2. Description du projet

Ce projet vise à réduire la consommation des antibiotiques, en vue de maîtriser la résistance, en adoptant une stratégie d'amélioration de l'antibiothérapie. Le projet comporte deux aspects : un aspect organisationnel concernant la création du comité des anti infectieux et un aspect technique qui concerne l'élaboration d'un référentiel d'antibiothérapie et la mise en place d'un système de contrôle, de suivi et d'évaluation de l'antibiothérapie.

4.2.1. Aspect organisationnel

Ce projet s'intéresse en premier temps à :

La création d'une structure multidisciplinaire « **comité des anti infectieux** » **CAI**, qui intègre tous les acteurs concernés par l'antibiothérapie. Cette structure est responsable de gérer et coordonner toutes les actions menées par les différents acteurs : la pharmacie, les cliniciens et le laboratoire de microbiologie et le comité de lutte contre l'infection. La contrainte de temps limité des différents acteurs, justifie la planification des réunions et nécessite la présence d'une personne chargée de l'organisation en accord avec le planning des différents acteurs : chef des services et médecins seniors.

Toutes les actions entreprises pour la lutte contre l'émergence de la résistance seront sous l'égide de **CAI** :

- 1) Des **référents en antibiothérapie** seront désignés pour la consultation en antibiothérapie. Ils interviennent à la demande ou sur alerte, conseillent et assurent un compagnonnage pédagogique. Ces référents seront membres du comité et responsables de l'élaboration du référentiel local.
- 2) Des **correspondants** volontaires en antibiothérapie seront désignés dans chaque service pour assurer l'interface entre le comité et les services cliniques. Dans une première phase, deux services, **le service de réanimation**, connus

pour leur grande consommation d'antibiotiques et **le service d'urgences**, connus par la multiplicité des prescripteurs, seront concernés.

- 3) Une **équipe des anti-infectieux**, un pharmacien et un microbiologiste, qui travaille en étroite collaboration avec les référents. Ils assurent, un rôle d'expertise, d'intervention et de conseil pour toute situation bactériologique ou de prescription le nécessitant. Leur rôle est de promouvoir la politique des antibiotiques de l'établissement. Ils contribuent à la formation des personnels soignants.

4.2.2. Aspect Technique

Le comité est chargé de :

- 1) L'élaboration d'un **guide d'aide à la réflexion** sur la prescription de l'antibiothérapie curative et l'antibioprophylaxie s'appliquant aux situations les plus fréquentes rencontrées à l'hôpital, celles observées aux urgences et en réanimation;
- 2) **La réévaluation des traitements** : il est essentiel de veiller à la qualité de la prescription initiale des antibiotiques, et d'envisager systématiquement sa réévaluation à la 48^{ème} – 72^{ème} heure et à J7 ;
- 3) Le **contrôle de la prescription de quelques antibiotiques**. La modalité du contrôle variera selon l'objectif du contrôle : maîtrise des coûts ou antibiotiques jugés comme dernier recours ;
- 4) L'élaboration d'un **système d'évaluation de la consommation** des antibiotiques contrôlés en Doses Définies Journalières^f (DDJ) par indication et stratification par service avec un retour de l'information ;
- 5) L'élaboration d'un **bilan trimestriel** du profil de la résistance bactérienne.

^f Dose Définie journalière : une DDJ est définie par l'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.

4.3. Avantages du projet

Plusieurs études ont montré que le contrôle multidisciplinaire de l'antibiothérapie a des avantages économiques et environnementaux.

4.3.1. Avantage économique

En 2003, le budget annuel des antibiotiques était environ 9 millions LE. L'amélioration de la prescription conduira à une réduction annuelle de la consommation des antibiotiques. On peut ainsi espérer les bénéfices suivants:

- a. Economie de 30% du budget annuel des antibiotiques. Les économies réalisées (environ 3 millions LE/an) seront plus importantes que les montants dépensés pour la mise en oeuvre du projet ;
- b. Générer des ressources supplémentaires pour le financement de nouveau projet. La diffusion du référentiel élaboré servira de modèle type pour les hôpitaux, privés et publics, d'Alexandrie ;
- c. Réduire les journées d'hospitalisation liées aux prescriptions inappropriées.

4.3.2. Avantage environnemental

Les antibiotiques, administrés à des individus dans un souci de bénéfice individuel, ont un impact sur la collectivité par l'activité antibactérienne qu'ils exercent sur les écosystèmes et l'environnement bactérien. Ces spécificités nécessitent que leur utilisation soit monitorée au sein des établissements de soins pour maîtriser, voire retarder, l'apparition des nouvelles souches résistantes et préserver le plus longtemps possible l'activité des antibiotiques au meilleur rapport coût efficacité.

4.4. Contraintes attendues lors de la mise en place

Les risques qui pourraient freiner la réalisation du projet sont variés : l'hygiène, la formation du personnel, les règlements et le financement. Pour réussir le projet, l'application rigoureuse des règles d'hygiène, l'engagement de l'administration et la volonté des différents acteurs impliqués, sont indispensables pour garantir le déroulement et la viabilité du projet.

4.4.1. L'hygiène

Compte tenu de la multiplicité des facteurs favorisant l'émergence de la résistance à l'hôpital « la transmission croisée et la pression de sélection » le monitoring de la résistance bactérienne est important pour déterminer si la *non réalisation* des objectifs est due : à une *mauvaise* application des normes d'*hygiène* ou à une *non adhésion* aux *recommandations* locales de prescriptions. Ainsi, le suivi de l'évolution des infections à SARM^g et au *Ps aeruginosa*, concomitant au suivi de la consommation des antibiotiques est indispensable.

4.4.2. Le personnel

Le projet dépend principalement de la réflexion des différents membres du comité, leur capacité à travailler dans un groupe multidisciplinaire (médecins, microbiologistes et pharmaciens) et le plus important, l'intérêt personnel ressenti de la mise en place du projet. Ainsi les compétences du personnel impliqué, la volonté et l'adhésion à la nouvelle politique sont des éléments très importants.

1. Les compétences du personnel

Le personnel choisi doit avoir des compétences spécifiques en épidémiologie, microbiologie et informatiques.

2. La volonté des acteurs

Au début de l'installation du système les « *les correspondants* » désignés dans chaque service doivent être *volontaires et motivés* par l'acquisition de nouvelles compétences en antibiothérapie et le travail multidisciplinaire.

^g Les infections à SARM sont principalement dues à la transmission croisée

3. L'adhésion à la politique

L'implication des deux chefs des services, concernés la réanimation et les urgences, est indispensable pour garantir l'adhésion des cliniciens de ces services à la nouvelle politique.

4.4.3. Contrainte réglementaire

L'implication des représentants de l'administration de l'hôpital garantit l'engagement de l'administration à maintenir le soutien réglementaire pour l'installation et la continuité de cette structure.

4.4.4. Le financement

La contrainte de financement peut être résolue en :

1. Impliquant l'administration de l'hôpital et de l'université d'Alexandrie dans le **CAI**: le doyen de la faculté de Médecine, le président de l'université d'Alexandrie ou son représentant, le directeur des hôpitaux universitaires;
2. Sollicitant les laboratoires pharmaceutiques, pour financer une partie du projet;

4.5. **Ressources nécessaires**

4.5.1. Ressources humains

1. **Membres du comité des anti infectieux**

- Quatre référents en antibiothérapie ;
- Des correspondants volontaires en antibiothérapie ;
- Les membres du comité ;

2. **Pharmacien de l'équipe des anti-infectieux**

Profil

- Pharmacien formé en antibiothérapie et reconnu pour ses compétences en antibiothérapie parmi les cliniciens de l'hôpital.
- Compétence appropriée en matière d'utilisation des logiciels de statistique et en épidémiologie.

Mission

Le *pharmacien*, en charge de l'antibiothérapie, analyse l'ordonnance et informe le clinicien des non-conformités. Faisant partie du Comité et de l'équipe des anti-infectieux, il participe aux dispositifs de formation, ainsi qu'au processus d'élaboration des référentiels et des ordonnances. Il fournit les données de consommation et déclenche la procédure d'alerte en cas de situation anormale de consommation.

3. Microbiologiste de l'équipe des anti-infectieux

Profil

- Microbiologiste spécialisé en bactériologie;
- Compétence appropriée en matière d'utilisation des logiciels de statistiques et en épidémiologie;

Mission

Le *microbiologiste* fournit les données des analyses et communique efficacement avec le prescripteur. Il fait partie du Comité, participe aux dispositifs de formation, fournit les données d'épidémiologie microbienne et alerte le comité et les cliniciens du service concerné en cas de situation de résistance anormale.

4. Secrétaire à temps partiel

Mission

- Organisation des réunions ;
- Notification des différents acteurs ;
- Rédaction des comptes rendus et leur diffusion auprès des membres du comité ;

4.5.2. Equipement

Deux ordinateurs en réseau : un à la pharmacie et l'autre au laboratoire de microbiologie.

Des logiciels de Statistique et Epidémiologie + accès à l'Internet et bases des données : Pubmed, AFSSAPS et CDC.

4.5.3. Information

- 1) Données épidémiologiques sur le profil de la résistance bactérienne à l'hôpital.
 - Nombre d'activité de laboratoire de bactériologie / 100 admissions;
 - La distribution des germes par sites d'infection;
 - La sensibilité des germes isolés aux antibiotiques utilisés au sein de l'établissement rapporté au nombre d'admission;
- 2) Données pharmaceutiques sur la consommation des antibiotiques par indication en terme de Dose Définie Journalière (DDJ) stratifiées par service et par indication.

TABLEAU (4) COUT ET RESSOURCES

Intrants	Source	Quantité	Coût /unité	Coût total/an	Financement	Total^h
<u>Personnel</u>						
Référents	Chef de service	4	9000/an	32000	L'université d'Alexandrie	160000
Membres de comité	Chef de service	Page 44	volontaires	0		
Pharmacien	Du CHU	1	6000/an	6000		30000
Correspondants	Du CHU	4	volontaires	0		
Microbiologiste	Du CHU	1	6000/an	6000		30000
Secrétaire	Du CHU	1	3000/an	3000		15000
Total montant valorisé				47000/an		
<u>Equipement</u>						
Ordinateurs+ imprimantes+ rétroprojecteur		2+2	6000	18000	Laboratoires Pharmaceutiques	18000
		1	6000			

^h Taux de change, en janvier 2005 : 1 Euro = 7,5 Livre Egyptienne (LE)

Logiciels Epi info+ WHO net		1	0	0		0
Accès aux bases de données			0	0		
Référentiel format de poche	Imprimerie publique	1000	10	10000	Laboratoires Pharmaceutiques	10000
Posters		100	10	1000		2000
<u>Informations</u>						
Données pharmaceutiques	Service de pharmacie	Inventaire				
Données épidémiologiques	CLI ⁱ + labo de Bactériologie	Rapport d'activité				
Total prévisionnel						30 000LE
Le CHU Les Labo Pharmaceutiques.						235 000 LE 30 000 LE
Coût total+ 10% divers						292 000 LE

ⁱ Comité de lutte contre l'infection

4.6. Organisation du plan d'action et échéancier

Le projet se déroula sur 5 ans et se compose de 3 phases : une phase organisationnelle, une phase d'analyse et de planification et une phase de réalisation.

4.6.1. Phase organisationnelle

1. Une réunion de lancement du projet :

Une présentation sur l'importance de la réduction de la consommation des antibiotiques en vue de la maîtrise de l'émergence de la résistance à l'hôpital aura lieu lors du lancement du projet. Elle sera adressée à tous les acteurs concernés par l'antibiothérapie à l'hôpital ;

2. Création du comité des anti infectieux :

- i. Désignation des membres du comité
- ii. Désignation des référents, le pharmacien et le microbiologiste (équipe des anti-infectieux) et des correspondants volontaires aux services d'urgence et de réanimation (une première étape) ;

4.6.2. Phase d'analyse et de planification

1. Recueil des données pharmaceutiques et épidémiologiques ;
2. Analyse des données pharmaceutiques et épidémiologiques et interprétation des résultats ;
3. Elaboration de la liste des antibiotiques à usage intérieur à l'hôpital ;
4. Revue de la bibliographie sur l'antibioprophylaxie et l'antibiothérapie curative ;
5. Audit des pratiques cliniques aux urgences et réanimation :
 - Collection des prescriptions des antibiotiques aux services d'urgences et de réanimation sur une période de 3 semaines, par les correspondants en antibiothérapie,
 - Analyse des prescriptions en collaboration entre le pharmacien en charge de l'antibiothérapie, le microbiologiste et un des référents désignés par le comité,
 - Présentation des résultats au comité ;
6. Elaboration et validation des protocoles par le comité ;

4.6.3. Phase de réalisation

7. Diffusion des protocoles (affichage aux blocs opératoires, les salles de réunions des médecins, un format de poche, cours annuel de formation des internistes et des infirmières préparées par le comité) ;
8. Identification des antibiotiques à usage restreint exemple B lactamines à large spectre et les quinolones ;
9. Audit trimestriel de la consommation des antibiotiques contrôlés et retour de l'information ;
10. Audit trimestriel de deux germes choisis pour le suivi trimestriel de l'évolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques par exemple : ***Staphylococcus aureus*** et ***Pseudomonas aeruginosa*** ;
11. Bilan annuel de la consommation et de la résistance, présenté à l'administration et compte rendu aux services par les correspondants durant les réunions des staffs ;
12. Audit des pratiques cliniques, le cas échéant, usage anormal des antibiotiques dans le service.

TABLEAU (5) DES ECHEANCIERS

Plan d'action	Mois																		Ans				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	2	3	4	5	
A. Comité des anti infectieux (CAI)																							
a. Une réunion de lancement du projet																							
Préparation des brochures, présentation de la problématique;																							
b. Désignation des membres du comité ;																							
c. Désignation d'une secrétaire, des référents, le pharmacien et le microbiologiste et des correspondants aux services d'urgence, réanimation ;																							
B. Référentiels d'aide à la prescription																							
a. Recueil des données pharmaceutiques et épidémiologiques ;																							
b. Fréquentation des données pharmaceutiques et épidémiologiques, analyse des résultats ;																							

4.7. Spécifications techniques des résultats du projet

Les principaux résultats du projet sont le comité des anti infectieux CAI, le référentiel d'aide à la prescription, le système de contrôle et de dispensation des antibiotiques et le système de suivi et d'évaluation de l'application du référentiel.

4.7.1. Comité des anti infectieux (CAI)

Sa composition et ses missions reposent sur des critères de compétence en antibiothérapie, hygiène hospitalière et de représentativité des spécialités les plus concernées et de l'administration.

Composition

1. Le doyen de la faculté de médecine comme président ;
2. Le directeur des hôpitaux universitaires;
3. Quatre cliniciens référents en infectiologie, désignés par l'administration. Médecins formés à l'antibiothérapie, reconnus par leur compétence par l'ensemble des prescripteurs pour garantir l'acceptabilité de leurs conseils en matière de l'antibiothérapie ;
4. Un pharmacien ;
5. Un microbiologiste ;
6. Le président du comité de lutte contre l'infection pour garantir l'harmonisation des actions entreprises en terme d'hygiène et du contrôle d'antibiothérapie ;
7. Les chefs des services les plus concernés de l'établissement (maladies infectieuses, réanimation, anesthésie, ORL, médecine interne, pneumologie et hémato-oncologie, laboratoire de microbiologie et la pharmacie) ;
8. Un représentant des infirmiers ;

Missions

1. Elaborer la liste des antibiotiques admis au sein de l'établissement dans laquelle est distinguée ceux à distribution contrôlée : les quinolones et les C3G^j et les modalités de ce contrôle;
2. Diffuser régulièrement des informations portant sur les consommations d'antibiotiques, les coûts générés, et les confronter à l'évolution de la résistance et l'activité médicale;
3. Coordonner l'élaboration des référentiels, les valider et d'en assurer la mise en œuvre;
4. Coordonner la formation et l'information de l'ensemble des nouveaux internes sur l'antibiothérapie au début de chaque année universitaire;
5. 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;
6. Décider et coordonner la politique d'évaluation des pratiques et de leur impact;
7. Assurer le retour d'informations aux prescripteurs par la présentation d'un bilan annuel d'activité à l'administration de l'hôpital. Les correspondants en antibiothérapie seront chargés de diffuser l'information durant les réunions des staffs et veiller à l'application des recommandations au sein de leur service;
8. Le comité se réunit tous les deux mois au début, puis avec la progression du projet 3 fois /an;

4.7.2. Référentiels d'aide à la prescription

Des recommandations locales écrites sur l'antibiothérapie curative et l'antibioprophylaxie sont élaborées sous l'autorité du CAI en collaboration avec les services concernés (les urgences et la réanimation). Ils tiennent compte des données actuelles de la science, des recommandations internationales (ANAES, AFSSAPS, CDC) et seront adaptées à la situation locale (pathologies plus fréquentes à l'hôpital, types d'interventions chirurgicales pratiquées, habitudes de prescription et

^j Céphalosporine de la troisième génération

écologie microbienne). Le Bureau Régional de l'OMS (EMRO) peut être sollicité pour un appui technique.

Ces recommandations doivent être diffusées largement sous une forme accessible au moment de la prescription (format de poche, affiche des protocoles d'antibioprophylaxie au bloc opératoire). Elles doivent être régulièrement évaluées et mises à jour au moins tous les 3 ans. Elles serviront de référentiel à toute action d'évaluation de la qualité de la prescription dans l'établissement.

- **Réévaluation de l'antibiothérapie à J3-J5 et J7**

Durant les réunions de staff, les correspondants en antibiothérapie sensibilisent les prescripteurs de leur service à l'importance de la réévaluation en particulier dans le cadre des traitements probabilistes.

4.7.3. Contrôle de la prescription et dispensation nominative de quelques antibiotiques et modalité de contrôle

Les antibiotiques à dispensation restreinte seront choisis à la base de l'analyse du profil de la résistance bactérienne locale (cf. annexe 9 bilan de BMR de l'hôpital Elmiry) Ils suivront une dispensation nominative qui n'est qu'une première étape avant l'informatisation de la prescription. Ils serviront d'indicateurs de suivi de l'application des recommandations diffusés par le CAI. Deux modalités de contrôle peuvent être utilisées selon l'objectif envisagé :

1. Dispensation contrôlée à l'initiation du traitement

Objectif

Contrôle des coûts et maîtrise de l'émergence de la résistance bactérienne :

Antibiotiques proposés : les fluoroquinolones ex: Tavanic® et la vancomycine.

Mode Opérateur

1. Ordonnance pré imprimée nominative pour une durée précise ;
2. Validation par un médecin référent en antibiothérapie est indispensable préalablement à toute dispensation ;
3. Validation par un pharmacien avant la dispensation ;

2. Réévaluation à j3 – j5

Objectif : Antibiotiques considérées comme dernier recours

Antibiotiques proposés : les B lactamines à large spectre exemple : Ceftazidime (Fortum®), Imipénime (Tienam®), Meronem.

Mode Opérateur

1. Une prescription nominative probabiliste (basée sur les protocoles de prescriptions de l'établissement) sur une ordonnance habituelle à arrêt spontané au jour 3 ou 5 ;
2. La poursuite de traitement nécessite une nouvelle ordonnance qui indique : nom de la molécule retenue, germe isolé, nom du médecin, site infecté et commentaire en cas de choix ultérieur ;
3. Le pharmacien en charge confronte la prescription aux résultats de l'antibiogramme (par l'interface informatique entre la pharmacie et le laboratoire de microbiologie) ;
4. En cas de non-conformité aux résultats de l'antibiogramme, le pharmacien alerte le prescripteur et éventuellement un référent pour avoir son avis sur la poursuite du traitement ;

4.7.4. Suivi et évaluation de l'application du référentiel

Objectif : l'évaluation des pratiques de prescription et les actions visant à promouvoir le bon usage des antibiotiques à l'hôpital.

1. Un bilan annuel, de la consommation et les pratiques des prescriptions des antibiotiques contrôlés, est présenté par le pharmacien de l'équipe des anti-infectieux au CAI et diffusé aux différents services.

Il permet de fournir de façon régulière et périodique au CAI et aux services cliniques des données :

- a. Exprimées en coûts et en volume (DDJ) (données trimestrielles présentées par la pharmacie);
- b. Présentant le % des traitements arrêtés à J3 ou J5, % des traitements poursuivis ou modifiés;

- c. Les indications de poursuiwi de traitements par antibiotiques, germes et site d'infection,
 - d. Les principaux services prescripteurs de chaque antibiotique contrôlé;
 - e. La distribution des germes isolés par site d'infection pour les prescriptions documentées;
2. Un bilan annuel de l'évolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques utilisés à l'hôpital (présenté par le laboratoire de bactériologie);
 3. Un bilan trimestriel de deux germes choisis pour le suivi trimestriel de l'évolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques : Staphylococcus aureus et Pseudomonas aeruginosa;
 4. Confrontation des deux bilans trimestriels pour suivre l'évolution de la résistance bactérienne et l'impact de la consommation des antibiotiques;

4.8. Evaluation

1. Indicateur Organisationnel

1. Création du comité et son équipe opérationnelle ;
2. Nombre de service disposant de correspondant au début 2 correspondants aux urgences et en réanimation ;
3. Nombre de services / référent ;

2. Indicateur de mi-parcours

1. Réalisation du référentiel écrit au bout de 2 ans ;
2. L'élaboration d'une procédure écrite du contrôle identifiant les ATB contrôlés ;
3. L'élaboration d'une procédure écrite de suivi et d'évaluation indiquant les indicateurs de suivi ;

3. Indicateurs de suivi

1. Indicateur pour monitorer la qualité d'hygiène à l'hôpital

Nombre de prélèvements à SARM/100 admissions

2. Indicateur pour le monitoring de la pression de sélection à l'hôpital

Nombre de prélèvement à Ps aeruginosa résistante aux fluoroquinolones/ 100 admissions.

3. Indicateur de suivi de la consommation

Consommation des antibiotiques en DDJ/ 1000j d'hospitalisation/
service/indication.

4. Indicateur de suivi de la prescription

-Le pourcentage de prescription inappropriée/an
(Inappropriée en terme de choix d'antibiotiques, posologie, de durée de
traitement ou indication par rapport aux protocoles thérapeutiques locaux).

4. Indicateurs de résultats

- Consommation des antibiotiques en DDJ/ 1000 j d'hospitalisation ;
- Dépenses en antibiotiques/an.

CONCLUSION

La résistance aux antibiotiques est un phénomène biologique naturel qui est probable à l'issue de tout traitement. Cependant, toutes pratiques humaines inappropriées au niveau de la prescription ou de la consommation: traitement trop court ou trop long, posologie insuffisante ou maladie ne relevant pas de l'antibiotique en question, augmentent la probabilité que les bactéries développent plus rapidement la résistance.

A l'hôpital, la consommation abusive des antibiotiques accélère l'émergence de la résistance par le biais de la pression sélective. D'autre part, la transmission croisée, facilite la dissémination de la résistance en milieu hospitalier et aussi extrahospitalier. Ainsi, le milieu hospitalier est considéré le foyer principal de l'émergence de la résistance bactérienne aux antibiotiques.

En Egypte, comme par ailleurs, la résistance bactérienne est un problème alarmant qui nécessite des interventions immédiates. A l'hôpital Elmiry, l'usage excessif des antibiotiques est constaté. Le coût de cet excès est aussi bien financier qu'écologique.

La préservation de l'activité des antibiotiques le plus longtemps possible et la réduction au moindre possible les dépenses non justifiées en antibiotiques justifient la mise en place d'un comité multidisciplinaire **comité des anti-infectieux (CAI)**, associée à l'application des mesures d'hygiène, chargé de l'élaboration des protocoles d'antibiothérapie (adaptés à la résistance bactérienne locale), de l'identification des différents acteurs concernés : les référents en infectiologie ; le microbiologiste chargé de fournir des données bactériologiques fiables ; les correspondants dans les différents services et le pharmacien responsable du suivi de la consommation, de la validation des prescriptions des antibiotiques et qui assure le retour d'information aux cliniciens prescripteurs.

Bien que ces actions puissent réduire les dépenses en antibiotiques en milieu hospitalier, elles ne garantissent pas, à elles seules, une maîtrise globale de la résistance bactérienne aux antibiotiques.

Des interventions transversales, aussi bien au niveau local que national sont nécessaires. Il faut améliorer l'information du public et des médecins de ville sur l'usage raisonné des antibiotiques. De plus il faut, surveiller l'utilisation des antibiotiques chez les animaux d'élevage et renforcer les réglementations nationales

au niveau des législations pharmaceutiques et des bonnes pratiques de fabrication des médicaments. Et également, il faut améliorer la surveillance nationale des consommations et des résistances. Ces actions complémentaires sont indispensables pour une maîtrise nationale de la résistance bactérienne aux antibiotiques en Egypte.

ANNEXES

Annexe 1

Organisation nationale des structures de maîtrise de l'antibiorésistance dans les établissements de soins français

Les textes réglementaires français établissent, dans tous les établissements de santé, publics ou privés des structures obligatoires, deux comités : le Comité du Médicament Et des Dispositifs Médicaux Stériles (COMEDIMS) et son sous-groupe la commission des antibiotiques (ATB), concerné par le suivi de la consommation des médicaments et des antibiotiques et le comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN) concerné par les actions de lutte contre les infections nosocomiales et la surveillance de la résistance bactérienne au sein de l'établissement.

1. Comité du médicament et des dispositifs médicaux stériles (COMEDIMS)

Ce comité est responsable des médicaments. Selon le type de l'établissement (nombre de lits), les problèmes concernant les antibiotiques sont discutés durant des réunions consacrés à ce sujet ou ils sont désignés à un sous groupe : la commission des antibiotiques et son équipe opérationnelle d'infectiologie. Le contexte réglementaire ainsi que l'objectif, la composition et les missions de chacun sont les suivants

a. Contexte Réglementaire

- « Le bon usage des antibiotiques à l'hôpital » Recommandations pour maîtrise le développement de la résistance bactérienne. ANDEM. Août 1996.
- « Propositions d'un plan national d'actions pour la maîtrise de la résistance aux antibiotiques », In Vs. janvier 1999.
- Décret n° 2000-1316 du 26 décembre 2000 relatif aux pharmacies à usage intérieur, JO du 30 décembre 2000.
- Comment améliorer la qualité de l'antibiothérapie dans les établissements de soins, 14^{ème} conférence de Consensus de la SPILF, mars 2002.
- Arrêté du 29 mars 2002 portant sur la création du comité national de suivi du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques.

- Circulaire DGS/ SD5A n° 2002-272 du 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 des médecins libéraux.

b. Objectif

Etudier tous les problèmes posés par la prescription et l'administration des médicaments dans l'établissement.

c. Composition

Ce comité est composé :

- D'un président, chef du service de la pharmacie ;
- Des représentants des médecins et des pharmaciens ;
- Du président du CLIN ;
- Le responsable du centre régional de pharmacovigilance ;
- D'un représentant de la commission du service de soins infirmiers,
- Du correspondant local de matériovigilance,
- D'un préparateur en pharmacie ;

d. Missions

Le COMEDIMS est chargé de :

- Elaborer et actualiser la liste des médicaments et des DMS dont l'usage est recommandé dans l'établissement. Il s'agit de référencer les produits en fonction des priorités et des protocoles de l'établissement, dans une optique de qualité thérapeutique, au meilleur rapport coût – efficacité,
- Lutter contre l'iatrogénie médicamenteuse en promouvant le bon usage du médicament ;
- Optimiser les dépenses en médicaments ;
- Favoriser la recherche thérapeutique ;

Compte tenu des volumes de prescriptions et du développement des résistances bactériennes, la gestion des antibiotiques est déléguée à :

Commission des antibiotiques

1. Composition

La commission inclut : un pharmacien chargé de la dispensation des ATB, un biologiste, un membre du CLIN, un représentant du service des maladies infectieuses et tropicales, des services cliniques les plus concernés parce que gros consommateurs d'antibiotiques et un membre de l'UHLIN. Cette commission est coordonnée par un réanimateur.

Selon la circulaire DGS/SD5A n° 2002-272 du 2 mai 2002, la commission désigne un médecin référent en antibiothérapie. Sa mission est de promouvoir sur le terrain les actions du bon usage en collaboration avec un pharmacien et un microbiologiste.

Objectifs

Limiter l'utilisation des ATB à large spectre, relais par la voie orale dès que cela est possible, durées adaptées des antibioprophylaxie et antibiothérapies curatives.

La circulaire de 2002 incite les établissements à créer :

2. Une Equipe Opérationnelle en Infectiologie (EOI)

Missions : Elle assure par sa mobilité, un rôle d'expertise, d'intervention et de conseil pour toute situation clinique bactériologique ou de prescription le nécessitant.

Composition : EOI est composée d'un clinicien référent en infectiologie qui la coordonne, un microbiologiste et un pharmacien

2. Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN)

Le CLIN Ce comité est institué dans les établissements de santé privés et publics. Il est chargé des actions de lutte contre des infections nosocomiales. Ces comités sont connectés au niveau régional par Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales (C.CLIN), et au niveau national par Le Comité Technique National des Infections Nosocomiales (CTIN) Le CLIN se compose des membres du comité, l'unité d'hygiène et de lutte contre l'infection nosocomiale, les correspondants en hygiène et les relais en hygiène. La composition, les objectifs et les missions de chacun sont les suivantes.

Contexte Réglementaire :

- Arrêté du 03 août 1992 modifié par l'arrêté du 19 octobre 1995, circulaire n° 645 du 29 décembre 2000 ;
- Décret n°99-1034 décembre 1999 ;
- Circulaire n° 645 du 29 décembre 2000

a. Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales (C.CLIN)

Il existe cinq centres régionaux qui ont pour objectif de coordonner et de soutenir les actions de lutte contre les infections nosocomiales conduites par les établissements de soins de leur inter région.

Il s'agit du C.CLIN Paris-Nord, C.CLIN Ouest, C.CLIN Est, C.CLIN Sud-Est, C.CLIN Sud-Ouest.

b. Le Comité Technique National des Infections Nosocomiales (CTIN)

Le Comité Technique National des Infections Nosocomiales (CTIN) propose les orientations prioritaires de la lutte contre les infections nosocomiales et élabore des outils méthodologiques destinés au personnel hospitalier et en particulier au CLIN.

c. Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN)

Le comité a un caractère multiprofessionnel et pluridisciplinaire.

Il est composé par :

a. Des représentants de chaque service (ORL, médecine de travail, réanimation), un épidémiologiste, un hygiéniste, un microbiologiste, un pharmacien, des représentants du service de soins infirmiers, des représentants des professionnels paramédicaux et médico-techniques et des représentants des professionnels médicaux.

b. L'UHLIN (Unité d'Hygiène et de Lutte Contre l'Infection Nosocomiale)

Il s'agit d'une cellule permanente et opérationnelle dont le rôle est de mettre en œuvre la politique du CLIN, composée d'un médecin épidémiologiste, d'un pharmacien, de deux cadres hygiénistes et deux techniciens.

L'UHLIN travaille en collaboration avec plusieurs organismes et services tels que :

- La pharmacie pour l'élaboration des formations du personnel ainsi que la stérilisation des dispositifs médicaux
- Le laboratoire de bactériologie, pour la manipulation des prélèvements d'eau et ceux de l'environnement.

c. Les correspondants en hygiène

Les référents en hygiène sont des médecins qui ont un rôle dans le cadre d'hygiène, que ce soit dans un service clinique ou non. Ils représentent un réseau de communications et d'échange d'informations entre l'UHLIN et les différents services.

d. Les relais en hygiène

C'est un personnel de service (service d'hospitalisation, de consultation, de laboratoire, du plateau technique, le personnel ouvrier, de cuisine.....) qui porte un intérêt aux questions d'hygiène et assiste aux réunions de relais en hygiène.

Missions du CLIN

1. Lutte contre les infections nosocomiales et maîtrise de la résistance bactérienne aux antibiotiques ;
2. Définition d'un programme annuel d'action comprenant quatre domaines : prévention, surveillance, information/formation et évaluation ;
3. Rédaction d'un rapport annuel d'activité. Elaboration d'un rapport annuel standardisé adressé à la Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales (DDASS) et au Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales (C.CLIN) ;
4. Programme d'action et rapport d'activité soumis pour avis à la Commission Médicale d'Etablissement (CME) ou Conférence Médicale (CM) [plus la Commission des Services de Soins Infirmiers (CSSI) pour les établissements publics], et soumis pour délibération au Conseil d'Administration (CA) ;

Annexe 2

Fiche de consultation à l'hôpital de Bichat - Claude Bernard

FICHE DE CONSULTATION D'ANTIBIOTHERAPIE

Etiquette Gilda

Service :

Date d'hospitalisation : [][][][][][]

Nom du médecin ayant sollicité le conseil :

Nom du référent : Date du conseil : [][][][][][]

Nature du conseil : Diagnostique Thérapeutique

Site de l'infection : Poumons Abdomen Cardiaque/Vasculaire
 Urogénital Cutané-parties molles Ostéo-articulaire ...
 ORL Système nerveux central Inconnu

Hémocultures positives oui non

Bactérie identifiée oui non si oui :

Concernant l'antibiothérapie, le conseil porte sur :

Le choix des molécules Les modalités d'administration La durée
 Les effets secondaires Autres, précisez :

Une proposition de modification du traitement a-t-elle été faite ? Oui Non

Résumé de la situation et de l'avis donné :
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Annexe 4

Fiche de renouvellement des B lactamines à large spectre à BCB

Commission des Antibiotiques. GH Bichat - Claude Bernard, octobre 1999

**FICHE DE RENOUELEMENT DES BETALACTAMINES
A LARGE SPECTRE A J3 - J5 (à faxer en Pharmacie : 01 42 63 58 25)**

Cette fiche n'est pas une prescription



Service : *Rhumato 16^e* UA :
 Tel : *Nord* Date : *26/07/04*
 Nom du prescripteur (fonction) :
 Signature : *Tazo 4g x 6 = 16g*
 Site de l'infection :
 Date de début de traitement : *24/07/04* *(Bactémie +*
ostéite -> p... 4 cefox...)

pip/taz = pipéracilline-tazobactam (Tazo : Tazocilline®), imip = imipénème (Tiénam®), cefta = ceftazidime (Fortum®), cefpirome (Cefrom®), céfép = céfépime (Axepim®), ticar = ticarcilline

<input type="checkbox"/> déconseillé	<input type="checkbox"/> possible, à discuter	<input type="checkbox"/> adéquat			
Pour prescrire une des 5 molécules, entourer la molécule en haut de la colonne et cocher la case adaptée					
	Tazol®	Tiénam®	Fortum®	Céfrom®	Axépim®
Coût moyen journalier d'un traitement (€)	38,27 (12 g)	45,28 (2 g)	36,90 (3 g)	35,52 (4 g)	37,35 (4 g)
Posologie par 24 heures :	Certains germes (<i>P. aeruginosa</i>) ou sites infectés peuvent justifier des posologies plus élevées				
<i>P. aeruginosa</i> (ou autre aérobie strict)					
1 - ticar-S et/ou pip-S					
2 - ticar-R, pip/taz-S					
3 - ticar-R, pip/taz-R, cefta-S ou céfép-S					
4 - ticar-R, cefta-R, imip-S					
<i>Pour des souches ticar-S, la ticarcilline ou la pipéracilline sont les antibiotiques recommandés</i>					
Entérobactéries					
1 - C3G [#] -S (sauf entérobactéries Gpe III*)					
2 - C3G [#] -R ou Gpe III* C3G [#] -S					
3 - Gpe III* C3G [#] -R					
4 - pip-R, pip/taz-S					
<i>L'utilisation de molécules à moins large spectre est recommandée dans les situations 1 et 4 (céfotaxime, ceftriaxone, voire spectre plus étroit)</i>					
BGN et coques Gram (+). Les recommandations sont les mêmes que celles définies plus haut, sauf dans les cas suivants :					
1 - BGN pip-S et CG(+)					
2 - BGN pip-R, pip/taz-S et CG(+)					
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Les bêtalactamines n'ont pas d'activité sur les staphylocoques méticilline-R ➤ Les céphalosporines n'ont pas d'activité sur les entérocoques et les anaérobies ➤ La ceftazidime n'a qu'une faible activité sur les Gram (+) ➤ Dans la situation 1, l'utilisation de molécules à spectre plus étroit, par exemple pipéracilline (ou ticarcilline), ou amoxicilline - acide clavulanique (Augmentin®) est souvent suffisante 					
Autres cas					
Fièvre non documentée et neutropénie					
Infection nosocomiale non documentée, avec syndrome septique sévère et risque de BMR [†]					
Autre situation [°]					

(#) : céfotaxime, ceftriaxone, ceftazidime (*) : *Enterobacter sp.*, *Serratia sp.*, *Citrobacter sp.*, *Morganella sp.*, *Providencia sp.*

[†] Risque de BMR, cochez :

ATB préalable large spectre Colonisation connue par BMR Etat épidémique à BMR

[°] Précision sur une autre situation :

Pour demande de renseignements ou de conseils, vous pouvez joindre les personnes suivantes : A Certain (Pharmacie, bip 5210), L Massias (Pharmacie, p 58007), AC Crémieux (Médecine Interne, bip 2004), C Leport (Maladies Infectieuses, poste 57803), JC Lucet (UHLIN, bip 8072), J Mantz (réa chir bip 5637), C Muller (Bactériologie, poste 58509), JL Trouillet (Réanimation, bip 5801), M Wolff (Réanimation, bip 4290).

Annexe 4 (suite)

Fiche de renouvellement des glycopeptides à BCB

Commission des Antibiotiques, GH Bichat - Claude Bernard, juin 2000

FICHE DE RENOUELEMENT DES GLYCOPEPTIDES A J3 - J5

(à faxer en Pharmacie : 01 42 63 58 25)

Cette fiche n'est pas une prescription

Etiquette

Service : UA :

Tel : Date :

Nom du prescripteur (fonction) :

Signature :

Site de l'infection :

Date de début de traitement :

déconseillé possible, mais alternative moins chère adéquat

Pour prescrire une des 2 molécules, entourer la molécule en haut de la colonne et cocher la case adaptée

	Vancomycine (Vancocine®)	Teicoplanine (Targocid®)
Coût moyen journalier d'un traitement (Francs)	45	250
Infection grave documentée à staphylocoque		
1 - Staphylocoque méti-S et pas d'allergie aux β-lactamines	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 - Staphylocoque méti-S et allergie aux β-lactamines* et bon capital veineux	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
3 - Staphylocoque méti-R et bon capital veineux	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
4 - Staphylocoque méti-R et intolérance à la vancomycine ou mauvais capital veineux et CMI de la teicoplanine ≤ 4 mg/l pour les staph. à coagulase nég.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Infection grave documentée à streptocoque ou entérocoque		
1 - Streptocoque ou entérocoque ampi-S et pas d'allergie aux β-lactamines	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 - Streptocoque ou entérocoque ampi-S et allergie aux β-lactamines	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 - Entérocoque ampi-R	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Infection non documentée		
2 - Infection chez le granulopénique	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
3 - Autre situation ^o	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
* L'infection chez le granulopénique ne justifie pas l'adjonction systématique d'un glycopeptide à l'antibiothérapie de première intention, sauf circonstance clinique particulière évoquant d'emblée la responsabilité d'un cocci à Gram positif		

^o Précision sur une autre situation :

* En cas d'allergie à la famille des pénicillines, l'utilisation de céphalosporines de 1^{ère} génération est une alternative possible (10-15% d'allergie croisée)

■ Il n'y a pas de démonstration à ce jour d'une meilleure tolérance rénale de la teicoplanine par rapport à la vancomycine.

■ concentrations sériques résiduelles de glycopeptides souhaitables :

- 10 à 15 mg/l dans la majorité des cas,
- 15 à 20 mg/l pour une infection grave,
- ≥ 20 mg/l pour les souches de sensibilité diminuée aux glycopeptides (GISA - VISA)

■ La majorité des hémocultures positives à staphylocoques à coagulase négative correspond à une contamination des prélèvements.

NB : L'utilisation de la vancomycine per os n'est justifiée que pour le traitement d'une colite pseudomembraneuse à *Clostridium difficile* grave ou après échec du métronidazole (Flagyl®)

Pour demande de renseignements ou de conseils, vous pouvez joindre les personnes suivantes : A Certain (Pharmacie, bip 5210), AC Crémieux (Médecine Interne, bip 2004), C Leport (Maladies Infectieuses, p. 57803), JC Lucet (UHLIN, bip 8072), J Mantz (DAR, bip 5637), L Massias (Pharmacie, p. 58007), C Muller (Bactériologie, p.58509), JL Trouillet (Réanimation, bip 5801), M Wolff (Réanimation, bip 4290).

Annexe 5

Ordonnance nominative de ZYVOXID® à BCB

ORDONNANCE DE ZYVOXID® (linézolide)

Etiquette du patient/tampon du service

<p>Indiquer le nom du référent contacté : bactéries isolées : antibiogramme : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non (à fournir dès disponibilité)</p>	<p>Caractéristiques du patient :</p> <ul style="list-style-type: none">• Poids : kg• Créatininémie : µM• Clairance de la créatinine : mL/min• Allergie ou C.I. :<ul style="list-style-type: none">aux glycopeptides <input type="checkbox"/>aux bêta-lactamines <input type="checkbox"/>aux fluoroquinolones <input type="checkbox"/>aux macrolides <input type="checkbox"/>• Hématologie :<ul style="list-style-type: none">- Plq : 10⁹/l le- Hb : g/dl le- PN : 10⁹/l le• Sonde naso-gastrique : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
---	---

ZYVOXID®* 600 mg, 2 fois par jour

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> initiation de traitement (prescription 7 jours maximum) | <input type="checkbox"/> voie orale |
| <input type="checkbox"/> renouvellement (tous les 7 jours) | <input type="checkbox"/> voie intraveineuse |

Durée prévisible du traitement :
(ordonnance à renouveler tous les 7 jours soit le

Indications :

- Pneumopathie nosocomiale documentée à staphylococcus aureus résistant à la meticilline et allergie aux glycopeptides
- Pneumopathie communautaire documentée à pneumocoques avec C.I. majeure aux bêta-lactamines et autres antibiotiques utilisables (macrolides, fluoroquinolones)
- Infections compliquées de la peau et des parties molles à staphylocoques et/ou streptocoques après échec d'un traitement de référence bien conduit et documenté bactériologiquement
- Autres : - éventuellement relais oral d'une infection chronique à SARM (pneumonie, septicémie)
- infection à VISA, GISA seul ou en association avec la vancomycine :

Autres antibiotiques utilisés :

Date : **Médecin prescripteur et signature :**

Dispensation par la pharmacie :	Date :
N° d'ordonnancier :	Nom :

*** Un jour de traitement de Zyvoxid (600 mg x 2) = 134 €**

En cas d'insuffisance rénale sévère, de doutes sur la biodisponibilité du médicament, un dosage est disponible auprès du laboratoire de toxicologie (L. Massias)

Référents : M. Wolff (Bip 4290), C. Leport (Poste 57803), E. Bouvet (Bip 2313), H. Dupont (Bip 5645), F. Lhériteau (Bip 2250), S. Lariven (Bip 2310), J.C. Lucet (Bip 8072), C. Paugam (Bip 5630), A. Andremont (Poste 58501), C. Muller (Poste 58509), A. Certain (Bip 5210), L. Massias (Bip 5219), R. Farinotti (Poste 58017).

211102

221102

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES		RENSEIGNEMENTS COMPLÉMENTAIRES		MOTIF DE LA DEMANDE		CONDITIONS PARTICULIÈRES DE PRÉLEVEMENT	
0	Poids du patient :	0	Agitation	0	Surveillance thérapeutique	Pour l'Hôpital Bihac-Claude Bernard :	
0	Agressivité	0	Convulsions	0	Suspicion d'inefficacité	Aluminium : Tube plastique en polypropylène	
0	Coma	0	ECG anormal	0	Suspicion de surdosage	Rifampicine et Imidazène : Acheminer au plus tard dans les 30 minutes qui suivent le prélèvement	
0	ECG anormal	0	IR	0	Suspicion d'inobservance	Pour des prélèvements extérieurs à l'Hôpital Bihac-Claude Bernard	
0	Hallucinations	0	IH	0	Malabsorption digestive	Tout prélèvement doit être transmis sous forme de plasma congelé dans un tube en polypropylène, à l'exception de l'isoniazide non congelé	
0	HTA	0	Co-infection (VHB/VHC)	0	Diarrhée	Imidazène : Stabilisation du plasma par du MOPS dans les 45 minutes suivant le prélèvement (dilution au 1/2 v/v)	
0	Hypotension	0	IC	0	Interaction médicamenteuse	Rifampicine : Stabilisation du plasma par l'acide ascorbique 200 mg/l (dilution au 1/2 v/v) dans les 2 heures	
0	Myosis	0	Hypothermie	0	Test d'acylation (isoniazide)		
0	Mydriase	0	Hypothermie	0	Charge virale VIH		
0	Fréquence respiratoire :	0	Vomissements	0	CD4 (mm ³) :		
0	Glasgow :	0	Autre, préciser :	0	Autre, préciser :		
Nom du médicament		MÉDICAMENT 1		MÉDICAMENT 2		MÉDICAMENT 3	
Voie d'administration		0 Orale 0 IV 0 Autre (préciser):					
Date d'initiation							
Dose par prise							
Nombre de prise par jour							
Horaires des prises							
Durée de perfusion							
Type de prélèvement		0 Ptc	0 Résiduel	0 Ptc	0 Résiduel	0 Ptc	0 Résiduel
Date et heure de prélèvement		Résiduel :	Résiduel :				
Traitements associés, médicaments et doses par jour		Ptc :	Ptc :				
<p>Rappel prélèvements : Un prélèvement résiduel (Cmin) doit être réalisé juste avant la prise. Un prélèvement au pic ou Tmax (Cmax) doit être réalisé après la prise.</p> <p>Voie orale : prélever x heures après la prise (cf. chiffre entre parenthèses en exposant au verso) :</p> <p>Voie IV : prélever en fin de perfusion dans le bras opposé à celui de l'injection (pour les aminosides et la Vancomycine : prélever 30 à 40 minutes après la fin de l'administration). G 522</p>							

Annexe 7

Bilan de la résistance bactérienne à BCB entre 1991-2002

INCIDENCE DES BACTERIES MULTI-RESISTANTES AUX ANTIBIOTIQUES A BICHAT-CLAUDE BERNARD												
NB souches cliniques	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
• <u>KBLSE</u> (% des K.pn.) (1989: 140, 1990: 131) Incidence/100 admis	138 (23) 0,47%	157 (34) 0,5%	74 (18) 0,24%	51 (14) 0,16%	27 (8,5) 0,08%	24 (8,7) 0,07%	19 (3,5) 0,06%	12 (5,5) 0,04%	8 (2,5) 0,02%	25 (7,0) 0,06%	11 (2,7) 0,03%	9 0,03%
• <u>Toutes EBLSE</u>							38	32	39	46	35	44
• <u>SAMR</u> (% des S.aureus) /100 admis	555 (39,5) 1,90%	525 (35) 1,70%	437 (32,6) 1,41%	395 (29) 1,23%	382 (29,8) 1,16%	338 (27,7) 1,0%	371 (28,3) 1,14%	371 (29,8) 1,17%	389 (30,3) 1,21%	373 (28,5) 1,08%	336 (ND) 1,07%	358 (31,4%) 1,22%
• <u>A. baumannii</u> (tous) /100 admis	354 (-) 1,2%	302 (-) 1%	217 (-) 0,7%	234 (-) 0,7%	151 (-) 0,46%	166 (-) 0,49%	129 (-) 0,39%	113 0,36%	78 0,24%	94 0,27%	76 0,24%	87 0,30%
• <u>P. aeruginosa ticar-R</u> (% des Ps. aer.) /100 admis	255 (33,5) 0,9%	253 (32) 0,8%	304 (38) 1%	250 (35) 0,8%	285 (36,2) 0,9%	325 (40,5) 0,97	296 (36,7) 0,91%	287 (34) 0,91%	300 (36,2) 0,93%	336 (38,2) 0,97%	328 (ND) 1,05%	294 (43,6%) 1,00%
• Entérobactérie Case+ /100 admis	47 (15,4) 0,16%	25 (13,8) 0,08%	37 (15,5) 0,1%	77 0,24%	88 (24,2) 0,3%	140 (30,2) 0,42%	88 (21,9) 0,27%	108 (23,2) 0,34%	148 (22,3) 0,46%	206 (28,0) 0,60%	117 (ND) 0,37%	152 (ND) 0,52%
ACTIVITE												
• Admission > 24 h, dont MLS (+ Hdf)	29 260 (48 603)	30 925 (50 387)	31 095 (51 475)	32 027 (52 375)	32 864 (53 265)	33 674 (55 206)	32 673 (52 846)	31 686 (51 719)	32 107 (51 236)	33 050 (51 786)	31 243 (49 927)	29 347 (47 772)
• Journée H: > 24 h., court Sj (+ MLS)	304 370 (71 339)	306 061 (67 644)	301 982 (68 497)	296 003 (67 653)	292 088 (70 758)	287 928 (66 787)	280 679 (59 363)	276 997 (55 579)	274 856 (57 928)	289 759 (55 260)	276 429 (44 040)	261 288 (35 484)
- <u>Activité microbiologique</u>												
• Nb isolats a (/100 admis ; /jour)	5761 (19,7% ; 15,8/fj)	5747 (18,6% ; 15,7/fj)	5714 (18,4% ; 15,7/fj)	5747 (17,9% ; 15,7/fj)	5627 (17,1% ; 15,4/fj)	5493 (16,5% ; 15,0/fj)	5678 (17,4% ; 15,5/fj.)	6084 (19,2% ; 16,7/fj.)	6063 (18,9% ; 16,5/fj.)	6090 (18,4% ; 16,7/fj.)	ND	4887 (16,6% ; 13,7/fj.)
Index de résistance												
• Taux de R (/100 admis) ; - transmission croisée ^b - P de sélection ^c	3,58% 1,03%	3,18% 0,90%	2,34% 1,10%	2,12% 1,02%	1,70% 1,13%	1,57% 1,38%	1,59% 1,18%	1,56% 1,25%	1,48% 1,40%	1,49% 1,64%	1,35% 1,42%	1,55% 1,52%
• Score de Rd	24,8%	22,2%	19%	17,5%	16,3%	17,3%	15,5%	14,6%	14,3%	17,3%	ND	18,4%

a : E. coli + S. aureus + P. aer. + K. pn. + P. mirab. + Enterob. ci. + Acinetob. (7 espèces les plus fréquentes, sauf les streptocoques)

b : SAMR + KBLSE + Acinetob.

c : P. aer. Ticar-R + Enterobactéries HPCase

d : b + c / a

Annexe 8

Bilan de la consommation des antibiotiques à BCB entre 1991-2002

**CONSOMMATION DES ANTIBIOTIQUES AU C.H.U. BICHAT - CLAUDE BERNARD
1991 - 2002**

Chiffres exprimés en journées de traitement (doses définies journalières)

Antibiotiques	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
Augmentin	37 271	39 782	40 492	39 288	37 597	32 508	27 115	22 258	21 089	23 592	28 963	28 216
Cefotaxime/ceftriaxone	4 505	5 157	5 503	7 027	8 148	7 615	7 155	8 850	7 751	9 023	9 101	7 568
Ceftazidime	1 700	2 720	2 743	3 147	2 610	2 430	1 632	1 653	1 487	1 159	1 154	823
Céfépime/céfpirome						510	428	451	272	624	397	303
Pipéracilline									467	555	688	582
Ticaracilline	133	185	91	285	242	486	402	357	226	540	495	417
Ticar - ac. clavulanique						680	582	221	151	191	126	160
Pipéra - tazobactam						2 038	2 508	2 115	2 020	2 336	2 458	2 599
Imipénème	2 392	2 052	1 688	2 224	1 788	2 156	1 967	1 655	1 881	1 704	1 868	1 320
Peflo/oflo/norflo/ciproflo	2 660	2 595	2 397	2 429	2 859	2 490	2 424	2 681	2 794	3 001	3 268	2 898
Vancomycine	5 166	4 557	4 774	3 992	4 290	3 315	3 416	3 563	3 128	3 964	3 289	3 412
Teicoplanine	2 058	1 588	1 272	1 767	1 900	1 058	1 357	1 519	1 278	1 214	1 732	906
Gentamicine											5 356	4 622
Amikacine									2 040	2 130	1 639	1 639

Annexe 9

Bilan de l'hôpital Elmiry

*Susceptibility of the isolated bacterial strains
(M.U.H., 1992) to some quinolone derivatives*

Strain	No.	Ofloxacin	Norfloxacin
Esch.coli	21	85.71	95.23
K.pneumoniae	10	80.00	100.00
Prot.mirabilis	7	71.42	100.00
Ps.aeruginosa	16	87.50	87.50
Enterobacter	5	100.00	100.00
Coagulase +ve Staph.	24	87.50	95.83
Group D. str.	18	100.00	88.89
Pneumococcus	4	100.00	100.00

N.B: Urinary strains gave unsatisfactory results with nalidixic acid.

*Percentage of susceptibility of the isolated
bacterial strains (M.U.H., 1992) to
some aminoglycosides*

Strain	Number	Amikicin	Garamycin	Tobramycin
Esch.coli	21	95.24	28.57	19.04
K.pneumoniae	10	90.00	50.00	50.00
Prot.mirabilis	7	85.71	42.84	28.57
Ps.aeruginosa	16	87.50	50.00	25.00
Enterobacter	5	80.00	0	60.00
Coagulase +ve Staph.	24	79.16	50.00	25.00
Group D. Str.	18	77.78	22.22	66.67
Pneumococcus	4	50.00	0	0

*Percentage of susceptibility of the isolated
bacterial strains (M.U.H., 1992) to some cephalosporines*

Strain	No.	Cephadrine	Cefotaxime	Cephalexine
Esch.coli	21	0	14.28	14.28
K.pneumoniae	10	0	20.00	0
Prot.mirabilis	7	0	14.28	0
Ps.aeruginosa	16	6.25	14.28	0
Enterobacter	5	0	40.00	40
Coagulase +ve Staph.	24	79.16	79.16	83.33
Group D. str.	18	38.89	72.22	83.33
Pneumococcus	4	100.00	100.00	100.00

Annexe 9 (suite)

Bilan de l'hôpital Elmiry

Distribution of the isolated bacterial strains
 (M.U.H, 2002) according to their specimens.
by infection control team

Specimen	E.coli	K.pneu	Prot.mir	Ps.aer.	Enterobacter	Gr.D.str.	Coag. +ve st.	pneumococcus
Pus	16	1	6	16	2	5	19	0
Urine	3	8	0	0	3	6	1	0
Pleural fluid	0	0	0	0	0	1	0	0
Sputum	0	1	1	0	0	6	4	4
C.S.F	2	0	0	0	0	0	0	0
Total	21	10	7	16	5	18	24	4
Percentage	20	9.52	6.66	15.24	4.76	17.14	22.85	3.80

K.pneu.: K. pneumonia Prot.mir.: Prot. mirabilis Ps.aer.: Ps.aeruginosa
 Coag. +ve st.: Coagulase +ve staph

BIBLIOGRAPHIES

- 1 Conclusion of the European Union Conference on the microbial threat, 9-10 September 1998, *The Copenhagen Recommendations*, Ministry of Health, Ministry of Food, Agriculture and Fisheries. *Vet Res*, 1999; 30: pp.19-22.
- 2 Le Collège des Universitaires des Maladies Infectieuses et Tropicales. *LE POPI, Guide de traitement, Référence pour une bonne pratique médicale*, 8ème Edition : France 2003. 336p.
- 3 Gonzales R, and al. *Principles of appropriate antibiotic use for treatment of acute respiratory tract infections in adults*. - *Ann Emerg Med* 2001; 37: 690-697.
- 4 Cooke DM, Salter AJ, Phillips I. - *Antimicrobial misuse, antibiotic policies and information resources*. *J Antimicrob Chemother* 1980; 6: 435-443.
- 5 McGowan JE. *Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to the antibiotic use*. *Rev Infect Dis* 1983; 5: 1033-1048.
- 6 Harbarth S, Harris AD, Carmeli Y, Samore MH. *Parallel analysis of individual and aggregated data on antibiotic exposure and resistance in gram-negative bacilli*. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1462-8.
- 7 Werner C, Albrich, Dominique L, Monnet and Stephan Harbarth. *Selection Pressure and Resistance in Streptococcus pneumoniae and Streptococcus pyogenes*. *Emerging Infectious Diseases* 2004, 10 (3): 514-517.
- 8 Didier Guillemot, Philippe Maugendre, Claire Chauvin, Catherine Sermet. *Consommation des antibiotiques en France 2004*. *BEH* 2004; (32-33):145.
- 9 De Man P, Verhoeven BA, Verbrugh HA, Vos MC, van den Anker JN. *An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli*. *Lancet* 2000; 355 : 973-978.
- 10 Weinstein RA, Kabins SA. *Strategies for prevention and control of multiple drug-resistant nosocomial infection*. *Am J Med* 1981; 70:49-54.
- 11 Secrétariat d'Etat à la Santé et à l'action sociale. Comité technique national des infections nosocomiales. *Maîtrise de la diffusion des bactéries*

-
- multirésistantes aux antibiotiques, 1999. Recommandations pour les établissements de santé. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité, France.*
- 12 World Health Organization. *Essential Drugs and Medicines Policy: A Selected Listing of Publications and Documents*. Geneva: World Health Organization., 2000 (WHO/EDM/2000.3).
 - 13 World Health Organization. *La résistance bactérienne en médecine vétérinaire*. Aide mémoire, 2005.
 - 14 Archibald L, Phillips L, Monnet D, et al. *Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and outpatients in the United States: increasing importance of the intensive care unit*. Clin Infect Dis 1997; 24:211-5.
 - 15 Rémy Guzait. *Antibiothérapie : principes de prescription* ; CHU Jean Verdier-Bondy, Université Paris XIII.
 - 16 Fourmaux S., Ros A., Salauze B., Talon D., Jarlier V. et le groupe " *observatoire des Klebsielles description des malades porteurs de Klebsiella pneumoniae productrice de B- lactamase à spectre étendu dans 45 hôpitaux français* : 14ème Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Infectieuse. 1-2 décembre 1994 .
 - 17 Actualité et dossier en santé publique. *La résistance aux antibiotiques à l'hôpital : une urgence*, 1998, n° 23 :22.
 - 18 Jean-Louis POURRIAT, Gérald KIERZEK. *Principes d'antibiothérapie aux urgences* Université Paris VI. Place du Parvis Notre Dame. Paris, France.
 - 19 Wakefield D.S., Helms C. M., Massanari R. M., Mori M., Pfaller M. *Cost of nosocomial infection: relative contributions Of laboratory, antibiotic and per diem costs in serious Staphylococcus aureus infections*. Am J Infect Control 1988; 16:185-92.
 - 20 World Health Organization. *WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance*. Geneva, World Health Organization ; 2001.
 - 21 Bantar C, Sartori B, Vesco E, Heft C, Saul M, Salamone F, Oliva ME. *A hospital wide intervention program to optimize the quality of antibiotic use:*

-
- impact on prescribing practice, antibiotic consumption, cost savings, and bacterial resistance. Clin Infect Dis. 2003; 37(2): 180-6.*
- 22 Mohammedi I, Duperret S, Vedrinne JM, Allaouchiche B, Bui-Xuan B, Bouletreau P. *The good use of antibiotics in intensive care: results of a program for rationalization of prescriptions. Service de reanimation, hôpital Edouard-Herriot, Lyon, France. Ann Fr Anesth Reanim 1998; 17(1): 27-31.*
- 23 Saizy-Callaert S, Causse R, Furhman C, Le Paih MF, Thebault A, Chouaid C. *Impact of a multidisciplinary approach to the control of antibiotic prescription in a general hospital. J Hosp Infect. 2003; 53(3): 177-82.*
- 24 Yates RR. Tyler Hospital, TX 75701, USA. *New intervention strategies for reducing antibiotic resistance. Chest. 1999; 115(3 Suppl.): 24S-27S.*
- 25 Blanc P, Von Elm BE, Geissler A, Granier I, Boussuges A, Durand Gasselin J. *Economic impact of a rational use of antibiotics in intensive care. Intensive Care Med 1999; 25(12):1407-12.*
- 26 Levy SB. *Antibiotic resistance: an ecological imbalance. Ciba Found Symp 1997; 207:1-9; discussion 9-14.*
- 27 Teresa M. Barbosa and Stuart B. Levy. *The impact of antibiotic use on resistance development and persistence. Drug Resist Updat. 2000; 3(5):303-311.*
- 28 David M. Livermore. *Bacterial Resistance: Origins, Epidemiology, and Impact. Clin Inf Dis. 2003; 36:S11-S23.*
- 29 Lutters M, Harbarth S, Janssens JP, Freudiger H, Herrmann F, Michel JP, Vogt N. *Effect of a comprehensive, multidisciplinary, educational program on the use of antibiotics in a geriatric university hospital. J Am Geriatr Soc 2004; 52(1): 112-6.*
- 30 Bamberger DM, Dahl SL. *Impact of voluntary vs enforced compliance of third-generation cephalosporin use in a teaching hospital. Arch Intern Med. 1992; 152(3): 554-7.*

-
- 31 Saez-Llorens X, Castrejon de Wong MM, Castano E, De Suman O, De Moros D, De Atencio I. *Impact of an antibiotic restriction policy on hospital expenditures and bacterial susceptibilities: a lesson from a pediatric institution in a developing country.* *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19(3): 200-6.
- 32 Divanon F, Hazera P, el Baroudi NE, Rennes C, Tanquerel JJ, Beck P. *Economic impact of rationalized antibiotic therapy in a general hospital.* *Rev Med Interne* 2001; 22(8): 737-44.
- 33 Voss A, Milatovic D, Wallrauch-Schwarz C, et al. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Europe.* *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13:50–5.
- 34 Song JH, Lee NY, Ichiyama S, et al. *Spread of drug-resistant Streptococcus pneumoniae in Asian countries: Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) Study.* *Clin Infect Dis* 1999; 28:1206–11.
- 35 Munoz R, Coffey TJ, Daniels M, et al. *Intercontinental spread of a multiresistant clone of serotype 23F Streptococcus pneumoniae.* *J Infect Dis* 1991; 164:302–6.
- 36 David Trystram, Emmanuelle Varon, Yves Péan, Hajo Grundmann, Laurent Gutmann, Vincent Jarlier, Hélène Aubry-Damon. Réseau européen de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques (EARSS) : résultats 2002, place de la France *BEH* 2004 ; (32-33):142-144.
- 37 Ministère de la santé. *Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques.* www.sante.gouv.fr/htm/actu/antibio/index.htm.
- 38 Docteur Didier G., Claire B. *Evolution de la consommation d'antibiotiques en ville 2003-2004.* Dossier de presse Bon usage des antibiotiques: Où en est-on ?; l'Institut Pasteur ; Octobre 2004.
- 39 Partnerships for Health Reform. "A new Egyptian Health Care Model for the 21st Century" Bethesda, MD and Cairo: Partnerships for Health Reform for 1999.
- 40 World Bank. "Project appraisal document for a proposed credit in the amount of SDR 66.8 million (US\$90.0 million equivalent) to the Arab Republic of Egypt for a health sector reform program". Washington, DC: World Bank, 1998.

-
- 41 World Health Organization. *The World Health Report*, Geneva, World Health Organization, 2003.
- 42 Zaki A, Abdel-Fattah M, Bassili A, Arafa M, Bedwani R. *The use of medication in infants in Alexandria, Egypt*. East Mediter Health J. 1999; 5(2):320-7.
- 43 Hui L. et al. *Patterns and determinants of use of antibiotics for acute respiratory tract infection in children in China*. Pediatric Infectious Disease Journal 1997; 16 (6): 560-564.
- 44 Bosu WK et al. *Survey of antibiotics prescribing patterns in government health facilities of the Wassa West district of Ghana*. East African Medical Journal 1997; 74 (3): 138-142.
- 45 El Kholy A, Baseem H, Hall GS, Procop GW, Longworth DL. *Antimicrobial resistance in Cairo, Egypt 1999-2000: a survey of five hospitals*. J Antimicrob Chemother 2003 Mar; 51(3):625-30.
- 46 John Conly. *Antimicrobial resistance in Canada, CMAJ 2002; 167 (8)*.
- 47 Pfaller, M. A., Jones, R. N., Doern, G. V., Kugler, K. & the SENTRY Participant Group. (1998). *Bacterial pathogens isolated from patients with bloodstream infection: frequencies of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (United States and Canada)*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1997; (42):1762–70.
- 48 Wenzel RP, Sahm DF, Thornsberry C, Draghi DC, Jones ME, Karlowsky JA. *In vitro susceptibilities of gram-negative bacteria isolated from hospitalized patients in four European countries, Canada, and the United States in 2000-2001 to expanded-spectrum cephalosporins and comparator antimicrobials: implications for therapy*. Antimicrob Agents Chemother. 2003; 47(10): 3089-98.
- 49 Oyoyo BA, Peruski LF, Ismail TF, el-Etr SH, Churilla AM, Wasfy MO, Petruccioli BP, Gabriel ME. *Enteropathogens associated with diarrhea among military personnel during Operation Bright Star 96, in Alexandria, Egypt*. Mil Med. 1997; 162(6):396-400.
- 50 Girgis NI, Sultan Y, Hammad O, Farid Z. *Comparison of the efficacy, safety and cost of cefixime, ceftriaxone and aztreonam in the treatment of multidrug-*

-
- resistant Salmonella typhi septicemia in children. Pediatr Infect Dis J. 1995; 14(7):603-5.*
- ⁵¹ Bouchillon SK, Johnson BM, Hoban DJ, Johnson JL, Dowzicky MJ, Wu DH, Visalli MA, Bradford PA. *Determining incidence of extended spectrum beta lactamase producing Enterobacteriaceae, vancomycin - resistant Enterococcus faecium and methicillin-resistant Staphylococcus aureus in 38 centres from 17 countries: the PEARLS study 2001-2002. Int J Antimicrob Agents. 2004 ;24(2):119-24.*
- 52 Ostroff, S. M., Harrison, L. H., Khallaf, N., Assaad, M. T., Guirguis, N. I., Harrington, S. et al.). *Resistance patterns of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae isolates recovered in Egypt from children with pneumonia. The antimicrobial surveillance study group. Clinical Infectious Diseases 1996; (23): 1069–74.*
- 53 Levy SB. *Microbial resistance to antibiotics: an evolving and persistent problem. Lancet 1982; (3): 658-67.*
- 54 Hanan Benjamin, Felicity Smith and M. Adel Motawi. *Drugs dispensed with and without a prescription from community pharmacies in a conurbation in Egypt. 1996; 25 (3): 506-514.*
- 55 Hélène Aubry-Damon, Véronique Lemanissier, Agnès Lepoutre, Bruno Coignard. *Prévalence des traitements antibiotiques à l'hôpital. Résultats de l'enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales 2001. BEH 2004 ; (32-33):162-164.*
- 56 Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. 14ème conférence de Consensus de la SPILF. *Comment améliorer la qualité de l'antibiothérapie dans les établissements de soins, France, 2002.*
- 57 World Health Organization. *Drug and therapeutics committees A practical guide. Geneva: World Health Organization; 2004*