

**ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS
UNIVERSITÉ DE TOURS**

**FACULTE DE PHARMACIE «
Philippe-Maupas »**

Année 2022

N° 73

**THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

Soisic LECOMTE, née le 22 novembre 1995 à Seclin (59)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 10 OCTOBRE 2022

**Stratégie de bon usage des antibiotiques : élaboration
d'un guide d'antibiothérapie adulte au CHRU de Tours**

JURY

**Président : Monsieur Philippe LANOTTE - Professeur des Universités, Pharmacien,
Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie de Tours**

**Membres : Madame Stéphanie PROVOT - Pharmacien, Praticien Hospitalier, CHRU de Tours
Madame Claudia CARVALHO-SCHNEIDER - Médecin, Praticien Hospitalier, CHRU de
Tours
Madame Laura FOUCAULT - FRUCHARD - Maître de Conférences Universitaire,
Pharmacien, Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie de Tours
Madame Dominique NAVAS-HOUSSAIS - Maître de Conférences Universitaire,
Pharmacien, Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie de Nantes**

ANNEE : 2022 - 2023

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDEAU, Mme Claire POUPLARD

ENSEIGNANTS

12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDEAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS  MERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

36 MAITRES DE CONFÉRENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	FAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE

Mise à jour du 01/09/2022

LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

3 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

POUPIN	Pierre	BIOSTATISTIQUES ET SANTE PUBLIQUE
RAMDANI	Yanis	IMMUNOLOGIE
TULOUP	Viannev	PHARMACIE CLINIQUE

3 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

AMRANE	Dyhia	CHIMIE ORGANIQUE
MEHENNI	Lyes	CHIMIE ANALYTIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
GERBIER (contrat enseig)	Soledad	ANGLAIS

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

***D'**honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;*

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

***De** ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;*

***En** aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;*

***De** ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;*

***De** faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;*

***De** coopérer avec les autres professionnels de santé ;*

***Que** les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

Date : 10 octobre 2022

L'étudiant
Soisic Lecomte

Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND

REMERCIEMENTS

Au Professeur Philippe Lanotte, vous me faites l'honneur de présider cette thèse. Je tiens à vous témoigner ma plus profonde gratitude. Merci pour vos conseils avisés tout au long de mon parcours.

Au Docteur Stéphanie Provôt, pour avoir accepté d'encadrer cette thèse. Merci pour votre confiance dans la conduite de ce projet. Votre expertise, votre aide et votre patience m'ont été très précieuses.

Au Docteur Claudia Carvalho - Schneider, je te remercie d'avoir accepté de co-diriger ce travail. Merci pour ton implication, tes enseignements tout au long de ce projet. Mais également merci du fond du cœur pour m'avoir permis d'en apprendre autant sur cet univers passionnant qu'est l'infectiologie !

Au Docteur Laura Foucault - Fruchard, je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Merci d'être toujours une oreille attentive et bienveillante pour répondre à mes questions.

Au Docteur Dominique Navas - Houssais, pour l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail. Vous me faites l'honneur de siéger parmi les membres du jury. Veuillez recevoir mes sincères remerciements.

Au Docteur Marion Lacasse, je te remercie chaleureusement pour ton aide et ta contribution pour la révision des protocoles. Merci pour tes précieux conseils, enseignements, sans oublier ta petite touche d'humour au CRIOGO comme dans le service de maladies infectieuses.

A toutes les équipes médicales qui ont bien voulu m'accorder de leur temps pour ce projet, un grand merci pour votre aide, ce projet n'aurait pu aboutir sans vous.

Aux différentes équipes rencontrées durant mon parcours d'interne, merci à tous les pharmaciens qui m'ont guidée, formée et encadrée au cours de mon internat, merci de m'avoir fait aimer le métier de pharmacien hospitalier et grandir en tant qu'interne. A tous les PPH, secrétaires, et autres agents qui rendent nos journées meilleures et plus agréables par leur sympathie, leur bonne humeur et leur gentillesse. Aux équipes médicales, merci pour votre bienveillance, votre écoute et pour ces échanges passionnants.

A mes parents, merci pour votre soutien sans faille, vos relectures, vos encouragements et vos petits mots et petits plats réconfortants durant ce long chemin que sont les études de pharmacie. Vous m'avez toujours aidé à me surpasser et à donner le meilleur de moi – même, je n'y serais pas arrivé sans votre aide, du fond du cœur, merci.

A ma sœur préférée, Marion, comme on dit « loin des yeux, près du cœur ». Merci d'être un soutien en toutes circonstances et d'avoir toujours cru en moi.

A mon frère de cœur, Corentin, ta bonne humeur et ton écoute attentive m'ont toujours été d'une grande aide, merci pour les blondes improvisées, les sessions surfs passées et à venir.

A Anaïs, à mon binôme de révisions, de concerts et de voyages, merci de m'avoir toujours poussée à atteindre mes objectifs et ne pas abandonner mes projets.

A Juliette, merci d'être à toi seule un véritable feuilleton télévisé, mais surtout merci de toujours me motiver à atteindre « le palier suivant ».

A Daniela, merci pour ton aide et tes conseils pour cette thèse, et pour tous ces moments passés ensemble.

A la grande famille des internes de pharmacie, à Anne – Elisabeth, Julie, Aymeric, Tristan, et tous mes co – internes devenus des amis.

A la team Lilloise, Anaïs H, Angie, Camille, Sophia, Aurore, Céline, Laurine, Pauline, Claire, Manon, mes études de pharmacie n'auraient pas été les mêmes sans vous, merci pour ces belles années ensembles.

A JMV, à jamais dans nos cœurs.

A mes rencontres associatives : la FNSIP-BM, le BIBIPHT, car on y rencontre vraiment des personnes en or.

A toutes ces personnes formidables qui ont croisé mon chemin durant mes études et mon internat de pharmacie.

TABLE DES MATIERES

Remerciements	5
Table des matières	7
Liste des abréviations	10
Liste des tableaux	12
Liste des figures	13
Introduction	15
Partie I : Pré – requis aux antibiotiques.....	16
1. Aspects historiques.....	16
2. Définitions.....	20
2.1. Antibiotique bactériostatique	20
2.2. Antibiotique bactéricide.....	21
2.3. Effet inoculum et effet post - antibiotique	21
3. Résistance aux antibiotiques	22
3.1. Résistance naturelle	22
3.2. Résistance acquise	22
3.3. Mécanisme de résistance.....	22
3.3.1. Inactivation enzymatique de l’antibiotique	23
3.3.2. Défaut d’affinité de la cible d’un antibiotique.....	23
3.3.3. Réduction de l’accumulation de l’antibiotique.....	24
3.4. Pression de sélection des antibiotiques	25
3.5. Résistance à la colonisation	27
3.6. Origine de la résistance aux antibiotiques	27
3.7. Facteurs contribuant à l’antibiorésistance.....	28
4. L’antibiothérapie à l’échelle nationale	29
4.1. Approche One Health	29
4.1.1. Santé humaine.....	29
4.1.2. Santé animale.....	31
4.1.3. Santé des écosystèmes	31
4.2. Stratégies de lutte contre l’antibiorésistance.....	32
5. Etat des lieux des consommations en antibiotiques et des résistances associées.....	36
5.1. Evolution des consommations en antibiotiques	36
5.1.1. Consommation en antibiotiques à l’échelle nationale durant l’année 2020 ...	36
5.1.2. Consommation en antibiotiques au CHRU de Tours durant l’année 2020 et 2021	38

5.2.	Evolution des résistances aux antibiotiques.....	41
5.2.1.	Résistance aux antibiotiques au CHRU de Tours pour l'année 2020 et 2021	41
5.2.2.	Résistances aux antibiotiques à l'échelle nationale pour l'année 2020	42
Partie II : Bon usage des antibiotiques		45
1.	Définitions.....	45
1.1.	Bon usage du médicament	45
2.	L'antibiothérapie curative à l'hôpital	47
2.1.	L'initiation de l'antibiothérapie	47
2.2.	La réévaluation de l'antibiothérapie	48
3.	Stratégies de bon usage des antibiotiques	48
3.1.	Les différents acteurs hospitaliers.....	51
3.1.1.	Commission des Anti – Infectieux	51
3.1.2.	Référent(s) en antibiothérapie	51
3.1.3.	Laboratoire de microbiologie	52
3.1.4.	Service de pharmacie.....	53
3.1.4.1.	Gestion, approvisionnement et détention des médicaments	53
3.1.4.2.	Dispensation des médicaments	53
3.1.4.3.	Information et aide à la prescription	54
3.1.4.4.	Missions d'évaluation	54
3.1.5.	Service clinique	54
3.1.6.	Equipe Multidisciplinaire en Antibiothérapie et Centre Régionaux en antibiothérapie.....	55
3.2.	La prescription	58
3.2.1.	Antibiotiques critiques et soumis à prescription.....	58
3.2.2.	Epargne des carbapénèmes.....	60
3.2.2.1.	Antibiothérapie des infections à entérobactérie résistante aux céphalosporines de 3ème génération	61
3.2.2.2.	Antibiothérapie des infections à <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	62
3.2.3.	Durée de prescription.....	63
3.2.4.	Suivi thérapeutique pharmacologique	64
3.2.5.	Antibiotiques et interactions médicamenteuses.....	66
3.3.	Préparation et administration des antibiotiques injectables	66
3.4.	L'adhésion du patient.....	68
Partie III : Recensement et harmonisation des protocoles d'antibiothérapie adulte du CHRU de Tours.....		70
1.	Contexte	70

2. Matériels et Méthodes	70
2.1. Bilan de l'existant	70
2.2. Revue de la littérature	72
2.3. Réunions d'échange pluridisciplinaire	72
2.4. Présentation en commission des Anti-infectieux	72
3. Résultats	72
3.1. Bilan de l'existant	72
3.1.1. Analyse globale	72
3.1.2. Analyse par pôle clinique	74
3.1.3. Protocoles de service	75
3.2. Mise à jour des protocoles des services	76
3.3. Aide à la prescription des anti – infectieux	77
3.4. Bénéfice d'un guide d'antibiothérapie adulte	79
3.5. Limite d'un guide d'antibiothérapie adulte	80
Partie IV : Conclusion	82
Bibliographie	84

LISTE DES ABREVIATIONS

ATC : Anatomique, Thérapeutique, Chimique
ARS : Agence Régionale de Santé
BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
BHRe : Bactérie Hautement Résistante aux antibiotiques émergente
BLSE : Bêta – Lactamase à Spectre Etendu
BMR : Bactérie Multi Résistante aux antibiotiques
CAI : Commission des Anti - Infectieux
CLIN : Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales
CMB : Concentration Minimale Bactéricide
CME : Commission Médicale d'Etablissement
CMI : Concentration Minimale Inhibitrice
CNP-MIT : Conseil National Professionnel de Maladies Infectieuses et Tropicales
COMED : Comité du Médicament
COMEDIMS : Commission des Médicaments et des Dispositifs Médicaux Stériles
CPias : Centres d'appui pour la Prévention des infections associées aux soins
CPM : Concentration Prévenant les Mutations
CRAtb : Centre Régional en Antibiothérapie
C3G : Céphalosporine de 3^{ème} génération
DDJ : Doses Définies Journalières
DGS : Direction Générale de la Santé
EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
EMA : Equipe Multidisciplinaire en Antibiothérapie
EMS : Etablissement Médico-Social
EOH : Equipe Opérationnelle d'Hygiène
ERG : *Enterococcus faecium* Résistant aux Glycopeptides
HAD : Hospitalisation A Domicile
HAS : Haute Autorité de Santé
JH : Jour d'Hospitalisation
MDR : Multi Drug Resistance
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OSRD : Office for Scientific Research and Development
PAC : Pneumonie Aiguë Communautaire

PBP : Penicillin Binding Protein
PLP : Protéine Liant la Pénicilline
PSDP : Pneumocoque de Sensibilité Diminuée aux Pénicillines
SARM : *Staphylococcus aureus* Résistant à la Méricilline
SASM : *Staphylococcus aureus* Sensible à la Méricilline
SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation
SFCD : Société Française de Chirurgie Digestive
SF2H : Société Française d'Hygiène Hospitalière
SNDS : Système National des Données de Santé
SPF : Santé Publique France
SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
SPLF : Société de Pneumologie de Langue Française
SSR : Soins de Suite et de Réadaptation
STP : Suivi Thérapeutique Pharmacologique

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Suivi thérapeutique pharmacologique des antibiotiques	65
Tableau 2 : Tableau de synthèse des différentes réponses des pôles du CHRU de Tours au questionnaire relatif aux protocoles et à la formation des internes sur l'antibiothérapie adulte.	74
Tableau 3 : Protocoles d'antibiothérapie adulte actualisés en fonction des services.	77

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Historique de découverte des antibiotiques et sélection de résistances (1).	18
Figure 2 : Estimation du nombre de décès attribuables à la résistance aux anti – microbiens en 2050 et comparaison avec les autres causes majeures de mortalité (6).	19
Figure 3 : Estimation du nombre de décès dans le monde attribuables à la résistance aux anti – microbiens en 2050 (6).	20
Figure 4 : Consommation d’antibiotiques en secteur de ville en France 2010-2020, Santé Publique France (19).	30
Figure 5 : Consommation en antibiotiques (DDJ / 1000 JH) en fonction des établissements et des secteurs d’activité à l’échelle nationale selon la mission nationale SPARES (33).	37
Figure 6 : Antibiotiques les plus consommés en établissements de santé (DDJ / 1000 JH) 2020 à l’échelle nationale selon la mission nationale SPARES (33).	37
Figure 7 : Consommation en bêta – lactamines à large spectre à l’échelle nationale) entre 2012 et 2020 selon la mission nationale SPARES (33).	38
Figure 8 : Evolution de la consommation d’antibiotiques par famille thérapeutique au CHRU de Tours selon le rapport SPARES 2021 (34).	39
Figure 9 : Graphique représentant l’évolution de la consommation totale des antibiotiques au CHRU de Tours sur une période allant de 2017 à 2021 selon le rapport SPARES 2021 (34).	40
Figure 10 : Liste des 10 antibiotiques les plus consommés au CHRU de Tours selon le rapport SPARES 2021 (34).	40
Figure 11 : Evolution des résistances à <i>Staphylococcus aureus</i> au CHRU de Tours sur l’année 2020 et 2021 selon le rapport SPARES 2021 (34).	41
Figure 12 : Evolution des entérobactéries de type BLSE en fonction de la localisation au CHRU de Tours sur l’année 2020 et 2021 selon le rapport SPARES 2021 (34).	42
Figure 13 : Evolution des résistances aux antibiotiques de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> au CHRU de Tours selon le rapport SPARES 2021(34).	42
Figure 14 : Répartition de la résistance aux antibiotiques chez <i>Staphylococcus aureus</i> en 2020 selon la mission nationale SPARES (33).	43
Figure 15 : Répartition des espèces bactériennes productrices de BLSE au sein de la famille des entérobactéries selon la mission nationale SPARES 2020 (33).	44
Figure 16 : Résistance aux antibiotiques de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> toutes localisations confondues selon la mission nationale SPARES 2020 (33).	44
Figure 17 : Bon usage des antibiotiques selon Santé Publique France (36).	46

Figure 18 : Représentation schématique de l'organisation locale et régionale pour la prévention de l'antibiorésistance selon le Ministère des Solidarités et de la Santé (48).....	57
Figure 19 : Liste des antibiotiques « critiques » selon les recommandations de 2015 de l'ANSM (49).	58
Figure 20 : Classification des antibiotiques pouvant être prescrits dans les établissements de santé selon la SPILF (50).	60
Figure 21 : Avantages et inconvénients des différents dispositifs de perfusion selon l'étude de P. Longuet et al (62).	68
Figure 22 : Questionnaire relatif à l'antibiothérapie envoyé aux différents correspondants locaux et membres de la CAI du CHRU de Tours.	71
Figure 23 : Extrait du document d'aide à la prescription des antibiotiques du CHRU de Tours (document en attente de validation par la CAI et le COMED).	78

INTRODUCTION

La découverte des antibiotiques a révolutionné la médecine du XX^{ème} siècle ; dans un contexte de seconde guerre mondiale, la pénicilline fût rapidement considérée comme un remède miracle en sauvant de multiples soldats blessés. De nombreuses molécules et familles d'antibiotiques ont ensuite été développées, mais vivement suivies par des phénomènes de résistance. La prise de conscience ne fût cependant pas immédiate, les découvertes constantes en cette période permettaient alors de compenser l'émergence de résistances aux antibiotiques.

Toutefois, dans les circonstances actuelles, l'antibiorésistance représente une menace majeure pour la santé publique mondiale avec la crainte de ne plus pouvoir traiter correctement les infections bactériennes courantes en raison de situations d'impasses thérapeutiques. Cette résistance aux antibiotiques s'explique d'une part par une capacité d'adaptation des bactéries, de dissémination de la résistance mais aussi par un ralentissement de l'innovation thérapeutique dans ce domaine ; l'ensemble étant accentué par la surconsommation, et le mésusage des antibiotiques.

Face à une résistance croissante aux antibiotiques, des plans d'action ont été mis en place à l'échelle nationale afin de promouvoir un usage plus raisonné des antibiotiques selon le concept One Health. Il s'agit donc d'aborder l'antibiorésistance dans sa globalité en prenant en considération les interconnexions entre l'homme, les animaux et l'environnement.

En parallèle, ces mesures nationales doivent être couplées à des actions locales afin d'encourager une utilisation mesurée et raisonnée des antibiotiques.

Le travail réalisé permet de dresser un état des lieux des pratiques en matière d'antibiothérapie adulte au CHRU de Tours. Un guide d'antibiothérapie adulte a ensuite été élaboré et s'inscrit dans une démarche d'harmonisation des pratiques professionnelles, de promotion du bon usage des antibiotiques et constitue un support pour aider à la formation des nouveaux arrivants.

PARTIE I : PRE – REQUIS AUX ANTIBIOTIQUES

1. Aspects historiques

La découverte des antibiotiques repose sur un ensemble de travaux scientifiques au cours du 19^{ème} et du 20^{ème} siècle.

En 1878, Louis Pasteur présente ses recherches sur les germes comme étant la source de la contagion et des maladies infectieuses devant l'Académie Nationale de Médecine.

En 1897, le médecin Ernest Duchesne soutient sa thèse de doctorat intitulé « Contribution à l'étude de la concurrence vitale chez les micro – organismes : antagonisme entre les moisissures et les microbes ». Il y présente ses travaux de recherche sur la concurrence vitale et remarque notamment un antagonisme entre certaines bactéries (*Escherichia coli* initialement dénommé *Bacterium coli* et le bacille d'Eberth) et des moisissures ; cet antagonisme étant le plus souvent en faveur de la survie des bactéries. Ces travaux comportent également une ouverture vers d'autres recherches afin de développer des applications potentielles en thérapeutiques. En effet, les derniers paragraphes de la thèse d'Ernest Duchesne mentionnent : « *Il semble, d'autre part résulter de quelques-unes de nos expériences malheureusement peu nombreuses et qu'il importera de répéter à nouveau et de contrôler, que certaines moisissures (Pénicillium glaucum), inoculées à un animal en même temps que des cultures très virulentes de quelques microbes pathogènes (B. Coli et B. typhosus d'Eberth) sont capables d'atténuer dans de très notables proportions la virulence de ces cultures bactériennes. On peut donc espérer qu'en poursuivant l'étude des faits de concurrence biologique entre moisissures et microbes, étude seulement ébauchée par nous et à laquelle nous n'aurons d'autres prétentions que d'avoir apporté ici une très modeste contribution, on arrivera, peut-être à la découverte d'autres faits directement utiles et applicables à l'hygiène prophylactique et à la thérapeutique* ». Cependant, ces différents travaux tombèrent dans l'oubli et les recherches ne furent pas poursuivies(1).

Le 14 août 1889 à l'occasion de la réunion de « l'Association française pour l'avancement des sciences » à Paris, Paul Vuillemin utilise pour la première fois le concept d'antibiose(2). L'antibiose se définissant comme une interaction entre deux organismes d'espèces différentes dans laquelle l'un d'entre eux est préjudiciable à l'autre en raison de la production d'une substance nuisible à l'autre espèce, en opposition au phénomène de symbiose.

En 1928, Alexander Fleming découvre de manière fortuite un antagonisme biologique entre le staphylocoque et le *Penicillium notatum* : des cultures de staphylocoques contaminées par une moisissure présentent une réduction du nombre de colonies bactériennes autour de ces mêmes moisissures. L'hypothèse est donc que ce champignon sécrète une substance dénommée Pénicilline responsable de ce phénomène(3).

Les travaux d'Alexander Fleming sur la pénicilline seront alors poursuivis par Howard Walter Florey, Ernst Boris Chain et Norman Heatley qui réussirent l'extraction, la purification d'une pénicilline stable en 1938, avec un lancement des essais sur les animaux l'année suivante(4).

Après quelques essais concluants sur des souris, mais aussi chez une petite cohorte d'enfants et d'adultes, H. W. Florey et N. Heatley se rendent aux Etats – Unis en 1941 afin d'y démarcher les firmes pharmaceutiques pour une production de la pénicilline à large échelle. La poursuite des essais étant conditionnée par la quantité de pénicilline produite, il est donc nécessaire d'en améliorer le rendement. Avec l'appui du *Committee for Medical Research* de l'*Office for Scientific Research and Development* (OSRD), les firmes pharmaceutiques Merck, Squibb et Pfizer s'associent ce qui conduit à une production de la pénicilline par un processus de fermentation offrant ainsi une fabrication de masse à coût réduit(5).

Cette production à large échelle de la pénicilline a permis une réduction du nombre de décès, d'amputations de soldats au cours de la Seconde Guerre Mondiale ; renforçant ainsi l'idée de l'antibiotique comme remède miracle.

L'âge d'or des antibiotiques démarre donc dans les années 1940 avec la découverte et le développement de nombreuses autres molécules et familles d'antibiotiques. Mais après l'introduction d'un nouvel antibiotique, il faut souvent peu de temps pour observer les premières souches résistantes chez les patients. La résistance aux antibiotiques ou antibiorésistance se traduit par une inefficacité du traitement antibiotique sur une cible bactérienne.

Cependant, la communauté scientifique du XX^{ème} siècle s'accorde à considérer les maladies infectieuses comme un fléau qui sera bientôt enrayé en quasi-totalité par la vaccination et les antibiotiques.

L'antibiorésistance n'est donc pas un sujet de préoccupation jusque dans les années 1980 : les découvertes constantes d'antibiotiques contrebalançant alors l'augmentation de la résistance.



Figure 1 : Historique de découverte des antibiotiques et sélection de résistances (6).

Au XXI^{ème} siècle, l'antibiorésistance pourrait devenir l'une des principales causes de mortalité dans le monde avec 10 millions de morts en 2050, soit un taux de mortalité supérieur à celui induit par le cancer(7).

Ce phénomène est donc un problème de santé publique majeur, avec une possibilité à terme de ne plus pouvoir soigner certaines infections même les plus courantes en médecine de ville comme à l'hôpital nous conduisant ainsi vers des situations d'impasses thérapeutiques.

La résistance aux antibiotiques est donc à l'origine d'un allongement des durées d'hospitalisation, d'une augmentation de la mortalité et d'une augmentation des coûts et dépenses de santé.

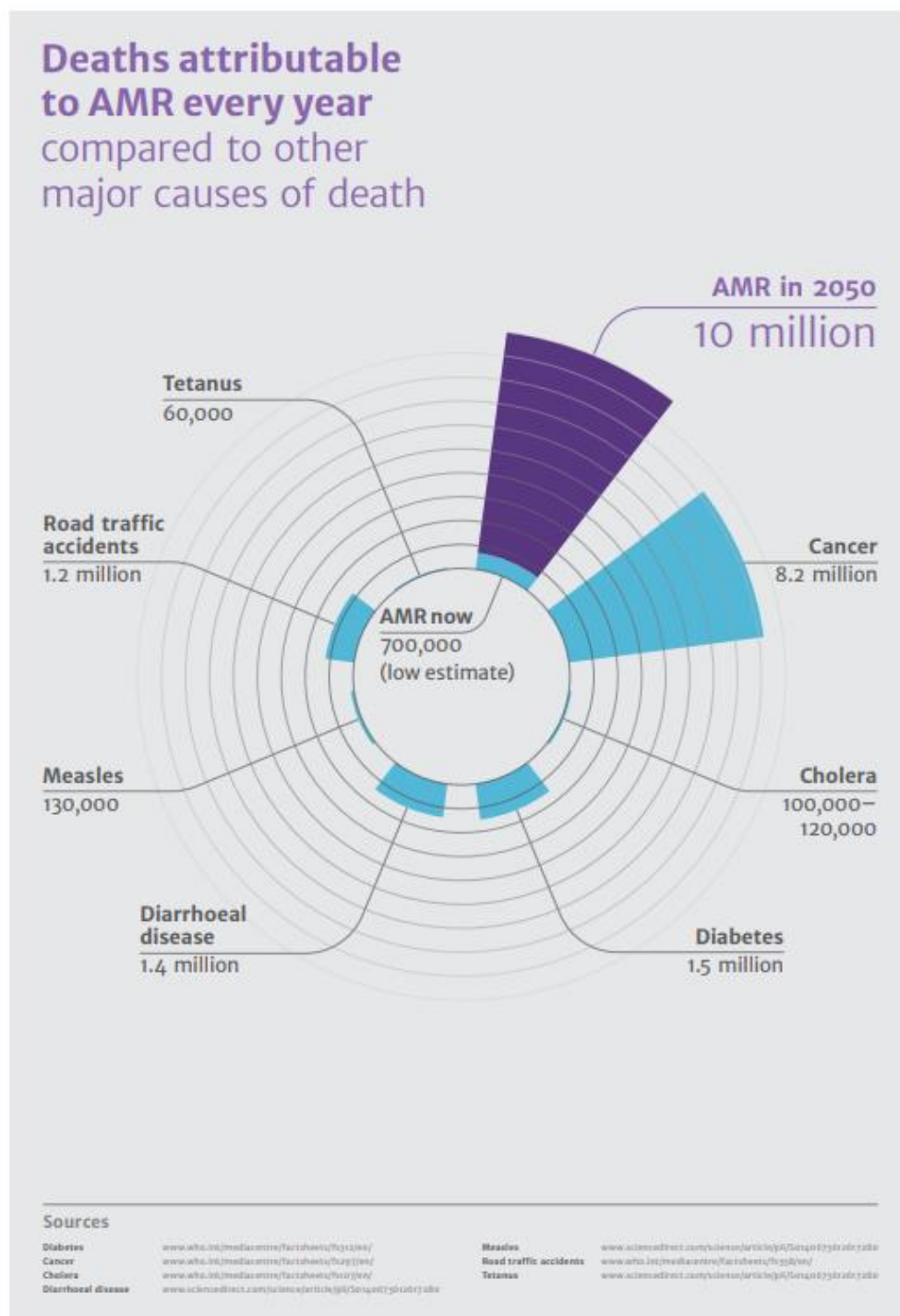


Figure 2 : Estimation du nombre de décès attribuables à la résistance aux anti – microbiens en 2050 et comparaison avec les autres causes majeures de mortalité (7).

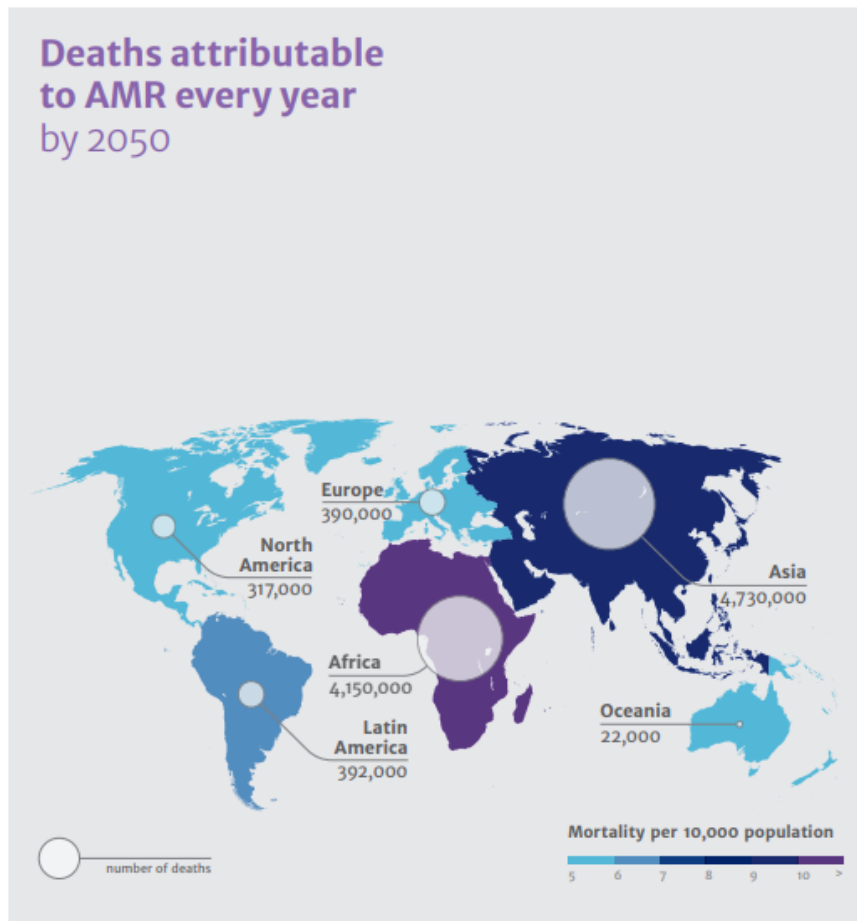


Figure 3 : Estimation du nombre de décès dans le monde attribuables à la résistance aux anti – microbiens en 2050 (7).

2. Définitions

Les antibiotiques (du grec *anti* : contre, et *biôtikos* : qui concerne la vie) désignent des substances chimiques d'origine naturelle (produites par des champignons ou des bactéries) ou synthétique et ayant une action sur une cible bactérienne spécifique. Leur toxicité est donc sélective pour les cellules procaryotes.

2.1. Antibiotique bactériostatique

Un antibiotique bactériostatique est doté d'une capacité d'inhibition de la croissance d'une bactérie avec un nombre de bactéries total proche de celui de l'inoculum de départ. Cela requiert donc l'aide du système immunitaire du patient afin de détruire l'agent bactérien.

Cette notion est caractérisée *in vitro* par la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) : plus faible concentration d'antibiotique inhibant toute culture visible d'une souche bactérienne donnée(8).

2.2. Antibiotique bactéricide

La bactéricidie désigne la capacité d'un antibiotique à détruire une bactérie. Après ajout de l'antibiotique à une concentration supérieure à la concentration seuil, le nombre de bactéries obtenues sera inférieur à celui de l'inoculum de départ.

La bactéricidie peut être rattachée *in vitro* à la Concentration Minimale Bactéricide (CMB) : plus faible concentration d'antibiotique laissant subsister au maximum 0,1% de survivants au sein d'un inoculum initial après 18 heures de culture.

Les antibiotiques pourront également être classés en deux catégories en fonction de leur bactéricidie(8) :

- Temps – dépendant : la mortalité bactérienne sera maximale lorsque l'on dépasse une concentration seuil. L'efficacité est donc conditionnée par le temps passé à une concentration supérieure à cette concentration seuil.
- Concentration – dépendant : la mortalité bactérienne est proportionnelle à la concentration d'antibiotique. Ainsi plus la dose d'antibiotique administrée est importante, plus la mortalité bactérienne sera élevée.

2.3. Effet inoculum et effet post - antibiotique

En parallèle, deux autres notions sont à prendre en compte afin de caractériser les antibiotiques : l'effet inoculum et l'effet post -antibiotique(8).

En présence d'un inoculum bactérien élevé, une augmentation de la CMI (soit une baisse d'efficacité) peut être observée chez certaines classes d'antibiotiques tels que les bêta – lactamines.

L'effet post – antibiotique désigne la capacité à inhiber la croissance bactérienne bien que l'antibiotique soit descendu à une concentration inférieure à la CMI.

3. Résistance aux antibiotiques

3.1. Résistance naturelle

Elle est innée, propre à une espèce bactérienne. Le phénotype est dit sauvage, le support de la résistance est chromosomique et est donc transmissible à la descendance (transmission verticale). Le micro – organisme sera alors directement résistant à un antibiotique donné.

3.2. Résistance acquise

Il s'agit ici d'une résistance adaptative (phénotype de résistance) par l'intermédiaire de modifications génétiques :

- Emergence de résistance : phénomène rare, apparaissant à la suite d'une mutation ponctuelle au sein d'une population bactérienne. Cette mutation peut entraîner des modifications structurales ou des modifications d'expression de certains gènes ; il s'agit d'un évènement héréditaire avec une possible transmission verticale à la descendance.
- Transmission de la résistance d'une bactérie à une autre d'une même espèce ou d'une espèce différente (transmission horizontale) : acquisition de matériel exogène via des éléments génétiques mobiles (plasmide, transposon, cassette des intégrons).

3.3. Mécanisme de résistance

L'efficacité d'un antibiotique est conditionnée par trois paramètres principaux : atteindre sa cible, en concentration suffisante et avec une bonne affinité. Ces prérequis pourront être impactés par différents mécanismes de résistances, ces derniers pouvant être présent de façon isolés ou en simultanés.

3.3.1. *Inactivation enzymatique de l'antibiotique*

Certaines souches bactériennes sont en mesure de produire des enzymes responsables du clivage et de la modification d'un antibiotique, conférant ainsi une perte d'activité de la molécule et donc une résistance à celle – ci(9).

Pour exemple, la famille des bêta-lactamines agit en bloquant la synthèse du peptidoglycane (et donc la croissance bactérienne) par liaison au site actif des protéines liant la pénicilline (PLP) ou *penicillin binding protein* (PBP), puis inhibition de leurs activités transpeptidases et carboxypeptidases. Afin de lutter contre ce phénomène, certaines bactéries telles que les entérobactéries produisent des bêta – lactamases. Ces enzymes vont se lier de façon covalente aux bêta-lactamines pour entraîner leur hydrolyse. Les bêta-lactamases peuvent être naturellement présentes ou être acquises (surexpression d'une bêta – lactamase naturellement présente, ou acquisition de matériel exogène).

Les bêta – lactamases sont nombreuses et variées : pénicillinases, céphalosporinases inductibles, céphalosporinases hyperproduites, bêta-lactamases à spectre élargi, carbapénémases, etc.

L'une des premières classifications des bêta-lactamases est la classification moléculaire d'Ambler basée sur les analogies de séquences peptidiques notamment celles du site catalytique. Au sein de cette classification, les bêta – lactamases sont classées en quatre classes allant de A à D.

Il existe également une classification alternative de type fonctionnelle : la classification de Bush, Jacoby, Medeiros.

3.3.2. *Défaut d'affinité de la cible d'un antibiotique*

Certaines bactéries peuvent présenter des résistances naturelles aux antibiotiques en raison d'une absence de cible (par exemple les antibiotiques actifs sur la synthèse de la paroi seront inactifs sur les mycoplasmes qui n'en possèdent pas) ou d'une faible affinité naturelle (telles que les céphalosporines qui ne sont pas efficaces sur les entérocoques par manque d'affinité pour les PLP des entérocoques).

En termes de résistance acquise, la cible d'un antibiotique peut subir des modifications qualitatives ; ces dernières vont impacter la capacité de liaison du médicament sur sa cible et donc son activité. Il peut s'agir d'une :

- Modification structurelle de la cible d'un antibiotique ; on retrouve notamment les mutations de la région QRDR (située dans le site catalytique des topoisomérases) entraînant des résistances par palier, croisées à toutes les quinolones.
- Substitution de la cible d'un antibiotique, comme le *staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) qui substitue sa PLP par la PLP2a d'affinité diminuée pour les bêta-lactamines.
- Protection de la cible d'un antibiotique, tels que l'acquisition d'une molécule protégeant le ribosome bactérien de l'action des tétracyclines.

3.3.3. Réduction de l'accumulation de l'antibiotique

Pour être efficace, un antibiotique doit parvenir en concentration suffisante auprès de sa cible. Ainsi, différents mécanismes peuvent engendrer une concentration insuffisante d'antibiotique au niveau de sa cible : défaut de pénétration par baisse de perméabilité ou imperméabilité, et enfin l'efflux actif entraînant l'excrétion de l'antibiotique(9).

Chez les bactéries à Gram négatif, la présence du lipopolysaccharide est un facteur limitant la pénétration des médicaments. Les porines assurent un rôle de transporteurs de nutriments, d'éléments hydrophiles et des antibiotiques au sein de la membrane externe de la bactérie. De ce fait, en raison de leur taille, les glycopeptides seront naturellement inactifs sur les bactéries à Gram négatif en raison d'une impossibilité de traverser la membrane externe. Des résistances par imperméabilité pourront également apparaître lorsque les porines seront fermées ou absentes à la suite d'une mutation. Pour exemple, la perte de la porine D2 à la suite d'une mutation induit une résistance à l'imipénème chez *Pseudomonas aeruginosa*.

En parallèle, les bactéries sont dotées d'une capacité d'expulsion des composés toxiques dont les antibiotiques par le biais de transporteurs appelés pompes d'efflux. L'efflux est donc responsable de la sécrétion dans le milieu extérieur d'un antibiotique qui a au préalable réussi à pénétrer dans la bactérie. Ces pompes d'efflux peuvent être spécifique d'une classe

d'antibiotique donnée ou être responsable de résistances simultanées à plusieurs classes d'antibiotiques non apparentés notamment chez les bactéries à Gram négatif.

3.4. Pression de sélection des antibiotiques

Lors de l'administration d'un antibiotique, son action va s'exercer sur une cible bactérienne donnée mais aussi sur les 10^{14} bactéries de notre organisme par diffusion de l'antibiotique au niveau de tous les écosystèmes. Ces bactéries constituent notre flore commensale, et sont au nombre de trois réservoirs principaux : tube digestif, sphère ORL, peau.

Ainsi l'antibiotique administré va exercer une pression de sélection sur le foyer infectieux mais aussi sur les flores commensales : les espèces les plus sensibles vont être détruites et seuls les agents bactériens les plus résistants pourront subsister. Il peut s'agir d'espèces naturellement résistantes, de souches ayant acquis des gènes de résistance par le biais d'éléments génétiques mobiles, de mutants résistants. Ces derniers seront caractérisés par une CMI plus élevée vis – à – vis de cet antibiotique par rapport aux espèces sensibles.

Les flores commensales sont donc un réservoir potentiel de gènes de résistances avec une possibilité de transfert secondaire aux bactéries pathogènes ce qui contribue à la dissémination de la résistance.

Les antibiotiques ne sont pas des agents mutagènes, ils vont uniquement sélectionner les bactéries résistantes au sein d'un inoculum bactérien donné.

Dans une population bactérienne initialement sensible à un antibiotique, le risque de sélection de mutants résistants est dépendant du couple espèce bactérienne / antibiotique. La capacité de sélection lors d'un traitement par antibiotique est différente selon le couple, certains seront alors dit « à risque » comme *Staphylococcus aureus* et les antibiotiques tels que la rifampicine, les fluoroquinolones, la fosfomycine, et l'acide fusidique(10).

Différents facteurs sont également à prendre en compte dans le risque de sélection de mutants résistants :

- Taille de l'inoculum bactérien : il conditionne la probabilité de retrouver un mutant résistant au sein d'une population bactérienne sensible. En effet, plus cet inoculum bactérien est élevé, plus le risque d'y retrouver un mutant résistant augmente, associé à un risque secondaire de baisse de l'efficacité de l'antibiotique par effet inoculum.
- Avant traitement antibiotique, lorsque la situation clinique le permet, il est intéressant de diminuer la taille de cet inoculum par drainage, lavage, etc.
- Site où le drainage est impossible, foyer fermé.
- Présence de matériel et corps étranger dans le foyer infectieux : risque de formation de biofilm avec échappement au système immunitaire, diffusion réduite et moindre efficacité des antibiotiques.
- Diminution des défenses immunitaires : cas du patient neutropénique
- Concentration de l'antibiotique dans le foyer infectieux, celle-ci étant notamment dépendante de la capacité de diffusion de l'antibiotique.
 - Pour limiter l'émergence de mutants résistants, la concentration en antibiotique doit être supérieure au seuil de Concentration Prévenant l'émergence de Mutants (CPM). La « fenêtre de sélection de mutants » désigne la zone de concentration entre la CMI et la CPM ; si la concentration en antibiotique entre les administrations est située longtemps dans cette fenêtre dite de sélection, on s'expose à un risque de sélection de mutants résistants (leurs CMI étant plus élevées pour un antibiotique donné par rapport aux espèces sensibles)(8).
 - Cela implique donc une optimisation des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques d'un antibiotique afin d'obtenir une concentration en antibiotique suffisante au sein du foyer infectieux.
- Durée de traitement prolongée.

3.5. Résistance à la colonisation

Au-delà de la pression de sélection, il est important de prendre en compte l'impact des antibiotiques sur la résistance à la colonisation de la flore digestive. En effet, le microbiote intestinal est composé d'un large panel d'espèces bactériennes dont une majorité sont des anaérobies strictes, Cependant il peut aussi héberger certaines bactéries résistantes ou multirésistantes telles que des entérobactéries et entérocoques.

Ces bactéries dotées de résistances seront maintenues en sous dominance grâce à l'effet barrière principalement opéré par les bactéries anaérobies de notre flore intestinale. Ces bactéries pourront également être éliminées, la flore digestive étant une source de stimulation de l'immunité locale et générale.

Néanmoins, lors de l'administration d'un antibiotique (et d'autant plus si celui-ci exerce une action néfaste contre les bactéries anaérobies), cet effet barrière sera altéré, la densité intestinale en bactéries résistantes pourra augmenter occasionnant un risque accru d'infection (translocation digestive, infection urinaire), ou de transmission croisée et diffusion dans l'environnement de la résistance. La capacité d'empêcher l'implantation d'une bactérie résistante en sera également diminuée(11).

3.6. Origine de la résistance aux antibiotiques

De nombreux antibiotiques dérivent de molécules naturelles produites par des champignons ou des bactéries. Or, le micro-organisme capable de produire une molécule, dotée d'une activité anti – bactérienne est aussi en mesure, de synthétiser pour sa propre protection des enzymes inactivant cette molécule anti – bactérienne, ou d'en modifier sa cible. Ainsi, les gènes de résistance aux antibiotiques ont une existence bien antérieure à la découverte des antibiotiques par l'homme.

Pour exemple, l'étude anthropologique réalisée par l'Université d'Harvard en 1968 démontre l'existence de résistances aux antibiotiques à bas niveau dans une population naïve de toute antibiothérapie. En effet, l'étude s'est portée sur les habitants de l'île Malaïta (population à l'abri de la civilisation moderne et des traitements antibiotiques), avec la détection d'une souche d'*Escherichia coli* ayant un plasmide de résistance à la streptomycine chez 1 habitant parmi les 21 de l'étude(12).

3.7. Facteurs contribuant à l'antibiorésistance

La résistance aux antibiotiques (au niveau individuel comme à l'échelle d'une communauté) est étroitement liée à leurs consommation(13) : l'antibiorésistance est d'autant plus importante que la consommation en antibiotique par habitant est élevée(14). Cependant la densité de population est également à prendre en compte comme facteur contribuant à l'antibiorésistance. En effet, la proximité induite par une densité de population élevée favorise la dissémination de bactéries résistantes et donc la colonisation d'un hôte sensible(15).

Les flux migratoires, l'urbanisation (pour compenser l'augmentation de la population) sont autant de facteurs qui augmentent les situations de contact entre les individus et donc les opportunités de disséminer les gènes de résistances aux antibiotiques.

L'utilisation inappropriée d'un antibiotique est estimée à environ 30% en ambulatoire comme en milieu hospitalier(16–18).

Ainsi, le mésusage des antibiotiques est l'un des principaux facteurs de développement de l'antibiorésistance et peut correspondre à :

- Traitement antibiotique non nécessaire (par exemple lors d'une infection virale),
- Administration retardée d'antibiotiques lors d'infections sévères,
- Utilisation trop fréquente d'antibiotiques à large spectre,
- Utilisation incorrecte d'antibiotiques à spectre étroit,
- Posologie infra – thérapeutique ou supra – thérapeutique,
- Durée de traitement antibiotique trop courte / trop longue,
- Absence d'adaptation secondaire de l'antibiotique aux résultats microbiologiques, à l'évolution clinique du patient,
- Absence de réévaluation du traitement antibiotique après 24-72 heures.

Toutefois rien n'est inéluctable, la résistance aux antibiotiques étant un phénomène réversible. Des actions sont donc possibles (stratégies locales, nationales ou mondiales) afin de promouvoir le bon usage des antibiotiques.

4. L'antibiothérapie à l'échelle nationale

4.1. Approche One Health

Le concept One Health ou « une seule santé » est une approche globale et pluridisciplinaire des enjeux sanitaires avec une prise en compte des relations entre la santé humaine, la santé animale, et les écosystèmes.

Cette vision prenant en considération l'interconnexion entre l'homme, les animaux et l'environnement trouve ses origines dans le monde Antique et la théorie des humeurs ; pour Hippocrate, les conditions géographiques et climatiques sont autant de facteurs pouvant influencer la santé de l'homme. Cette approche dynamique a évolué parallèlement aux découvertes et connaissances scientifiques pour enfin devenir majeure en santé publique au cours des années 2000.(19)

4.1.1. Santé humaine

Si on se focalise sur les maladies infectieuses et notamment l'antibiorésistance, cette approche prend en compte d'une part la santé humaine : la consommation en antibiotiques, la dissémination et transmission de la résistance.

En France, une surveillance de la consommation des antibiotiques et de la résistance est réalisée par Santé Publique France (SPF) par l'intermédiaire d'indicateurs et du système national des données de santé (SNDS).

Ainsi pour l'année 2020(20) :

- 92 % des antibiotiques sont dispensés en médecine de ville dont 15 % relevant d'une prescription hospitalière,
- 8 % des antibiotiques sont dispensés en établissements de santé,

- La consommation d'antibiotiques en secteur de ville enregistre une baisse d'environ 17% en DDJ et de 18% en nombre de prescriptions par rapport aux estimations prévues pour l'année 2020 (estimations réalisées à l'aide des tendances déjà à la baisse au cours des 10 années précédentes). Cependant, cette décroissance n'est pas uniquement imputable aux différentes politiques visant à réduire la consommation d'antibiotiques des dernières années, mais s'explique également par l'impact de la pandémie COVID-19 (baisse des recours aux soins et consultations en ville notamment en période de confinement, hygiène renforcée, gestes barrières, etc.).

FIGURE 1 | Nombre de doses définies journalières (DDJ) et nombre de prescriptions d'antibiotiques en secteur de ville pour 1 000 habitants par jour, France, 2010-2020

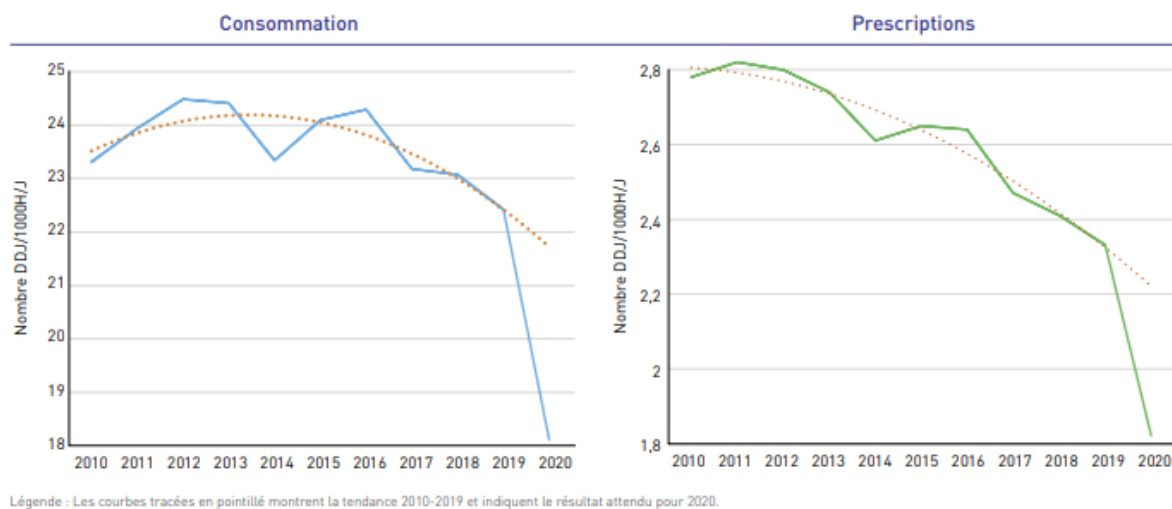


Figure 4 : Consommation d'antibiotiques en secteur de ville en France 2010-2020, Santé Publique France (19).

L'antibiorésistance est cependant un problème de santé publique majeur qui ne se limite pas aux frontières françaises ou européennes. Notre mode de vie actuel, l'interdépendance notamment commerciale entre les différents pays, les transports modernes et le tourisme de masse sont des facteurs favorisant la dissémination de la résistance aux antibiotiques.

Des études ont notamment mis en exergue un risque accru d'acquisition d'une entérobactéries multi-résistantes (de type céphalosporinases, Bêta-Lactamase à Spectre Étendu BLSE, carbapénémase) après un voyage en zone tropicale (Amérique latine, Caraïbes, Asie, Afrique Sub-saharienne). On y retrouve un taux d'acquisition global de 50,9% d'entérobactéries multi-résistantes après un voyage en zone tropicale, le portage étant cependant limité à 3 mois après le retour(21).

4.1.2. Santé animale

D'autre part, cette approche prend en compte la santé animale : consommation d'antibiotiques pour les élevages et le bétail principalement mais aussi les animaux de compagnie.

En effet, au sein des élevages, le recours aux antibiotiques est de quatre types(22) :

- Traitement curatif pour une pathologie déclarée
- Métaphylaxie qui consiste à traiter par un même antibiotique plusieurs individus d'un même groupe exposé au même agent pathogène (qu'il soit symptomatique ou non),
- Traitement prophylactique soit le traitement d'animaux exposés à un risque potentiel dans l'objectif d'éviter une baisse de production,
- L'usage zootechnique soit l'utilisation d'antibiotique comme promoteur de croissance par ajout à la ration alimentaire. Cet usage zootechnique est cependant interdit au sein de l'Union Européenne depuis 2006 car favorisant l'antibiorésistance par pression de sélection.

L'élevage industriel de masse constitue également une source d'agents pathogènes à risque de pandémie. En effet, dans un objectif de rentabilité, la filiale industrielle tend vers une uniformisation génétique du bétail élevé au sein de bâtiments parfois surpeuplés. Ce modèle d'élevage intensif engendre une susceptibilité accrue des animaux aux maladies infectieuses avec une diffusion de ces maladies facilitée par la promiscuité et donc in fine une surconsommation de médicaments(23).

4.1.3. Santé des écosystèmes

Enfin, le concept One Health appliqué à l'antibiorésistance prend en compte l'environnement (milieu terrestre, milieu aquatique, environnement).

L'augmentation des élevages d'animaux de rente impose une augmentation des surfaces agricoles visant à produire l'alimentation de ces animaux ou à créer de nouvelles zones de pâturages pour le bétail. Cette déforestation accélérée, couplée à une urbanisation massive

entraîne une délocalisation de la faune sauvage. Cette faune est donc amenée à être plus en contact avec l'homme ou les animaux domestiques ce qui accroît le risque d'émergence de nouvelles zoonoses (maladie infectieuse se transmettant de l'animal à l'homme)(23).

En parallèle, la déforestation notamment de la forêt tropicale est associée à la disparition des grands prédateurs. Cela induit un déséquilibre de la faune locale au profit des petits mammifères, ces derniers étant un réservoir potentiel de nombreux pathogènes. Cette déforestation vient également altérer les écosystèmes. Par exemple, la destruction de la forêt tropicale en Guyane par les orpailleurs entraîne un effondrement de la chaîne alimentaire en cascade : diminution du nombre de prédateurs, lumière accrue sur les zones aquatiques responsable d'une augmentation de la température de l'eau et une baisse de son oxygénation, développement de microalgues... Cela confère ainsi des conditions favorables à la prolifération de *Mycobacterium ulcerans*(23,24).

La transmission de maladies infectieuses est donc étroitement liée à la destruction de la biodiversité (par le biais d'une augmentation des contacts entre les hommes, les animaux et les vecteurs d'un agent infectieux).

Secondairement, la contamination fécale de l'environnement par les déjections humaines et animales sont des sources d'émission d'antibiotiques (pour les individus et animaux ayant été traités au préalable par des antibiotiques), d'agents infectieux, de bactéries parfois résistantes aux antibiotiques et de gènes de résistances aux antibiotiques.

Dans les pays à l'hygiène précaire, l'eau est un vecteur potentiel de maladies infectieuses et de résistances aux antibiotiques. Pour exemple, une étude a retrouvé la présence d'entérobactérie de type BLSE et de carbapénémase au sein de différentes sources d'eau (estuaire, puits, eau de source) du Liban, l'eau était alors utilisée pour la consommation humaine, pour abreuver les animaux et l'irrigation des cultures(25).

4.2. Stratégies de lutte contre l'antibiorésistance

Au début des années 2000, la France fait partie des pays les plus consommateurs en antibiotiques du continent Européen avec environ 100 millions de prescriptions d'antibiotiques par an, dont 80 % en ville. En parallèle, la proportion de SARM et le nombre de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) ne cesse d'augmenter se traduisant par des

échecs thérapeutiques lors d'infections induites par ces germes (notamment les infections ORL chez l'enfant).

Dans ce contexte, le Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques est annoncé en 2001 et lancé en 2002 par la Direction Générale de la Santé. Le Comité de suivi se compose de différents interlocuteurs tels que des administrations, représentants de l'Assurance – maladie, pharmaciens, microbiologistes, cliniciens, chercheurs, etc. Ce plan a pour objectif une maîtrise et une rationalisation de la prescription des antibiotiques en France notamment par une sensibilisation des professionnels de santé et de la population française au bon usage des antibiotiques(26).

Les actions de communication de l'Assurance – maladie (télévision, radio, journaux grand public et professionnel...) avec en slogan « Les antibiotiques, c'est pas automatique » ont largement contribué à un renforcement de l'utilisation des tests de diagnostic rapide des angines et donc à limiter les utilisations inappropriées d'antibiotiques notamment lors d'infection virale. Les bénéfices de cette campagne de communication se sont traduits par une diminution de la consommation en antibiotiques à hauteur de 16% entre 2002 et 2004 (soit 6,4 millions de traitements inappropriés et une économie annuelle de 100 millions d'euros) avec une réduction d'autant plus marquée chez les enfants entre 0 et 6 ans(27).

Le 2 mai 2002, la circulaire DHOS/E 2 - DGS/SD5A n° 2002-272 précise différents moyens contribuant au bon usage des antibiotiques(28) :

- Encouragement à la création d'une Commission des antibiotiques émanant du Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN) et de la Commission des médicaments et des dispositifs médicaux stériles (COMEDIMS) ainsi qu'un médecin référent en antibiothérapie au sein des établissements de santé. Il est recommandé d'intégrer au sein de cette commission des praticiens de spécialités fortement concernés par la prescription des antibiotiques (maladies infectieuses, médecine interne, réanimation, etc.) mais également un pharmacien chargé de la dispensation des antibiotiques, un biologiste / microbiologiste et un membre de l'équipe opérationnelle d'hygiène. Elle a pour vocation de coordonner et organiser les stratégies de bon usage des antibiotiques au sein de l'établissement.
- Création à titre expérimental de centre de conseils afin de favoriser d'une part le lien ville – hôpital, mais aussi la mise en place de mesures visant à promouvoir le bon usage

des antibiotiques en communautaires : conseil téléphonique, création de référentiels, formations, informations.

En 2008, la Haute Autorité de Santé (HAS) établit des recommandations de promotion du bon usage des antibiotiques, celles-ci comprennent(29):

- Pour les modalités de prescription des antibiotiques : prescription nominative, ré-évaluation entre la 24^{ème} et 72^{ème} heure, ordonnance à durée limitée de traitement (3 jours pour une antibiothérapie probabiliste et 7 jours pour une indication documentée).
- Définition des différents acteurs hospitaliers impliqués et notamment la Commission des antibiotiques (ou Commission des Anti – Infectieux CAI) selon les caractéristiques précisées dans la circulaire DHOS/E2-DGS/SD5A n° 2002-272 du 2 mai 2002.

A la suite de l'instruction N° DGS/RI1/DGOS/PF2/DGCS/2015/212 du 19 juin 2015(30), la Direction Générale de la Santé (DGS) délègue aux Agences Régionales de Santé (ARS) les missions de bon usage des antibiotiques au niveau régional. Cette instruction intervient dans un contexte où la réduction de consommation s'avère insuffisante (-8,5% en ville entre 2001 et 2013). En effet, les premiers résultats du Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques s'avéraient encourageant dans les premières années de sa mise en œuvre, pour ensuite connaître une augmentation de consommation de l'ordre de 5% entre 2011 et 2013. La prescription d'antibiotique en communautaire est en grande partie responsable de ce phénomène ; en 2013, la part d'antibiotiques consommés en ville est de 90%.

Dans ce contexte, le rôle des ARS a été renforcé en 2015 :

- Mise en œuvre du plan d'alerte sur les antibiotiques en collaboration avec l'Assurance Maladie soit une politique de bon usage des antibiotiques par territoire. Cette approche se base notamment sur un suivi local des consommations et résistances aux antibiotiques.
- Dénomination d'un chargé de mission Antibiorésistance au sein de chaque ARS.
- Pilotage des actions et mise en œuvre dans l'ensemble des secteurs de soins (ville, établissements de santé, établissements médico-sociaux). Cette instruction vient donc remplacer la circulaire DHOS/E2 - DGS/SD5A n° 2002-272 du 2 mai 2002.

En 2016, à la suite de la 1^{ère} réunion du comité interministériel pour la santé, une feuille de route est publiée, elle recense 13 mesures interministérielles et 40 actions à mettre en place avec une approche « One Health » axée sur 5 thématiques (31) :

- Sensibiliser les professionnels de santé et le grand public sur la nécessité d'un usage raisonné des antibiotiques en vue de limiter l'antibiorésistance.
- Formation des différents acteurs.
- Développer d'avantage la recherche sur l'antibiorésistance à l'aide d'un plan national interdisciplinaire de recherche sur l'antibiorésistance (d'une durée de 5 ans) et la création d'un statut particulier afin d'encourager la recherche et le développement de nouveaux antibiotiques.
- Surveillance accrue à l'aide d'indicateurs.
- Pilotage interministériel : création d'un comité interministériel avec un délégué interministériel, labellisation du combat contre l'antibiorésistance comme « grande cause nationale ».

Depuis le 1^{er} Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques, la France s'est fortement engagée dans ce combat par le biais :

- Stratégie nationale de prévention des infections et de l'antibiorésistance pour la santé humaine.
- Plan Ecoantibio (actuellement il s'agit du plan Ecoantibio 2 : plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire 2017 – 2022).
- Plan national Santé Environnement dans le secteur de l'environnement.

Dans un souci de réduction de la consommation en antibiotiques dans le secteur de la ville, l'arrêté du 1er mars 2022 autorise la délivrance à l'unité des antibiotiques à usage systémique en officine si les conditions de prescriptions des médicaments mentionnées dans l'article R. 5132-42-3 du code de la santé publique sont respectées(32).

Actuellement, la stratégie nationale en matière de prévention de l'antibiorésistance est définie dans le plan 2022 – 2025 et est orientée selon deux axes principaux (33):

- La prévention, le contrôle des infections par le biais notamment de la vaccination, l'hygiène des mains.
- Le bon usage des antibiotiques.

Ce plan contient également un volet visant à sensibiliser le grand public quant à la problématique de l'antibiorésistance, à favoriser le développement de connaissances relatives à la prévention des infections, à la résistance bactérienne aux antibiotiques(33).

5. Etat des lieux des consommations en antibiotiques et des résistances associées

5.1. Evolution des consommations en antibiotiques

5.1.1. Consommation en antibiotiques à l'échelle nationale durant l'année 2020

La mission SPARES (Surveillance et prévention de l'antibiorésistance en établissement de santé) est depuis 2018 en charge de surveiller la consommation en antibiotiques et l'évolution des résistances bactériennes en France, à l'aide du logiciel Consores. De façon annuelle, elle fournit à SPF des données de consommations et des indicateurs de résistances au niveau régional et national. Après analyse approfondie, ces renseignements constituent un support pour orienter et perfectionner les stratégies nationales.

La Dose Définie Journalière ou DDJ est une unité de mesure internationale de l'exposition aux antibiotiques. Cette unité représente la dose moyenne journalière d'un médicament dans son indication principale pour un adulte de 70 kilogrammes. Cet indicateur peut être utilisé pour les médicaments ayant un code ATC (Anatomique, Thérapeutique, Chimique). La classification ATC permet de classer les médicaments selon l'organe, le système où l'action du médicament va s'effectuer mais aussi en fonction de spécificités chimiques ou thérapeutiques du médicament. La DDJ est donc un outil de comparaison entre différents hôpitaux, services, pays en s'affranchissant des contraintes liées à l'hétérogénéité de dosages ou de conditionnements des médicaments.

Pour l'année 2020, 1 752 établissements de santé ont participé à la mission SPARES (contre 1 734 en 2019) soit l'équivalent de 81% des journées d'hospitalisation en France sur cette même période. La consommation globale en antibiotiques est de 286 DDJ/1000 JH. Il existe cependant des différences selon le type d'établissement, de service clinique ; la psychiatrie est un secteur où l'utilisation des antibiotiques est plus limitée, contrairement aux services de réanimation, aux centres de lutte contre le cancer où la consommation y est élevée.

Type d'établissement	N	Nb DDJ/1 000 JH	Secteur d'activité	N	Nb DDJ/1 000 JH
CHU	41	433	Médecine	839	452
CH ≤ 33%*	213	147	Hématologie	60	856
CH > 33%*	355	342	Maladies infectieuses	51	1 119
MCO	449	359	Chirurgie	659	535
CLCC	17	590	Réanimation	249	1 145
HIA	7	566	Gynéco-obstétrique	381	196
ESSR	476	132	Pédiatrie	266	248
ESLD	26	59	SSR	1 148	151
PSY	168	38	SLD	390	64
Ensemble	1 752	286	Psychiatrie	314	38

* CH ≤ 33% de lits de court séjour et CH > 33% de lits de court séjour

Figure 5 : Consommation en antibiotiques (DDJ / 1000 JH) en 2020 en fonction des établissements et des secteurs d'activité à l'échelle nationale selon la mission nationale SPARES (33).

Les trois antibiotiques les plus utilisés en 2020 sont l'amoxicilline – acide clavulanique, l'amoxicilline et enfin la ceftriaxone.

Antibiotiques	DDJ/ 1000 JH	Part de la consommation totale (%)
Amoxicilline –ac. clavulanique	67,7	23,7
Amoxicilline	35,0	12,3
Ceftriaxone	19,3	6,8
Métronidazole	13,0	4,6
Pipéracilline tazobactam	12,4	4,3
Lévofoxacine	11,3	4,0
Céfotaxime	10,4	3,6
Céfazoline	10,4	3,6
Cotrimoxazole	8,9	3,1
Cloxacilline	8,3	2,9

Figure 6 : Antibiotiques les plus consommés en établissements de santé (DDJ / 1000 JH) en 2020 à l'échelle nationale selon la mission nationale SPARES (33).

Entre 2012 et 2020, à l'échelle nationale, nous constatons une augmentation du recours aux bêta – lactamines à large spectre et notamment(34) :

- Des carbapénèmes (+23,6%).

- Des céphalosporines de 3^{ème} génération et de 4^{ème} génération ; cette tendance à la hausse est surtout marquée pour le céfotaxime (+142,3%) et le céfépime (+420,9%).
- De l'association Pipéracilline – tazobactam (+112,2%).

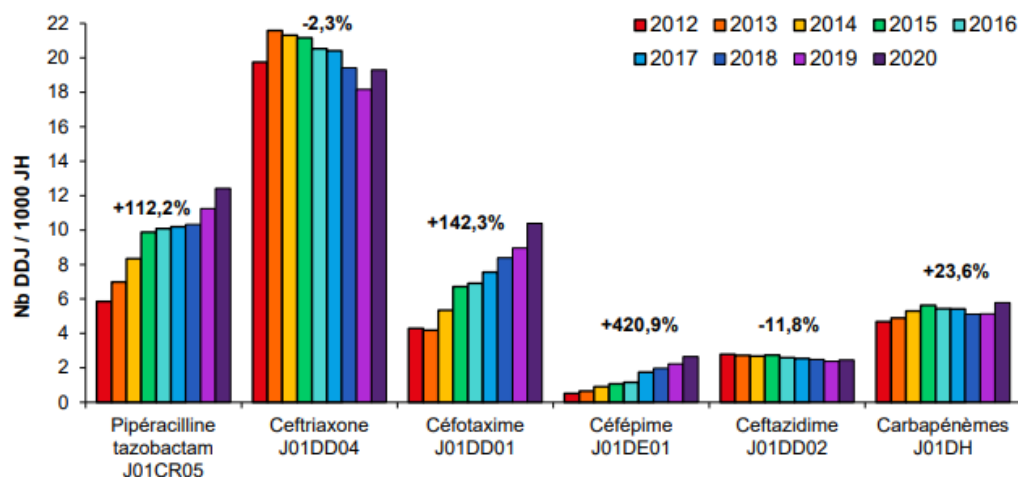


Figure 7 : Consommation en bêta – lactamines à large spectre à l'échelle nationale entre 2012 et 2020 selon la mission nationale SPARES (33).

Entre 2012 et 2020, l'utilisation des fluoroquinolones est en baisse (-36,8%). La consommation en ofloxacine a été diminuée de moitié sur cette même période ; le recours à la lévofloxacine fait cependant figure d'exception avec une légère tendance à la hausse sur une période s'étalant de 2015 à 2019(34).

5.1.2. Consommation en antibiotiques au CHRU de Tours durant l'année 2020 et 2021

Selon le rapport SPARES(35), l'année 2021 est marquée par une élévation de la consommation totale en antibiotiques au CHRU de Tours de l'ordre de 6,93% par rapport à l'année 2020 (432 Doses Définies Journalières (DDJ) pour 1000 jours d'hospitalisation (JH) en 2021 contre 404 DDJ/1000JH en 2020). Les antibiotiques hors anti – tuberculeux connaissent une augmentation de leur utilisation de l'ordre de 7,27% en 2021 par rapport à l'année 2020 (428 DDJ/1000JH en 2021 contre 399 DDJ/1000JH en 2020).

En termes de consommation en antibiotiques, les résultats du CHRU de Tours sont encourageants. En effet, en 2020, la consommation en antibiotiques des différents établissements de santé de type CHU était de 432,6 DDJ/1000 JH contre 404 DDJ/1000JH au

CHRU de Tours ; traduisant une exposition moindre aux antibiotiques dans notre établissement(34). Cependant, l'année 2020 a été lourdement impactée par la pandémie de COVID-19 ; la réduction globale de l'activité du CHRU de Tours, les confinements, les gestes barrières ont très certainement contribué à la baisse de la consommation en antibiotiques.

Au cours de l'année 2021 au CHRU de Tours, nous constatons un accroissement marqué du recours :

- Aux céphalosporines de 2^{ème} génération (+210, 88% par rapport à 2020),
- Aux carbapénèmes (+ 21,14% par rapport à 2020),
- Aux quinolones (+ 6,02% par rapport à 2020),
- Aux tétracyclines (+ 33,91% par rapport à 2020).

A contrario, nous remarquons une baisse de l'ordre de 0,35% en 2021 (par rapport à l'année 2020) du recours aux céphalosporines de 3^{ème} génération.

Famille	Année 2020	Année 2021	Variation (%)
Pénicillines	185.74	196.09	5,57 %
C 1G	23.50	29.84	26,98 %
C 2G	1.47	4.57	210,88 %
C 3G	42.87	42.72	-0,35 %
Autre cephalosporine	0.59	0.46	-22,03 %
Carbapénèmes	9.65	11.69	21,14 %
Glycopeptides	13.53	12.16	-10,13 %
Aminosides	10.17	10.24	0,69 %
Quinolones	25.10	26.61	6,02 %
Macrolides et Lincosamides	22.63	22.51	-0,53 %
Imidazolés	18.58	17.76	-4,41 %
Monobactames	0.48	0.40	-16,67 %
Sulfamides	17.22	16.38	-4,88 %
Antituberculeux (hors rifampicine)	5.31	4.49	-15,44 %
Tétracyclines	6.31	8.45	33,91 %
Autres	21.25	27.66	30,16 %

Figure 8 : Evolution de la consommation d'antibiotiques par famille thérapeutique au CHRU de Tours selon le rapport SPARES 2021 (34).

En 2021 au CHRU de Tours, parmi les antibiotiques les plus consommés, nous retrouvons :

- Une augmentation de la consommation en pipéracilline – tazobactam de l'ordre de +13,63% par rapport à l'année 2020.
- Une réduction de l'utilisation de la cloxacilline au profit de l'utilisation de la céfazoline (+27,36% par rapport à 2020).
- Un accroissement du recours à la lévofloxacine de l'ordre de 21,46% en 2021 par rapport à 2020.

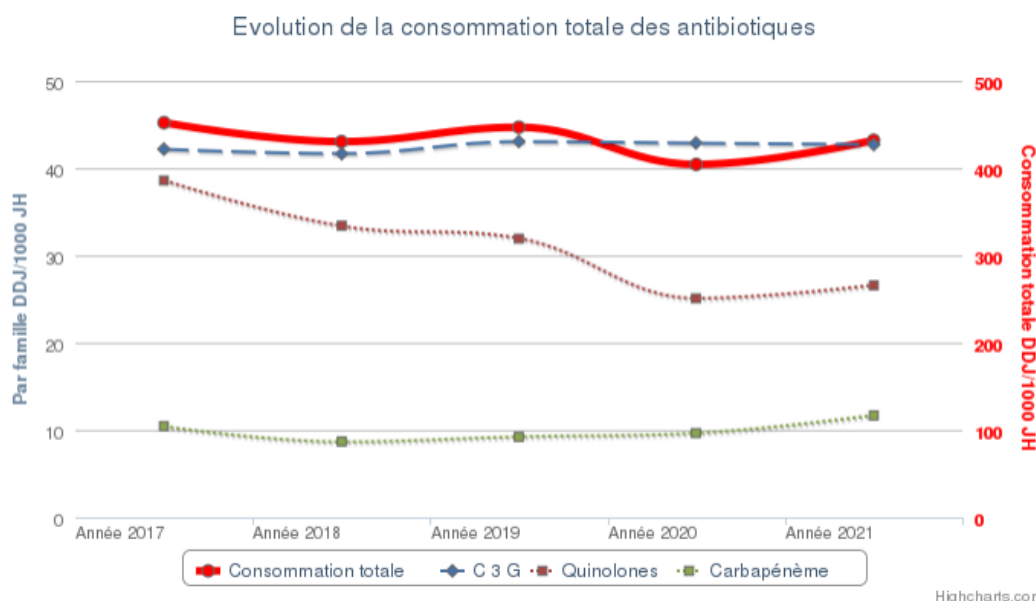


Figure 9 : Graphique représentant l'évolution de la consommation totale des antibiotiques au CHRU de Tours sur une période allant de 2017 à 2021 selon le rapport SPARES 2021 (34).

De plus, nous pouvons observer depuis quelques années, une augmentation du recours aux carbapénèmes, aux céphalosporines de 3^{ème} génération. L'utilisation des quinolones était à la baisse sur une période s'étalant de 2017 à 2020, cependant cette tendance s'est inversée au cours de l'année 2021. L'amoxicilline – acide clavulanique et l'amoxicilline figurent toujours parmi les antibiotiques les plus consommés, ces résultats étant similaires à la tendance nationale.

Molécule	Année 2020	Année 2021	Variation (%)
Amoxicilline - acide clavulanique	88.94	88.60	-0,38 %
Amoxicilline	49.51	60.20	21,59 %
Céfazoline	23.43	29.84	27,36 %
Pipéracilline - tazobactam	25.61	29.10	13,63 %
Ceftriaxone	24.33	24.13	-0,82 %
Métronidazole	18.58	17.76	-4,41 %
Sulfaméthoxazole - triméthoprim	15.61	16.12	3,27 %
Cloxacilline	17.16	12.73	-25,82 %
Vancomycine	11.90	11.83	-0,59 %
Lévofoxacine	9.60	11.66	21,46 %

Figure 10 : Liste des 10 antibiotiques les plus consommés au CHRU de Tours selon le rapport SPARES 2021 (34).

5.2. Evolution des résistances aux antibiotiques

5.2.1. Résistance aux antibiotiques au CHRU de Tours pour l'année 2020 et 2021

Le nombre de souche de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline connaît une baisse de l'ordre de 17,24% sur l'année 2021 par rapport à l'année 2020. Cependant, les résistances à la famille des aminosides, et streptogramine sont en augmentation.










Staphylococcus aureus Résistance aux antibiotiques (%)			
Si le nombre de souches testées est supérieur à 10, les résultats sont exprimés en %(V/W), dans le cas contraire en (V/W).			
Molécule	Année 2020	Année 2021	Variation (%)
Méticilline	(71 / 816) = 8.70 %	(63 / 875) = 7.20 %	-17,24 % 
Kanamycine	(21 / 816) = 2.57 %	(26 / 877) = 2.96 %	15,18 % 
Gentamicine	(10 / 816) = 1.23 %	(13 / 877) = 1.48 %	20,33 % 
Tobramycine	(15 / 816) = 1.84 %	(22 / 877) = 2.51 %	36,41 % 
Erythromycine	(237 / 816) = 29.04 %	(241 / 877) = 27.48 %	-5,37 % 
Pristinamycine	(4 / 805) = 0.50 %	(8 / 875) = 0.91 %	82,00 % 
Sulfaméthoxazole - triméthoprim	(25 / 816) = 3.06 %	(20 / 877) = 2.28 %	-25,49 % 
Rifampicine	(19 / 815) = 2.33 %	(16 / 875) = 1.83 %	-21,46 % 
Fosfomycine	(6 / 816) = 0.74 %	(5 / 817) = 0.61 %	-17,57 % 
Acide fusidique	-	-	-
Vancomycine	(0 / 631) = 0.00 %	(0 / 703) = 0.00 %	-

Figure 11 : Evolution des résistances à *Staphylococcus aureus* au CHRU de Tours sur l'année 2020 et 2021 selon le rapport SPARES 2021 (34).

La densité d'incidence des BLSE est de 0,46 (dont 0,07 lors de bactériémie) au sein des entérobactéries. Parmi les entérobactéries productrices de BLSE, les espèces les plus fréquemment retrouvées sont :

- *Klebsiella pneumoniae* dans 42,79% des cas.
- *Escherichia coli* dans 42,31% des cas.
- *Enterobacter cloacae* complex dans 9,13% des cas.

Les entérobactéries productrices de BLSE sont principalement isolées sur des dispositifs intra – vasculaires en 2021, à la différence de l'année 2020 où elles étaient isolées de façon prédominante sur des prélèvements respiratoires protégés ou distaux.

Entérobactéries BLSE (%)			
Si le nombre de souches testées est supérieur à 10, les résultats sont exprimés en %(V/W), dans le cas contraire en (V/W).			
Site	Année 2020	Année 2021	Variation (%)
Hémoculture	(37 / 457) = 8.10 %	(33 / 516) = 6.40 %	-20,99 %
Urine (à l'exclusion du matériel de sondage)	(87 / 2017) = 4.31 %	(108 / 1963) = 5.50 %	27,61 %
Dispositif intravasculaire	(5 / 57) = 8.77 %	(11 / 66) = 16.67 %	90,08 %
Liquide céphalorachidien	(0 / 1)	(0 / 3)	-
Prélèvement profond	(8 / 225) = 3.56 %	(4 / 163) = 2.45 %	-31,18 %
Prélèvement respiratoire protégé ou distal	(5 / 55) = 9.09 %	(6 / 111) = 5.41 %	-40,48 %
Prélèvement respiratoire non protégé	(18 / 427) = 4.22 %	(42 / 611) = 6.87 %	62,80 %
Total ES	(169 / 3498) = 4.83 %	(208 / 3758) = 5.53 %	14,49 %

Figure 12 : Evolution des entérobactéries de type BLSE en fonction de la localisation au CHRU de Tours sur l'année 2020 et 2021 selon le rapport SPARES 2021 (34).

Concernant *Pseudomonas aeruginosa*, l'année 2021 est marquée par une augmentation forte de la résistance à la ceftazidime (+63,70%) et de la céfépime (+96,64%) par rapport à l'année 2020.

<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Résistance aux antibiotiques (%)			
Si le nombre de souches testées est supérieur à 10, les résultats sont exprimés en %(V/W), dans le cas contraire en (V/W).			
Molécule	Année 2020	Année 2021	Variation (%)
Ticarcilline	(110 / 480) = 22.92 %	(143 / 531) = 26.93 %	17,50 %
Pipéracilline - tazobactam	(82 / 480) = 17.08 %	(120 / 525) = 22.86 %	33,84 %
Ceftazidime	(57 / 479) = 11.90 %	(104 / 534) = 19.48 %	63,70 %
Céfépime	(40 / 480) = 8.33 %	(87 / 531) = 16.38 %	96,64 %
Imipénème	(93 / 480) = 19.38 %	(111 / 533) = 20.83 %	7,48 %
Méropénème	(130 / 477) = 27.25 %	(113 / 533) = 21.20 %	-22,20 %
Amikacine	(28 / 480) = 5.83 %	(12 / 534) = 2.25 %	-61,41 %
Ciprofloxacine	(58 / 480) = 12.08 %	(72 / 533) = 13.51 %	11,84 %

Figure 13 : Evolution des résistances aux antibiotiques de *Pseudomonas aeruginosa* au CHRU de Tours selon le rapport SPARES 2021(34).

5.2.2. Résistances aux antibiotiques à l'échelle nationale pour l'année 2020

En 2020, 1 066 établissements (en collaboration avec 680 laboratoires de biologie) ont participé à la mission nationale SPARES pour le volet surveillance des résistances aux antibiotiques. Cela représente 211 028 lits, 56 268 312 journées d'hospitalisation complètes soit l'équivalent de 53% des lits d'hospitalisation et 55% des journées d'hospitalisation.

Sur cette période, 575 599 souches bactériennes ont été analysé dont 64,3% d'entérobactéries, et 11,8% de *Staphylococcus aureus*. Parmi les souches bactériennes analysées, 85% sont attribuables aux services de médecine, chirurgie, réanimation, gynécologie – obstétrique et pédiatrie soit 59% de l'ensemble des lits des participants.

Sur l'année 2020, 67 965 souches de *Staphylococcus aureus* ont été analysé. La résistance à la méticilline est retrouvée dans 14 % des cas ; au sein des SARM, on note une résistance à la daptomycine plus élevée par rapport aux *Staphylococcus aureus* sensibles à la méticilline SASM (1% chez les SARM contre 0,1% chez les SASM).

Les prélèvements positifs à SARM sont majoritairement des prélèvements de pus (12,1% de SARM au sein des *S. aureus* isolés), ou des prélèvements urinaires (28,3% de SARM au sein des *S. aureus* isolés)(34).

Antibiotique	Tous prélèvements confondus		Hémocultures	
	Nb total de souches	% (R+I)	Nb total de souches	% (R+I)
Méticilline	65 939	14,0	11 598	12,4
Kanamycine	44 256	5,5	7 509	4,6
Gentamicine	63 649	2,4	11 132	2,1
Tobramycine	57 755	5,0	9 925	4,3
Fluoroquinolones	65 145	16,1	11 410	15,4
Tétracycline	47 222	4,0	7 692	3,2
Erythromycine	62 916	28,6	10 927	26,8
Pristinamycine	51 501	2,1	8 461	1,7
Cotrimoxazole	61 746	2,3	10 751	1,6
Rifampicine	57 723	1,7	10 407	1,4
Fosfomycine	55 603	1,4	9 650	1,0
Acide fusidique	58 005	5,7	10 300	5,0
Vancomycine	47 260	<0,1	7 149	0,1
Linézolide	51 023	0,2	8 698	0,2
Daptomycine	4 411	0,5	713	0,6

Figure 14 : Répartition de la résistance aux antibiotiques chez *Staphylococcus aureus* en 2020 selon la mission nationale SPARES 2020(33).

En 2020, parmi les souches d'entérobactéries analysées, 8,3% sont des entérobactéries productrices de BLSE tous prélèvements confondus. Trois espèces sont prédominantes et représentent plus de 90 % des entérobactéries BLSE : *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* et *Enterobacter cloacae* complex. Les souches BLSE étaient principalement identifiées chez des patients en court séjour, avec une densité d'incidence la plus haute en réanimation (de l'ordre de 3,54 prélèvements positifs à entérobactérie BLSE pour 1000 JH tous prélèvements confondus dont 0,613 de type hémocultures pour 1000 JH)(34).

Espèce bactérienne	Nb souches EBLSE	Répartition EBLSE (%)
<i>Escherichia coli</i>	14034	44,6%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10301	32,7%
<i>Enterobacter cloacae complex*</i>	4827	15,3%
<i>Citrobacter freundii</i>	566	1,8%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	511	1,6%
<i>Proteus mirabilis</i>	252	0,8%
<i>Citrobacter spp</i>	247	0,8%
<i>Klebsiella aerogenes</i>	243	0,8%
<i>Morganella morganii</i>	121	0,4%
<i>Serratia marcescens</i>	72	0,2%
<i>Proteus spp</i>	70	0,2%
<i>Klebsiella spp</i>	66	0,2%
<i>Enterobacter spp</i>	63	0,2%
<i>Hafnia alvei</i>	47	0,1%
<i>Providencia spp</i>	21	<0,1%
Autres entérobactéries	45	0,1%
Total	31486	100,0%

* *Enterobacter cloacae complex* = *Enterobacter asburiae* + *Enterobacter nimipressuralis* + *Enterobacter. cloacae* + *Enterobacter cloacae complex* + *Enterobacter ludwigii* + *Enterobacter kobei* + *Enterobacter hormaechei*

Figure 15 : Répartition des espèces bactériennes productrices de BLSE au sein de la famille des entérobactéries selon la mission nationale SPARES 2020 (33).

Pour les souches de *Pseudomonas aeruginosa*, on note une résistance à la ciprofloxacine de l'ordre de 18,3%, et de 23,4% pour pipéracilline – tazobactam. En terme de localisation, *Pseudomonas aeruginosa* était principalement isolé sur des prélèvements urinaires (autour de 34,5%)(34).

Antibiotique	Tous prélèvements confondus		Hémocultures	
	Nb total de souches	% (R+I)	Nb total de souches	% (R+I)
Ticarcilline	28 059	31,6	2 484	27,9
Pipéracilline + tazobactam	44 767	23,4	3 913	22,9
Ceftazidime	46 862	18,2	4 067	17,9
Céfépime	43 362	17,0	3 778	16,6
Imipénème	45 667	19,0	4 026	18,3
Méropénème	37 949	17,3	3 220	15,8
Amikacine	44 707	8,0	3 866	6,8
Ciprofloxacine	47 096	18,3	4 066	16,2

Figure 16 : Résistance aux antibiotiques de *Pseudomonas aeruginosa* toutes localisations confondues selon la mission nationale SPARES 2020 (33).

PARTIE II : BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES

1. Définitions

1.1. Bon usage du médicament

Selon l'article L5111-1 du code de la santé publique, un médicament à usage humain correspond à « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier ses fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique* »(36).

Le bon usage du médicament et plus particulièrement des antibiotiques se définit comme l'utilisation :

- Du bon médicament : il est nécessaire de prendre en compte le spectre de l'antibiotique, les résistances potentielles d'une bactérie, cela implique donc une réévaluation du traitement à l'aide d'un antibiogramme.
- Dans la bonne indication ; les antibiotiques n'ont aucune efficacité dans les infections virales. Les tests de diagnostic rapide doivent être encouragés comme aide au diagnostic afin de limiter l'utilisation inappropriée des antibiotiques.
- A la bonne posologie : une posologie infra – thérapeutique entraîne un risque d'inefficacité du traitement et de sélection de résistance. Une posologie supra – thérapeutique expose le patient à d'avantages d'effets indésirables.
- Et pendant la bonne durée de traitement en privilégiant une durée de traitement unique par antibiothérapie et non pas une fourchette de durée de traitement.

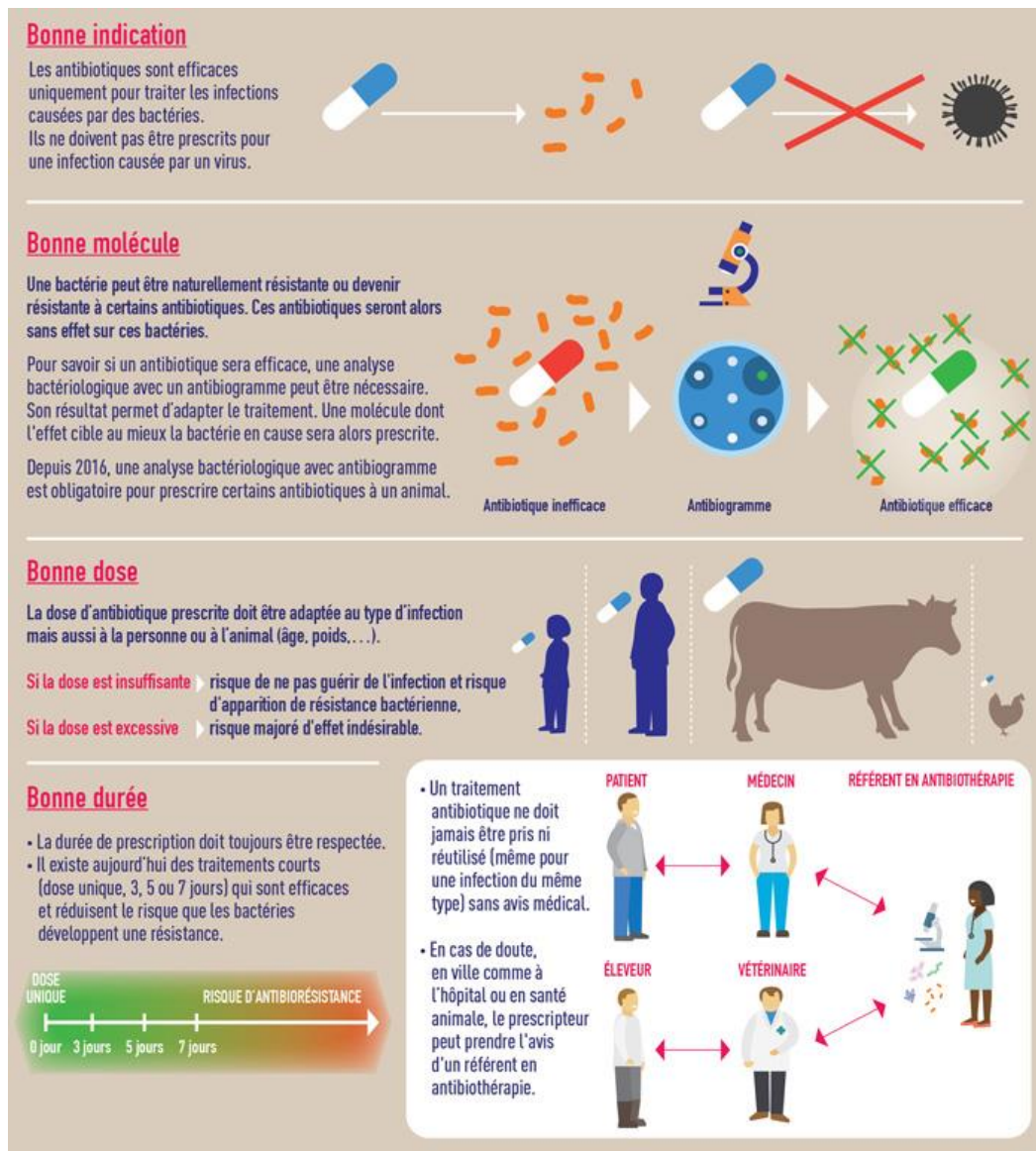


Figure 17 : Bon usage des antibiotiques selon Santé Publique France (36).

1.1. Antibiotrophylaxie

L'antibiotrophylaxie désigne une antibiothérapie instaurée à titre préventif. Son objectif est de limiter le risque d'infection du site opératoire. Cela s'explique par le fait que plus de 90% des plaies opératoires lors de la fermeture sont contaminées par des bactéries et cela quels que soient la technique chirurgicale et l'environnement du bloc opératoire.

L'antibiotrophylaxie vient donc bloquer la prolifération bactérienne et éviter l'implantation des bactéries. Le recours à une antibiotrophylaxie est fonction du type d'intervention, du risque infectieux associé et peut être guidé par la classification d'Altemeier(37).

1.2. Antibiothérapie curative probabiliste

L'antibiothérapie probabiliste désigne la prescription d'antibiotique(s) sans connaître au préalable le pathogène en cause ou sa sensibilité à un antibiotique. Ce traitement empirique est alors guidé par des arguments épidémiologiques (micro-organisme le plus souvent impliqué dans ce type d'infection, données locales de résistances...).

1.3. Antibiothérapie suppressive

L'antibiothérapie suppressive est employée lors d'infections complexes (infection ostéo-articulaire, infection de matériel endo-vasculaire) ; généralement en seconde intention après échec du traitement curatif, parfois en première intention notamment chez le sujet âgé.

Il s'agit d'un traitement antibiotique pour une durée prolongée dans l'objectif de contrôler une infection chronique et d'en éviter la récurrence.

2. L'antibiothérapie curative à l'hôpital

2.1. L'initiation de l'antibiothérapie

Selon les recommandations de la HAS, l'instauration d'un traitement antibiotique se fait par l'intermédiaire d'une prescription nominative, datée et signée. Cette prescription doit comprendre les éléments permettant l'identification du patient tel que le nom, mais aussi mentionner un médicament, une posologie et une durée de traitement pour enfin être dispensé par la pharmacie. L'informatisation de la prescription et de la dispensation permettent d'assurer une traçabilité et donc un suivi régulier des consommations en antibiotiques.

Le choix de l'antibiotique sera alors le plus souvent probabiliste et orienté par des arguments cliniques, épidémiologiques, ou à l'aide de l'examen direct. Le plus souvent, il s'agit d'une monothérapie. Lors d'un traitement empirique, la bithérapie présente un intérêt lorsque l'on souhaite élargir le spectre des agents pathogènes couvert par les antibiotiques notamment lors d'infections sévères non documentées microbiologiquement.

La prescription de cette antibiothérapie probabiliste doit être limitée dans un premier temps à 3 – 4 jours afin de réévaluer la nécessité de poursuivre le traitement. L'antibiothérapie doit être débutée après réalisation des prélèvements microbiologiques(29).

2.2. La réévaluation de l'antibiothérapie

Entre la 24^{ème} et la 72^{ème} heure après instauration de l'antibiothérapie, il est nécessaire de réévaluer cette dernière en fonction de l'évolution clinique, mais aussi de la documentation microbiologique et de l'antibiogramme si disponible(29). Quand la situation le permet, une désescalade thérapeutique doit être envisagée ; il s'agit de relayer l'antibiothérapie initiale par une antibiothérapie ayant un spectre anti - bactérien plus réduit à l'aide d'arguments cliniques, microbiologiques, épidémiologiques.

La réévaluation de l'antibiothérapie est indispensable pour limiter la pression de sélection, l'émergence de mutants résistants, tout en maintenant une activité antibactérienne suffisante pour traiter l'infection. Elle doit être tracée dans le dossier médical du patient. La HAS impose aux établissements de santé de réaliser systématiquement une évaluation de la pertinence des prescriptions d'antibiotiques entre la 24^{ème} et la 72^{ème} heure de traitement, sa mise en œuvre est évaluée à l'occasion de la certification des établissements de santé pour la Qualité des soins(38).

La durée totale du traitement par antibiotique n'excède généralement pas les 7 jours de traitements pour une majorité des infections. Une réévaluation à 7 jours est également recommandée afin d'éviter de prolonger l'antibiothérapie de façon injustifiée.

3. Stratégies de bon usage des antibiotiques

Un programme de bon usage des antibiotiques (ou antimicrobial stewardship program) désigne la mise en œuvre de mesures pour promouvoir un usage raisonné des antibiotiques afin d'en limiter la résistance.

Ainsi, cette approche collective a pour vocation de donner les moyens aux prescripteurs et autres professionnels de santé au travers de formation et d'outils de mieux utiliser les antibiotiques. Il ne s'agit donc pas uniquement d'un rôle de conseil dans le choix des thérapies anti – infectieuses.

Une meilleure utilisation des antibiotiques a des effets positifs sur le pronostic, la survenue d'effets indésirables secondaires, les coûts, ainsi que l'antibiorésistance. Les recommandations des sociétés savantes sont un support pour une pratique clinique appropriée et adaptée à l'état actuel des connaissances à un instant t. Mais peuvent aussi se traduire en indicateur qualité pour évaluer la conformité d'une structure, d'un processus ou résultats de soins au regard des recommandations (par exemple, la désescalade thérapeutique). Le recours à des méthodes de changement de comportement, des stratégies d'implémentation est cependant primordial afin d'améliorer la qualité des prescriptions d'antibiotiques et d'en promouvoir le bon usage(39).

Une méta – analyse de S. Karanika et al. a mis en exergue les bénéfices des programmes de bon usage des antibiotiques(40) :

- Réduction de la consommation globale d'anti-microbiens chez les patients hospitalisés. Cette baisse est observée pour les antibiotiques dont l'usage est restreint, ceux dont l'utilisation ne l'est pas, mais également pour des antibiotiques dont il est nécessaire de préserver l'efficacité (tels que les carbapénèmes ou les glycopeptides). La baisse de la consommation en antibiotiques est probablement associée à une utilisation plus raisonnée de ces derniers.
- Baisse de près d'un tiers le coût des antimicrobiens ; cependant cette évaluation n'est que partielle puisqu'elle ne prend pas en compte les coûts indirects (tels que ceux induits par les effets indésirables des médicaments).
- Diminution des infections causées par : SARM, *Pseudomonas aeruginosa* résistant à l'imipénème, *Klebsiella spp.* et BLSE.

Si l'on s'attarde sur les unités de soins intensifs, les programmes visant à promouvoir le bon usage des antibiotiques ne présentent pas d'effet délétère sur la mortalité bien qu'associés à une réduction de la consommation en antibiotiques. Ces données nous témoignent donc l'intérêt d'action pour réduire les durées de traitements antibiotiques, et utiliser des molécules ayant des spectres plus étroits au sein de services où les patients sont sévères, critiques(41).

La méta – analyse de D. Baur et al. démontre directement le bénéfice des programmes de bon usage des antibiotiques(42). En effet, la mise en œuvre de ces programmes est associée à une

réduction significative de l'incidence des colonisations et infections par des bactéries gram négative de type Multi – Drug Resistance MDR (et notamment de la résistance aux carbapénèmes chez *Acinetobacter baumannii* et *Pseudomonas aeruginosa*). Secondairement suivies par une baisse de l'incidence des colonisations et infections à des bactéries gram négative BLSE, des SARM et enfin de *Clostridioides difficile*. Le service d'onco – hématologie figure parmi les services où les stratégies de bon usage des antibiotiques ont démontré un intérêt des plus marqué. La rotation des antibiotiques fait partie des mesures les plus efficaces avec une réduction de la résistance aux antibiotiques de l'ordre de 51%. Les audits associés à des retours aux équipes ainsi que l'usage restreint de certaines classes d'antibiotiques font également preuve d'efficacité(42).

Pour réduire la résistance aux antibiotiques, combiner des actions de promotion d'un usage raisonné des antibiotiques à des mesures de prévention et de contrôle des infections est plus efficace que les programmes de bon usage des antibiotiques seuls. Les interventions visant à promouvoir l'hygiène des mains étant les plus efficaces(42).

Ainsi, en raison de leurs effets synergiques, tout programme de bon usage des antibiotiques doit être couplé à des actions de prévention et de contrôle des infections et d'autant plus lorsqu'il s'agit de Bactéries Multi – Résistantes aux antibiotiques (BMR) ou de Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRe). Les BMR (comme le SARM) et les BHRe (tel que *Enterococcus faecium* Résistant aux Glycopeptides ERG) désignent des agents bactériens dotés de multirésistance mais aussi d'un potentiel de diffusion épidémique. Pour en limiter leur diffusion, il existe deux approches :

- Dépistage des porteurs avec mise en œuvre de mesures spécifiques (précautions complémentaires, décolonisation).
- Mesures universelles (précautions standard).

Ces différentes approches visant à promouvoir le bon usage des antibiotiques ont un impact positif sur le pronostic des patients, le nombre d'infections associées aux soins mais aussi sur la maîtrise de l'antibiorésistance. Cependant, il s'agit de mesures coûteuses tant sur le plan humain que financier ; la mise en place de ces programmes peut donc être plus complexe au sein de petites structures.

3.1. Les différents acteurs hospitaliers

3.1.1. *Commission des Anti – Infectieux*

La CAI est une sous – commission émanant de la COMEDIMS ; par délégation la CAI assure le pilotage de la politique de bon usage des antibiotiques conformément à la circulaire DHOS/E2-DGS/SD5A n°2002-272 du 2 mai 2002(28).

Les actions de la CAI sont transversales et variées : établir et mettre à jour au moins une fois par an la liste des antibiotiques référencés à l'hôpital, déterminer la liste des antibiotiques soumis à dispensation contrôlée et en organiser les différentes modalités, élaborer et réviser les protocoles d'antibiothérapie des services de soins, évaluer avec le CLIN les consommations en antibiotiques et leurs résistances, etc. Ces différentes actions sont alors répertoriées dans un rapport annuel destiné à être présenté à la Commission Médicale d'Etablissement (CME)(29).

3.1.2. *Référent(s) en antibiothérapie*

Le référent en antibiothérapie est un praticien membre de la CAI désigné par le directeur d'établissement sur avis de la CME. Il dispose de compétences en antibiothérapie avec idéalement un DESC de Pathologie infectieuse et tropicale, le cas échéant il dispose à minima d'un diplôme universitaire d'antibiothérapie ou d'une expérience clinique dans ce domaine avec éventuellement des publications scientifiques(29).

Les missions d'un référent en antibiothérapie sont multiples :

- Rôle consultatif de conseil en antibiothérapie.
 - Selon l'étude de María Teresa Pérez-Rodríguez et al., des recommandations structurées, claires dans le dossier médical du patient ainsi que les conseils d'un infectiologue sont des interventions permettant d'améliorer la prise en charge, le suivi des recommandations et donc de diminuer la mortalité des patients ayant une bactériémie à *Staphylococcus aureus*. Si l'on s'attarde au critère de la mortalité à 30 jours pour les patients ayant une bactériémie à *S. aureus*, elle s'élève à 20% dans le groupe ayant uniquement l'appel téléphonique d'un microbiologiste pour prévenir de la positivité des cultures, versus 12% dans le groupe ayant les conseils et consultations par un infectiologue, versus 5% dans le groupe ayant le recours à des recommandations détaillées dans le dossier médical (avec $P = 0,011$)(43).

- Organisation de la réévaluation au 3^{ème} jour.
- Contrôle des prescriptions : antibiotiques de dernier recours, traitement supérieur à 7 jours, patient porteur de BMR ou BHRe.
- Formation au bon usage des antibiotiques pour le personnel médical et para – médical.
- Evaluation des pratiques professionnelles par l’intermédiaire d’audit interne (choix des molécules, durée de traitement).
- Participation à des protocoles de recherche clinique.

3.1.3. Laboratoire de microbiologie

Selon les recommandations de la HAS de 2008 pour la prévention des résistances bactériennes en établissement de santé, chaque hôpital doit disposer d’un laboratoire de microbiologie (ou à défaut à minima un biologiste spécialisé en bactériologie). Son rôle est fondamental auprès des services de soins, notamment dans une démarche diagnostique de l’infection, d’aide à l’instauration et au suivi d’une antibiothérapie(29).

Avec l’aide des services de soins concernés, le laboratoire de microbiologie est chargé d’une part de déterminer la nature et la qualité des prélèvements à réaliser avant l’instauration d’une antibiothérapie empirique. Et d’autre part d’organiser, d’optimiser la prise en charge des prélèvements visant à identifier les bactéries et détecter leurs sensibilités aux antibiotiques (par le biais d’un antibiogramme) dans un délai le plus court possible. Il peut aussi après échange avec la commission des anti – infectieux et la pharmacie mettre en place des antibiogrammes restreints.

Lors d’un antibiogramme ciblé (ou antibiogramme restreint), certains résultats de l’antibiogramme sont volontairement masqués dans un objectif d’épargne des antibiotiques critiques ou à fort impact écologique. Ce résultat partiel prend en considération le sexe, l’âge du patient, le phénotype de résistance des bactéries mais aussi l’épidémiologie locale(10).

Le laboratoire de microbiologie assure également des missions de surveillance épidémiologique de la résistance aux antibiotiques pour les principales espèces bactériennes et par le biais d’indicateurs adaptés(29).

3.1.4. Service de pharmacie

En France, plus de 2500 Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) sont chargées de répondre aux besoins pharmaceutiques des personnes prises en charge au sein des établissements de santé, établissements et services médico – sociaux, etc (44).

L'encadrement juridique des PUI est notamment défini dans l'ordonnance n°2016-1729 du 15 décembre 2016 et dans le décret n°2019-489 du 21 mai 2019.

3.1.4.1. Gestion, approvisionnement et détention des médicaments

Afin de répondre aux besoins internes des établissements, chaque PUI répond à des missions socles ; selon l'article L. 5126-1 du Code de la santé publique, une PUI se doit « *D'assurer la gestion, l'approvisionnement, la vérification des dispositifs de sécurité, la préparation, le contrôle, la détention, l'évaluation et la dispensation des médicaments, produits ou objets mentionnés à l'article L. 4211-1, des dispositifs médicaux stériles et des médicaments expérimentaux ou auxiliaires définis à l'article L. 5121-1-1, et d'en assurer la qualité* »(45).

La COMEDIMS est chargée d'établir la liste des médicaments et dispositifs médicaux autorisés au sein d'une structure. La CAI a pour mission l'élaboration de la liste des antibiotiques référencés dans un établissement sous délégation de la COMEDIMS.

La pharmacie est également responsable de la détention des antibiotiques dit indispensables ; elle s'approvisionne dans des délais compatible pour garantir la continuité des traitements notamment lors d'antibiotiques dont l'utilisation est plus ponctuelle(29).

3.1.4.2. Dispensation des médicaments

Les antibiotiques utilisés par voie systémique font partie du registre des substances vénéneuses, ils sont alors prescrits sur une ordonnance nominative. Après analyse pharmaceutique de l'ordonnance (identification patient et prescripteur, choix du médicament, posologie et rythme d'administration, ...), la pharmacie dispense les antibiotiques prescrits selon l'arrêté du 31 mars 1999 (qui fixe les modalités de prescription, de dispensation et d'administration des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses dans les établissements de santé)(29,46).

3.1.4.3. Information et aide à la prescription

La pharmacie (en collaboration étroite avec la COMEDIMS et la CAI) fournit la liste des antibiotiques disponibles au sein de l'établissement, mais également les recommandations d'utilisation, les préconisations de prescription et d'administration associées, les coûts journaliers de traitement. Ces informations sont à transmettre au prescripteur par le biais par exemple d'ordonnance pré- renseignée(29).

D'après l'article L. 5126-1, il incombe également aux PUI « *De mener toute action de pharmacie clinique, à savoir de contribuer à la sécurisation, à la pertinence et à l'efficience du recours aux produits de santé mentionnés au 1° et de concourir à la qualité des soins, en collaboration avec les autres membres de l'équipe de soins mentionnée à l'article L. 1110-12, et en y associant le patient* »(45). Ces actions de pharmacie clinique peuvent être variées : expertise pharmaceutique, réalisation de bilans de médication, de plans pharmaceutiques personnalisés, entretiens pharmaceutiques et éducation thérapeutique des patients.

3.1.4.4. Missions d'évaluation

La pharmacie à usage intérieur a des missions d'évaluation des pratiques mais aussi d'évaluation pharmaco-épidémiologique, pharmaco-économique.

3.1.5. Service clinique

La rédaction de protocoles écrits pour les situations cliniques les plus fréquentes, nécessitant l'utilisation d'un antibiotique large spectre doit être encouragée. Et d'autant plus au sein de services ayant une forte consommation d'antibiotiques, un fort pool et turn-over de prescripteurs (tel que les urgences), ou à haut risque de résistance aux antibiotiques (comme les secteurs de réanimation). Ces protocoles doivent être soumis à validation par la CAI et diffusés au sein des services par l'intermédiaire des correspondants locaux en antibiothérapie. Le respect de ces protocoles doit être évalué régulièrement, à l'aide par exemple d'un audit interne.

L'instauration initiale d'une antibiothérapie et sa réévaluation entre la 24^{ème} et 72^{ème} heure doit être tracée dans le dossier patient ; les informations relatives à l'antibiothérapie doivent être mentionnées dans le courrier de sortie du patient(29).

3.1.6. Equipe Multidisciplinaire en Antibiothérapie et Centre Régionaux en antibiothérapie

Une Equipe Multidisciplinaire en Antibiothérapie (EMA) est avant tout pluriprofessionnelle avec à minima un infectiologue, un pharmacien, un microbiologiste et un infirmier formé en infectiologie ; elle est sous la direction d'un médecin clinicien infectiologue.

Cette composition permet ainsi de fournir une prise en charge globale du patient : examens biologiques, interprétation et diagnostic, traitement avec vérification de l'absence d'interaction médicamenteuse / contre - indication, administration appropriée et adaptée.

L'organisation d'une EMA est territoriale et couvre au moins un Groupement Hospitalier de Territoire (GHT). Les GHT de grande taille peuvent avoir plusieurs EMA sous couvert de conventions formalisées.

Les EMA interviennent dans les trois secteurs de l'offre de soins : secteur sanitaire (établissements de santé), secteur de ville (professionnels de santé libéraux dont médecins généralistes) et médico – social (47).

Elles ont pour vocation(48) :

- Elaboration de la stratégie locale de bon usage des antibiotiques :
 - Création et mise en œuvre d'un plan d'action annuel relatif au bon usage des antibiotiques pour l'établissement support.
 - Elaboration et coordination d'un plan d'action annuel pour l'ensemble des établissements de santé du GHT, les Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD), pour la médecine de ville du territoire couvert par l'EMA.
 - Réalisation d'un bilan d'activité annuel retraçant l'ensemble des actions réalisées par l'EMA ; les plans d'actions et bilans d'activités annuels étant soumis à présentation en CME.
 - Les missions de l'EMA se font en collaboration avec les Equipes Opérationnelles d'Hygiène (EOH) et sous la coordination du Centre Régional en Antibiothérapie (CRAtb).

- Activité de conseil et consultation en thérapie anti – infectieuse :

- Dans les trois secteurs, l'EMA assure des missions de conseils, consultations sur demande des cliniciens des différents établissements de santé (en renfort du référent en antibiothérapie d'un établissement), des établissements médico-sociaux (EMS), et autres professionnels de santé exerçant en ville. Cet avis consultatif est possible sous réserve d'une indemnisation (télé-expertise, conventions entre les établissements).
- Dans l'établissement support, l'EMA organise des visites dans les services définis comme étant à risque par la CAI. L'EMA assure un rôle de conseil aux cliniciens lors d'une hémoculture positive, lors du traitement d'une infection induite par une BMR et une réévaluation des antibiothérapies de plus de 7 jours est réalisée en priorité pour les antibiotiques critiques. L'EMA intervient en appui de l'EOH pour organiser le parcours de soins des patients ayant des infections complexes, graves (par exemple, les infections dues à un agent pathogène émergent, les infections de l'immunodéprimé, etc). Des actions d'évaluation des pratiques sont également mise en œuvre par le biais d'audits internes. En complément du bon usage des antibiotiques, l'EMA peut intervenir pour favoriser le bon usage des antifongiques, et promouvoir le recours aux tests de diagnostic rapide (TROD), la vaccination.

Le Centre Régional en Antibiothérapie vient épauler l'ARS pour la mise en œuvre de la politique de bon usage des antibiotiques d'une région donnée en collaboration directe avec les Centres d'appui pour la Prévention des infections associées aux soins (CPias). Pour les plus grandes régions de France, il est possible que ce CRA**t**b soit réparti en un site principal et des antennes situées sur des sites géographiques distincts.

Le CRA**t**b dirige les différents réseaux et acteurs impliqués dans la lutte contre l'antibiorésistance : réseau des EMA, des référents en antibiothérapie et le réseau des médecins généralistes formés à l'antibiothérapie.

Ce centre a également un rôle d'expertise en antibiothérapie et prévention de l'antibiorésistance.

Cela se traduit par :

- Une aide et assistance pour toute question des établissements de santé, établissements médico – sociaux, professionnels de santé en secteur de ville, ARS, ministère des solidarités et de la santé relative au bon usage des antibiotiques.
- Identifier les problématiques de mésusage des antibiotiques au niveau régional afin d'en déterminer une stratégie de lutte adaptée contre l'antibiorésistance par le biais des plans régionaux.
- Soutenir la mise en œuvre d'actions de formation initiale et continue relative au bon usage des antibiotiques pour les professionnels de santé de la région
- Soutenir la recherche sur la résistance aux antibiotiques.
- Soutenir les EMA de la région notamment par la création de conventions entre ces dernières et les établissements de santé ou établissements médico – sociaux.

Schéma de l'organisation régionale et locale en matière de prévention de l'antibiorésistance

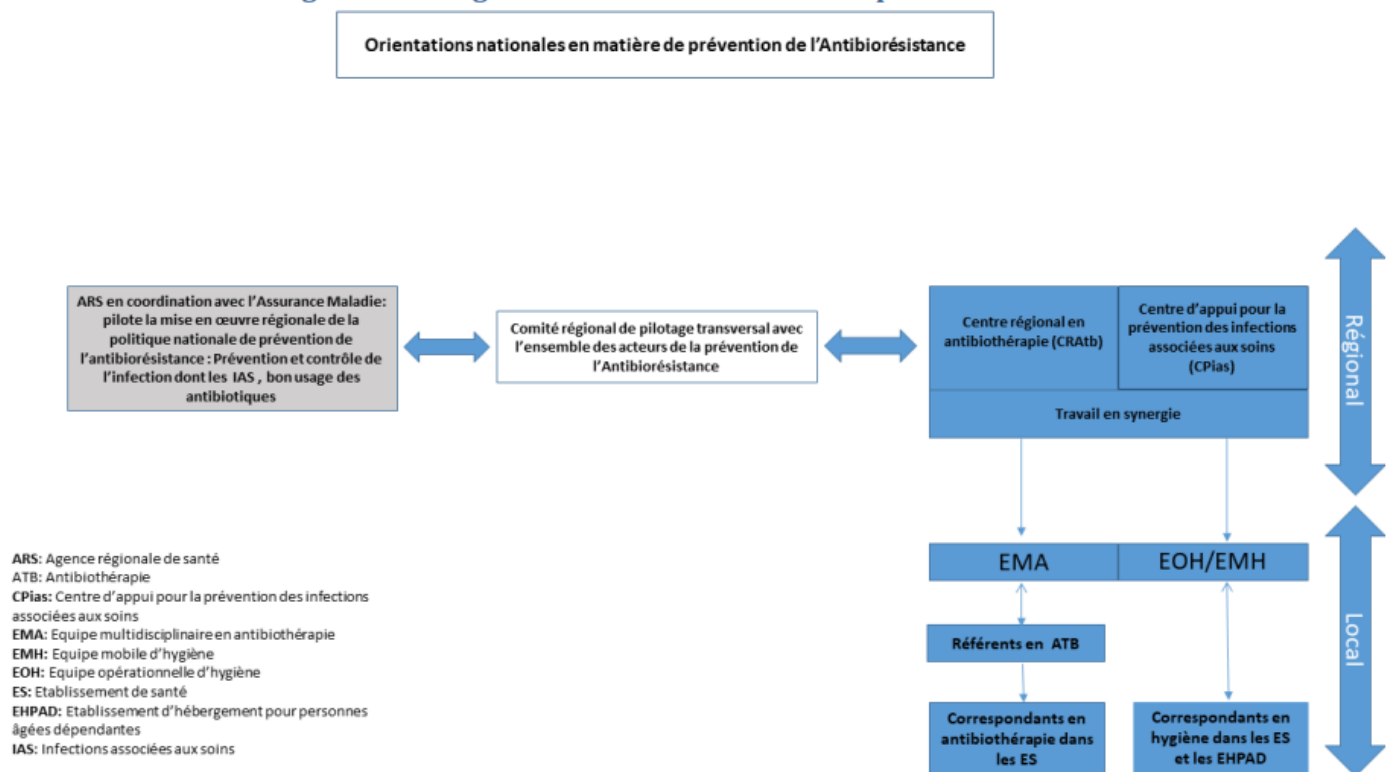


Figure 18 : Représentation schématique de l'organisation locale et régionale pour la prévention de l'antibiorésistance selon le Ministère des Solidarités et de la Santé (48).

3.2. La prescription

3.2.1. Antibiotiques critiques et soumis à prescription

En 2013, l'ANSM a élaboré en collaboration avec la direction générale de la santé une liste d'antibiotiques dits « critiques ». Celle – ci a ensuite été réactualisée en 2015(49).

Les antibiotiques sont classés comme étant « critiques » en fonction de :

- Leur capacité à générer rapidement des résistances ; cela prend en considération la pression de sélection induite par un antibiotique sur les flores commensales et son activité anti – anaérobie.
- La recommandation d'une utilisation en dernier recours de l'antibiotique. Il s'agit ici d'une utilisation en dernière ligne en l'absence d'autre alternative thérapeutique lors d'infection grave induite par des bactéries ayant une sensibilité nulle aux antibiotiques courants mais conservée à l'antibiotique de dernier recours, ou catégorisé comme dernier recours en raison d'un mécanisme et d'une surveillance spécifique.

Antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes

- association amoxicilline-acide clavulanique
- céphalosporines : plus grande préoccupation pour les spécialités administrées par voie orale que par voie injectable ; plus grande préoccupation pour les céphalosporines de troisième et quatrième générations, et pour la catégorie « autres céphalosporines » ; préoccupation pour la ceftriaxone
- fluoroquinolones
- témoïcilline*

* Pression de sélection en lien avec la problématique d'une dose optimale non établie

Antibiotiques de dernier recours

Vis à vis des cocci à Gram positif

- daptomycine
- glycopeptides**
- linéazolid, tédizolid

Vis à vis des bactéries à Gram négatif

- colistine injectable
- pénèmes**
- phénicolés
- tigécycline

Vis à vis des bactéries à Gram positif et à Gram négatif

- fosfomycine injectable

****Particulièrement générateurs de résistances bactériennes**

Figure 19 : Liste des antibiotiques « critiques » selon les recommandations de 2015 de l'ANSM (49).

En janvier 2022, le comité des référentiels de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) a édité une liste d'antibiotiques à privilégier, à utilisation restreinte, ou à réserver à certaines indications afin d'en préserver l'efficacité au sein des établissements de santé. Ce travail a été réalisé en prenant en compte le retentissement d'un antibiotique sur la résistance bactérienne par le biais de la catégorisation AWaRe de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) tout en l'adaptant aux spécialités pharmaceutiques disponibles en France(50).

La classification AWaRe de l'OMS a été créée en 2017, puis remise à jour en 2021 avec désormais une classification de 248 antibiotiques répartis en trois groupes (51,52) :

- « Access group » : il s'agit ici des antibiotiques couramment utilisés en 1^{ère} et 2^{nde} intention lors d'un traitement empirique.
- « Watch group » : les antibiotiques présentent un risque de toxicité ou de sélection de résistance accru par rapport au précédent groupe. Une surveillance attentive des antibiotiques de cette classe est recommandée.
- « Reserve group » : il s'agit ici des traitements de dernière ligne lors d'un échec à un précédent antibiotique ou en absence d'autre alternative. Ce groupe contient également les derniers antibiotiques mis sur le marché.

Groupe I Molécules à utilisation préférentielle	Groupe II Molécules à indication restreintes	Groupe III Molécules réservées
Pénicillines - Benzathine-benzylpénicilline, Benzylpénicilline, Phénoxyéthylpénicilline, Procaine-benzylpénicilline - Amoxicilline - Amoxicilline/ac clavulanique - Pivmécillinam - Témocilline - Piperacilline - Cloxacilline - Oxacilline	Pénicillines - Ticarcilline /ac clavulanique - Piperacilline/tazobactam	Céphalosporines - Ceftriaxime/avibactam - Ceftriaxone/tazobactam - Céfiderocol
Céphalosporines - Céfadroxil, céfalexine - Céfaclor, céfuroxime-axétil - Cefixime, cefpodoxime-proxétil	Céphalosporines - Céfoxitine - Cefixime, Cefpodoxime-proxétil - Céfotaxime, Ceftriaxone, Ceftazidime - Céfépime - Ceftaroline-fosamil, Cefpodoxime- médocaril	Carbapénèmes - Ertapénème, Imipénème/cilastatine, Méropénème - Imipénème/cilastatine/rélébactam - Méropénème/vaborbactam
Monabactam - Aztréonam	Fluoroquinolones - Ciprofloxacine, Lévofloxacine, Loméfloxacine, Moxifloxacine, Norfloxacine, Ofloxacine	Fluoroquinolones - Delafloxacine
Macrolides et apparentés - Clarithromycine, Erythromycine, Josamycine, Roxithromycine, Spiramycine - Spiramycine/métronidazole - Azithromycine - Clindamycine - Pristinamycine	Glycopeptides et dérivés - Daptomycine	Glycopeptides et dérivés • Dalbavancine*
Cyclines • Doxycycline, Tétracycline, Minocycline	Oxazolidinones - Linezolid, Tediolide	Cyclines - Tygécycline
Aminoglycosides - Amikacine, Gentamicine, Tobramycine	Divers - Acide fusidique - Thiamphénicol - Rifabutine, Rifampicine	Divers - Colistine - Fosfomycine - Streptomycine
Glycopeptides et dérivés - Teicoplanine, vancomycine		
Anti-anaérobies - Métronidazole, Ornidazole, Tinidazole		
Divers - Fosfomycine-trométamol - Nitrofurantoïne - Sulfadiazine - Cotrimoxazole, Triméthoprim - Fidaxomicine		

* La dalbavancine est classée en 3 en raison d'un manque de donnée sur son impact écologique. En fonction des données publiées, elle pourrait être reclassée en catégorie 2

Figure 20 : Classification des antibiotiques pouvant être prescrits dans les établissements de santé selon la SPILF (50).

3.2.2. Epargne des carbapénèmes

Les carbapénèmes font partie de la famille des bêta-lactamines. Ce sont des molécules à large spectre strictement réservées à l'usage hospitalier et dont l'administration se fait par voie injectable.

Ils constituent l'une des dernières lignes de traitement lors d'infections sévères de part une grande stabilité face aux bêta – lactamases (sauf carbapénémases). Ce sont donc des antibiotiques de réserve, leur utilisation doit être réglementée afin d'en préserver l'efficacité.

3.2.2.1. Antibiothérapie des infections à entérobactérie résistante aux céphalosporines de 3^{ème} génération

Selon les recommandations de la HAS, lors d'une antibiothérapie probabiliste, le recours à un carbapénème n'est justifié qu'en présence de signes de gravité (choc septique, dysfonction d'organe menaçant le pronostic vital) associé à un ou plusieurs facteurs de risque d'infection à entérobactérie résistante aux céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G). Les situations à risque sont (53):

- L'exposition au cours des trois derniers mois à : l'amoxicilline – acide clavulanique, céphalosporine de 2^{ème} ou 3^{ème} génération, fluoroquinolone.
- Une infection associée aux soins (dont les infections nosocomiales).
- Antécédent de colonisation / infection à entérobactérie résistante aux céphalosporines de 3^{ème} génération au cours des trois derniers mois.
- Une notion de voyage à l'étranger dans des zones géographiques à risque (comme le sous-continent indien, l'Asie du Sud-Est, le Moyen-Orient, l'Afrique du Nord, le Bassin méditerranéen) au cours des trois derniers mois.
- La présence d'une anomalie fonctionnelle ou organique de l'arbre urinaire s'il s'agit d'une infection urinaire.

Cependant dans le cadre d'une pneumonie aiguë communautaire, les carbapénèmes ne sont pas indiqués en probabiliste et cela quel que soit le niveau de gravité.

Lors d'une infection documentée à entérobactérie résistante aux céphalosporines de 3^{ème} génération (BLSE ou céphalosporinase hyperproduite), les carbapénèmes devront être utilisés uniquement en l'absence d'autre alternative. Afin d'épargner les carbapénèmes, il est possible en fonction des résultats microbiologiques d'utiliser(53,54):

- Céfépime (Céphalosporine de 4^{ème} génération) à forte posologie lors d'infections à entérobactérie résistante aux C3G par hyperproduction de céphalosporinase en l'absence de BLSE et sans restriction quant à la localisation de l'infection.
- Pipéracilline – tazobactam (Uréidopénicilline associé à un inhibiteur de bêta – lactamase) pour le traitement d'une infection à BLSE sans signe de gravité, avec ou sans bactériémie associée. Il n'est pas recommandé d'utiliser cet antibiotique lors d'infection autre qu'urinaire si la CMI est > 4 mg / L.
- Témocilline (Carboxypénicilline, dérivée de la ticarcilline) lors d'une infection urinaire à entérobactérie résistante aux C3G. L'impact écologique sur le microbiote intestinal est faible, cependant en dehors des infections urinaires, le recours à cette molécule lors d'infection documentée à bacille à gram négatif de type BLSE nécessite un avis spécialisé.
- Céfoxitine (Céphalosporine de 2^{ème} génération) à forte posologie ; elle peut être utilisée lors d'infection urinaires à *Escherichia coli* BLSE en l'absence de signe de gravité. Cependant, il s'agit d'une molécule à risque d'émergence de résistance chez *Klebsiella sp.*
- Amoxicilline – acide clavulanique (Aminopénicilline associée à un inhibiteur de bêta – lactamase) lors d'une pyélonéphrite aiguë simple, à *E. coli* BLSE en l'absence de signe de gravité.

Les dernières spécialités comme ceftolozane - tazobactam ou ceftazidime - avibactam ne constituent pas des alternatives aux carbapénèmes ; il s'agit également d'antibiotiques de dernière ligne dont l'utilisation doit être réservée aux infections induites par des bactéries résistantes aux carbapénèmes.

3.2.2.2. Antibiothérapie des infections à *Pseudomonas aeruginosa*

Avant réception de l'antibiogramme, le traitement empirique sera préférentiellement une bithérapie dont le choix de l'antibiotique (et notamment de la bêta – lactamine) est fonction de l'épidémiologie locale, des données microbiologiques et des antécédents de traitement

antibiotique récent du patient. Les carbapénèmes en probabiliste sont à éviter en cas de traitement au cours du dernier mois par carbapénème, ils ne doivent être utilisés qu'en cas d'impossibilité de recourir aux autres molécules. Les associations ceftazidime - avibactam et ceftolozane – tazobactam ne doivent pas être utilisées lors d'un traitement probabiliste afin de préserver leur efficacité(53).

Après réception de l'antibiogramme, une désescalade thérapeutique doit être réalisée en privilégiant une monothérapie tout en épargnant les carbapénèmes. Une bithérapie peut cependant être maintenue selon le contexte clinique (comme lors de la présence d'un matériel étranger) et des données microbiologiques(53).

3.2.3. Durée de prescription

Parmi les stratégies visant à lutter contre l'antibiorésistance, la réduction de la durée d'un traitement antibiotique est un prérequis nécessaire dans les pathologies bactériennes courantes.

La tendance actuelle est donc à la réduction des durées de traitement par antibiotiques ; les recommandations se veulent claires et précises avec une durée de traitement unique et la suppression des fourchettes de durée d'antibiothérapie(55).

Une durée de traitement plus courte permet donc de réduire l'inoculum bactérien jusqu'à un niveau où l'immunité pourra contrôler l'infection tout en diminuant la résistance aux antibiotiques (par réduction de l'impact sur les flores bactériennes commensales), les coûts, les effets indésirables et en améliorant la compliance du patient dans le suivi de la prescription. Dans la majorité des cas, le recours à une antibiothérapie de plus de 7 jours n'est pas utile.

Dans la littérature, de nombreuses études témoignent de la non – infériorité d'un traitement court par rapport à une durée de traitement plus longue.

Pour illustrer ces propos, A. Dinh et al ont mis en évidence à l'aide d'un essai en double aveugle randomisé, qu'une antibiothérapie de trois jours est suffisante chez les patients ayant une pneumonie aiguë communautaire (PAC) modérément sévère traitée par C3G ou amoxicilline - acide clavulanique (en excluant les patients ayant une immunodépression, une insuffisance rénale sévère, une suspicion ou infection par *Legionella pneumophila* ou une bactérie intracellulaire, les situations de grossesse ou d'allaitement). Cette durée courte d'antibiothérapie est réservée aux patients présentant l'ensemble des critères de stabilité à J+3, à savoir une température $\leq 37,8^{\circ}\text{C}$, une fréquence cardiaque < 100 bpm, une fréquence

respiratoire < 24 cpm, une saturation en oxygène $\geq 90\%$, une pression artérielle systolique ≥ 90 mmHg et un état de conscience normal(56).

3.2.4. Suivi thérapeutique pharmacologique

Selon la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, le Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP) correspond à la succession de trois étapes : la mesure de la concentration en médicament, l'analyse et l'interprétation au regard des données disponibles et enfin l'ajustement de la posologie du médicament à un patient donné dans un objectif de maximiser l'efficacité du traitement tout en limitant les effets indésirables.

Le STP s'applique donc aux médicaments à marge thérapeutique étroite mais connaît également un grand intérêt pour les traitements anti – infectieux notamment lors de situations cliniques complexes.

Le monitoring des concentrations sériques d'un antibiotique afin d'ajuster les posologies est donc primordial dans les situations suivantes(57) :

- Les patients de réanimation, les brûlés : de nombreuses études ont mis en évidence une grande variabilité interindividuelle du volume de distribution et de la clairance (coefficients de variation de l'ordre de 40 à 60%).
- Les patients neutropéniques fébriles ; en effet, selon les données de la littérature, les posologies décrites dans le RCP et l'AMM pour des antibiotiques tels que l'imipénème, la ceftazidime ou le céfépime (lors d'une administration discontinue) se révèlent insuffisantes pour atteindre des concentrations résiduelles satisfaisantes.
- Les patients sous épuration extrarénale continue en réanimation.

Des antibiotiques tels que les glycopeptides, aminosides font l'objet d'un consensus pour les cibles à atteindre. Cependant lorsque des recommandations ne sont pas établies, il est nécessaire de prendre en compte les paramètres pharmacocinétiques / pharmacodynamiques d'une molécule ainsi que les données microbiologiques, biologiques et cliniques d'un patient(8).

Le dosage sérique permet donc de limiter les sur / sous dosages en médicament notamment lors de situation clinique complexe, de réduire le risque d'effets indésirables lorsqu'un seuil de concentration toxique est fixé, de mieux appréhender les échecs thérapeutiques et enfin de contrôler l'observance du patient.

Pour les antibiotiques, les modalités d'administration vont directement conditionner le STP :

- La concentration minimale ou concentration résiduelle : le prélèvement est à effectuer juste avant la prochaine administration du médicament.
- La concentration maximale : le prélèvement est à réaliser en général 30 min après la fin de la perfusion, il s'agit d'une mesure de la concentration en antibiotique au pic plasmatique.

Dans le cadre d'un médicament administré en discontinu à intervalle régulier et posologie constante, le dosage sérique doit être réalisé au plateau soit lorsque l'on a atteint la phase stationnaire (dit état d'équilibre pharmacocinétique). A l'équilibre, les administrations du médicament vont compenser les éliminations par l'organisme de ce dernier. Cet état est généralement atteint après 5 demi – vies(58).

Antibiotique temps - dépendant		Antibiotique concentration – dépendant
Administration continue	Administration discontinue	Dosage sérique de la concentration maximale ; la concentration obtenue est corrélée à l'efficacité.
Dosage sérique à l'état d'équilibre soit 5 demi-vies après l'instauration du traitement antibiotique.	Dosage sérique de la concentration résiduelle soit juste avant la prochaine administration du médicament	Dosage sérique de la concentration résiduelle soit juste avant la prochaine administration. Pour certains antibiotiques tels que les aminosides, ce dosage est corrélé à la toxicité et ne devra pas dépasser une valeur seuil.

Tableau 1 : Suivi thérapeutique pharmacologique des antibiotiques

3.2.5. Antibiotiques et interactions médicamenteuses

La prise concomitante de plusieurs médicaments expose à un risque d'interaction médicamenteuse, et l'instauration d'un traitement par antibiotique n'échappe pas à cette règle.

Deux grands mécanismes peuvent être à l'origine d'interactions médicamenteuses(59–61) :

- Les interactions pharmacocinétiques se produisent lorsqu'un médicament modifie les propriétés pharmacocinétiques d'un autre médicament. Cela peut se produire lors des 4 étapes clés conditionnant le devenir d'un médicament dans l'organisme : l'absorption intestinale, la diffusion, le métabolisme hépatique, et enfin l'excrétion biliaire et / ou rénale. Le métabolisme hépatique est l'étape la plus souvent impactée lors d'une interaction avec notamment un phénomène d'inhibition ou d'induction des cytochromes P450 ; ces derniers étant prédominants lors du métabolisme hépatique des médicaments.
- Les interactions pharmacodynamiques ; lors d'une interaction médicamenteuse les effets thérapeutiques ou indésirables peuvent se potentialiser, être synergique. A l'opposé une interaction peut aussi conduire à un antagonisme, une inhibition et donc une réduction de l'effet d'un médicament.

3.3. Préparation et administration des antibiotiques injectables

Un médicament par voie injectable peut être soit directement sous forme de solution prête à l'emploi, soit sous forme de poudre ce qui nécessite la reconstitution et la dilution du médicament. Ainsi, les étapes de préparation et d'administration sont primordiales ; elles conditionnent directement l'efficacité du médicament tout en limitant les incidents de perfusion et autres effets néfastes potentiels. Mais il s'agit également d'éléments déterminants dans l'optimisation des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques d'une molécule.

Il y a donc différents paramètres à prendre en compte pour une utilisation appropriée des médicaments injectables(62) :

- La stabilité d'une solution médicamenteuse est la capacité à conserver au minimum 90% de la quantité initiale en principe actif tout en conservant les propriétés chimiques, physiques, microbiologiques. Les facteurs physiques (chaleur, lumière), chimiques d'origine externe (hydrolyse par l'eau, oxydation par l'oxygène) et chimiques d'origine interne (incompatibilités et interactions contenant / contenu, solvant / médicament,

diluant / médicament ou des médicaments entre eux) sont autant de sources pouvant impacter et modifier la stabilité d'une solution.

- La concentration (soit la quantité de médicament dans une solution) et la solubilité (soit la quantité maximale de médicament capable de se dissoudre dans un volume de solvant) sont également à prendre en compte. Si la concentration finale de la solution est proche de la solubilité, celle – ci sera davantage plus instable avec un risque plus élevé de former un précipité. Cependant une dilution trop importante peut aussi impacter la stabilité d'une solution.
- Les incompatibilités : il s'agit de la modification d'un état physique par un phénomène physico-chimique lors de la mise en contact de différents produits incompatibles sur la même voie d'abord ou dans un même contenant. Les conséquences d'une incompatibilité peuvent être visibles (formation d'un précipité, de gaz, changement de couleur) ou invisibles (modification du pH de la solution, baisse de la concentration en médicament, formation de composés toxiques).
- L'osmolarité ; elle devra être de préférence proche de l'osmolarité sanguine. Une osmolarité trop élevée est à risque de toxicité veineuse, de phénomène d'extravasation.
- La contamination microbiologique notamment lorsque la solution n'est pas utilisée immédiatement après l'étape de préparation.
- Les modalités d'administration et le dispositif de perfusion utilisé. Par exemple, lors de l'administration d'un médicament à l'aide d'un diffuseur portable, la viscosité du produit ainsi qu'une stabilité de la solution à une température supérieure à 25°C sont des paramètres à prendre en compte pour une administration adaptée.





Dispositif	Principe de régulation du débit	Avantages	Inconvénients	Marges d'erreur	
Perfuseur par gravité	Gravité à partir d'un liquide placé en hauteur Débit réglé par compression de la tubulure par clamp à roulette ou régulateur rotatif	Simple d'emploi Bon marché	Pas de réglage précis Instabilité du débit	20 à 40 %	
Pousse seringue	Pression constante sur le piston de la seringue à une vitesse dépendant du débit programmé	Précision importante du débit Intérêt pour les dosages de précision, les débits faibles, les molécules nécessitant un débit très précis Alarmes de pression	Volume de dilution limité à 50 ml	3 %	
Pompe volumétrique	Débit assuré par une pompe placée entre le réservoir et l'extrémité de la tubulure	Alarmes Maintien de la veine ouverte Mode séquentiel avec bolus possible Perfusion de grands volumes possible	Attention à la stabilité du produit en cas d'utilisation du mode séquentiel car la solution n'est préparée qu'une seule fois/24h	5 %	
Diffuseur portable	Dispositif non programmable Débit continu par l'intermédiaire d'un réservoir ballon contenant la solution à administrer et constitué <ul style="list-style-type: none"> - d'une membrane élastomérique qui fournit l'énergie et - d'un régulateur de débit préréglé Le choix du diffuseur dépend du débit prescrit et de la durée d'administration	Pression positive en fin de perfusion (prévention du risque de thrombose du cathéter) Grands volumes possibles Permet perfusions prolongées/continues ET perfusions courtes (30 à 60 mn)	La précision du débit dépend de la viscosité de la solution et de la température	15 %	

Figure 21 : Avantages et inconvénients des différents dispositifs de perfusion selon l'étude du P. Longuet et al (62).

Ces notions sont également importantes dans le cadre d'une hospitalisation à domicile (HAD). En effet, l'HAD permet un retour plus précoce à domicile, une réduction des coûts de santé. Cependant le nombre de passage de l'infirmière au quotidien étant limité, il est primordial de se questionner sur la stabilité des médicaments injectables en fonction du dispositif médical utilisé pour l'administration mais aussi des incompatibilités en raison d'une voie d'abord bien souvent unique.

3.4. L'adhésion du patient

Le premier pilier dans la lutte contre la résistance aux antibiotiques est la prévention des infections. Cela implique donc l'hygiène des mains, les précautions d'hygiène afin de limiter la transmission croisée d'agents pathogènes.

La vaccination est également une stratégie de lutte contre l'antibiorésistance ; dans la population générale, celle – ci permet de réduire l'incidence de certaines infections bactériennes, d'éviter le portage et la dissémination de bactéries résistantes et enfin de diminuer l'utilisation inadaptée des antibiotiques dans des indications qui n'en nécessite pas (comme lors d'une infection virale).

Ces deux prérequis indispensables à la lutte contre la résistance aux antibiotiques, doivent être compris et entendu par le corps médical mais aussi par l'ensemble de la population générale. Cela implique donc l'utilisation de messages clés afin de vulgariser l'information médicale comme lors des campagnes de l'assurance maladie afin de sensibiliser le grand public : « les antibiotiques, c'est pas automatique » ou « les antibiotiques utilisés à tort, ils deviendront moins forts ».

Face à la tendance actuelle à réduire d'une part la durée de traitement par antibiotique mais aussi d'en limiter leur utilisation, l'adhésion du patient est donc un élément essentiel au bon usage des antibiotiques.

Cela implique d'éduquer le patient afin que celui – ci puisse devenir un acteur de sa propre santé. Bien que cela ne puisse pas s'appliquer à l'ensemble des situations cliniques notamment lors d'urgences vitales (choc septique, méningite, etc.) en raison d'une relation entre la précocité de l'antibiothérapie et le pronostic du patient. Certaines situations cliniques sont cependant propices à une décision partagée entre un prescripteur et son patient.

Pour exemple, le retour à domicile d'un patient avec une antibiothérapie au long court (infection ostéo-articulaire, endocardite, ...) nécessite d'échanger et d'informer le patient au sujet des modalités d'administration (intra-veineux, per os), des effets indésirables potentiels et du suivi biologique / clinique associé.

Il est également important de préciser les raisons motivant l'absence de recours à un antibiotique (non-traitement des colonisations, des infections virales) ou encore les justifications de réduction de durée de traitement antibiotique.

La finalité est donc de sensibiliser les patients sur les problématiques de bon usage des antibiotiques. Un patient correctement informé et acteur de sa propre santé est plus enclin à avoir une bonne observance médicamenteuse, limiter l'automédication, mais aussi à se vacciner.

De façon plus globale, la lutte contre l'antibiorésistance ne doit pas uniquement se focaliser sur les professionnels de santé médicaux et para – médicaux mais aussi prendre en compte les usagers du système de soins.

PARTIE III : RECENSEMENT ET HARMONISATION DES PROTOCOLES D'ANTIBIOTHERAPIE ADULTE DU CHRU DE TOURS

1. Contexte

Au CHRU de Tours, la CAI, en collaboration avec le Comité du médicament (COMED), est chargée de l'élaboration de fiches de bon usage des anti – infectieux. Ces documents sont disponibles sur l'intranet de l'hôpital.

Dans une perspective d'aide à la décision et à la prescription médicale, notre établissement est doté du logiciel ANTIBIOGARDE®, accessible par lien contextuel dans les dossiers patients informatisés. Cet outil participe à la promotion du bon usage des antibiotiques et s'adapte à l'épidémiologie microbienne locale par la possibilité d'adjoindre sur la plateforme des procédures internes à l'établissement. Il offre ainsi aux prescripteurs une aide, en ligne, à la prescription des antibiothérapies de première intention.

Historiquement, chaque service dispose d'un protocole interne d'antibiothérapie, ainsi les pratiques en matière d'antibiothérapie ne sont pas uniformes au sein de l'établissement.

Ce travail a donc pour objectif d'harmoniser les pratiques au regard des dernières recommandations lors de l'initiation d'une antibiothérapie probabiliste chez les adultes au CHRU de Tours mais également de participer à la sauvegarde de l'efficacité des antibiotiques par la promotion de leur bon usage.

2. Matériels et Méthodes

2.1. Bilan de l'existant

Un recensement des protocoles d'antibiothérapie adulte au CHRU de Tours a été réalisé à l'aide d'un questionnaire envoyé par courriel le 13 janvier 2022 aux correspondants locaux et membres de la CAI. Ce questionnaire a été validé par la CAI. Des relances ont également été effectuées par courriel dans les mois suivants. Après réception et analyse des questionnaires, une priorisation des services pour la révision des protocoles a été effectuée en fonction de

l'écologie bactérienne locale mais aussi du type de pathologie infectieuse retrouvé et de la consommation en antibiotiques des services.

PROTOCOLES D'ANTIBIOTHERAPIE ADULTE AU CHRU DE TOURS

Afin de promouvoir le **bon usage des antibiotiques** :
réalisation d'un recensement des protocoles d'antibiothérapie adulte au CHRU de Tours,
avec pour finalité une harmonisation des protocoles d'antibiothérapie
au regard des dernières recommandations.

Ce travail fait l'objet d'une thèse d'une interne en pharmacie hospitalière sous la co-direction
du Dr CARVALHO SCHNEIDER et du Dr PROVOT

Service : _____ ; Code UF : _____ ; Date : _____

Nom du répondeur : _____ ; Fonction : _____

1. Existe-t-il des protocoles d'antibiothérapie adulte au sein du service ?

- ☐ Oui
- ☐ Non
- ☐ Je ne sais pas

2. Ces protocoles s'appuient-ils sur des recommandations ?

- ☐ Oui
- ☐ Non
- ☐ Je ne sais pas

3. Si oui, lesquelles ?

4. A quand remonte la dernière mise à jour des protocoles ?

5. Existe-t-il au sein du service une formation relative aux protocoles d'antibiothérapie pour les internes ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

6. Sous quel format ces protocoles sont-ils disponibles ?

- ☐ Papier
- ☐ Informatique

7. Où se trouvent les protocoles dans le service ?

Remarques :

Merci de nous faire parvenir les réponses à ce questionnaire (ainsi que si disponible, les protocoles d'antibiothérapie utilisés au sein du service) à l'adresse mail suivante :

Figure 22 : Questionnaire relatif à l'antibiothérapie envoyé aux différents correspondants locaux et membres de la CAI du CHRU de Tours.

2.2. Revue de la littérature

Les protocoles recensés au sein des services ont été comparés aux recommandations de la HAS, des sociétés savantes de spécialité médicale (comme par exemple la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française SPILF, la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation SFAR, la Société de Pneumologie de Langue Française SPLF, la Société Française de Chirurgie Digestive SFCD, etc.). Une analyse de la littérature a été réalisée à l'aide notamment de l'interface PubMed.

2.3. Réunions d'échange pluridisciplinaire

Après actualisation et mise en forme des protocoles au regard des dernières recommandations, les référents de spécialité ont ensuite été contactés individuellement pour convenir d'un temps d'échange. Le référent de la spécialité (médecin ou chirurgien), un pharmacien, un infectiologue et un interne en pharmacie participaient aux réunions. A cette occasion, les protocoles d'antibiothérapie adulte ont pu être évoqués ainsi que les besoins des services autour de cette thématique.

2.4. Présentation en commission des Anti-infectieux

Après validation par un infectiologue, un pharmacien hospitalier et par un référent de spécialité, les protocoles sont soumis à avis et validation lors de la CAI. Une fois validé en CAI, le guide d'antibiothérapie adulte finalisé sera présenté pour validation en COMED.

3. Résultats

3.1. Bilan de l'existant

3.1.1. Analyse globale

Au total, 16 questionnaires complétés nous ont été retournés sur 27 services destinataires ; couvrant ainsi 9 pôles d'activités différents :

- Pôle cancérologie – urologie : CORAD, hématologie et thérapie cellulaire, urologie.

- Pôle cœur – thorax – vaisseaux : cardiologie.
- Pôle médecine : hémodialyse, médecine interne maladies infectieuses et tropicales, pneumologie.
- Pôle néphrologie – réanimation – urgences : anesthésiologie, médecine intensive réanimation.
- Pôle pathologies digestives, hépatiques et endocriniennes : chirurgie digestive, hépato-gastroentérologie.
- Pôle reconstruction - Peau et morphologie - Appareil Locomoteur : dermatologie.
- Pôle femme – parentalité : gynécologie.
- Pôle tête et cou : neurologie.
- Pôle vieillissement : ermitage (Soins de suite et de réadaptation SSR, EHPAD), médecine aiguë gériatrique.

Nous constatons que dans 68,7%, les services répondeurs sont dotés de protocoles, ces protocoles sont établis et rédigés à l'aide des recommandations des sociétés savantes ou de la HAS.

Les protocoles d'antibiothérapie adulte sont dans 45,5 % des cas en format mixte (papier et informatique), dans 45,5% des cas disponible uniquement informatiquement (intranet, dossier patient informatisé, serveur commun) et enfin dans 9,0% des cas en format papier.

Pour les services n'ayant pas de protocole d'antibiothérapie, nombreux d'entre eux ont recours à ANTIBIOGARDE®, aux fiches de bon usage de la CAI et du COMED. Lors d'infection sévère ou de contexte complexe, certains ont mentionné faire appel au référent en antibiothérapie.

La formation des internes à l'antibiothérapie et aux protocoles d'antibiothérapie est réalisée dans 37,5% des cas et est le plus souvent retrouvée au sein des services dotés de protocoles.

3.1.2. Analyse par pôle clinique

Pôle	Taux de services disposant de protocole d'antibiothérapie adulte	Période de révision des protocoles			Taux de service pratiquant une formation des internes aux protocoles et à l'antibiothérapie
		Entre 2018 et 2022	Avant 2018	Date inconnue	
Cancérologie – urologie	66,6%	100%	-	-	66,6%
Cœur – thorax – vaisseaux	100%	-		100%	0,0%
Médecine	100%	33,4%	66,6%	-	66,6%
Néphrologie – réanimation – urgences	100%	100%	-	-	50%
Pathologies digestives, hépatiques et endocriniennes	100%	100%	-	-	50%
Reconstruction - Peau et morphologie - Appareil Locomoteur	0%	-	-	-	0%
Femme - parentalité	100%	100%	-	-	0%
Tête et cou	0%	-	-	-	0%
Vieillesse	0%	-	-	-	0%
Total	68,7%	72,7%	18,2%	9,1%	37,5%

Tableau 2 : Tableau de synthèse des différentes réponses des pôles du CHRU de Tours au questionnaire relatif aux protocoles et à la formation des internes sur l'antibiothérapie adulte.

3.1.3. Protocoles de service

En parallèle, les protocoles d'antibiothérapie adulte de 7 services différents nous ont été envoyés :

- Chirurgie digestive : le protocole du service comprenait la prise en charge d'une appendicite aiguë, cholécystite aiguë, angiocholite, diverticulite sigmoïdienne, traitement de l'infection à *Helicobacter pylori*, péritonite, vaccination du patient spénectomisé, infections génitales hautes et IST, et les durées de traitement pour les bactériémies, endocardites infectieuses, infections de stimulateurs implantables.
- Chirurgie orthopédique : antibioprophylaxie, morsures, antibiothérapie préemptive des plaies, panaris, phlegmon, hygroma infecté, infection ostéo – articulaire, infection de fiches de fixateur externe, antibiothérapie parentérale ambulatoire, colonisation urinaire et infections urinaires, prévention du tétanos et anti – rabique.
- Hématologie et thérapie cellulaire : prise en charge des neutropénies fébriles.
- Médecine interne maladies infectieuses et tropicales : infections urinaires, méningite, spondylodiscite, endocardite.
- Médecine intensive réanimation : pneumonie aiguë communautaire de l'adulte non immunodéprimé, exacerbation de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), pleurésie purulente, abcès pulmonaire, infections urinaires hautes communautaires, méningites purulentes communautaires, pathologies cérébrales (abcès cérébral, méningite lymphocytaire, méningite et épidurite à *S. aureus.*), infections cutanées (dermohypodermes bactériennes, fasciites), endocardite, infections digestives (péritonite, angiocholite, etc.), colite à *Clostridioides difficile*, choc septique du patient en aplasie, sepsis post – opératoire, infections nosocomiales.
- Oncologie médicale : prise en charge du patient en aplasie.
- Pneumologie : pneumonies de l'immunocompétent (pneumonie aiguë communautaire, pneumonie d'inhalation), exacerbation de BPCO, abcès pulmonaire, pleurésie para – pneumonique compliquée, tuberculose, légionellose.

3.2. Mise à jour des protocoles des services

Ce travail a abouti à l'élaboration de 19 protocoles présentés sous forme d'arbre décisionnel afin d'en simplifier la compréhension. Parmi ces 19 protocoles :

- 3 protocoles ont été élaborés à partir d'une fiche de bon usage de la CAI ainsi que des dernières recommandations des sociétés savantes.
- 14 protocoles ont été réactualisés à l'aide des protocoles du service et des dernières recommandations.
- 2 protocoles étaient inexistants avant ce travail et ont été élaborés à cette occasion.

Service	Réponse au questionnaire	Existence de protocole dans le service	Protocoles ayant été révisés	Validation
Oncologie	Oui	Existence d'une fiche de bon usage de la CAI	- Verrou antibiotique	Validé en CAI et en COMED
Chirurgie digestive	Oui	Oui	<ul style="list-style-type: none"> - Diverticulite sigmoïdienne - Appendicite - Traitement de l'infection à <i>Helicobacter pylori</i> chez l'adulte - Infection Intra – abdominale : Infection digestive (sigmoïdite, péritonite), infection des voies biliaires (cholécystite, angiocholite) - Vaccination du patient splénectomisé 	Validé à la CAI En attente de validation par le COMED

Chirurgie orthopédique	Non	Oui	<ul style="list-style-type: none"> - Infection discovertébrale sur matériel, post opératoire - Spondylodiscite sur rachis natif - Infections de la peau et des tissus mous : morsures, plaies - Infections de la peau et des tissus mous : furoncle, impétigo, abcès, dermohypodermite bactérienne non nécrosante, fasciite nécrosante, dermohypodermite bactérienne nécrosante 	En attente de validation par la CAI et le COMED
Pneumologie	Oui	Oui	<ul style="list-style-type: none"> - Pneumonie de l'immunocompétent : pneumonie aiguë communautaire sans signe de gravité et pneumonie d'inhalation - Légionellose - Exacerbation de bronchopneumopathie chronique obstructive - Abcès du poumon - Pleurésie parapneumonique de l'adulte 	En attente de validation par la CAI et le COMED
Urologie	Oui	Oui	<ul style="list-style-type: none"> - Cystite communautaire - Pyélonéphrite aiguë communautaire - Infection urinaire masculine communautaire - Infection urinaire gravidique communautaire 	En attente de validation par la CAI et le COMED

Tableau 3 : *Protocoles d'antibiothérapie adulte actualisés en fonction des services.*

3.3. Aide à la prescription des anti – infectieux

En parallèle de l'actualisation des protocoles, un document d'aide à la prescription a été réalisé pour les antibiotiques administrés par voie orale comme injectable. Il a été réalisé à l'aide du

résumé des caractéristiques du produit, d'outils tel que GPR, mais aussi des recommandations des sociétés savantes. Il se présente sous forme de tableau et reprend les informations suivantes :

- Voie d'administration pour les médicaments injectables (voie intra – musculaire, voie intraveineuse lente, perfusion continue, etc.),
- Posologie standard,
- Posologie maximale,
- Adaptation éventuelle à la fonction rénale, hépatique,
- Suivi Thérapeutique Pharmacologique si nécessaire,
- Remarques éventuelles relatives aux effets indésirables, suivi biologique associé, incompatibilités.





DCI ET SPECIALITE	VOIE D'ADMINISTRATION	POSOLOGIE STANDARD	POSOLOGIE MAXIMALE	REMARQUES				
Amikacine AMIKLIN®  	Perfusion IV de 30 minutes Voie IM à titre exceptionnel	15 mg/kg/j	30 mg/kg/j <i>Posologie recommandée en début de traitement dans des infections graves et / ou si risque d'infection à une souche bactérienne de sensibilité diminuée à l'amikacine</i>	<ul style="list-style-type: none">• Dose unique journalière → Lors d'une insuffisance rénale : adaptation du délai entre deux administrations• Médicament à index thérapeutique étroit• <u>EI</u> : Ototoxicité, néphrotoxicité• <u>STP</u>¹ : concentration résiduelle (toxicité) juste avant l'injection suivante - dosage au pic plasmatique (efficacité) 30 minutes après la fin de la 1^{ère} perfusion <i>Pour plus de renseignements : Fiche de bon usage COMED N°20 185</i>				
Amoxicilline CLAMOXYL®  	IV lente ou perfusion IV IM (<i>max 1 g par administration</i>)	1g x 3 / j	12 g / j Jusqu'à 200 mg / kg / j en respectant 16 g / j max dans certaines indications tel que les méningites	<ul style="list-style-type: none">• <u>EI</u> : cristallurie, encéphalopathie lors de forte posologie• <u>STP</u> : intérêt lors de forte posologie <table><tr><th>Administration continue</th><th>Administration discontinue</th></tr><tr><td>Concentration au plateau soit après 5 à 7 demi – vies d'élimination</td><td>Concentration résiduelle soit juste avant la prochaine injection</td></tr></table>	Administration continue	Administration discontinue	Concentration au plateau soit après 5 à 7 demi – vies d'élimination	Concentration résiduelle soit juste avant la prochaine injection
Administration continue	Administration discontinue							
Concentration au plateau soit après 5 à 7 demi – vies d'élimination	Concentration résiduelle soit juste avant la prochaine injection							

Figure 23 : Extrait du document d'aide à la prescription des antibiotiques du CHRU de Tours (document en attente de validation par la CAI et le COMED).

Des bilans d'étapes sur l'avancée du projet ont été réalisés en CAI. Le format définitif du guide (papier, électronique via l'intranet ou les deux) n'est pas encore clairement défini. Cependant la version finale sera soumise à l'approbation de la CAI ainsi que du COMED.

3.4. Bénéfice d'un guide d'antibiothérapie adulte

L'élaboration d'un guide d'antibiothérapie adulte a pour vocation d'aider l'ensemble des professionnels de santé (médecin, pharmacien, infirmier) dans leurs pratiques. Parmi les protocoles que nous avons reçus, plusieurs d'entre eux portaient sur les mêmes pathologies infectieuses (comme les infections urinaires, les pneumonies aiguës communautaires). Ainsi, la révision d'un protocole d'antibiothérapie présente un double intérêt : réviser les protocoles à l'échelle d'un service mais aussi harmoniser les pratiques dans un établissement par l'élaboration de protocoles selon les dernières recommandations et validés par plusieurs professionnels de santé dont le référent de spécialité. Ce livret a également pour finalité d'aider à la formation des nouveaux arrivants et notamment des internes par le biais d'une information claire et synthétique.

La création d'un guide s'intègre dans les stratégies et programmes de bon usage des anti – infectieux. Ces derniers sont associés à une réduction de la consommation globale en antibiotiques chez les patients hospitalisés et donc à une pression de sélection moindre. Les infections et colonisations à des agents pathogènes dotés de résistance (SARM, BLSE, *Pseudomonas aeruginosa* résistant à l'imipénème, ...) ou à *Clostridioides difficile* en sont également diminuées(40,42).

Par ailleurs, un traitement par antibiotique au décours d'une hospitalisation est associé à un risque accru de sepsis et de choc septique dans les 90 jours après l'hospitalisation. Cela est d'autant plus important lorsque la durée d'exposition à un antibiotique augmente, ou lorsque l'on est exposé à plusieurs classes d'antibiotiques au cours d'une hospitalisation. Certaines classes d'antibiotiques sont également plus à risque tels que les céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} génération, les fluoroquinolones, les combinaisons de bêta-lactamine associée à un inhibiteur de bêta-lactamase, la vancomycine par voie orale et les carbapénèmes. Ce phénomène peut notamment s'expliquer par une perte de la résistance à la colonisation, une dérégulation de la réponse immunitaire et une perte de la fonction barrière de la muqueuse intestinale induite par les antibiotiques(63).

Le CH de Tourcoing a réalisé une enquête de prévalence, afin d'évaluer la pertinence de leur guide d'antibiothérapie adulte. Au travers de cette étude, 60,5% des prescriptions étaient considérées comme conformes au guide d'antibiothérapie. La conformité d'une antibiothérapie se traduisait alors par une antibiothérapie justifiée, le recours à une 1^{ère} ligne de traitement antibiotique, ou à une 2^{ème} ligne de traitement avec une justification dans le dossier médical

(comme une allergie à la 1^{ère} ligne de traitement). Les écarts par rapport aux préconisations du guide portaient principalement sur le choix de la molécule, l'absence d'indication à une antibiothérapie, une association non justifiée d'antibiotiques ; ces erreurs étaient surtout retrouvées dans les infections pulmonaires et urinaires et avant tout pour la classe des fluoroquinolones(64). Ces résultats sont donc encourageants et témoignent de l'impact positif d'un guide d'antibiothérapie au sein d'un établissement.

Ce travail s'inscrit également dans une démarche d'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins. En effet, le Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Effcience des soins (CAQES) intègre la notion de bon usage des antibiotiques ; il s'agit ici du suivi des antibiothérapies d'une durée supérieure à 7 jours.

Il répond également aux attentes ministérielles relatives au bon usage des antibiotiques. La stratégie nationale 2022-2025 de prévention des infections et de l'antibiorésistance comprend un volet sur les indicateurs permettant d'évaluer l'efficience des actions mises en place ; la réduction de la consommation d'antibiotiques en établissements de santé en DDJ / 1 000 JH figure parmi ces indicateurs(65).

Ce guide a donc pour vocation de promouvoir un usage juste et raisonné des antibiotiques afin d'en limiter l'impact négatif tant à l'échelle individuelle que collective. La conduite et réussite de ce projet démontre l'intérêt de l'implication du pharmacien hospitalier en tant qu'acteur du bon usage des médicaments, en complémentarité des équipes médicales.

3.5. Limite d'un guide d'antibiothérapie adulte

Un guide d'antibiothérapie peut cependant présenter des limites. En effet, cet outil ne prend pas en considération les déterminants sociaux et comportementaux des professionnels de santé.

L'étude de E. Charani et al. a mis en évidence trois règles de comportements impactant directement la prescription des antibiotiques (66):

- L'autonomie décisionnelle : certains médecins plus expérimentés se fient à leur propre jugement même si celui – ci est en opposition avec un avis spécialisé. De plus, la règle est de ne pas interférer dans les décisions et les prescriptions d'un collègue.
- Le respect de la hiérarchie : les prescriptions sont bien souvent réalisées par un interne mais découlent d'un sénior.

- Les limites des recommandations : la décision médicale émane des connaissances et de l'expérience propre d'un médecin, avec l'idée que les recommandations ne sont pas applicables à son patient.

Les enjeux relationnels sont donc à prendre en compte pour une efficacité des actions de bon usage des antibiotiques ; en effet, les médecins vont bien souvent adhérer à une politique lorsqu'il y a adhésion de leurs pairs d'une même spécialité. Les formations visant à promouvoir l'utilisation appropriée des antibiotiques ne doivent pas se focaliser uniquement sur les internes mais aussi sur les médecins chevronnés et expérimentés qui sont décisionnaires au sein d'un service(66).

Le manque de formation des professionnels de santé dans le domaine des pathologies infectieuses, sur les antibiotiques, leurs caractéristiques pharmacocinétiques, leurs effets indésirables est décrit comme un des facteurs responsable d'erreurs de prescriptions(67). L'élaboration au local de recommandations avec des stratégies thérapeutiques doit être associée à des actions de formation des professionnels de santé afin d'améliorer la qualité des prescriptions.

En parallèle, pour y remédier, l'élaboration d'un socle de compétences commun aux professions de santé relatif à la prévention des infections et au bon usage des antibiotiques a été confié à la Société Française d'Hygiène Hospitalière (SF2H) et au Conseil national professionnel de maladies infectieuses et tropicales (CNP-MIT). Ce référentiel sera intégré au cursus universitaire des cinq professions de santé (médecins, pharmaciens, chirurgiens-dentistes, sages-femmes et infirmiers)(68).

Ensuite, il s'agit de propositions de traitements adaptés aux infections bactériennes les plus courantes et non pas aux infections complexes. Aussi, les propositions de traitements mentionnées dans le guide ne prennent pas en compte l'état clinique du patient, son âge, les traitements associés, ou ses éventuelles comorbidités. L'avis d'un référent en infectiologie lors de situations cliniques complexes, de terrains à risque est donc indispensable.

De plus, l'élaboration d'un guide nécessite du temps, des moyens humains pour la conception de cet outil, pour former les équipes à son utilisation et également au long cours afin de réactualiser les protocoles lors d'un changement de recommandation. Il est donc important de s'assurer de la pertinence d'un tel outil et de sa mise en application par le biais d'évaluation des pratiques professionnelles (EPP). L'EPP est une activité permettant d'identifier les écarts par rapport à une pratique de référence (tel que les recommandations d'une société savante), afin

d'en établir des mesures correctives. (64). Ces mesures d'amélioration des pratiques doivent faire l'objet d'un suivi et d'une réévaluation pour s'assurer de leur mise en œuvre et de leur efficacité. L'EPP individuelle est également une obligation réglementaire au titre de la formation médicale continue(69).

Actuellement, la tendance est à la réduction des durées de traitements ; l'objectif n'étant pas de stériliser totalement un site infecté mais de diminuer l'inoculum bactérien à un niveau assez bas pour que ce dernier puisse être contrôlé par le système immunitaire. L'étude d'A. Dinh et al. dans les infections respiratoires témoigne de l'intérêt de recourir à des critères cliniques de stabilité afin d'adapter la durée du traitement antibiotique à un patient donné et à un contexte clinique précis(70). Néanmoins, le raccourcissement des durées de traitement et le recours à des critères de stabilité ont des limites notamment dans le traitement d'infections tels que les endocardites, les infections ostéoarticulaires ou encore la tuberculose. Cette évolution vers une médecine plus personnalisée dans les durées d'antibiothérapie (par le biais des critères de stabilité) ne peut se faire uniquement par l'intermédiaire d'un guide d'antibiothérapie ; cela nécessite un travail pluridisciplinaire avec l'implication notamment des infirmiers dans la réévaluation de l'état clinique du patient.

PARTIE IV : CONCLUSION

La résistance aux antibiotiques constitue depuis plusieurs années une préoccupation majeure avec la crainte d'une ère post – antibiotique où les infections bactériennes courantes ne pourront plus être correctement traitées. En 2019, l'antibiorésistance a été responsable de 1,27 million de décès dans le monde, et 5 500 décès par an en France sont imputables à des infections par des bactéries multirésistantes(68).

Depuis de nombreuses années, la corrélation entre consommation excessive en antibiotique et résistances bactériennes est clairement démontrée(13). Le mésusage des antibiotiques concourt directement à la sélection de mutants résistants mais est également associé à une prolongation des hospitalisations, et une augmentation des dépenses de santé.

A l'échelle nationale, différents plans gouvernementaux se sont succédé. La stratégie de lutte contre l'antibiorésistance repose alors sur deux grands axes indissociables : la prévention et le contrôle des infections, et enfin le bon usage des antibiotiques. Ces actions ont eu un impact positif par le biais d'une réduction de la consommation en antibiotiques. Malgré tout, à l'échelle européenne, la France figure toujours parmi les pays les moins économes en antibiotiques en se hissant à la 5^{ème} place des pays les plus consommateurs sur 27 pays(68). Les efforts sont donc à poursuivre en santé humaine, mais cela doit être couplé à une approche globale selon le concept One Health en prenant en considération les interactions entre la santé humaine, animale et environnementale.

Les actions visant à promouvoir le bon usage des antibiotiques sont donc bénéfiques à différents niveaux : prévention de la résistance aux antibiotiques, réduction des dépenses de santé, des effets indésirables et des conséquences néfastes potentielles des antibiotiques à la suite d'une perturbation du microbiote intestinal.

L'élaboration d'un guide d'antibiothérapie adulte au CHRU de Tours s'inscrit dans une volonté d'un usage plus raisonné des antibiotiques. Il est le fruit d'un travail collectif, regroupant des professionnels de santé de spécialités variées (infectiologue, pharmacien hospitalier, et référent de spécialité). Il témoigne également du rôle du pharmacien hospitalier, expert du médicament comme acteur majeur dans la lutte contre l'antibiorésistance.

BIBLIOGRAPHIE

1. Une découverte oubliée : la thèse de médecine du docteur Ernest Duchesne (1874-1912) [Internet]. [cité 15 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.biusante.parisdescartes.fr/sfhm/hsm/HSMx2002x036x001/HSMx2002x036x001x0011.pdf>
2. Une relecture de la découverte des antibiotiques [Internet]. [cité 10 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.biusante.parisdescartes.fr/sfhm/hsm/HSMx1982x017xspec2/HSMx1982x017xspec2x0224.pdf>
3. La lettre de l'Institut Pasteur : résistance aux antibiotiques [Internet]. [cité 25 nov 2021]. Disponible sur: https://www.pasteur.fr/sites/default/files/rubrique_nous_soutenir/lip/lip85-resistance_aux_antibiotiques-institut-pasteur.pdf
4. Ligon BL. Penicillin: its discovery and early development. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*. janv 2004;15(1):52-7.
5. Gaudillière JP. Entre biologistes, militaires et industriels : l'introduction de la pénicilline en France à la Libération. *La revue pour l'histoire du CNRS* [Internet]. 5 nov 2002 [cité 6 juin 2022];(7). Disponible sur: <https://journals.openedition.org/histoire-cnrs/536>
6. Résistance aux antibiotiques [Internet]. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques>
7. AMR Review Paper - Tackling a crisis for the health and wealth of nations_1.pdf [Internet]. [cité 19 juin 2022]. Disponible sur: https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf
8. Société française de pharmacologie et de thérapeutique C national de pharmacologie médicale. *Pharmacologie des anti-infectieux*. Elsevier Masson. 2018.
9. Mainardi JL. Mécanismes d'action et de résistance aux antibiotiques/ Session interactive autour de l'antibiogramme. 2015;112.
10. EUCAST - Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. *Recommandations avril 2021 V.10* [Internet]. [cité 25 juin 2022]. Disponible sur: https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2021/04/CASFM2021__V1.0.AVRIL_2021.pdf
11. Le microbiote intestinal | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 16 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001407919311756>
12. Gardner P, Smith DavidH, Beer H, Moellering RobertC. RECOVERY OF RESISTANCE (R) FACTORS FROM A DRUG-FREE COMMUNITY. *The Lancet*. oct 1969;294(7624):774-6.

13. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis.* 9 janv 2014;14:13.
14. Čižman M. The use and resistance to antibiotics in the community. *International Journal of Antimicrobial Agents.* avr 2003;21(4):297-307.
15. Bruinsma N. Influence of population density on antibiotic resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 1 févr 2003;51(2):385-90.
16. Pulcini C, Cua E, Lieutier F, Landraud L, Dellamonica P, Roger PM. Antibiotic misuse: a prospective clinical audit in a French university hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 4 avr 2007;26(4):277-80.
17. Fleming-Dutra KE, Hersh AL, Shapiro DJ, Bartoces M, Enns EA, File TM, et al. Prevalence of Inappropriate Antibiotic Prescriptions Among US Ambulatory Care Visits, 2010-2011. *JAMA.* 3 mai 2016;315(17):1864.
18. Erbay A, Çolpan A, Bodur H, Çevik MA, Samore MH, Ergönül Ö. Evaluation of antibiotic use in a hospital with an antibiotic restriction policy. *International Journal of Antimicrobial Agents.* avr 2003;21(4):308-12.
19. Capua I, Cattoli G. One Health (r)Evolution: Learning from the Past to Build a New Future. *Viruses.* 18 déc 2018;10(12):725.
20. SPF. Consommation d'antibiotiques en secteur de ville en France 2010 - 2020 [Internet]. [cité 9 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/consommation-d-antibiotiques-en-secteur-de-ville-en-france-2010-2020>
21. Ruppé E, Armand-Lefèvre L, Estellat C, Consigny PH, El Mniai A, Boussadia Y, et al. High Rate of Acquisition but Short Duration of Carriage of Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae After Travel to the Tropics. *Clin Infect Dis.* 15 août 2015;61(4):593-600.
22. Antimicrobial Resistance: The Use of Antimicrobials in the Livestock Sector [Internet]. 2014 oct [cité 9 mai 2022]. (OECD Food, Agriculture and Fisheries Papers; vol. 68). Report No.: 68. Disponible sur: https://www.oecd-ilibrary.org/agriculture-and-food/antimicrobial-resistance_5jxvl3dww3f0-en
23. Marie - Monique Robin avec la collaboration de SM. La fabrique des pandémies. La découverte. 2021.
24. Morris AL, Guégan JF, Andreou D, Marsollier L, Carolan K, Le Croller M, et al. Deforestation-driven food-web collapse linked to emerging tropical infectious disease, *Mycobacterium ulcerans*. *Sci Adv.* 7 déc 2016;2(12):e1600387.
25. Diab M, Hamze M, Bonnet R, Saras E, Madec JY, Haenni M. Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)- and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in water sources in Lebanon. *Veterinary Microbiology.* avr 2018;217:97-103.
26. Schlemmer B. Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques. :1.

27. JMA/DGS SD5A. Bilan du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques 2001- 2005. 2006.
28. Circulaire DHOS/E 2 - DGS/SD5A n° 2002-272 du 2 mai 2002 relative au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé et à la mise en place à titre expérimental de centres de conseil en antibiothérapie pour les médecins libéraux [Internet]. [cité 30 juin 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2002/02-21/a0212060.htm>
29. Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé. Recommandations professionnelles 2008 HAS [Internet]. [cité 30 juin 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/bon_usage_des_antibiotiques_recommandations.pdf
30. N° DGS/RI1/DGOS/PF2/DGCS/2015/212 du 19 juin 2015 relative à la mise en oeuvre de la lutte contre l'antibiorésistance sous la responsabilité des Agences régionales de santé - Légifrance [Internet]. [cité 30 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/circulaire/id/39807>
31. Feuille de route interministérielle, 1ère réunion du comité interministériel pour la santé novembre 2016 [Internet]. [cité 2 juill 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/feuille_de_route_antibioresistance_nov_2016.pdf
32. Arrêté du 1er mars 2022 portant création de la liste des spécialités pouvant être soumises à une délivrance à l'unité en application de l'article R. 5132-42-2 du code de la santé publique [Internet]. [cité 4 juill 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/download/file/p9LonM5Dlm7LKdOr2fdP29TTti3CWu_4E7Em7OkjkFM=/JOE_TEXTE
33. Stratégie nationale 2022 - 2025 de prévention des infections et de l'antibiorésistance [Internet]. [cité 18 sept 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/strategie_nationale_2022-2025_prevention_des_infections_et_de_l_antibioresistance.pdf
34. Mission SPARES SPF. Surveillance de l'antibiorésistance en établissements de santé. Résultats 2020. 2022.
35. Rapport SPARES - CHRU de Tours. 2022.
36. Article L5111-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 6 juill 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689867/
37. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle (patients adultes). 2018.
38. Manuel Certification des établissements de santé pour la qualité des soins [Internet]. [cité 4 sept 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/manuel_certification_es_qualite_soins.pdf

39. Hulscher MEJL, Prins JM. Antibiotic stewardship: does it work in hospital practice? A review of the evidence base. *Clinical Microbiology and Infection*. nov 2017;23(11):799-805.
40. Karanika S, Paudel S, Grigoras C, Kalbasi A, Mylonakis E. Systematic Review and Meta-analysis of Clinical and Economic Outcomes from the Implementation of Hospital-Based Antimicrobial Stewardship Programs. *Antimicrob Agents Chemother*. août 2016;60(8):4840-52.
41. Lindsay PJ, Rohailla S, Taggart LR, Lightfoot D, Havey T, Daneman N, et al. Antimicrobial Stewardship and Intensive Care Unit Mortality: A Systematic Review. *Clin Infect Dis*. 1 févr 2019;68(5):748-56.
42. Baur D, Gladstone BP, Burkert F, Carrara E, Foschi F, Döbele S, et al. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. sept 2017;17(9):990-1001.
43. Pérez-Rodríguez MT, Sousa A, López-Cortés LE, Martínez-Lamas L, Val N, Baroja A, et al. Moving beyond unsolicited consultation: additional impact of a structured intervention on mortality in *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1 avr 2019;74(4):1101-7.
44. Pharmacie à usage intérieur - PUI - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. [cité 15 août 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/pharmacie-a-usage-interieur-pui/article/pharmacie-a-usage-interieur-pui>
45. Légifrance - Publications officielles - Journal officiel - JORF n° 0292 du 16/12/2016 [Internet]. [cité 15 août 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=fW9y-qE1lmUaw1qzLPXCtfq7v1PmbmTNqlB12YyywM8=>
46. Arrêté du 31 mars 1999 relatif à la prescription, à la dispensation et à l'administration des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses dans les établissements de santé, les syndicats interhospitaliers et les établissements médico-sociaux disposant d'une pharmacie à usage intérieur mentionnés à l'article L. 595-1 du code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 15 août 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000393107/>
47. Instruction N° DGS/Mission antibiorésistance/DGOS/PF2/DGCS/SPA/2020/79 du 15 mai 2020 relative à la mise en œuvre de la prévention de l'antibiorésistance sous la responsabilité des agences régionales de santé [Internet]. [cité 16 juill 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/instruction_du_15_mai_2020_.pdf
48. Ministère des solidarités et de la santé. Guide réflexe Propositions à titre indicatif d'organisation régionale de la prévention de l'antibiorésistance, dans sa dimension de promotion du bon usage des antibiotiques [Internet]. 2020. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/guide_reflexe_organisation_regionale_antibioresistance_15_mai_2020.pdf

49. Liste des antibiotiques critiques - Actualisation 2015. 2016;14.
50. Comité des référentiels de la SPILF. Actualisation de la liste des antibiotiques critiques disponibles en France pour l'exercice libéral et en établissements de santé. 2022.
51. 2021 AWaRe classification [Internet]. [cité 31 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/2021-aware-classification>
52. Sharland M, Pulcini C, Harbarth S, Zeng M, Gandra S, Mathur S, et al. Classifying antibiotics in the WHO Essential Medicines List for optimal use—the AWaRe. *The Lancet Infectious Diseases*. 1 janv 2018;18(1):18-20.
53. HAS, SPILF, SRLF. Antibiothérapie des infections à entérobactéries et à *Pseudomonas aeruginosa* chez l'adulte : place des carbapénèmes et de leurs alternatives. 2019.
54. Kernéis S. Résistance bactérienne en pratique clinique : Epargne des carbapénèmes. 20ème journées nationales d'infectiologie; 2019.
55. Anti-infectious treatment duration: The SPILF and GPIP French guidelines and recommendations | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666991920000238>
56. Dinh A, Ropers J, Duran C, Davido B, Deconinck L, Matt M, et al. Discontinuing β -lactam treatment after 3 days for patients with community-acquired pneumonia in non-critical care wards (PTC): a double-blind, randomised, placebo-controlled, non-inferiority trial. *The Lancet*. 27 mars 2021;397(10280):1195-203.
57. Potel G, Caillon J, Jacqueline C, Navas D, Kergueris M, Batard E. Dosage des antibiotiques en réanimation : quand et comment demander et interpréter les tests ? *Réanimation*. juin 2006;15(3):187-92.
58. Couderc S, Picard N. Le suivi thérapeutique pharmacologique. *Actualités Pharmaceutiques*. nov 2017;56(570):47-50.
59. Les interactions médicamenteuses [Internet]. VIDAL. [cité 4 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/prendre-traitement/interactions-medicamenteuses.html>
60. Geniaux H, Picard N. Les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. *Actualités Pharmaceutiques*. mai 2019;58(586):52-4.
61. Interactions pharmacocinétiques [Internet]. [cité 4 sept 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/risque-des-medicaments/50-interactions-medicamenteuses/118-interactions-pharmacocinetiques>
62. Preparing and administering injectable antibiotics: How to avoid playing God | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 2 août 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X16000317>
63. Baggs J, Jernigan JA, Halpin AL, Epstein LH, Hatfield KM, McDonald LC. Risk of Subsequent Sepsis within 90 Days of a Previous Hospital Stay by Type of Antibiotic Exposure. *Clin Infect Dis*. 19 mars 2018;66(7):1004-12.

64. Alfandari S, Baudlot I, Caillaux M, Senneville E, Thirard L, Zawadzki E, et al. Évaluation du respect des choix de molécules recommandées par le guide d'antibiothérapie de l'adulte du centre hospitalier de Tourcoing. *Pathologie Biologie*. 1 déc 2007;55(10):486-9.
65. Stratégie nationale 2022 – 2025 de prévention des infections et de l'antibiorésistance – santé humaine [Internet]. [cité 9 sept 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/strategie_nationale_2022-2025_prevention_des_infections_et_de_l_antibioresistance.pdf
66. Charani E, Castro-Sanchez E, Sevdalis N, Kyratsis Y, Drumright L, Shah N, et al. Understanding the Determinants of Antimicrobial Prescribing Within Hospitals: The Role of « Prescribing Etiquette ». *Clinical Infectious Diseases*. 15 juill 2013;57(2):188-96.
67. Garo B. En quoi le clinicien contribue-t-il à l'amélioration de la qualité de l'antibiothérapie ? *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1 janv 2003;33:50-60.
68. Cahier Thématique 20 Antibiorésistance [Internet]. calameo.com. [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <https://www.calameo.com/read/00244939551332dd1e638>
69. Légifrance - Publications officielles - Journal officiel - JORF n° 0128 du 03/06/2006 [Internet]. [cité 28 août 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=p34vZoAtGbIJRBsVVcpzlb2kvypbGYCAoGuH3TEM5IM=>
70. Dinh A, Ropers J, Duran C, Davido B, Deconinck L, Matt M, et al. Discontinuing β -lactam treatment after 3 days for patients with community-acquired pneumonia in non-critical care wards (PTC): a double-blind, randomised, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 27 mars 2021;397(10280):1195-203.
71. Légifrance - Publications officielles - Journal officiel - JORF n° 0057 du 09/03/2022 [Internet]. [cité 4 juill 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=p9LonM5Dlm7LKdOr2fdP29TTti3CWu_4E7Em7OkjkFM=
72. Légifrance - Publications officielles - Journal officiel - JORF n° 0119 du 23/05/2019 [Internet]. [cité 23 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=5TNW8eSKiIMSXUmIwkm2ITvytpTEMRDHxfRZ7iYE1vA=>
73. Mainardi JL. Mécanismes d'action et de résistance aux antibiotiques/ Session interactive autour de l'antibiogramme. 2015;112.
74. Critères d'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 28 août 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_438005/fr/criteres-d-evaluation-des-pratiques-professionnelles-epp

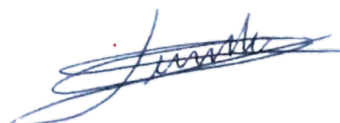
ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Soisic Lecomte

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21910358

N° Thèse : 73


Nom et Prénom : Lecomte Soisic

Sujet :

**Stratégies de bon usage des antibiotiques : élaboration d'un guide
d'antibiothérapie adulte au CHRU de Tours**

Tours, le : 10/10/2022

Les Directeurs de Thèse :

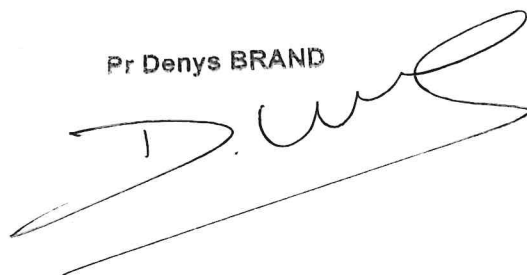

Stéphanie PROVOT
N° RPPS : 10000834910
CHRU TOURS - Hôpital Clocheville
Pharmacie
37044 TOURS CEDEX 9


Dr CARVALHO SCHNEIDER - Praticien Hospitalier
Hôpital Bretonneau
Médecine Interne et Maladies Infectieuses
37044 TOURS CEDEX 9
Tél. 02 47 47 37 14
N° RPPS : 10101114923

**Vu et Transmis :
Le Doyen**

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



NOM, PRÉNOM de l'étudiant : LECOMTE Soisic

N° 73

TITRE DE LA THÈSE

STRATEGIE DE BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES : ELABORATION D'UN GUIDE D'ANTIBIOTHERAPIE ADULTE AU CHRU DE TOURS

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

La découverte des antibiotiques a révolutionné la médecine du XX^{ème} siècle. Cependant, il n'a fallu que peu de temps pour voir apparaître les premières souches résistantes à ces molécules, la surconsommation et le mésusage des antibiotiques ayant largement contribué à ce phénomène par pression de sélection. L'antibiorésistance constitue un problème de santé publique majeur, le risque encouru étant d'évoluer vers une ère post - antibiotique avec des situations d'impasses thérapeutiques. La résistance aux antibiotiques pourrait ainsi devenir au XXI^{ème} siècle l'une des principales causes de mortalité dans le monde. Afin d'enrayer ce phénomène, différentes actions ont été mises en place comme des plans gouvernementaux visant à promouvoir un usage raisonné des antibiotiques ou une approche plus globale selon le concept One Health. Les effets ont été bénéfiques avec une réduction de l'utilisation des antibiotiques. Toutefois, des efforts sont encore nécessaires : à l'échelle européenne, la France est l'un des pays les plus consommateurs en antibiotiques en occupant la 5^{ème} place sur 27 pays.

En réponse aux attentes ministérielles, l'élaboration d'un guide d'antibiothérapie adulte au CHRU de Tours s'inscrit dans une démarche de bon usage, de lutte contre la résistance aux antibiotiques et d'homogénéisation des pratiques professionnelles. Un état des lieux des pratiques réalisé à l'aide d'un questionnaire, a permis de recenser les protocoles d'antibiothérapie adulte et les actions de formation à destination des internes. Les protocoles ont été mis à jour selon les dernières recommandations des sociétés savantes et de la Haute Autorité de Santé. Ils sont présentés sous forme d'arbres décisionnels validés au cours d'échanges multidisciplinaires. En parallèle, un tableau d'aide à la prescription a été conçu ; ce dernier reprend les modalités d'administrations, les posologies standards et maximales, ainsi que les points de vigilance en matière d'effets indésirables. Il mentionne les antibiotiques nécessitant des adaptations à la fonction rénale, hépatique ou un suivi thérapeutique pharmacologique.

À l'issue de ce travail, 19 protocoles d'antibiothérapie adulte sont disponibles dont 3 élaborés à partir de fiches de bon usage de la Commission des anti - infectieux, 14 à l'aide des protocoles issus des services et 2 ont été complètement créés à cette occasion. Le guide finalisé sera soumis à l'approbation de la Commission des anti - infectieux et du Comité du médicament du CHRU de Tours. La réussite de ce projet réside d'un travail collectif, en pluridisciplinarité avec la participation d'un infectiologue, d'un pharmacien hospitalier, des référents de spécialité et d'une interne en pharmacie. Il démontre également la place du pharmacien comme garant du bon usage des antibiotiques et acteur majeur dans la lutte contre l'antibiorésistance.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY : Antibiotiques, antibiorésistance, bon usage, pharmacien.

JURY

PRÉSIDENT : Monsieur Philippe LANOTTE - Professeur des Universités, Pharmacien, Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie de Tours

MEMBRES : Madame Stéphanie PROVOT - Pharmacien, Praticien Hospitalier, CHRU de Tours
 Madame Claudia CARVALHO - SCHNEIDER - Médecin, Praticien Hospitalier, CHRU de Tours
 Madame Laura FOUCAULT - FRUCHARD - Maître de Conférences Universitaire, Pharmacien, Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie de Tours
 Madame Dominique NAVAS - HOUSSAIS - Maître de Conférences Universitaire, Pharmacien, Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie de Nantes

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : le 10 octobre 2022 à la faculté de pharmacie de Tours