



# PLAN

LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	5
LISTE DES TABLEAUX.....	8
LISTE DES FIGURES.....	9
INTRODUCTION.....	11
MATÉRIEL ET MÉTHODE D'ÉTUDE.....	14
I. TYPE ET BUT DE L'ÉTUDE :.....	15
II. LIEU DE L'ÉTUDE :.....	15
III. PERIODE DE L'ÉTUDE :.....	16
IV. RECUEIL DES DONNEES :.....	16
V. POPULATION ETUDIE :.....	16
VI. EXPLOITATION DES DONNEES :.....	17
VII. CONSIDERATIONS ETHIQUES :.....	17
RÉSULTATS.....	18
I. DONNEES GENERALES :.....	19
II. DONNEES DEMOGRAPHIQUES :.....	20
1. Répartition selon l'âge :.....	20
2. Répartition selon le sexe :.....	21
III. DONNEES CONTEXTUELLES :.....	22
1. Les antécédents :.....	22
2. Les types de chirurgie :.....	23
3. Les motifs d'admission selon les services :.....	24
4. Evaluation en préopératoire :.....	25
5. Association à d'autres antibiotiques :.....	25
6. Evolution en post-opératoire :.....	25
7. Type de complications :.....	26
8. Durée d'hospitalisation :.....	26
9. Durée de l'antibiothérapie après la sortie de l'hôpital :.....	26
IV. DONNEES PARACLINIQUES :.....	27
1. BIOLOGIE :.....	27
2. RADIOLOGIE :.....	27
V. NOTRE ENQUETE EN IMAGES :.....	28
DISCUSSION.....	34
I. Introduction :.....	35
II. Bases de compréhensions :.....	36
A. L'antibiotique :.....	36

B. L'Antibiothérapie :.....	36
C. L'antibiothérapie curative :.....	37
D. Spectre d'action d'un antibiotique :.....	37
E. Sensibilité des anaérobies strictes aux antibiotiques :.....	47
1. Profil de sensibilité aux antibiotiques des anaérobies :.....	47
2. Eléments à prendre en compte dans le choix d'une antibiothérapie :.....	54
3. Antibiotiques efficaces sur le plus grand nombre d'anaérobies : .....	56
F. Pourquoi une association :.....	58
1. Élargir le spectre :.....	58
2. Obtenir une synergie :.....	59
3. Prévention de l'émergence de mutants résistants :.....	61
G. Recommandations des sociétés savantes appliquée à notre étude :.....	62
1. Choc septique :.....	62
2. Infections urinaires : .....	63
3. Les infections cutanées et des tissus mous : .....	64
4. Infections intra-abdominales : .....	66
H. Modalités du traitement de l'appendicite aigue non compliquée de l'adulte par antibiothérapie seule comme alternative à l'appendicectomie :.....	68
III. Les déterminants des comportements des prescripteurs des antibiotiques : .....	71
A. Introduction :.....	71
B. Mise en place du problème.....	72
1. La prescription d'antibiotiques concerne tous les médecins au contact des malade	72
2. On prescrit trop d'antibiotiques et on les prescrit mal.....	73
3. Les conséquences graves des prescriptions abusives sont devenues préoccupantes	74
4. Les bases non pharmacologiques de la prescription des antibiotiques prennent le pas sur la science.....	75
5. Facteurs non pharmacologiques, principalement responsables des prescriptions inappropriées des antibiotiques .....	76
C. Connaissance du malade.....	78
D. Qualité du diagnostic.....	79
E. Suivre et contrôler l'évolution.....	85
F. Connaissance, et savoir-faire et comportement du prescripteur .....	86
IV. Que se passe-t-il dans d'autres CHU du Maroc ? avis d'experts :.....	87
V. Recommandations :.....	94
A. Comment changer les comportements !.....	95
1. Par les recommandations .....	95
2. Interventions directes.....	99
3. Transmission et actualisation du savoir.....	100

---

B. Bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé : comment avancer ? expérience française .....	104
1. Comment évaluer la qualité et la quantité des prescriptions antibiotiques ?.....	104
2. Prescrire un antibiotique n'est pas qu'un acte rationnel .....	105
3. Former les professionnels de santé au bon usage des antibiotiques .....	106
4. Travailler en équipe multidisciplinaire .....	106
5. Changer le système et simplifier la vie des prescripteurs.....	108
6. Utiliser (enfin) les outils informatiques .....	108
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>110</b>
<b>RESUME .....</b>	<b>112</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>121</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>144</b>

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

<b>AA</b>	: Association d'Antibiotique
<b>AMM</b>	: Autorisation de Mise sur le Marché
<b>AMC</b>	: Amoxicilline + acide clavulanique
<b>AMX</b>	: Amoxicilline
<b>AMX-P</b>	: Amoxicilline protégée
<b>ASP</b>	: Abdomen sans préparation
<b>ATB</b>	: Antibiotique
<b>ATBC</b>	: Antibiothérapie curative
<b>ATBP</b>	: Antibioprophylaxie
<b>ATCD</b>	: Antécédents
<b>BGN</b>	: Bacille à Gram Négative
<b>BMR</b>	: Bactérie multirésistante
<b>BPCO</b>	: Broncho-pneumopathie chronique obstructive
<b>C1G</b>	: Céphalosporine de 1ère Génération
<b>C2G</b>	: Céphalosporine de 2ème Génération
<b>C3G</b>	: Céphalosporine de 3ème Génération
<b>CHU</b>	: Centre Hospitalier Universitaire
<b>CMB</b>	: Concentration Minimale Bactéricide
<b>CMI</b>	: Concentration Minimale Inhibitrice
<b>CMP</b>	: Chloramphénicol
<b>CRP</b>	: Protéine c réactive
<b>Echo</b>	: Echographie
<b>FD</b>	: Acide fusidique
<b>FQ</b>	: Fluoroquinolone

GN	: Gentamicine
HMMIM	: Hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès
HTA	: Hypertension artérielle
IMC	: Indice de Masse Corporelle
IMP	: Imipénème
IN	: Infection Nosocomiale
IPO	: Infection Postopératoire
ISO	: Infection du Site Opératoire
IV	: Intraveineuse
IVL	: Intraveineuse lente
JH	: Journée d'hospitalisation
MOL	: Métronidazole (MET)
NFS	: Numération formule sanguine
OMS	: Organisation mondiale de la santé
ORL	: Oto-rhino-laryngologie
PCT	: Procalcitonine
PD	: Pharmacodynamie
PG	: Pénicilline G
PK	: Pharmacocinétique
PNN	: Polynucléaires neutrophiles
PO	: Per os
TDM	: Tomodensitométrie
SSPI	: Salle de surveillance post-interventionnelle
S	: Sensible
R	: Résistant

RX	: Radiographie
+	: Positif
-	: Négatif
>	: Supérieur
≥	: Supérieur ou égal
<	: Inférieur
≤	: Inférieur ou égal

## LISTE DES TABLEAUX

- Tableau 1 : répartition des patients selon l'âge.
- Tableau 2 : répartition de la population étudiée selon le sexe.
- Tableau 3 : répartition des patients selon le type d'ATCD.
- Tableau 4 : répartition des patients selon les services concernés
- Tableau 5 : les motifs de chirurgie selon les services.
- Tableau 6 : répartition des patients selon l'évolution.
- Tableau 7 : type de complications observées.
- Tableau 8 : bilan radiologique demandé selon les services concernés
- Tableau 9 : spectre d'action de l'amoxicilline simple.
- Tableau 10 : spectre d'action de l'amoxicilline-acide clavulanique.
- Tableau 11 : spectre d'action du métronidazole.
- Tableau 12 : activité des antibiotiques sur les bactériodes des groupes fragilis.
- Tableau 13 : profils de sensibilité des anaérobies à Gram- autres que les bacteroides du groupe fragilis.
- Tableau 14 : profils de sensibilité des anaérobies à Gram+
- Tableau 15 : Protocoles d'antibiothérapie dans la prise en charge médicale exclusive de l'appendicite aiguë non compliquée.

## LISTE DES FIGURES

- Figure 1 : répartition des patients selon l'âge.
- Figure 2 : répartition de la population étudiée selon le sexe.
- Figure 3 : répartition de la population cible selon les antécédents
- Figure 4 : répartition des patients selon les services concernés
- Figure 5 : répartition des patients selon l'évolution.
- Figure 6 : Fiche de prescription pour une péritonite appendiculaire ;
- Figure 7 : Fiche de prescription pour un patient opéré pour un pied diabétique (service de chirurgie vasculaire).
- Figure 8 : Fiche de prescription pour une cellulite cervico-faciale (service de stomatologie).
- Figure 9 : image montre une fiche de prescription pour un malade opéré pour une cholécystite et appendicite aigue.
- Figure 10 : Fiche de prescription pour un patient opéré pour un abcès anal.
- Figure 11 : fiche de prescription pour un patient opéré pour un pied diabétique.
- Figure 12 : fiche de prescription pour une occlusion sur tumeur colique droite (service de réanimation).
- Figure 13 : Compte rendu de sortie d'un patient hospitalisé pour cellulite cervico-faciale.
- Figure 14 : coupe d'un scanner cervical montre une collection purulente (HMMIM).
- Figure 15 : drainage peropératoire d'une collection purulente bloc opératoire (HMMIM).
- Figure 16 : pied diabétique (bloc opératoire HMMIM).
- Figure 17 : une appendicectomie (bloc opératoire HMMIM).
- Figure 14 : image montre un pansement d'un patient opéré pour appendicite aigue

(service de chirurgie viscérale).

Figure 15 : image montre un pansement d'un patient opéré pour péritonite par perforation d'ulcère (service de chirurgie viscérale).

# INTRODUCTION

Les urgences chirurgicales infectieuses ; péritonites, appendicites, cholécystites, abcès anaux, cellulites cervico-faciales pieds diabétiques... constituent l'un des motifs fréquents et importants d'admission aux urgences et occupent une place importante dans l'activité chirurgicale des services des urgences, nécessitant une prise en charge précoce médicochirurgicale et multidisciplinaire avec une collaboration étroite entre chirurgiens et anesthésistes-réanimateurs.

Une étroite coopération interdisciplinaire pendant toute la période périopératoire est d'une grande importance pour le pronostic de ces urgences potentiellement mortelles.

L'essentiel de la prise en charge de ces urgences est axé sur le choix de l'antibiothérapie associée ou non un drainage chirurgical surtout en cas de présence d'une collection purulente ou perforation d'un organe creux.

L'antibiothérapie prescrite aux urgences est souvent empirique. Elle peut avoir deux conséquences néfastes : l'émergence de souches bactériennes résistantes favorisée par des traitements injustifiés inapproprié, une mortalité et une morbidité importantes en rapport avec l'antibiothérapie inadéquate des infections sévères. Pour éviter ces risques, les médecins doivent effectuer un raisonnement probabiliste. Celui-ci repose sur l'identification du site infecté et du terrain permettant d'évoquer les hypothèses microbiologiques. Le diagnostic clinique est primordial et doit, si nécessaire, utiliser les examens complémentaires les plus pertinents. Les tests microbiologiques, le délai de l'antibiothérapie ainsi que le choix et la voie d'administration des molécules dépendent de la présentation clinique du patient et du son terrain ses ATCD. Pour améliorer la qualité de l'antibiothérapie aux urgences, des stratégies thérapeutiques ont été élaborées lors des conférences de consensus pour les situations cliniques les plus fréquentes ou les plus graves. Elles doivent être

largement utilisées par les praticiens.

Alors le choix de l'antibiothérapie et l'optimisation de l'utilisation des antibiotiques impose la recherche d'une efficacité maximale, de conséquences écologiques minimales sur l'évolution des flores bactériennes, d'une moindre toxicité, et du meilleur rapport coût/bénéfice. Dans le but d'augmenter la bactéricidie, d'élargir le spectre antibactérien, voire de prévenir l'émergence de mutants résistants, les antibiotiques sont souvent utilisés en association. L'apparition de molécules dotées de CMI plus basses ou d'un spectre plus étendu n'a cependant pas conduit les cliniciens à remettre en cause l'intérêt des associations. Les  $\beta$ -lactamines prescrites avec un inhibiteur des  $\beta$ -lactamases ne sont pas considérées comme une association. Un constat récurrent de l'association entre amoxicilline protégée et métronidazole nous a fait réfléchir sur le rationnel de cette pratique.

Ainsi notre étude s'intègre dans une sorte d'audit interne d'évaluation des pratiques professionnelles, dont le principal but est de faire un état des lieux des pratiques en matière de cette association entre amoxicilline protégée et métronidazole prescrite aux patients admis au bloc opératoire de l'hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès. Une lecture exhaustive de la littérature et des avis d'experts apporteront le rationnel pour ou contre cette association.

# MATÉRIEL ET MÉTHODE

## D'ÉTUDE

## **I. TYPE ET BUT DE L'ETUDE :**

Il s'agit d'une étude prospective et observationnelle qui s'est intéressée à une population de 282 patients opérés durant la période de l'enquête.

Les patients inclus sont des patients opérés pour une pathologie chirurgicale infectieuse et ayant reçu une antibiothérapie à visée curative en faisant la part de ceux ayant reçu une antibiothérapie jugée adaptée et ceux ayant reçu l'association amoxicilline protégée, métronidazole et cela en s'intéressant différents services chirurgicaux de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

Cette enquête a pour objectif d'évaluer la pratique et surtout le rationnel de cette association prescrite aux patients admis pour une urgence chirurgicale infectieuse.

## **II. LIEU DE L'ETUDE :**

L'hôpital militaire Molay Ismail de Meknès (HMMIM) comporte 11 spécialités chirurgicales et qui sont :

- ORL
- STOMATOLOGIE ET CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE
- OPHTALMOLOGIE
- TRAUMATOLOGIE
- UROLOGIE
- GYNECOLOGIE
- VISCERALE
- VASCULAIRE
- NEURO-CHIRURGIE
- CHIRURGIE THORACIQUE
- CHIRURGIE PLASTIQUE

### **III. PERIODE DE L'ETUDE :**

Notre étude s'est étalée sur une période de six mois, du 10 juin 2020 au 10 décembre 2020, le recueil des informations se faisait en préopératoire et en postopératoire une fois le patient est au service d'hospitalisation.

### **IV. RECUEIL DES DONNEES :**

Les données de notre étude ont été collectées pour chaque patient de façon individuelle à partir des données anamnestiques, du dossier médical, de la fiche de surveillance et des informations recueillis du personnel du service.

Pour chaque patient admis au bloc opératoire, une fiche d'exploitation (voir annexe) a été remplie, sur laquelle ont été rapportés toutes les données anamnestiques et thérapeutiques.

### **V. POPULATION ETUDIE :**

Notre étude inclus l'ensemble des patients opérés pour une pathologie infectieuse quel que soit le type de chirurgie durant cette période et répondant aux critères suivants :

#### **1. Critères d'inclusion :**

Tous les patients admis au bloc pour une pathologie infectieuse chirurgicale classées 3 ou 4 d'Altemeier (voir annexe).

#### **2. Critères d'exclusion :**

- Les chirurgies propres ou contaminées classées 1 ou 2 selon la classification d'Altemeier
- Les patients ayant bénéficié de chirurgie ambulatoire
- Les urgences infectieuses médicales

## **VI. EXPLOITATION DES DONNEES :**

La saisie et l'analyse des données ont été réalisées à l'aide des logiciels « Microsoft Office Excel et Word 2016 » et « Google Forms ».

## **VII. CONSIDERATIONS ETHIQUES :**

Le respect de l'anonymat ainsi que la confidentialité ont été pris en considération lors de la collecte des données.

# RÉSULTATS

## I. DONNEES GENERALES :

- ❖ Notre étude s'est étalée sur une période de **six mois**, allant du 10 juin 2020 au 10 décembre 2020.
- ❖ Durant la période de l'étude **1416 patients** ont été admis au bloc opératoire de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.
- ❖ En ces moments pandémiques et vu l'engagement du personnel du bloc à la lutte anti Covid-19, seules **4 salles sont opérationnelles**. Une salle est dédiée aux urgences quant aux 3 autres salles, un ordre de roulement est prévu intéressant toutes les chirurgies.
- ❖ **418 patients** ont été classés classe 3 et/ou 4 selon la classification d'ALREMEIER justifiant une antibiothérapie curative, ce qui représente un pourcentage de **29,5 %** de la totalité des patients opérés.
- ❖ L'association AMX-P-MET (amoxicilline protégée et métronidazole) a été notée chez **282 des patients**, ce qui représente un pourcentage de **67,4 %** de ces patients ayant reçu une antibiothérapie curative.
- ❖ Pour le reste de nos résultats de notre étude, on va s'intéressé à l'analyse de cet échantillon de **282** ayant reçu l'association AMX-P-MET.

## II. DONNEES DEMOGRAPHIQUES :

### 1. Répartition selon l'âge :

L'âge moyen de nos patients était de 43 ans avec des extrêmes d'âge allant de 9 ans à 78 ans.

Nous avons reparti les patients selon des tranches d'âges, La tranche d'âge la plus représentée est située entre 40 et 60 ans avec un pourcentage de 36,17% de la totalité des patients.

Tableau 1 : répartition des patients selon l'âge :

Tranche d'âge	Pourcentage
0-20 ans	12,77%
20-40 ans	31,91%
40-60 ans	36,17%
>60 ans	19,15%
Somme	100,00%

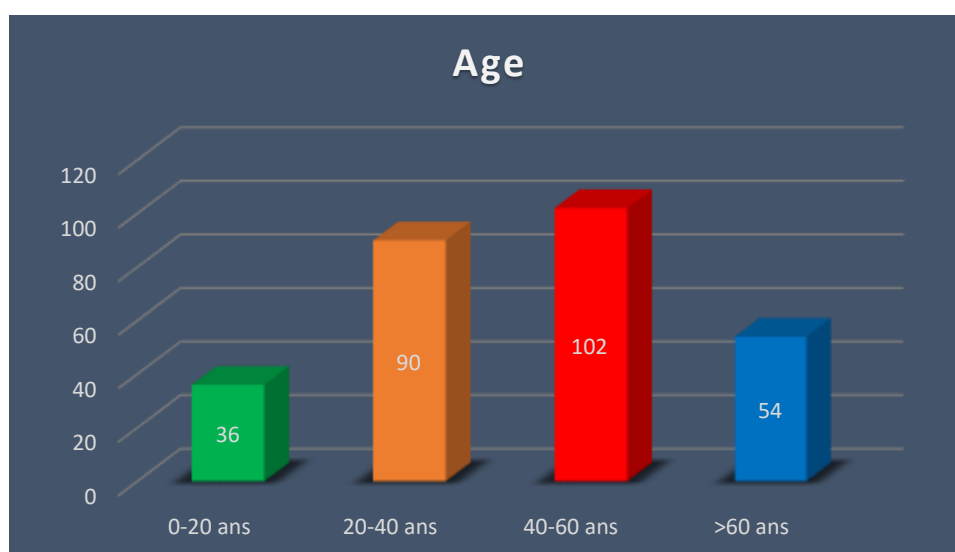


Figure 1 : répartition des patients selon l'âge.

## 2. Répartition selon le sexe :

Parmi les 282 patients retenus pour l'enquête on retrouve une nette prédominance masculine :

1. 204 Masculin (M) : 72 %.

2. 78 Féminin (F) : soit 28 %.

Il est à souligner que le sex-ratio M/F était de 2,34.

Tableau 2 : répartition de la population étudiée selon le sexe :

SEXE	NOMBRE
FEMININ	78
MASCULIN	204
Somme	282

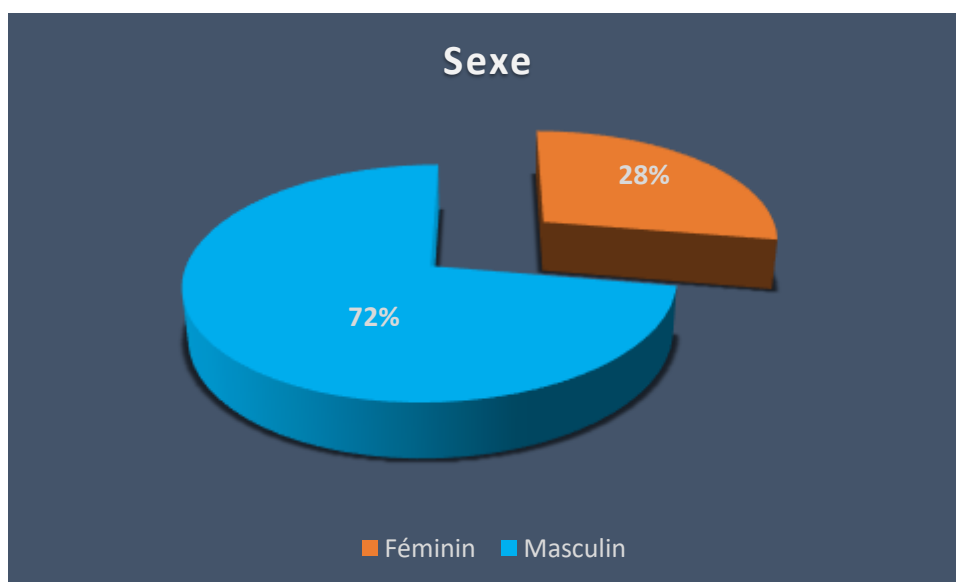


Figure 2 : Répartition de la population étudiée selon le sexe

### III. DONNEES CONTEXTUELLES :

#### 1. Les antécédents :

Il est important de mentionner que 75,5% de la population étudiée n'avaient pas d'antécédents pathologiques notables. En revanche, pour ce qui est du reste, c'est-à-dire, 24,5 % parmi eux avaient des antécédents médicaux ou chirurgicaux (diabète, HTA, ATCD de chirurgie...) réparti dans le tableau ci-dessous :

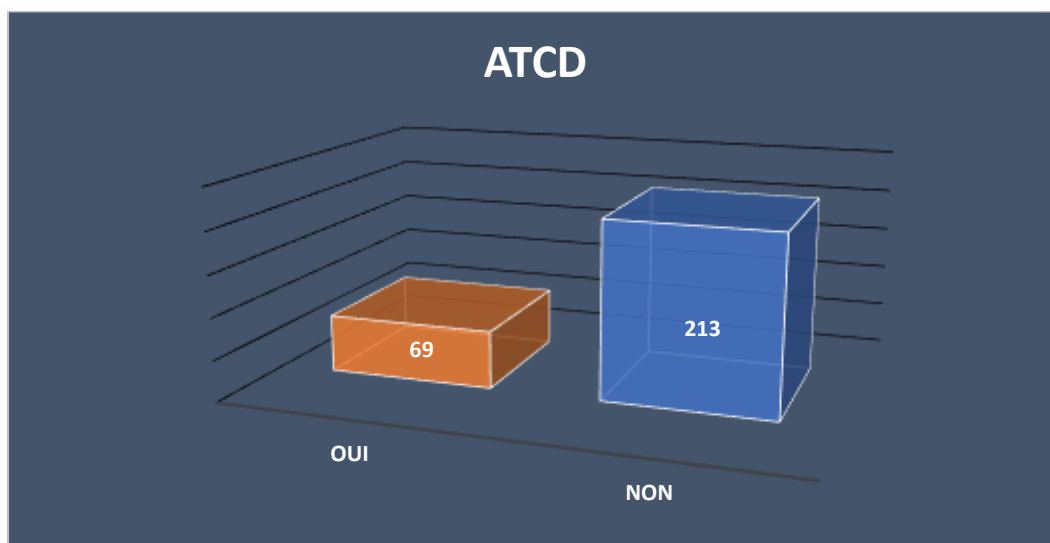


Figure 3 : répartition de la population cible selon les antécédents

Tableau 3 : répartition des patients selon le type d'ATCD

Type d'ATCD	Nombre
Diabète	38
HTA	13
Asthme	4
Insuffisance rénale	2
BPCO	3
ATCD de chirurgie	9

D'après le tableau 3 ci-dessus, nous avons constaté que le diabète a dominé les tares présentes chez nos patients.

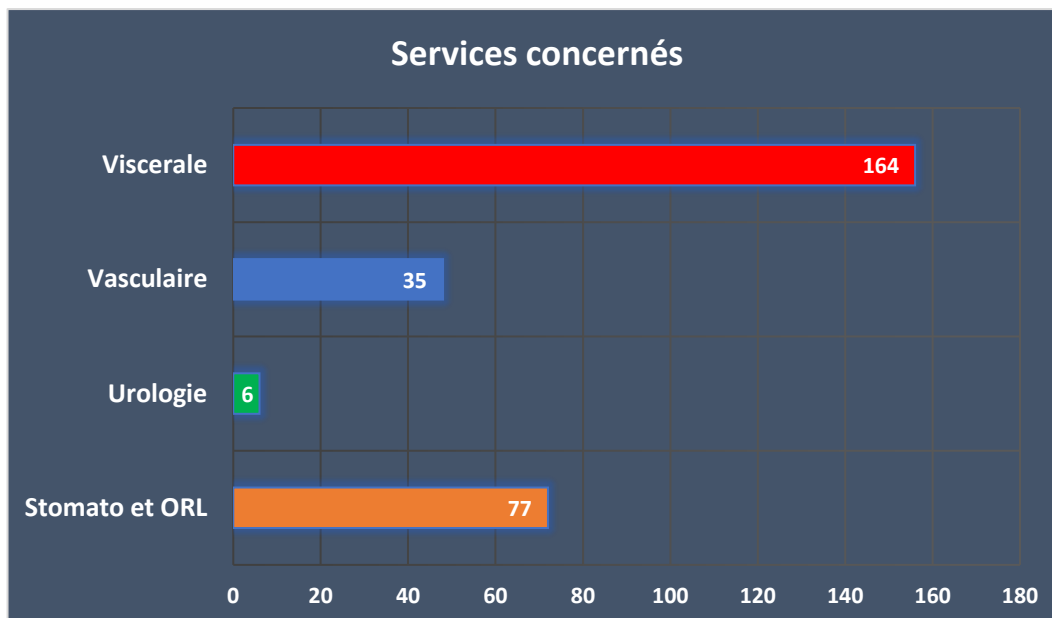
## 2. Les types de chirurgie :

Notre échantillon de patients (282 opérés) est dominé par la chirurgie viscérale 58% suivie par stomatologie et ORL 27% puis la chirurgie vasculaire 12% et l'urologie 2%.

**Tableau 4 : répartition des patients selon les services concernés**

Service	Pourcentage
Viscérale	58,16%
Stomato et ORL	27,30%
Urologie	2,13%
Vasculaire	12,41%
Somme	100,00%

D'après les résultats obtenus, nous avons noté une incidence augmentée de cette association dans le service de chirurgie viscérale.



**Figure 4 : répartition des patients selon les services concernés**

### 3. Les motifs d'admission selon les services :

Les patients inclus dans notre étude sont opérés pour les motifs présentés dans le tableau ci-dessous. Certaines pathologies sont observées chez plusieurs patients. On constate une diversité de motifs de chirurgie selon les services.

**Tableau 5 : les motifs de chirurgie selon les services**

Service	Motifs de chirurgie	Nombre
Viscérale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Péritonites</li> <li>• Appendicite</li> <li>• Cholécystite</li> <li>• Occlusions</li> <li>• Abscesses anal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 25</li> <li>• 66</li> <li>• 39</li> <li>• 12</li> <li>• 22</li> </ul>
Stomato et ORL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cellulites cervico-faciales</li> <li>• Phlegmon amygdalien</li> <li>• Abscesses rétro auriculaire</li> <li>• Abscesses sous périoste</li> <li>• Abscesses parodontal</li> <li>• Mastoïdite</li> <li>• Kyste maxillaire surinfecté</li> <li>• Adénophlegmon cervical</li> <li>• Abscesses sublingual</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 20</li> <li>• 15</li> <li>• 9</li> <li>• 8</li> <li>• 7</li> <li>• 6</li> <li>• 3</li> <li>• 4</li> <li>• 5</li> </ul>
Urologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pyélonéphrite abcédée</li> <li>• Abscesses scrotal</li> <li>• Gangrène de fourmier</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3</li> <li>• 2</li> <li>• 1</li> </ul>
Vasculaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pieds diabétiques</li> <li>• Abscesses fessier</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 29</li> <li>• 6</li> </ul>

#### 4. Evaluation en préopératoire :

15 patients étaient instables à l'admission avec une instabilité hémodynamique.  
Soit un pourcentage de 5,32 %.

#### 5. Association à d'autres antibiotiques :

- ✚ 120 patients ont reçu une association avec un aminoside (gentamycine) soit un pourcentage de 42,5 %.
- ✚ 24 patients ont reçu une association avec un quinolone (ciprofloxacine) soit un pourcentage de 8,5 %.

#### 6. Evolution en post-opératoire :

Il ressort du tableau 4 ci-dessous, que 60 cas de la population d'étude (soit 21%), ont développé des complications pour lesquelles, quelques-uns, ont bénéficié d'une reprise chirurgicale.

Tableau 6 : répartition des patients selon l'évolution

EVOLUTION	NOMBRE
Complications	60
Normale	222
Somme	282

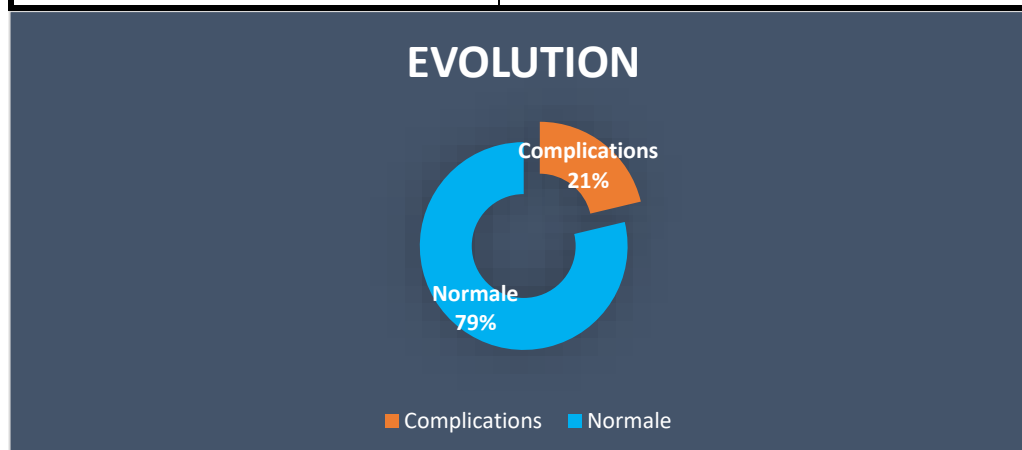


Figure 5 : répartition des patients selon l'évolution :

## **7. Type de complications :**

Les complications observées chez nos patients étaient comme suit :

**Tableau 7 : type de complications observées :**

Les complications observées	Nombre
Surinfection postopératoire	28
Décompensation de tares	17
Reprise chirurgicale	8
Événement intercurrent ; Covid-19	6
Décès	1

Comme cité ci-dessus il y avait un cas de décès en postopératoire d'une patiente multi-tarée (hypertendue, diabétique et asthmatique) opérée pour une occlusion intestinale (décédée par décompensation de ses tares plus d'une déclaration d'infection type Covid-19 à J4 de son hospitalisation postopératoire).

## **8. Durée d'hospitalisation :**

La durée moyenne d'hospitalisation était 5,5 jours, variée d'un jour à 1 mois.

## **9. Durée de l'antibiothérapie après la sortie de l'hôpital :**

La durée moyenne de traitement antibiotique après la sortie de l'hôpital était de 10 jours allant d'une semaine à 3 semaines.

## **IV. DONNEES PARACLINIQUES :**

### **1. BIOLOGIE :**

La CRP et l’NFS figurent toujours dans le bilan paraclinique de tous les patients opérés.

### **2. RADIOLOGIE :**

Le bilan radiologique différé selon le motif d’admission et le site infecté, la listes des bilans radiologiques demandé figure dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 8 : bilan radiologique demandé selon les services concernés**

<b>Bilan radiologique</b>		<b>Chirurgie concernée</b>
Radiographie standard	ASP	Viscérale et urologie
	Rx des membres	Vasculaire
	Rx panoramique dentaire et radio de la face	Stomatologie et ORL
Echographie	Echo abdominale et pelvienne	Viscérale et urologie
	Echo cervicale	Stomato et ORL
TDM	TDM abdominale et pelvienne	Viscérale et urologie
	TDM faciale et cervicale	Stomato et ORL

**V. NOTRE ENQUETE EN IMAGES :**

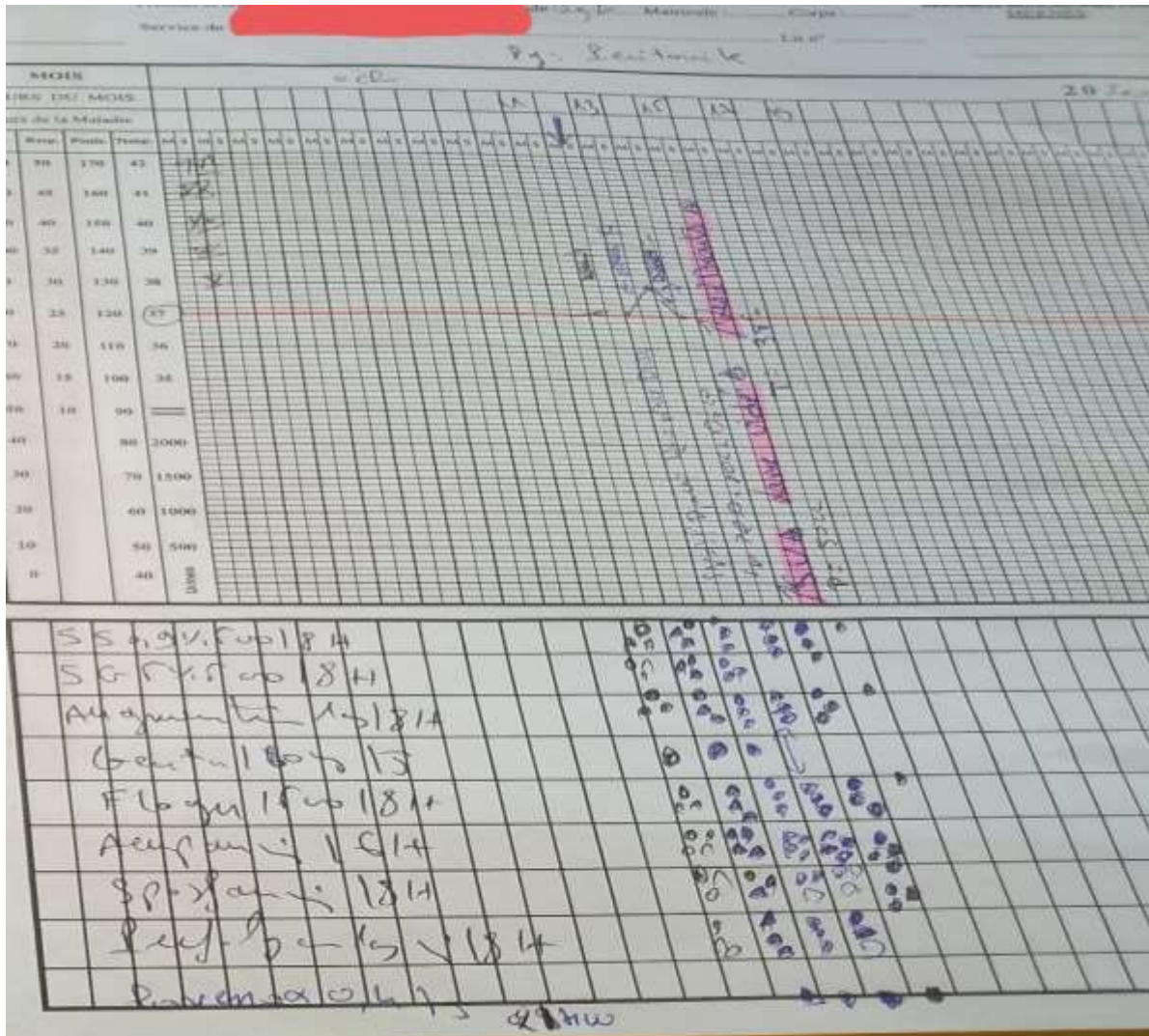


Figure 6 : Fiche de prescription pour une péritonite appendiculaire.

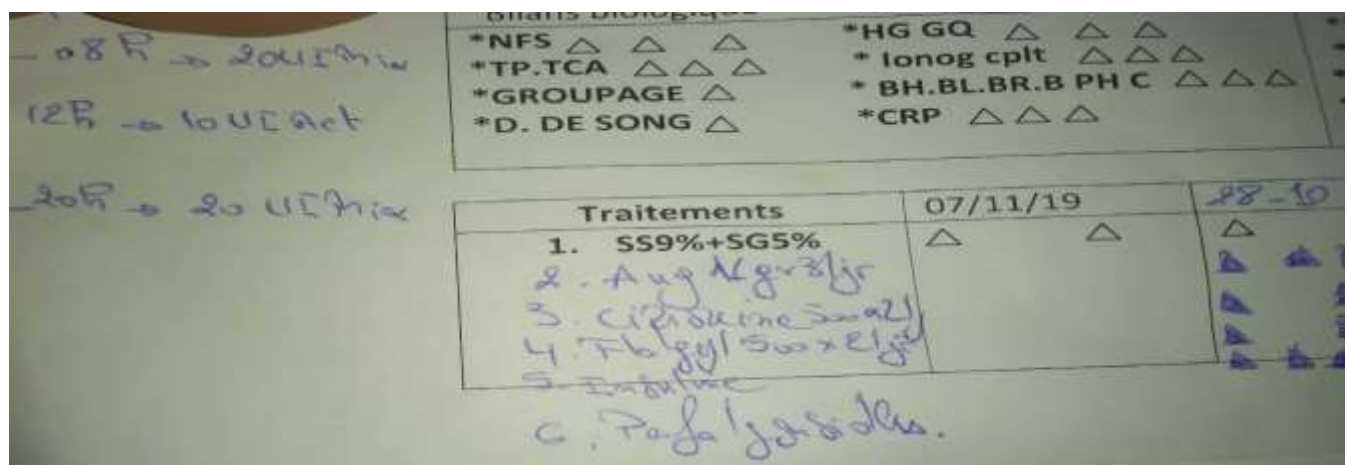


Figure 7 : Fiche de prescription pour un patient opéré pour un pied diabétique.

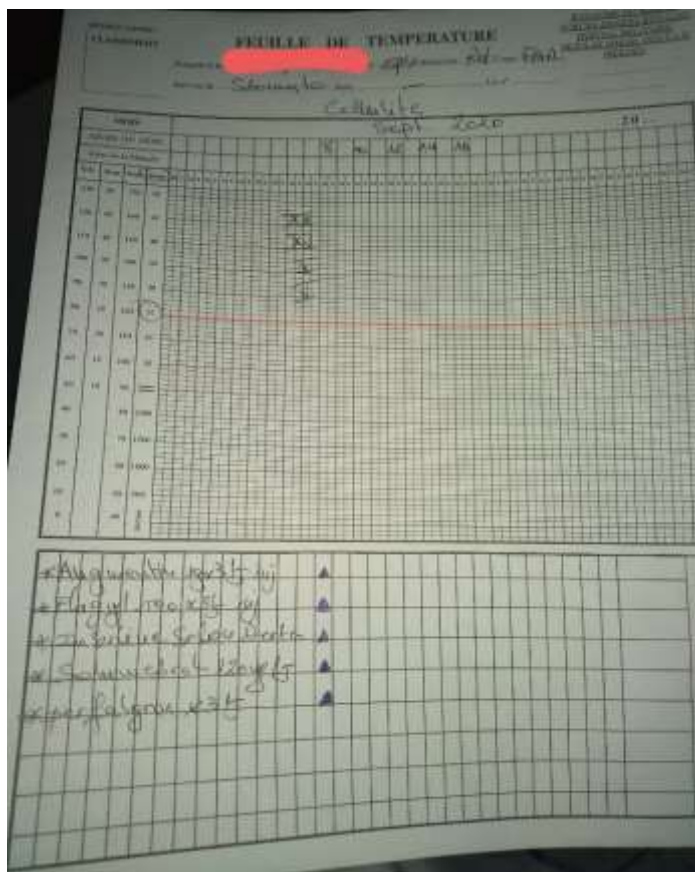


Figure 8 : Fiche de prescription pour une cellulite cervico-faciale.



Figure 9 : image montre une fiche de prescription pour un malade opéré pour une cholécystite et appendicite aigue.

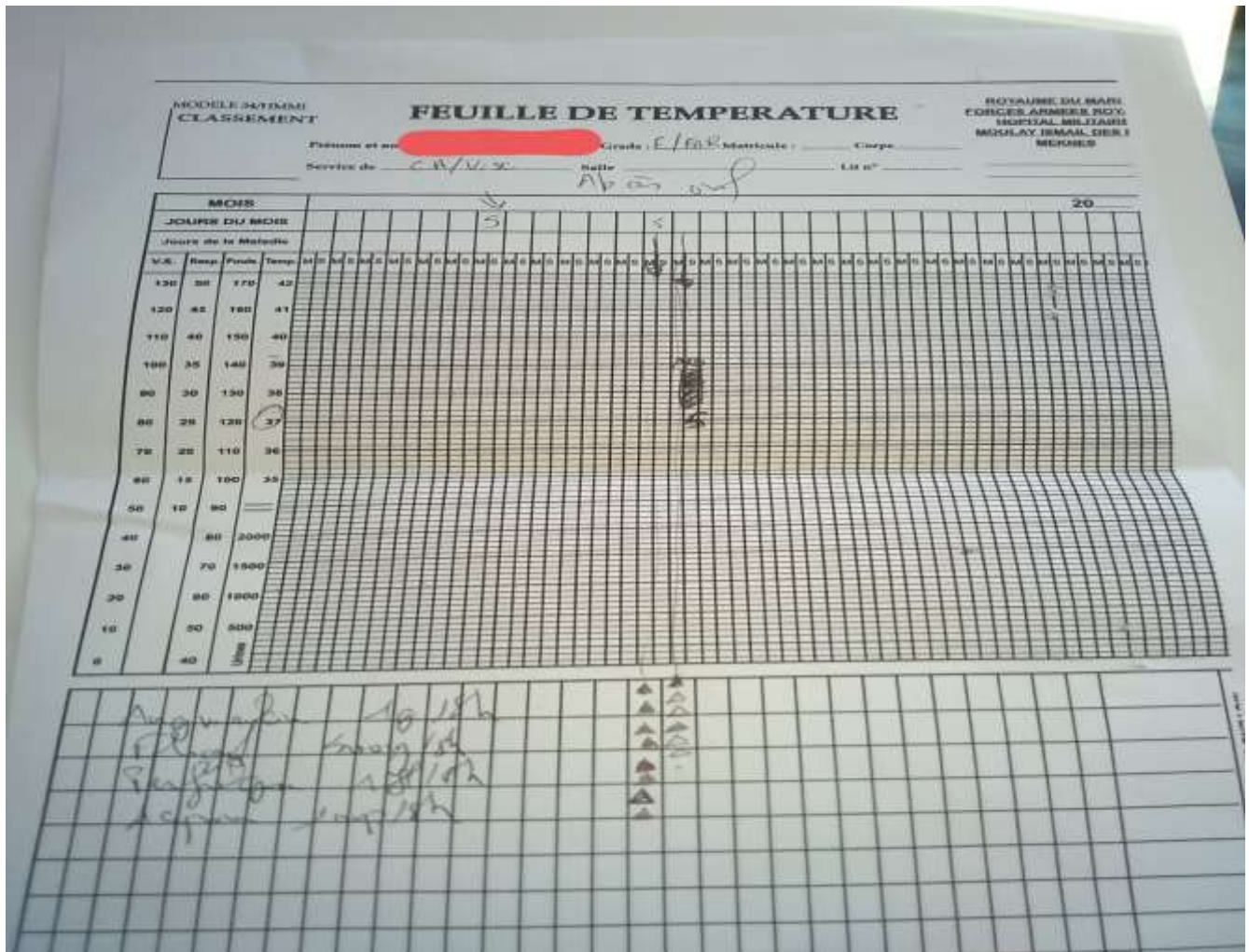


Figure 10 : Fiche de prescription pour un patient opéré pour un abcès anal.

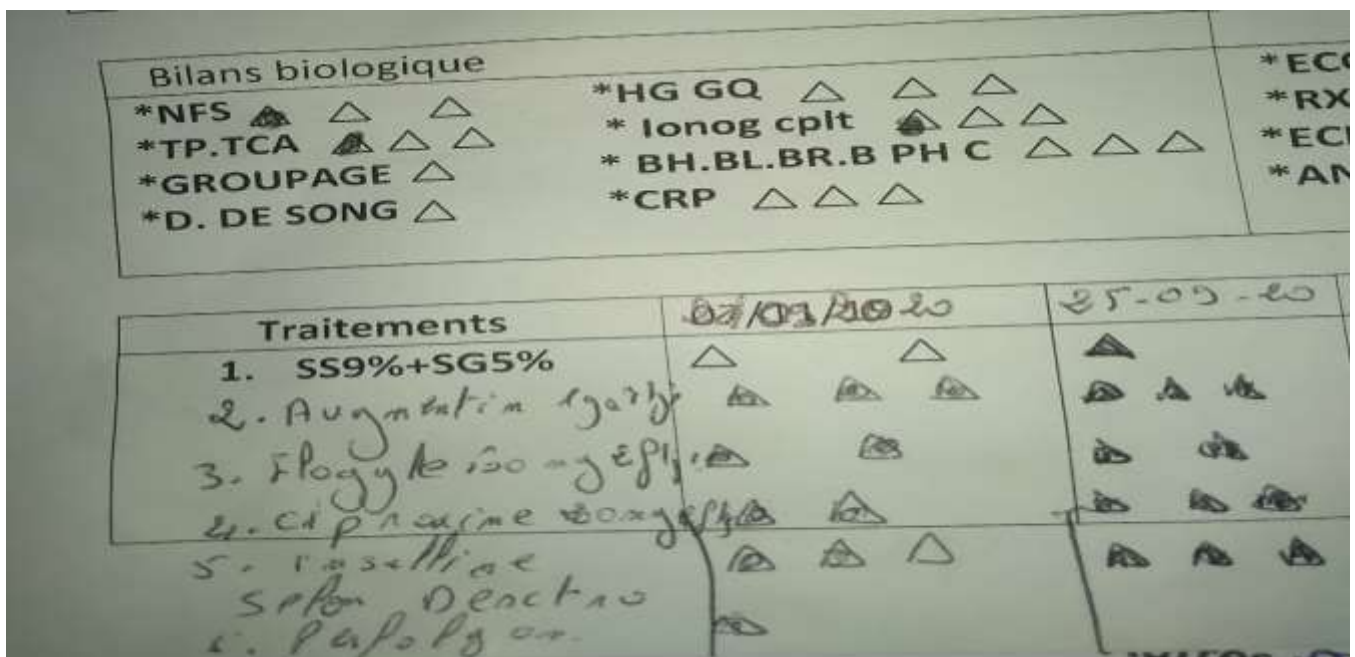


Figure 11 : Fiche de prescription pour un patient opéré pour un pied diabétique.

LIEN

Service de Réanimation

FEUILLE DE PRESCRIPTIONS

Prénom: [redacted] Nom: [redacted] Grade: [redacted] Médicament:

Diagnose: [redacted] ACU = [redacted] [redacted] [redacted]

Sur [redacted] [redacted] [redacted]

MEDICAMENTS	VIGILANCE	
① SS 3% 500 cc / 8h + 1 kcal	VS + 2' AA	
② SG 5% 500 cc / 12h + 2 kcal + 1 kcal		
③ Augmentin 1g / 8h	SURVEILLANCE - TA - FC - T° - SpO2 - Diurèse - Dextro - PVC - Stase gastrique - Drain - Autres :	
④ Flagyl 500mg / 8h		
⑤ Poflexan 1g / 8h		
⑥ Aclon: 1mg / 8h		
⑦ Loxerax 0,4cc / (5h)		
⑧ cédax 40mg /		
⑨ Exocyl: 1g / 8h		
⑩ Vitaminek 10mg / 12h		
		X 4h

Figure 12 : Fiche de prescription pour une occlusion sur tumeur colique droite (service de réanimation).

\*Principaux examens onéreux réalisés en dehors des bilans « st

-TDM FACIALE  
-RADIO PANORAMIQUE

\*Traitement administré au cours de l'hospitalisation :

AUGMENTIN 1G/8H	14 FL
SOLINEPROL 40 MG IV	05 FL
FLAGYL 500MG IV	07 FL
SS 3%	02 FL
SS 0,9%	01 FL
TIBLAIRE	01
INTRANALE	02
SERINGUE A UJ 10ML	15
SONS LOCAUX	04

\*Contrôles à prévoir :

- Traitement Prescrit
- Suites Simples
- Lavage quotidien
- Ablation de la lame de Delbet à j+2
- RSF ARV dans deux semaines en Cs mercredi

Figure 13 : Compte rendu de sortie d'un patient hospitalisé pour une cellulite cervico-faciale.



Figure 14 : coupe d'un scanner cervical  
montre une collection purulente  
(HMMIM).



Figure 15 : drainage peropératoire  
d'une collection purulente (bloc  
opératoire HMMIM)



Figure 16 : pied diabétique (bloc  
opératoire HMMIM).



Figure 17 : une appendicectomie (bloc  
opératoire HMMIM).



Figure 18 : image montre un pansement d'un patient opéré pour appendicite aigue  
(service de chirurgie viscérale).



Figure 19 : image montre un pansement d'un patient opéré pour péritonite par  
perforation d'ulcère (service de chirurgie viscérale).

# DISCUSSION

## **I. Introduction :**

Sans doute, la pathologie infectieuse constitue l'un des motifs d'admission les plus fréquents aux services des urgences, en parallèle les antibiotiques, molécules dont la découverte a révolutionné certainement la prise en charge de nombreuses pathologies jusqu'alors incurable et dont la prescription est devenue trop simple et trop systématique. Ces prescriptions parfois injustifiées ne sont pas sans conséquences cliniques et épidémiologiques, car même bien tolérés, les antibiotiques peuvent sur le plan individuel provoquer des effets secondaires indésirables néfastes et sur le plan collectif, ils participent à la pression de sélection induisant l'augmentation de la résistance des bactéries aux principales familles d'antibiotiques les plus utilisées en pratique médicale courante [1].

De nombreuses études ont été faites dans ce sens montrent qu'environ la moitié des antibiothérapies sont soit inutiles, soit inappropriées [2, 3].

Ainsi, conscients de la problématique alarmante de l'antibiorésistance ce travail a pour objectif d'évaluer cette prescription dans le but de proposer des actions visant à améliorer les prescriptions en termes d'efficacité des antibiotiques et de coût, et limiter les conséquences sur l'écologie bactérienne.

La bonne prescription des antibiotiques ne devrait se faire que sur des critères objectifs faisant appel à la science. Une infection précisément diagnostiquée nécessite la prescription d'un traitement antibiotique dont la nature, la voie d'administration, la posologie, la durée sont rigoureusement décidés. Or, on constate chaque jour que la prescription réelle est aussi sous la dépendance de déterminants non pharmacologiques en rapport avec le comportement des prescripteurs. Les risques d'un comportement irrationnel, s'éloignant de la rigueur pharmacologique sont : un diagnostic pas ou mal établi, un malade préoccupant mais au profil de gravité

insuffisamment ciblé, un médecin anxieux au savoir insuffisant. Sont ainsi réalisés les déterminants d'une prescription de précaution, en général maximaliste, souvent inadaptée et fréquemment injustifiée. Il y a trois voies pour améliorer la rigueur de la prescription des antibiotiques. Améliorer la qualité du diagnostic et l'évaluation du terrain. Améliorer la formation à l'université, puis dans le cadre d'une formation continue indispensable dans un domaine où l'industrie pharmaceutique joue un rôle important quand il n'est pas exclusif. Recourir à des systèmes de contrôle : aide à la prescription, application des recommandations et protocoles thérapeutiques, intervention plus importante des spécialistes d'infectiologie.

## **II. Bases de compréhensions :**

### **A. L'antibiotique :**

De manière simplifiée un antibiotique est « une substance chimique organique d'origine naturelle ou synthétique inhibant ou tuant les bactéries pathogènes à faible concentration et possédant une toxicité sélective ». Par toxicité sélective, on entend que celle-ci est spécifique des bactéries et que la molécule antibiotique n'affecte pas l'hôte infecté, au moins aux doses utilisées pour le traitement.

Plus généralement, pour les microbiologistes et les chimistes, un antibiotique est une substance antibactérienne [4].

Il a existé des variantes dans cette définition qui diffèrent par la présence ou non des concepts de toxicité sélective, d'origine microbienne et de limitation de cible aux seules bactéries.

### **B. L'Antibiothérapie :**

Thérapeutique utilisant un ou plusieurs médicaments anti-infectieux de la classe des antibiotiques, dont l'activité s'exerce contre les bactéries.

L'antibiothérapie peut être préventive, ou prophylactique (on parle

d'antibioprophylaxie) ; elle peut être aussi curative, destinée à combattre une infection déjà en place, apparente ou non.

### **C. L'antibiothérapie curative :**

S'impose lorsque les symptômes indiquent que le malade ne peut plus combattre l'agent infectieux avec ses seules défenses immunitaires. L'antibiothérapie permet alors d'arrêter la multiplication des bactéries (effet bactériostatique) ou de les détruire (effet bactéricide).

Les règles d'utilisation des antibiotiques sont parfaitement codifiées. Le choix de l'antibiotique est établi selon son spectre (activité antibactérienne). On peut, le cas échéant, estimer son potentiel d'action sur la souche bactérienne en cause en faisant pratiquer un antibiogramme. Les doses prescrites et leur fréquence sont fonction du poids du malade, de son âge (doses plus faibles pour les personnes âgées), de son état rénal et hépatique, du type d'infection et de sa gravité. La pharmacocinétique doit également être prise en compte pour que des concentrations optimales parviennent au foyer infectieux. Enfin, la voie d'administration peut être orale ou parentérale (intramusculaire ou intraveineuse). La durée du traitement est déterminée par les signes objectifs de guérison et par le type d'infection en présence.

### **D. Spectre d'action d'un antibiotique :**

Le spectre d'activité antimicrobienne d'un antibiotique répartit les espèces bactériennes en trois classes en fonction de leur comportement vis à vis de l'antibiotique.

La classification des espèces est fondée sur plusieurs éléments : la distribution des concentrations minimales inhibitrices (CMI) de l'antibiotique vis à vis des populations de souches d'un échantillon représentatif de chaque espèce ; la présence d'éventuels mécanismes de résistance acquise ; la confrontation de ces données avec

les caractéristiques pharmacocinétiques de l'antibiotique, ainsi qu'avec les résultats observés en clinique. Pour mémoire, la CMI (mg/l), est une valeur qui exprime l'activité antibactérienne intrinsèque in vitro de l'antibiotique ; la confrontation des CMI permet d'établir une échelle d'activité de chaque antibiotique vis à vis des différentes espèces bactériennes pathogènes, et de comparer les antibiotiques entre eux vis à vis de la même espèce en fonction des valeurs critiques.

Le spectre renseigne donc sur la résistance naturelle et sur la prévalence de la résistance acquise ; la résistance acquise des bactéries évolue dans le temps comme dans l'espace, de façon très variable selon les pays, mais aussi à l'intérieur d'un même pays selon les régions, les villes, les hôpitaux, les âges ou les pathologies.....

Le spectre permet ainsi de faire connaître le potentiel d'activité d'un antibiotique ainsi que ses limites. Ces informations d'ordre microbiologique et épidémiologique ne sont qu'un des éléments du choix thérapeutique et sont donc à rapprocher des indications thérapeutiques accordées par l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Il faut noter que la liste des espèces bactériennes entrant dans le spectre « officiel » de l'antibiotique se limite généralement aux seules espèces impliquées dans les pathologies ciblées par les indications thérapeutiques reconnues.

En gros le spectre d'action d'un antibiotique est une liste des espèces microbiennes sur lesquelles un antibiotique est actif. C'est une notion théorique qui dépend de la sensibilité naturelle des souches sauvages. Des résistances acquises peuvent être observées chez ces mêmes souches.

**Antibiotiques à spectre large** : actif sur la plupart des bactéries à Gram + et à Gram-

Exemple : tétracyclines, chloramphénicol,  $\beta$ -lactamines

**Antibiotiques à spectre étroit :**

- actif sur des Gram - : acide nalidixique
- actif sur des Gram + : vancomycine

**Antibiotique à spectre très étroit :** actif sur une seule espèce

Exemple : Céfusulodine (bacille pyocyanique) [5].

**Spectre d'action de l'amoxicilline simple et de l'amoxicilline-acide clavulanique :**

**Amoxicilline simple**

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :

$S \leq 4 \text{ mg/l}$  et  $R > 16 \text{ mg/l}$

CMI pneumocoque :  $\leq 0,5 \text{ mg/l}$  et  $R > 2 \text{ mg/l}$

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique [6].

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée dans le tableau ci-dessous

**Tableau 9 : spectre d'action de l'amoxicilline simple.**

Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (> 10%) (valeurs extrêmes)
<p><b><u>ESPÈCES SENSIBLES</u></b></p> <p><b>Aérobies à Gram positif</b> Corynebacterium diphtheriae Enterococcus faecalis Erysipelothrix rhusiopathiae Listeria monocytogenes Nocardia asteroïdes Streptococcus Streptococcus bovis Streptococcus pneumoniae</p> <p><b>Aérobies à Gram négatif</b> Actinobacillus actinomycetemcomitans Bordetella pertussis Capnocytophaga Eikenella Escherichia coli Haemophilus influenzae Haemophilus para-influenzae Helicobacter pylori Neisseria gonorrhoeae Neisseria meningitidis Pasteurella multocida Proteus mirabilis Salmonella Shigella Streptobacillus moniliformis Vibrio cholerae</p> <p><b>Anaérobies</b> Actinomyces Clostridium Eubacterium Fusobacterium Peptostreptococcus Porphyromonas Prevotella Propionibacterium acnes Veillonella</p>	<p>15 - 35 %</p> <p>30 - 50 % 20 - 35 % 10 - 20 %</p> <p>10 - 40 % 0 - 40 % 0 - 30 %</p> <p>60 - 70 %</p>
<p><b>Autres</b> Bartonella Borrelia Leptospira</p>	

<p><b><u>ESPÈCES MODÉRÉMENT SENSIBLES</u></b> (in vitro de sensibilité intermédiaire)</p> <p><b>Aérobies à Gram positif</b></p>	
<p><b><u>ESPÈCES RÉSISTANTES</u></b></p> <p><b>Aérobies à Gram positif</b> Staphylococcus</p> <p><b>Aérobies à Gram négatif</b> Acinetobacter Alcaligenes Branhamella catarrhalis Campylobacter Citrobacter freundii Citrobacter koseri Enterobacter Klebsiella oxytoca Klebsiella pneumoniae Legionella Morganella morganii Proteus rettgeri Proteus vulgaris Providencia Pseudomonas Serratia Yersinia enterocolitica</p> <p><b>Anaérobies</b> Bacteroides fragilis</p> <p><b>Autres</b> Chlamydia Mycobacterium Mycoplasma Rickettsia</p>	

## AMOXICILLINE + ACIDE CLAVULANIQUE

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :

$S \leq 4 \text{ mg/l}$  et  $R > 16 \text{ mg/l}$

CMI pneumocoque :  $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$  et  $R > 2 \text{ mg/l}$

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique [6].

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 10 : spectre d'action de l'amoxicilline + acide clavulanique :**

Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (> 10%) (valeurs extrêmes)
<b><u>ESPÈCES SENSIBLES</u></b>	
<b>Aérobies à Gram positif</b>	
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	
<i>Enterococcus faecalis</i>	
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	
<i>Listeria monocytogenes</i>	
<i>Nocardia asteroides</i>	
<i>Staphylococcus méti-S</i>	
<i>Streptococcus</i>	
<i>Streptococcus bovis</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
	15 - 35 %
<b>Aérobies à Gram négatif</b>	
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>	
<i>Bordetella pertussis</i>	
<i>Branhamella catarrhalis</i>	
<i>Burkholderia pseudo-mallei</i>	
<i>Campylobacter</i>	
<i>Capnocytophaga</i>	
<i>Citrobacter koseri</i>	
<i>Eikenella</i>	
<i>Escherichia coli</i>	10 - 30 %
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Haemophilus para-influenzae</i>	
<i>Klebsiella</i>	0 - 20 %
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	
<i>Neisseria meningitidis</i>	
<i>Pasteurella multocida</i>	
<i>Proteus mirabilis</i>	10 - 20 %
<i>Proteus vulgaris</i>	
<i>Salmonella</i>	0 - 40 %
<i>Shigella</i>	0 - 30 %
<i>Vibrio cholerae</i>	

<p><b>Anaérobies</b>  <i>Actinomyces</i>  <i>Bacteroides</i>  <i>Clostridium</i>  <i>Eubacterium</i>  <i>Fusobacterium</i>  <i>Peptostreptococcus</i>  <i>Porphyromonas</i>  <i>Prevotella</i>  <i>Propionibacterium acnes</i>  <i>Veillonella</i></p> <p><b>Autres</b>  <i>Bartonella</i>  <i>Borrelia</i>  <i>Leptospira</i>  <i>Treponema</i></p>	
<p><b><u>ESPÈCES MODÉRÉMENT SENSIBLES</u></b>  (In vitro de sensibilité intermédiaire)</p> <p><b>Aérobies à Gram positif</b>  <i>Enterococcus faecium</i></p>	<p>40 - 80 %</p>
<p><b><u>ESPÈCES RÉSISTANTES</u></b></p> <p><b>Aérobies à Gram positif</b>  <i>Staphylococcus méti-R *</i></p> <p><b>Aérobies à Gram négatif</b>  <i>Acinetobacter</i>  <i>Citrobacter freundii</i>  <i>Enterobacter</i>  <i>Legionella</i>  <i>Morganella morganii</i>  <i>Proteus rettgeri</i>  <i>Providencia</i>  <i>Pseudomonas</i>  <i>Serratia</i>  <i>Yersinia enterocolitica</i></p>	
<p><b>Catégories</b></p>	

<b>Autres</b> <i>Chlamydia</i> <i>Coxiella</i> <i>Mycobacterium</i> <i>Mycoplasma</i> <i>Rickettsia</i>	
---	--

La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

#### **Spectre d'action du métronidazole :**

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :

$$S \leq 4 \text{ mg/l et } R > 4 \text{ mg/l}$$

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique [6].

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 11 : spectre d'action du métronidazole :**

Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (> 10%) (valeurs extrêmes)
<p><b><u>ESPÈCES SENSIBLES</u></b></p> <p><b>Aérobies à Gram négatif</b>  <i>Helicobacter pylori</i></p> <p><b>Anaérobies</b>  <i>Bacteroides fragilis</i>  <i>Bifidobacterium</i>  <i>Bilophila</i>  <i>Clostridium</i>  <i>Clostridium difficile</i>  <i>Clostridium perfringens</i>  <i>Eubacterium</i>  <i>Fusobacterium</i>  <i>Peptostreptococcus</i>  <i>Porphyromonas</i>  <i>Prevotella</i>  <i>Veillonella</i></p>	<p>30 %</p> <p>60 - 70 %</p> <p>20 - 30 %</p>
<p><b><u>ESPÈCES RÉSISTANTES</u></b></p> <p><b>Aérobies à Gram positif</b>  <i>Actinomyces</i></p> <p><b>Anaérobies</b>  <i>Mobiluncus</i>  <i>Propionibacterium acnes</i></p>	
<p><b><u>ACTIVITÉ ANTIPARASITAIRE</u></b></p> <p><i>Entamoeba histolytica</i>  <i>Giardia intestinalis</i>  <i>Trichomonas vaginalis</i></p>	

## **E. Sensibilité des anaérobies strictes aux antibiotiques :**

Le clinicien est confronté à 2 types de situations impliquant des anaérobies stricts : il s'agit soit d'une infection mono-microbienne (biliaire, pancréatique, septicémie, endocardite) soit le plus souvent d'une infection poly microbienne (ORL, pulmonaire, abdominale) à 5 ou 6 germes aérobie et anaérobies stricts confondus. Les délais alors nécessaires pour isoler, identifier et déterminer la sensibilité aux antibiotiques des anaérobies stricts sont tels que les résultats parviennent très tardivement et souvent une antibiothérapie empirique est mise en route en l'absence de données bactériologiques. En cas d'infection à un seul anaérobie strict identifié, mais dont on ne connaît pas les résultats de l'antibiogramme, il convient de choisir un antibiotique réputé très actif sur cette souche en se basant sur les données de la littérature, sans négliger les tendances observées dans l'évolution des résistances de ces bactéries aux antibiotiques. Le plus souvent, devant traiter des infections mixtes, on se demandera si le protocole antibiotique utilisé englobe ou non les anaérobies stricts. Dans tous les cas il est indispensable que des laboratoires de référence établissent dans chaque pays les profils types de sensibilité des anaérobies et plus particulièrement ceux concernant les Bacteroides du groupe fragilis, les plus résistants aux antibiotiques et fréquemment isolés au laboratoire. Si un échec clinique survient parmi les nombreuses causes envisageables, on pourra évoquer soit l'inactivation d'un antibiotique par une des nombreuses souches en présence, soit l'émergence d'une souche anaérobie présentant un mécanisme de résistance décrit ou non dans la littérature.

### **1. Profil de sensibilité aux antibiotiques des anaérobies :**

Nous indiquerons pour chaque groupe d'espèces les pourcentages de sensibilité aux principaux antibiotiques utilisés dans le traitement des infections à

anaérobies, à savoir : les  $\beta$  lactamines (azthréonam exclu), associées ou non aux inhibiteurs de lactamases, les nitro-imidazolés, la clindamycine, le chloramphénicol et les glycopeptides. Les activités respectives des macrolides et fluoroquinolones sur l'ensemble des anaérobies ont été décrites précédemment [7, 8]. Nous ne décrivons pas les profils particuliers des souches de *Bacteroides ureolyticus* et *B.gracilis*, *Bilophila wadsworthia*, *letotrichia buccalis*, *Desulfomans*, *Selenomonas* ; *Mobiluncus*, *Anaerospirillum*.....

a. **Bactéroides du groupe fragilis :**

Ce groupe, très impliqué dans les infections digestives, gynécologiques et abdominales, le plus résistant aux antibiotiques, fait l'objet d'une surveillance internationale.

**Tableau 12 : activité des antibiotiques sur les *bactériodes* des groupes *fragilis* :**

Antibiotiques (Seuil critique en mg/l) <sup>1</sup>	Pourcentages de résistance En France <sup>2</sup> et aux Etats-Unis <sup>3</sup>	
Amoxicilline (16)	50-80	
Amoxicilline + Ac clavulanique <sup>4</sup>	0 - 2+	
Ticarcilline + Ac clavulanique	0 - 2+	0,2 + -0,7
Pipéracilline (128)	9 - 12	7 - 11
Pipéracilline + Tazobactam (128)	0 - 2+	
Céfoxitine (32)	2 - 6	2
Céfotétan (32)	6 - 19	14 - 22
Céfotaxime (32)	18 - 28	23 - 33
Ceftizoxime (32)	15 - 35	20 - 22
Céfopérazone (32)	22 - 48	27 - 30
Ceftazidime (32)	43 - 65	48 - 74
Imipénème (8)	0 - 2+	0 - 0,2+
Clindamycine (4)	16 - 19	5
Chloramphénicol (16)	0 - 1	0
Métronidazole (16)	0 - 1	0

Les deux mises au point publiées [9, 10] et concernant les résultats obtenus par les équipes françaises, ainsi que l'étude du GEEP [11] permettent d'apprécier les taux de résistance mesurés en France (tableau 12). Quelques souches de sensibilité réduite aux imidazoles, de rares souches résistantes à l'imipénème et à l'ensemble des  $\beta$  lactamines y compris en présence d'un inhibiteur de lactamases, ont été décrites et, de par leur aspect particulier, font l'objet de développements dans ce numéro spécial.

La quasi-totalité des souches sont résistantes aux aminopénicillines, aminosides, monobactames (azthreonam), colistine et à la vancomycine. La moitié des souches sont résistantes à l'érythromycine et aux tétracyclines. En France, les pourcentages de résistance des Bacteroides du groupe fragilis sont les suivants : clindamycine : 16%, ticarcilline et pipéracilline : 12%, céfoxitine : 6%. Sauf cas exceptionnel toutes les souches sont inhibées par l'imipenème, le métronidazole, les phénicolés et les associations constituées d'une pénicilline et d'un inhibiteur de  $\beta$  lactamases telles que : amoxicilline ou ticarcilline + acide clavulanique, ampicilline + sulbactam, pipéracilline + tazobactam, ampicilline + bromobactam. Les céphalosporines de 3e génération [12] sont inconstamment actives sur les Bacteroides (céfotaxime et ceftizoxime étant les plus actifs de la série tandis que la ceftazidime possède l'activité la plus faible). Les céphalosporines orales, céfuroxime-axétil, céfixime et cefpodoxime proxétil, sont inactives sur ce groupe bactérien [13]. Les fluoroquinolones sont insuffisamment actives sur les anaérobies ; toutefois lorsque l'ofloxacine entre dans un protocole antibiotique on peut, en l'absence d'antagonisme, ajouter le métronidazole [14].

D'après ces données les bactéroïdes du groupe fragilis qui sont très impliqué dans les infections digestives, gynécologiques et abdominales. Ces bactéries, sauf cas exceptionnel, sont inhibées par l'imipenème, le métronidazole, et les associations constituées d'une pénicilline et d'un inhibiteur de  $\beta$  lactamases telles que : amoxicilline ou ticarcilline + acide clavulanique. Il n'y a pas alors de preuve ni d'utilité d'associer une amoxicilline protégée au métronidazole.

**b. Autres bacilles à Gram négatif :**

Sauf cas exceptionnel, toutes les souches sont inhibées par le métronidazole, l'imipénème ou l'association d'un inhibiteur de  $\beta$ -lactamases avec une pénicilline (tableau 13).

Pour les autres anaérobies à Gram-, toutes les souches sont inhibées par le métronidazole, l'imipénème ou l'association d'un inhibiteur de  $\beta$ -lactamases avec une pénicilline.

*Prevotella* et *Porphyromonas* : très sensibles au métronidazole et aux macrolides, ces espèces sont de plus en plus résistantes aux aminopénicillines par production d'une  $\beta$  lactamase [15] en particulier avec les bactéries pigmentées en noir (*Porphyromonas asaccharolyticus*, *gingivalis* et *endodontalis*, *Prevotella melaninogenica*, *intermedia*, *loeschii*, *corporis* et *denticola*). L'acide clavulanique, le sulbactam et le tazobactam inhibent ces enzymes. Les céfamycines et les carbapénèmes demeurent actives sur ces souches. Selon Appelbaum [16], la fréquence de la production d'une beta lactamase serait en Europe de 42% (65% aux Etats-Unis) ; elle était très faible en 1986 [17, 18].

*Fusobacterium* : ils sont résistants aux macrolides mais le plus souvent sensibles à la clindamycine. Si *F nucleatum* était sensible constamment à l'action des pénicillines, il ne l'est plus, car de nombreuses souches produisent maintenant une pénicillinase (27% en Europe versus 41% aux Etats-Unis). Dans ce cas il est nécessaire d'ajouter un inhibiteur de beta lactamases ou d'employer la cefoxitine ou l'imipénème. *F. mortiferum* et *F. varium* sont beaucoup plus résistants aux  $\beta$  lactamines que *F. nucleatum* et possèdent une résistance naturelle à la rifampicine.

- *Veillonella* : tout comme les *Bacteroides* et *Fusobacterium*, certaines souches productrices de  $\beta$  lactamases sont résistantes à l'amoxicilline.

**Tableau 13 : Profils de sensibilité des anaérobies à Gram- autres que les *bacteroides*  
du groupe *fragilis***

Souches	IMI	MOL	CLN	FOX	CTT	TAX	C1G	TIC	PIP	AMX	AMC	CMP
<i>Prevotella</i> spp ( <i>bivia, oralis, distiens</i> ) <sup>1</sup>	+++	+++	+++	+++	+++	+/	+/	+++	+++	+	++++	++++
<i>Porphyromonas</i> spp et <i>Prevotella pigmentées</i> <sup>2</sup>	++++	+++	++++	+++	+++	+/	+/	+++	+++	+	++++	++++
Autres <i>Prevotella</i> spp et <i>Bacteroides</i> spp	++++	++	++	++	++	+/	+	+++	+++	+	++++	+++
<i>Fusobacterium</i> spp	+++	+++	++	+++	+++	+/	+	+++	+++	++	++++	++++
<i>Veillonella</i> spp	++++	++++	+++	++++	++++	++	++	++++	++++	++	++++	++++

Pourcentages de souches inhibées pour chacune des concentrations critiques suivantes (en mg/l) :  
 IMI = Imipénème (16) ; MOL = Métronidazole (16) ; CLN = Clindamycine (8) ; FOX = Céfotixime (32) ;  
 CTT = Céfotétan (32) ; TAX = Céfotaxime (32) ; C1G = Céphalosporine 1<sup>re</sup> génération (32) ;  
 TIC = Ticarcilline (128) ; PIP = Pipéracilline (128) ; AMX = Amoxicilline (16) ;  
 AMC = Amoxicilline + acide clavulanique (16/2) ; CMP = Chloramphénicol (16) ;  
 + = 70 à 90% ; ++ = 90 à 95% ; +++ = > 95% avec possibilité de résistance rare décrite dans la littérature ;  
 ++++ = > 95% et absence de résistance connue dans la littérature  
 1 ex groupe des *Bacteroides oralis bivius distiens*  
 2 ex groupe des *Bacteroides melaninogenicus*

### c. Clostridium (tableau 14)

*Clostridium perfringens* : cette espèce est très sensible à l'ensemble des  $\beta$  lactamines, au métronidazole, à la clindamycine et au chloramphénicol.

*Clostridium difficile* : si toutes les souches sont inhibées par les nitroimidazolés, les pénicillines associées ou non aux inhibiteurs, les glycopeptides et la daptomycine, outre la résistance naturelle à la céfoxitine, des résistances sont décrites vis-à-vis des antibiotiques suivants : l'ensemble des céphalosporines, la clindamycine et le chloramphénicol.

Autres *Clostridium* : très sensibles aux pénicillines, carbapénèmes et nitroimidazolés quelques souches s'avèrent être résistantes aux céphalosporines, céfamycines, à la clindamycine et au chloramphénicol. A noter que la production de  $\beta$  lactamases est observée pour les espèces suivantes :

*Clostridium butyricum*, *C. ramosum* et *C. clostridioforme* [15].

Les souches de *Clostridium* sont très sensibles à l'amoxicilline protégée et au métronidazole.

**Tableau 14 : profil de sensibilité des anaérobies à Gram +**

Souches	IMI	MOL	CLN	FOX	CTT	TAX	CIG	TIC	PIP	Pen G	AMC	VAN	CMP
<i>Clostridium perfringens</i>	++++	++++	++++	++++	++++	+++	+++	+++	++++	++++	++++	++++	+++
<i>Clostridium difficile</i> <sup>1</sup>	4-16	++++	+	R	16-32	R	R	+++	++++	++++	++++	++++	+
Autres <i>Clostridium</i>	++++	++++	+	+	++	+	++	+++	+++	+++	+++	++++	++
<i>Eubacterium</i> spp	++++	+	++	+	+	+	++	++++	++++	++++	++++	++++	+++
<i>Propionibacterium</i> spp	++++	R	+++	++++	++++	++++	++	++++	++++	++++	++++	++++	+++
Autres bacilles non sporulés	++++	+	+++	++	+++	+++	++	++++	++++	++++	++++	++++	+++
<i>Peptostreptococcus</i> spp	++++	+ / ++	+ / ++	+++	+++	++	+	+++	+++	++++	++++	++++	+++

**d. Bacilles à Gram positif non sporulés :**

Toutes les souches sont sensibles aux pénicillines, à l'imipénème [19] et au chloramphénicol (tableau 14) :

- *Propionibacterium* : naturellement résistantes aux nitroimidazolés, elles sont sensibles à l'ensemble des  $\beta$  lactamines, toutefois chez des patients acnéiques traités par des solutions topiques de macrolides ou de clindamycine, des souches résistantes à ces antibiotiques ont été isolées.
- *Eubacterium*, *Actinomyces* et *Bifidobacterium* : un tiers des souches environ résistent au métronidazole. On connaît des souches qui résistent quelquefois aux céphalosporines (1ère et 3ème génération), à la cefoxitine, au cefotétan ou à la clindamycine.

e. Cocci à Gram positif :

Les *Peptostreptococcus* sont sensibles aux pénicillines, aux céfamycines (à l'exception de rares souches de *P. micros*), aux carbapénèmes, au chloramphénicol. Quelques souches résistent aux céphalosporines de 1<sup>ère</sup> et 3<sup>ème</sup> génération, tandis que la résistance à la clindamycine et aux nitroimidazolés est plus fréquente [20, 21].

2. Éléments à prendre en compte dans le choix d'une antibiothérapie :

a. Résistances exceptionnelles :

Ce type de résistance sera évoqué lors de l'analyse d'un échec thérapeutique avec persistance de la présence d'un anaérobie. Par exemple : un abcès du cerveau peut être traité par le métronidazole ou le chloramphénicol. Parmi les causes d'échecs, si l'isolement occasionnel d'une souche de *Propionibacterium* (résistante au métronidazole) est connu, celle d'un *B. fragilis* résistant aux phénicolés l'est moins.

En 1989, 5 souches de *B. fragilis* résistantes à l'imipénème ont été isolées en France ; elles étaient résistantes à l'ensemble des  $\beta$  lactamines associées ou non à des inhibiteurs. Comme elles sont le plus souvent également résistantes aux macrolides et à la clindamycine et éventuellement au métronidazole, le seul antibiotique encore actif devient le chloramphénicol. De même la résistance à la pénicilline d'un *Clostridium* producteur d'une pénicillinase pourrait être cause d'échec. Autre cas rarissime : un *Bactéroïdes* pigmenté peut être résistant au métronidazole (3%) et posséder une pénicillinase ; on pourrait alors avoir un échec si l'on traitait par l'association pénicilline-imidazole.

b. Incidence de l'évolution des résistances :

Au niveau du traitement des infections respiratoires il convient de prendre en considération l'augmentation sensible de la résistance aux pénicillines des souches de *Fusobacterium* et du groupe *Prevotella Porphyromonas* et autres

*Bacteroides spp.*, qui constituent avec les cocci anaérobies ("the big three") les trois groupes d'espèces les plus fréquemment isolées. Ainsi des échecs cliniques documentés au cours d'amygdalo-pharyngites traitées par une pénicilline ont été décrits [22]. Ces bactéries pourraient jouer un rôle dans le processus de pathogénicité indirecte. Pour toutes ces raisons, en ORL, de nombreux auteurs préconisent les associations pénicillines + inhibiteurs d'autant plus que l'on isole conjointement des bactéries microaérophiles telles que *Capnocytophaga* et *Eikenella* résistantes aux céphalosporines de 1<sup>ère</sup> génération, imidazoles ou/et clindamycine [23].

Ces anaérobies producteurs de pénicillinases sont souvent impliqués dans les pneumopathies suppuratives. Si les Bactéroides résistants à la pénicilline ne font l'objet d'aucun échec décrit dans la littérature [24], les études américaines montrent que les patients répondent mieux à la clindamycine [25] et que le métronidazole utilisé seul s'avère insuffisant en raison de la présence de souches de Cocci résistantes aux imidazoles [26]. L'association pénicilline-métronidazole, excellente in vitro, est peu documentée en clinique. De par la résistance naturelle des *Fusobacterium* aux macrolides et les résistances aux tétracyclines on s'oriente, en fonction de la gravité, soit vers les associations pénicillines + inhibiteurs soit vers l'imipénème [24].

En ce qui concerne les infections abdominales l'évolution importante des résistances des *B. fragilis* a modifié quelque peu les critères de choix. La résistance de ces Bactéroides à la clindamycine croît d'année en année (16% en 1989) dans tous les hôpitaux français ; elle est nettement supérieure à celle observée aux Etats-Unis. C'est pourquoi le "gold standard" américain clindamycine-gentamycine est certainement à déconseiller chez nous. Comme la résistance à la céfoxitine est basse et sans grande évolution, cette molécule a toujours sa place en prophylaxie. En cas

de péritonites ou d'abcès intra-abdominaux, en raison de l'émergence d'entérobactéries ou/et de *Pseudomonas*, on s'oriente plus vers les associations pénicillines+inhibiteurs ou l'imipénème [23].

Enfin la résistance à la pipéracilline des *B. fragilis* est apparue en France en 1985. Elle augmente régulièrement et se situe à l'heure actuelle de plus de 10%. En absence de tout échec documenté, il ne nous est pas possible de dire s'il faut ajouter d'ores et déjà un inhibiteur. Si cette résistance continuait d'augmenter, on aurait alors recours à une telle attitude.

### **3. Antibiotiques efficaces sur le plus grand nombre d'anaérobies :**

Aucun antibiotique ne permet d'être efficace à 100 %. Si l'on accepte le seuil de 99%, toutes les souches d'anaérobies seront inhibées par l'imipénème, le chloramphénicol, les associations pénicillines + inhibiteurs. Les différentes études que nous avons menées ont montré que nous n'obtenions pas de souches résistantes avec : amoxicilline ou ticarcilline + acide clavulanique, ampicilline + sulbactam, pipéracilline + tazobactam. Par contre des résistances, tant chez les bactéries à Gram négatif productrices de  $\beta$  lactamases que chez les anaérobies à Gram positif non producteurs, ont été rencontrées avec les associations suivantes : céfotaxime + sulbactam ou tazobactam, céfoperazone + sulbactam, ceftriaxone + sulbactam ou tazobactam et surtout ceftazidime + inhibiteur. Ces résultats indiquent clairement que les inhibiteurs doivent être, dans le domaine anaérobie, associés aux pénicillines et non aux céphalosporines. **Enfin l'association d'une céphalosporine de 3ème génération et d'un imidazole, bien que pratique, ne couvre pas forcément l'ensemble des anaérobies en particulier les Gram+.** Le métronidazole n'est donc pas la panacée que l'on peut ajouter à un autre antibiotique insuffisamment actif sur les anaérobies.

**En conclusion**, si l'imipénème dans les infections sévères, les associations pénicillines + inhibiteurs de  $\beta$  lactamases, permettent d'englober de façon quasi parfaite les anaérobies stricts, d'autres antibiotiques (la céfoxitine, le céfotétan, la pipéracilline) ont gardé leur place. Les imidazolés sont toujours aussi actifs sur les Gram- et les Clostridium. Enfin le chloramphénicol doit faire partie de la panoplie, tant pour les infections cérébrales qu'en présence de souches de Bacteroides dont le profil de sensibilité serait inattendu.

Ces résultats indiquent clairement que l'amoxicilline protégée, permet d'englober de façon parfaite les anaérobies stricts que ce soit Gram-, Clostridium ou Gram+, et les imidazolés sont toujours aussi actifs sur les Gram- et les Clostridium. La prescription d'une amoxicilline protégée est largement suffisante pour couvrir les germes anaérobiques potentiels. L'association d'une céphalosporine de 3ème génération et d'un imidazole, bien que pratique, ne couvre pas forcément l'ensemble des anaérobies (en particulier les Gram+) mais elle vise une couverture optimale des entérobactéries. Cette dernière association a été retrouvée dans 32,5 % des cas de notre études.

## **F. Pourquoi une association :**

Les objectifs théoriques de la pratique d'une association d'antibiotiques sont d'élargir le spectre, d'obtenir une synergie, de diminuer l'émergence de souches résistantes et de diminuer la toxicité du traitement [27]. Les preuves cliniques de ces avantages théoriques sont assez ténues, hormis quelques exceptions.

### **1. Élargir le spectre :**

L'élargissement du spectre a pour but principal de diminuer le taux d'antibiothérapie probabiliste inadaptée en attendant les résultats des cultures microbiologiques. Dans le cas particulier des pneumopathies nosocomiales acquises sous ventilation mécanique, il a été montré qu'il existait une relation nette entre d'une part la durée de ventilation avant la pneumopathie, d'autre part la prescription d'une antibiothérapie pour une autre cause et la présence de bactéries multirésistantes dans les prélèvements pulmonaires [28]. Dans ce cadre, seule l'association d'une triple antibiothérapie à large spectre permettait d'assurer une couverture de plus de 75 % des bactéries [28]. Dans une conférence d'experts plus récente, la monothérapie a été jugée suffisante pour la prise en charge des infections pulmonaires nosocomiales précoces chez les patients qui n'avaient pas reçu d'antibiotique [29]. Dans les infections polymicrobiennes, comme par exemple les péritonites, il a été montré que la monothérapie avec des molécules à large spectre était largement suffisante pour obtenir des taux de succès de plus de 80 % [30], mais les patients inclus n'étaient pas très sévères avec des scores Apache II très bas. Plusieurs études prospectives randomisées ont retrouvé des taux de succès importants avec une monothérapie dans les pneumopathies nosocomiales [31], dans les infections des tissus mous ou les bactériémies nosocomiales [31], ou bien dans les péritonites [32]. En pratique, l'association d'antibiotiques peut se justifier dans les infections nosocomiales

tardives pour élargir le spectre [28, 33], mais probablement pas dans des formes plus précoces.

Associer l'amoxicilline protégée au métronidazole ne permet pas d'élargir le spectre d'action puisque les germes anaérobies sont aussi sensibles aux deux molécules. C'est une association abusive, à notre sens, qui peut favoriser l'émergence de mutant résistant en plus des effets secondaires potentiels que représentent chaque molécule. Enfin, cette association entraîne un surcoût inutile.

## 2. Obtenir une synergie :

Elle est essentiellement justifiée par l'index thérapeutique faible, les défenses locales ou générales altérées. Les données cliniques permettant de justifier cette théorie sont peu consistantes. En effet, dans une étude évaluant ceftriaxone seule ou en association à la gentamicine dans le traitement d'endocardites à streptocoque, il a été montré que le taux de guérison avec ou sans recours à la chirurgie était strictement identique entre les groupes [34]. Plus important encore, dans une méta-analyse récente concernant les neutropéniques fébriles incluant plus de 5500 patients, il existait exactement le même taux de succès entre monothérapie ou bithérapie que ce soit ou non la même  $\beta$ -lactamine, avec un odd ratio à 0,85 plutôt en faveur de la monothérapie [35]. Seulement deux études prospectives randomisées utilisant la même  $\beta$ -lactamine en monothérapie ou en association avec des aminosides pour le traitement d'infections graves ont été publiées [36,37]. Dans la première étude incluant surtout des pneumopathies nosocomiales, le taux de succès du traitement est strictement identique entre les groupes (80 vs 86 %) [36]. Dans la deuxième étude incluant des péritonites, le taux d'échec est strictement identique entre les groupes, même après ajustement sur la gravité et le type d'infection (communautaire ou postopératoire) [37]. La justification théorique de la synergie est donc mise à défaut dans la plupart des situations cliniques, même les plus

défavorables comme la neutropénie. Une exception semble être la prise en charge des bactériémies à *P. aeruginosa*, bien qu'il existe des données contradictoires. Dans un travail ancien, il avait été montré chez 200 patients bactériémiques à *P. aeruginosa* que la mortalité était significativement moindre en cas d'association d'antibiotiques (27 %) qu'en cas de monothérapie (47 %) [38]. Récemment, il a été montré, dans une étude rétrospective évaluant 115 bactériémies à *P. aeruginosa*, que le risque de mortalité était indépendamment plus élevé en cas de monothérapie probabiliste adaptée qu'en cas d'association adaptée [39]. De façon intéressante, cela n'était retrouvé que pour l'antibiothérapie probabiliste, en revanche, il n'existait aucune différence pour le traitement définitif entre monothérapie adaptée et association d'antibiotiques [39]. Enfin, dans une méta-analyse récente évaluant le pronostic des bactériémies à germes à Gram négatif en comparant monothérapie et association d'antibiotiques, il n'a été retrouvé aucun bénéfice à l'association d'antibiotiques (OR = 0,96 avec un IC95 % = [0,7-1,32]) [40]. Seules les bactériémies à *P. aeruginosa* bénéficieraient de l'association d'antibiotiques (OR = 0,5 avec un IC95 % = [0,32-0,79]) [40]. Dans le cadre du sepsis sévère, une méta-analyse de 64 essais randomisés incluant 7586 patients comparant une  $\beta$ -lactamine seule ou en association avec un aminoside a été publiée récemment [41]. Elle ne retrouve aucun intérêt en termes de mortalité à l'association d'antibiotiques, et il existerait plutôt une tendance en faveur de la monothérapie (OR = 0,9 avec IC95 % = [0,77- 1,06]) [41]. Les résultats sont identiques lorsque l'on utilise la même  $\beta$ -lactamine ou une  $\beta$ -lactamine différente dans l'association [41]. Toutefois, il existait une augmentation significative de néphrotoxicité dans le groupe association avec une aminoside (OR pour le groupe monothérapie de 0,36 avec IC 95 % = [0,28-0,47]) [41]. La principale limite de ces études et de ces méta-analyses est l'utilisation des aminosides probablement sous-

dosés, en plusieurs injections et avec une durée de traitement plus longue. Il ne semble plus que ce soit une utilisation optimale de ce type d'antibiotiques.

### 3. Prévention de l'émergence de mutants résistants :

La prévention de l'émergence de mutants résistants reste une des indications de l'association d'antibiotiques, en tout cas pendant la période initiale durant laquelle l'inoculum, donc le risque d'émergence de mutants, est élevé. L'association se justifie pour certains antibiotiques dont la fréquence des mutations spontanées est importante comme la rifampicine, l'acide fusidique ou la fosfomycine. Mais il faut bien noter que l'apparition de ces résistances est souvent liée à un défaut de pharmacodynamie des antibiotiques avec des posologies insuffisantes compte tenu des CMI de la bactérie à traiter, ou avec des concentrations insuffisantes au site de l'infection. Par exemple, dans un travail évaluant l'apparition de résistance à l'acide fusidique ou à la fosfomycine chez des patients traités pour une infection à *S. aureus* résistant à la méticilline en association à la vancomycine, il a été montré que l'apparition de résistance était élevée dans le groupe sous-dosé en vancomycine [42]. Le problème est peut-être plus important avec *P. aeruginosa*. Dans une étude multicentrique évaluant 405 patients avec une pneumopathie nosocomiale sévère, traités en monothérapie par ciprofloxacine ou imipénème, le taux d'apparition de résistance dans le groupe pneumopathie à *P. aeruginosa* sous traitement était de 33 % pour la ciprofloxacine et de 53 % pour l'imipénème [43]. Une étude cas témoin a comparé 662 infections nosocomiales à *P. aeruginosa* sensibles à l'imipénème et 120 résistantes à l'imipénème [44]. Le facteur indépendant le plus significativement associé à la résistance à l'imipénème était l'utilisation antérieure de cet antibiotique (odds ratio à 4,96 ; intervalle de confiance à 95 % [2,88-8,57]). Mais cela dépend aussi probablement du type d'infection. Dans une étude portant sur des pneumopathies et

des péritonites, l'association imipénème plus nétromicine était aussi efficace qu'imipénème seul [36]. Par ailleurs, le pourcentage de *P. aeruginosa* devenant résistants à l'imipénème était faible (5 et 7 %), et identique entre les groupes. Enfin, dans une étude multicentrique récente portant sur le traitement de 281 pneumopathies nosocomiales par céfépime ou imipénème, le taux de résistance acquis sous traitement de *P. aeruginosa* était de 12 % pour le groupe céfépime et de 33 % pour le groupe imipénème [45]. Tous ces résultats sont des éléments indirects de discussion. En effet, il n'existe aucune étude clinique portant spécifiquement sur *P. aeruginosa* qui montre qu'une association d'antibiotiques protège de l'émergence de mutants résistants.

## **G. Recommandations des sociétés savantes appliquée à notre étude :**

Les situations cliniques nécessitant la prescription d'une antibiothérapie aux urgences sont nombreuses. Dans ce chapitre, nous n'aborderons que celles qui posent le plus de problème chez l'adulte en raison de leur fréquence ou de leur gravité.

### **1. Choc septique :**

Le choc septique est une pathologie extrêmement grave responsable d'un taux de mortalité élevé pouvant atteindre 50 % et qui nécessite un transfert rapide en milieu de réanimation [46]. Une antibiothérapie appropriée, débutée dans la première heure suivant le diagnostic du choc septique, éventuellement associée à l'éradication chirurgicale d'une porte d'entrée a été observée comme facteur majeur de réduction de la mortalité [47]. L'antibiothérapie doit être précédée par deux hémocultures et si nécessaire par des prélèvements locaux [46]. La porte d'entrée la plus fréquente est le poumon, suivi par l'abdomen et les voies urinaires. Les germes les plus souvent identifiés sont des Cocci Gram positif (*Staphylococcus aureus* et *Streptococcus*

pneumoniae) et des bacilles Gram négatif (Entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa*). L'étiologie est polymicrobienne dans 10 % des cas [47, 48]. Aux urgences, la pathologie est souvent d'origine communautaire. Une origine nosocomiale doit être envisagée chez les patients vivant en institution ou ayant été hospitalisés dans les 30 jours précédents [48]. Il est justifié de débiter par une antibiothérapie à large spectre en se basant sur la probabilité des germes potentiellement en cause en fonction du contexte clinique [47, 48, 49].

## 2. Infections urinaires :

Les infections urinaires (IU) représentent le deuxième motif de prescription d'antibiotiques aux urgences. Elles surviennent préférentiellement chez la femme. Elles sont considérées comme compliquées lorsqu'elles sont associées à des signes cliniques de gravité ou lorsqu'elles surviennent chez la femme enceinte, le sujet âgé de plus de 65 ans, le sujet atteint d'une pathologie urologique ou d'une maladie sous-jacente susceptible de se décompenser [50, 51]. L'étiologie microbiologique est dominée par *Escherichia coli* qui est responsable de 70 à 90 % des IU, suivi de loin par *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus saprophiticus* et de *Klebsiella pneumoniae*. Actuellement, 58,7 % des souches d'*Escherichia coli* sont sensibles à l'amoxicilline, 63,3 % à l'amoxicilline-acide clavulanique, 78,2 % au cotrimoxazole, 96,6 % à la norfloxacine, 98,3 % au ciprofloxacine, 99,8 % à la ceftriaxone ou au céfotaxime, et 98,4 % à la gentamycine [52]. En traitement probabiliste, le choix se porte surtout sur les fluoroquinolones ou les C3G [50, 51].

Les pyélonéphrites aiguës (PNA) sont moins fréquentes mais souvent responsables d'hospitalisation en raison de leur risque d'évolution vers un état septique grave. Le diagnostic de PNA, évoqué par la présence d'une fièvre et des douleurs lombaires accompagnées ou non de signes de cystite, nécessite la réalisation

d'un ECBU. La pratique systématique des hémocultures est de plus en plus controversée car elles ne sont positives que dans 15 à 20 % des cas de PNA et identifient presque toujours les mêmes microorganismes que l'ECBU et modifient peu ou pas l'attitude thérapeutique ultérieure [53, 54]. L'antibiothérapie probabiliste dépend du caractère compliqué ou non de la PNA. Les formes non compliquées, peuvent être traitées en ambulatoire par une fluoroquinolone per os (ofloxacin 200 mg : 1 cp×2/jour ; ciprofloxacine 500 mg : 1 cp×2/jour ; levofloxacine 500 mg : 1 cp/jour). La durée habituelle du traitement est de 14 jours mais des traitements de sept jours ont démontré une efficacité équivalente. Dans les PNA compliquées, l'hospitalisation est justifiée pour débiter une monothérapie ou une bithérapie utilisant une fluoroquinolone ou une C3G éventuellement associée à un aminoside. Une intervention chirurgicale doit être pratiquée en urgence en cas d'obstacle urologique. L'antibiothérapie initiale des PNA doit être adaptée aux résultats de l'antibiogramme.

Un ECBU de contrôle est recommandé quatre à six semaines après la fin du traitement. Chez la femme enceinte, le traitement indiqué est la ceftriaxone [50, 51].

### **3. Les infections cutanées et des tissus mous :**

Les infections cutanées et des tissus mous peuvent être superficielles et correspondent aux dermohypodermes aiguës bactériennes non nécrosantes (DHBNN) ou profondes et correspondent aux dermohypodermes bactériennes nécrosantes (DHBN) et aux fasciites nécrosantes [55].

Les DHBNN sont dominées par l'érysipèle qui est caractérisée par une grosse jambe rouge aiguë fébrile non nécrosante aux contours bien limités, causée principalement par *Streptococcus pyogenes*. D'autres germes tels que *Staphylococcus aureus*, les anaérobies et les bacilles à Gram négatif sont parfois incriminés surtout

chez le sujet avec comorbidité, mais leur rôle pathogène reste débattu. Le diagnostic de l'érysipèle est essentiellement clinique [55, 56]. Les examens biologiques non bactériologiques permettent surtout de détecter une comorbidité.

Les prélèvements bactériologiques sont peu contributifs car les hémocultures ne sont positives que dans 2 à 5% et identifient *Streptococcus*  $\beta$ -hémolytique du groupe A dans 73 % des cas [55, 56]. Les traitements de référence proposés sont la pénicilline G 2 millions d'unités $\times$ 4/jour ou l'amoxicilline 1 g $\times$ 3 à 4/jour qui a l'avantage de pouvoir être administrée également par la voie orale. Afin d'élargir le spectre antibactérien à *Staphylococcus aureus*, l'oxacilline 2 g $\times$ 6/jour ou la pristinamycine 1g $\times$ 3/jour peuvent être utilisées ainsi que l'amoxicilline-acide clavulanique 1 g $\times$ 3/jour (sujet présentant un diabète ou une autre comorbidité favorisant par les anaérobies ou les BGN). L'hospitalisation avec traitement i.v. n'est nécessaire qu'en cas de forme sévère [55].

Les dermohypodermes bactériennes nécrosantes sont des urgences médicochirurgicales. Elles sont souvent associées à une pathologie chronique sous-jacente. L'étiologie est souvent polymicrobienne (85 %) associant *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, anaérobies, et bacilles Gram négatif [55, 56]. Le diagnostic clinique est conforté par l'imagerie par résonance magnétique (IRM) qui permet de visualiser les zones nécrotiques et de guider le geste chirurgical. Le diagnostic microbiologique repose sur les hémocultures et les prélèvements locaux lors de la chirurgie. L'antibiothérapie probabiliste, qui n'est qu'un adjuvant du traitement chirurgical, doit être administrée par voie i.v. et de large spectre [55, 56].

Les traitements proposés sont amoxicilline-acide clavulanique ou pipéracilline-tazobactam ou l'imipénème associé à un aminoside ou à une fluoroquinolone [55, 56].

L'utilisation de l'amoxicilline protégée seule ou associée à un aminoside est largement suffisante pour traiter les infections cutanées et des tissus mous en cas de suspicion d'infection par anaérobies et BGN chez des patients présentant un diabète ou une autre comorbidité.

#### 4. Infections intra-abdominales :

Les infections intra-abdominales abordées dans ce chapitre sont d'origine communautaire et concernent la cholécystite aiguë, l'angiocholite, la sigmoïdite et les péritonites spontanées du cirrhotique. Ces pathologies sont graves lorsqu'elles surviennent sur un terrain fragile (sujet âgé, pathologies sous-jacentes susceptibles de décompenser, immunodépression, malnutrition) ou lorsqu'elles présentent des signes de gravité clinique (défaillance d'organe).

Les bactéries isolées proviennent de la flore digestive commensale [57, 58]. L'infection est souvent polymicrobienne. Les germes identifiés sont dans 40 à 60 % des entérobactéries (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp, *Proteus* spp), dans 20 à 40 % des Cocci Gram positif (*Enterococcus* spp, *Streptococcus* spp) et dans 10 à 20 % des anaérobies (*Bactéroïdes fragilis*, *Clostridium* spp). *Streptococcus pneumoniae* a été également identifié dans les péritonites spontanées du cirrhotique [57, 58, 59]. Bien que l'intérêt diagnostique des examens microbiologiques (hémocultures, liquide péritonéal) soit très limité, leur pratique avant l'antibiothérapie reste recommandée surtout dans les formes graves pour pouvoir détecter les pathogènes émergents (*Candida albicans*) et surveiller l'évolution de la résistance bactérienne [57, 58].

L'antibiothérapie des infections intra-abdominales doit être précoce, administrée par voie intraveineuse, active sur les entérobactéries et les anaérobies, et différente de celle utilisée dans le cadre de l'antibioprophylaxie. Les stratégies thérapeutiques proposées tiennent compte des critères de gravité à l'admission.

En France, les traitements proposés en absence de critères de gravité regroupent amoxicilline-acide clavulanique + gentamycine, ticarcilline-acide claculanique + gentamycine, céfoxitine en monothérapie, céfotaxime ou ceftriaxone + métronidazole, gentamycine + métronidazole, céfépime + métronidazole [58]. On peut ajouter également un nouveau carbapénème, l'ertapénème, dont le spectre d'activité couvre la plupart des pathogènes impliqués dans ces infections [60].

En cas de forme grave, il est proposé d'utiliser l'association pipéracilline-tazobactam  $\pm$  gentamycine et de réserver l'association imipénème  $\pm$  gentamycine aux formes nosocomiales [57]. Cependant, aucun des régimes thérapeutiques recommandés n'a démontré de supériorité par rapport à un autre. Les associations contenant des fluoroquinolones sont proposées aux États-Unis [58] mais n'ont pas été retenues dans les recommandations françaises en raison du risque d'émergence de souches résistantes. Dans ces infections, l'antibiothérapie n'est souvent qu'un volet du traitement qui repose essentiellement sur la chirurgie qu'il faut réaliser en urgence en fonction de l'état du patient [58].

Il est recommandé dans le traitement des infections intra-abdominales l'utilisation des associations suivante :

- ✓ Soit amoxicilline protégée avec un aminoside
- ✓ Soit métronidazole avec C3G (ceftriaxone)
- ✓ Et l'association de l'amoxicilline protégée et du métronidazole ne figure pas dans la liste des associations dans ces recommandations.

## H. Modalités du traitement de l'appendicite aiguë non compliquée de l'adulte par antibiothérapie seule comme alternative à l'appendicectomie :

Ce travail a été réalisé lors de la crise sanitaire liée à la COVID-19 montrant l'efficacité de quelques protocoles d'antibiothérapie de plusieurs études concernant cette urgence infectieuse chirurgicale, chaque étude a proposé un protocole empirique qui repose sur une antibiothérapie probabiliste sans que la supériorité d'un protocole par rapport à un autre n'ait jamais été évaluée. Le Tableau 15 rapporte les différentes antibiothérapies proposées pour chaque étude. Malgré des différences importantes dans les protocoles d'antibiothérapie, les résultats d'efficacité sont très proches entre les études avec notamment un pourcentage d'échec primaire de l'antibiothérapie qui diffère très peu entre les études. À noter qu'aucune étude n'a comparé l'efficacité des différents protocoles d'antibiothérapie. Le choix de la bonne antibiothérapie est difficile. Il semble pertinent de cibler les bactéries présentes au sein de la lumière appendiculaire à savoir *Escherichia coli*, les bactéries du genre *bacteroides* ou encore du genre *streptococcus* [61]. En réalité, les modifications du microbiote appendiculaire sont beaucoup plus complexes et ne peuvent pas se limiter à une liste de quelques bactéries. Un travail dédié à l'analyse du microbiote appendiculaire a mis en évidence des modifications complexes dans les phylums bactériens prédominants durant l'appendicite avec notamment une variabilité importante entre chaque individu [62]. De plus, la flore bactérienne impliquée diffère notamment dans son profil de résistance à l'antibiothérapie entre l'appendicite non compliquée et l'appendicite compliquée [63]. En parallèle de ces modifications dans la lumière appendiculaire, il a été montré une modification de l'infiltration bactérienne au sein de la sous-muqueuse appendiculaire pendant l'appendicite. *Fusobacterium*

*nucleatum* s'impose comme la bactérie majeure dans l'appendicite aiguë avec une infiltration qui augmente avec la gravité de l'appendicite [64]. Au total, il est difficile de savoir quelles bactéries cibler par l'antibiothérapie probabiliste. La seule manière d'appréhender ce problème est de comparer l'efficacité des protocoles déjà évalués (Tableau 15). Parmi les différents protocoles, Salminen et al. [65] et Allievi et al. [66] ont proposé d'initier le traitement par ertapénèm.

Ce choix repose sur l'émergence des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectres élargis résistantes à l'amoxicilline et aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération [67]. L'efficacité rapportée avec cette antibiothérapie n'est pas supérieure aux autres protocoles d'antibiothérapie, mais expose à une sélection des bactéries résistantes à l'ertapénèm [68]. De même, les patients traités par pipéracilline + tazobactam dans le travail d'Allieviet al. [66] n'ont pas eu un taux d'échec précoce réduit mais, comme l'ertapénèm, cette antibiothérapie expose à un risque important de sélection de bactéries résistantes.

La durée de l'antibiothérapie, tout comme le choix dans l'antibiothérapie n'ont jamais été comparés au sein d'un même protocole et donc la meilleure durée de l'antibiothérapie assurant la plus grande efficacité en limitant au maximum l'émergence de résistances ainsi que le risque de complications comme la colite à *Clostridium difficile* n'est pas connue. Le Tableau 15 rapporte les durées élaborées de manière empirique dans chaque essai de l'antibiothérapie. Peu de différences sont observées puisque la durée varie entre 8 et 12 jours, seule l'étude de Park et al. [69] se démarque des autres avec une durée d'antibiothérapie de 4 jours.

**Tableau 15 : Protocoles d'antibiothérapie dans la prise en charge médicale exclusive de l'appendicite aiguë non compliquée.**

Étude	Protocole antibiothérapie	Durée anti-biotique	Durée hospitalisation prévue
Eriksson, 1995 [4]	IV : céfotaxime 2 g × 2/j et tinidazole 800 mg × 1/j pendant 2 j Puis Per os : ofloxacine 200 mg × 2/j et tinidazole 500 mg × 2/j pour 8 j	10 jours	2 jours
Styrud, 2006 [5]	IV : céfotaxime 2 g × 2/j et tinidazole 800 mg × 1/j pendant 2 j Puis Per os : ofloxacine 200 mg × 2/j et tinidazole 500 mg × 2/j pour 10 j	12 jours	2 jours
Hansson, 2009 [6]	IV : céfotaxime 1 g × 2/g et métronidazole 1,5 g × 1/j pendant 1 j Puis Per os : ciprofloxacine 500 mg × 2/j et métronidazole 400 mg × 3/j pendant 9 j	10 jours	1 jour
Turhan, 2009 [7]	IV : ampicilline 1 g × 4/j et gentamycine 160 mg × 1/j et métronidazole 500 mg × 3/j pendant 2 j Puis Per os (ampicilline + métronidazole) pendant 8 j	10 jours	2 jours
Vons, 2011 [8]	Amoxicilline + acide clavulanique 1 g × 3/j si poids < 90 kg et 1 g × 4/j si poids ≥ 90 kg. IV si nausée sinon per os d'emblée	8 jours	Retour à domicile dès que possible à partir de J-1
Park, 2014 [9]	IV : céphalosporine de 2 <sup>e</sup> génération + métronidazole	4 jours	2 jours
Salminen, 2015 [10]	IV : ertapénèm 1 g/j pendant 3 j Puis Per os : lévofloxacine 500 mg/j et métronidazole 500 mg × 3/j pendant 7 j	10 jours	3 jours
Allievi, 2017 [11]	IV : pipéracilline + tazobactam 4,5 g × 4/j (durée variable) Ou IV : ertapénèm 1 g/j pendant 3 jours Ou IV : céftriaxone 1 g/j + métronidazole 500 mg × 3/j (durée variable)  Puis Per os : amoxicilline + acide clavulanique 1 g × 3/j pendant 5 jours	8 jours	3 jours

Dans notre étude la durée moyenne du traitement antibiotique est de 10 jours ce qui concorde avec les données de la littérature, à l'inverse la durée d'hospitalisation, qui était un peu augmentée.

### III. Les déterminants des comportements des prescripteurs des antibiotiques :

#### A. Introduction :

Le comportement du prescripteur d'antibiotique est défini comme sa manière d'être et d'agir au moment de la décision de prescrire.

En principe les paramètres d'une prescription idéale devraient être totalement objectifs et peuvent être présentés comme suit :

- Un patient parfaitement identifié ;
- Qui a une infection totalement diagnostiquée ;
- Imposant la prescription d'un traitement antibiotique totalement standardisé
- Entraînant une évolution et une guérison totalement programmée ;
- Faite par un médecin-type totalement défini dans ses caractéristiques essentielles que sont :
  - sa formation ancienne et actuelle ;
  - ses modes de raisonnement ;
  - son expérience ;
  - ses réactions aux stimuli externes et internes ;
  - sans influence d'aucun stress ;
  - et pourquoi pas un QI standard, prédéfini.

En quelque sorte un système étalon complexe (malade, infection, médecin, prescription, évolution), conservé immuable dans la glace fondante au pavillon des poids et mesures... Bref une fiction ; mais cette fiction permet d'identifier, de façon conceptuelle les déterminants du comportement des prescripteurs.

Ces déterminants sont :

- La bonne connaissance du patient : antécédents, terrain, pathologie évolutive en cours ;
- La qualité du diagnostic ;
- La précision des indications (celles de l'AMM) et des recommandations sur le traitement antibiotique à prescrire pour une infection identifiée ;
- La possibilité de contrôler et de suivre l'évolution ;
- L'optimisation de la (des) formation(s) ;
- de médecins dont l'aptitude à prescrire est avérée.

## **B. Mise en place du problème**

### **1. La prescription d'antibiotiques concerne tous les médecins au contact des malades**

D'emblée on est obligé de tenir compte du fait qu'au sein du corps médical la quasi-totalité des praticiens voyant des malades, quelles que soient leurs spécialités, est amenée à prescrire des antibiotiques. Pourtant la plupart d'entre eux n'ont qu'une formation universitaire ancienne et peu réactualisée, dans un domaine où l'évolution des connaissances, des médicaments et des stratégies est permanente. Paradoxalement, alors que le recours aux spécialistes est habituel pour la prescription initiale de nombreuses familles thérapeutiques, la plupart des médecins s'estiment compétents pour prescrire des antibiotiques et considèrent que plus est, que la prétention des infectiologues à vouloir s'en mêler est une intrusion insupportable dans un domaine où « ils savent ! » Instaurer une limitation réglementaire générale de prescription, comme cela existe pour certains médicaments spécifiques et récents (antirétroviraux, médicaments des hépatites chroniques, traitements de la maladie d'Alzheimer) ne serait pas réaliste pour des produits aussi utilisés que les antibiotiques. Mais on ne peut manquer de relever les conclusions de quelques

enquêtes montrant que le contrôle des prescriptions d'antibiotiques par exemple par une consultation d'infectiologie systématique est un des moyens possibles d'améliorer la qualité de la prescription. Coupler ce contrôle au sein de l'hôpital, avec l'encadrement de certains antibiotiques comme le préconisent les recommandations de l'ANAES [70], est certainement un moyen lourd, mais utile d'améliorer les prescriptions.

## 2. On prescrit trop d'antibiotiques et on les prescrit mal

On prescrit trop d'antibiotiques, particulièrement en France, championne d'Europe toute catégorie de la prescription hors hôpital (36,51 DDI [DDI, *defined daily dose* pour 1000 habitants par jour], devant l'Espagne 32,44 DDI, le Portugal : 28,83 DDI, mais quatre fois plus que les Pays-Bas : 8,96 DDI [71]). Le travail de *l'Observatoire national des prescriptions et consommations des médicaments* [72] avait déjà montré, en 1998, ce triste record dans une comparaison entre cinq pays d'Europe, pointant en plus une différence culturelle importante dans la fréquence de recours au médecin, beaucoup plus élevée dans notre pays (les consultations pour des infections ORL bénignes ne sont en Allemagne que 40 % de ce qu'elles sont en France). Bien que les données disponibles des consommations hospitalières d'antibiotiques n'aient pas donné lieu, à notre connaissance, à des comparaisons publiées, il est généralement admis qu'il y a une sur prescription d'antibiotiques dans les hôpitaux français ; 30 à 50 % des prescriptions sont probablement inadéquates (C. Brun-Buisson, B. Régnier, [73]).

Dans notre enquête le taux de cette association inadéquate et élevée dépassant 60% de toutes les associations des antibiotiques utilisées comme antibiothérapie curative.

Dans le domaine des maladies infectieuses, supposées justifier un traitement antibiotique, on considère habituellement jusqu'à ce jour que :

- ne pas prescrire d'antibiotiques, alors qu'il en faudrait est une faute majeure;
- en prescrire par excès, dès la première consultation, protège contre l'erreur précédente, met à l'abri de nombreuses discussions ultérieures et n'a guère de conséquences économiques et écologiques.

### 3. Les conséquences graves des prescriptions abusives sont devenues préoccupantes

Les conséquences d'une utilisation débridée des antibiotiques sur l'évolution et l'augmentation des résistances bactériennes sont maintenant parfaitement documentées [74,75]. Et si le principe de précaution, tant galvaudé dans notre société, a un sens on ne peut que prendre en compte les propos de J. Ménard [76] : « *Le jour où quelqu'un reconstituera toute l'histoire de la résistance aux antibiotiques, si elle se développe et tue injustement quelques malades, on reprendra, de la même façon toute la filière des poulets, toute la filière des porcs, toute la filière des médecins, toute la filière des pharmaciens, toute la filière des biologistes. On leur dira : « vous aviez des moyens d'empêcher la diffusion des germes résistants aux antibiotiques dont est mort mon père, ma mère ou mon enfant. Vous ne les avez pas appliqués parce qu'il y avait par derrière des blocages sociaux, des blocages d'organisation, des compétitions de territoire, des courses aux profits ».*

Changer les comportements à l'origine des dérives dans l'utilisation des antibiotiques est impératif.

#### 4. Les bases non pharmacologiques de la prescription des antibiotiques prennent le pas sur la science [77]

Et contrairement à ce qu'on pourrait penser la prescription d'antibiotiques n'a pas toujours été et n'est toujours pas une démarche médicale où seules interviendraient des données scientifiques objectives. Dès les années 1960 la prescription d'antibiotiques était devenue trop simple : geste rassurant sans grandes conséquences, elle mettait à l'abri des erreurs par défaut et ne nécessitait plus de réflexion [78]. W.R. Lockwood [79] décrivait même en 1974 ce qu'il avait appelé le « syndrome de la prescription compulsive d'antibiotiques » (*compulsive antibiotic prescribing*) et suggérait la constitution d'un groupe des « antibiotic anonymous » (sur le modèle des alcooliques anonymes) pour la désintoxication des prescripteurs atteints. Avec le temps, maladies et malades sont devenus de plus en plus complexes (patients immunodéprimés, présentant des polypathologies, aux traitements multiples, etc.), et s'est généralisée la mode facile des antibiotiques à large spectre.

Considérés, souvent à juste titre, comme des traitements plus sûrs, ils furent l'objet de toutes les attentions de l'industrie pharmaceutique pour laquelle, ils étaient en outre beaucoup plus rentables [80]. Trop souvent n'importe quel médecin se sent capable d'utiliser tous les antibiotiques quand et comme il le souhaite [81]. Il n'a plus, comme priorité que de prévenir toute évolution funeste d'une maladie infectieuse dans les premières 24 h et atteint ce but en prescrivant des antibiotiques à large spectre, ou une « cacophonie d'agents à spectre étroit » en association [77]. La situation est aggravée par le fait que dans les hôpitaux (universitaires en particulier) les prescriptions initiales sont faites par les praticiens ayant le moins d'expérience (résidents, internes) [77]. On relève encore dans la littérature des enquêtes qui laisse penser que dans le domaine des antibiotiques tout est possible : le fait de consulter

un médecin entraîne 6 fois plus de prise inappropriée d'antibiotiques qu'en cas d'autotraitement [82], mais c'est au Mexique ; en Grèce la consultation auprès d'un pharmacien, pour une rhinosinusite fictive, conduit à délivrer, sans ordonnance médicale un antibiotique dans une large majorité des cas, avec une fréquence d'autant plus grande (86 % des cas) que le tableau clinique allégué est plus bénin [83].

#### 5. Facteurs non pharmacologiques, principalement responsables des prescriptions inappropriées des antibiotiques

Ils sont résumés dans les neuf items présentés ci-dessous. Ces propositions ne sont pas récentes et figuraient quasiment toutes dès 1979 dans la référence [78].

1. Désir de fournir au patient le meilleur antibiotique disponible, sans tenir compte d'aucune influence extérieure comme le coût ; crainte de ne pouvoir donner le traitement le plus approprié, désir d'éviter une infection avant qu'elle ne survienne.
2. Conviction que si une petite dose d'antibiotique est active, une dose plus forte, donnée plus longtemps sera encore mieux.
3. Prescription de plusieurs molécules ou d'antibiotique à large spectre pour « couvrir » des bactéries inhabituelles. Cette attitude qui est justifiée pour le traitement des patients ayant une neutropénie sévère, est cependant très souvent utilisée comme « substitut du jugement diagnostique ».
4. Utilisation inadéquate des ressources des laboratoires de microbiologie clinique. Cultures inappropriées, retard dans le transport des prélèvements, dans le retour des résultats, absence de relation directe avec le bactériologiste et défaut d'explication sur les résultats, recours à des consultants extérieurs pour l'analyse des souches, etc.
5. Pression des patients qui exigent un traitement antibiotique : désir d'être

- débarrassé au plus vite de l'infection pour éviter toute rupture d'activité, inquiétude des parents devant la fièvre d'un enfant, attente d'une solution médicamenteuse de leur maladie, peur de l'inconnu.
6. Coût et disponibilité des examens radiologiques, des examens de laboratoire, mis en balance avec la solution toute faite offerte par les médicaments. Ce débat dépend de l'équipement local, des coûts des examens, des modes de prise en charge, de la densité d'offre de soins.
  7. Inadéquation entre le savoir du médecin et les problèmes infectieux qui lui sont posés. Cela dépend du niveau de formation durant les études, du nombre d'années écoulées depuis, de la spécialité, de l'existence d'une formation continue, de la formation personnelle, de l'expérience.
  8. Prise en compte des conséquences d'erreurs médicales (mal practice) : on a contraint les médecins à pratiquer une médecine « défensive » en prescrivant des examens en excès et des médicaments uniquement pour anticiper sur des problèmes futurs. Cela explique en partie le recours excessif à des nouveaux produits, dans l'espoir que ces molécules récentes, plus chères, mais mieux tolérées, éviterons des ennuis ultérieurs.
  9. Solutions préconisées par les firmes pharmaceutiques : tirant partie des problèmes évoqués ci-dessus, elles proposent des solutions, souvent inappropriées et plus coûteuses, dans le cadre de pratiques promotionnelles. Exploitation de la « peur » de l'échec qu'éprouve le médecin devant son patient, et de l'adage : « si cela doit lui faire du bien, sans conséquences majeures, pourquoi ne pas essayer ».

### C. Connaissance du malade

Nous n'avons rien trouvé dans la littérature qui développe cet aspect du problème. Il semble cependant important de dire qu'aujourd'hui les malades sont de plus en plus nombreux à fréquenter de façon répétée les hôpitaux. Ils ont de plus en plus de polypathologies, évolutives ou non, dans le cadre du vieillissement, d'affections malignes, de contexte d'immunodépression, de comorbidités diverses. Ils ont des traitements de plus en plus complexes, nombreux, divers. Le médecin qui les reçoit, doit en conséquence disposer à tout instant, en temps réel, de données précises sur les antécédents, le terrain, les pathologies évolutives, les traitements en cours. Le listing approximatif fait à 2 h du matin par un interne endormi, des antécédents et de l'histoire d'un patient qui a pourtant dans le même établissement un gros dossier dont on ne disposera malheureusement que le surlendemain, est ahurissant. Dans l'ignorance de polypathologies probables, ou en tout cas mal précisées, le prescripteur d'antibiotiques prendra des décisions maximalistes « de prudence », quantitative et qualitative, que l'analyse documentée a de forte chance d'infirmier peu après. L'hyperspécialisation des équipes, la surcharge constante de nos hôpitaux, le management des malades par des spécialistes universitaires de plus en plus loin (géographiquement et culturellement) de l'hôpital général de référence où sera conduit le malade en cas de d'urgence, la balkanisation de la médecine, le passage aux 35 heures, etc... rendent primordiale l'exigence d'un dossier minimal, clair, simple, immédiatement accessible. Il est absurde qu'un médecin voyant un patient pour la première fois, surtout dans les conditions de l'urgence, ignore le passé de ce malade. Il est absurde de reprendre à chaque fois, plutôt mal, une enquête inutile. Il est absurde que l'habitude de prendre des décisions thérapeutiques, notamment antibiotiques, par excès, par précaution,

en attendant d'en savoir plus sur le patient, se pérennise. Ce sont des fautes et il convient de les éradiquer.

#### D. Qualité du diagnostic

Beaucoup d'études montrent que la prescription d'antibiotiques est d'autant meilleure que le diagnostic est précisément établi [84–85]. Ce prérequis est tellement évident pour beaucoup, qu'on en oublierait de le rappeler, ce qui est souvent un moyen commode de masquer le doute. Trop souvent le diagnostic inscrit dans l'observation du patient est assorti des qualificatifs : « peut-être », « possible », « probable », quand encore l'aveu d'une « *suspicion* » ne remplace pas la rigueur et quand le supposé terrain à risque du patient emporte définitivement la décision d'une prescription qu'on jugera secondairement inutile.

Ces errements diagnostics sont bien une réalité puisque J. Dangoumau en vient à rappeler [73] que « **Tout usage de médicament se doit d'être rationnel... (et) implique en théorie un diagnostic précis** ». Et B. Schlemmer de renchérir [73] : « Trop souvent, jusqu'à présent, l'incertitude diagnostique, la gravité de l'état du malade, le souci de bien faire, mais aussi le défaut de connaissances médicales expliquent la prescription et rendent compte de ses excès ».

Il est frappant de constater que la quasi-totalité des recommandations propose une stratégie antibiotique pour un diagnostic d'infection qui est réputé certain. Malheureusement le diagnostic ne l'est souvent pas, pour un traitement qui va entrer dans la catégorie des « traitements probabilistes ». Les mots ont ici une grande importance, pour que la prescription soit rigoureuse et correcte, bien que s'appliquant à des diagnostics incomplets, ou en tout cas non confirmés avec certitude.

De fait la décision de traitement comporte une part plus ou moins grande d'approximation. Le bon usage des antibiotiques, en pareille circonstance, implique

que l'on ait pour objectif une incertitude minimale. La qualification de l'antibiothérapie a donné lieu à l'usage de nombreux vocables : probabiliste, empirique, pragmatique, orientée, de couverture, de sécurité, de dissuasion, etc. [86].

Considérons que les trois derniers termes n'ont aucune signification raisonnable et doivent être proscrits. En effet, ou l'antibiothérapie est objectivement nécessaire et elle répond à d'autres qualificatifs, ou ce n'est pas le cas et ces vocables ne font que tenter de justifier l'antibiotique qui soigne l'angoisse du médecin. Ajoutons que la pression du patient pour une prescription d'antibiotique comme d'une sorte de médicament de confort, ou de nécessité, en cas de fièvre, ne peut constituer un élément valable de la décision médicale.

L'antibiothérapie « orientée » n'est pas, a priori, d'une précision suffisante. Il en est de même du terme « pragmatique » (orienté vers l'action pratique) qui n'exprime pas une exigence objective.

« L'empirisme » est défini comme une méthode reposant exclusivement sur l'expérience, ce qui n'est peut-être pas suffisant ; le dictionnaire Larousse (édition en 5 volumes, 1987) précise aussi que le terme « empirique » s'applique à ce « *qui manque de rigueur scientifique, qui procède du tâtonnement* » – et de poursuivre : « *Se disait d'un médecin qui traitait les maladies d'après les seules données de l'expérience* ». L'imparfait utilisé nous indique clairement que cette façon de faire ne devrait plus être de mise aujourd'hui. M.H. Kollef [87] dénonce cette « spirale de l'empirisme » qui conduit à ne plus prescrire (en réanimation dans cette référence) que des antibiotiques à large spectre, soulignant le peu de justification scientifique de cette attitude.

Reste le qualificatif « probabiliste » qui indique au mieux la démarche moderne préconisée pour la prescription d'antibiotiques.

« Probabiliste » se dit d'une théorie ou d'une doctrine qui fait intervenir les probabilités. « À défaut d'une certitude, la notion de probabilité remplace la démonstration ».

En pratique, le médecin rassemble un maximum de données objectives et y adjoint un certain nombre d'incertitudes. La décision d'un traitement probabiliste introduit une notion de prise de risque que le traitement choisi ne soit pas le bon. Toute la démarche du « bon » médecin instituant une antibiothérapie probabiliste doit tendre à ce que le risque d'une « mauvaise » décision soit aussi faible que possible. La probabilité d'adapter au mieux un traitement antibiotique augmente :

- Si le diagnostic d'infection est aussi précis et certain que possible ;
- Le diagnostic microbiologique, à défaut de pouvoir être documenté cas par cas
- Ce qui n'est pas réaliste, repose sur des données épidémiologiques établies, connues, révisées, actualisées.

Le tout permettra de déterminer le traitement le plus probablement efficace compte tenu :

- De l'organe infecté ;
- Du ou des pathogène(s) probable(s) ;
- De l'efficacité de l'antibiotique choisi dans l'organe infecté. Cela repose sur les données de pharmacocinétique et les essais cliniques à l'origine des indications
- De la sensibilité des germes à cet antibiotique ;
- De l'impact écologique des antibiotiques.

Rappelons que ce n'est pas le diagnostic qui est probabiliste, mais le traitement et le degré d'incertitude doit être, a priori, d'autant plus réduit que le tableau clinique observé paraît sévère ou le terrain fragile [88].

Pour compliquer la situation, d'autres variables, échappant à la rigueur scientifique, interviennent dans la décision ; elles sont le fait du médecin ou du patient.

Elles sont liées au médecin dont le raisonnement scientifique est altéré par des propositions comme :

- « Je ne suis pas sûr que ce traitement soit nécessaire mais, dans le doute, je ne passerai pas à côté d'une infection bactérienne » ;
- Je préviendrai une (supposée) surinfection secondaire (on revient ici aux notions de « couverture » et de « sécurité »); proposition en général sans aucune démonstration scientifique ;
- Sans parler des difficultés souvent grandes d'expliquer au patient ou à sa famille les raisons d'une décision d'abstention.

Ils sont liés au malade qu'anime trop souvent l'illusion de la séquence idéale, rarement réalisée : « *Je consulte, il m'examine, il fait un diagnostic, il prescrit un traitement, je suis guéri* » ; le tout en dix minutes.

De nombreux traitements injustifiés ou inadaptés sont les conséquences de ces attitudes (spectre trop large pour « tout couvrir », molécule mal choisie compte tenu du site ou de l'évolution des résistances).

Par ailleurs l'optimisation de la prescription des antibiotiques passe par une pédagogie au long cours auprès du public : il faut qu'il admette que toute fièvre n'est pas infectieuse, que toute infection n'est pas bactérienne, que toute infection bactérienne ne justifie pas, obligatoirement, un traitement antibiotique et que dans beaucoup de cas, le traitement antibiotique n'est pas une urgence. Ce qui peut être

urgent en revanche, c'est de faire un diagnostic.

On remarquera par ailleurs que les médecins disent volontiers n'être pas soumis, ou pas sensibles à la pression des malades ou des familles ; parallèlement, des non médecins interrogés, à froid, à distance d'un épisode infectieux, disent majoritairement être contre les antibiotiques et n'exercer aucune pression sur leur médecin pour leur en prescrire. Cependant ces affirmations sont contredites par les conclusions de très nombreuses enquêtes publiées qui montre que c'est inexact (en tout cas en pratique de ville) et que les prescriptions des praticiens sont clairement dépendantes, au moins en partie de pressions de l'environnement [89–90].

Trop souvent une suspicion initiale est considérée comme suffisante sans être soumise à des critères objectifs de validation et sans que les diagnostics différentiels aient été discutés. En règle générale, aucune antibiothérapie ne devrait être débutée tant que l'organe infecté n'a pas été identifié. Autrement dit, une fièvre « nue », sans orientation sur l'organe infecté, ne constitue pas, en soi, une indication des antibiotiques pour « voir », pour « se couvrir », « par sécurité ». Bien sûr, cette affirmation rigoureuse est l'objet d'exceptions majeures que le praticien aura à cœur de documenter : existence d'un état de choc, d'un déficit immunitaire connu, d'un terrain particulier (altération physiologique de l'état basal, chez le sujet âgé en particulier, hospitalisation récente, matériel prothétique, etc.), ou suspicion, d'une maladie infectieuse justifiant un traitement urgent (méningite bactérienne ou paludisme), etc. En dernier ressort il n'est pas question d'enlever au praticien de terrain, celui qui voit initialement le malade, la liberté de sa prescription antibiotique. L'objectif est de lui donner les moyens de prendre une décision rationnelle, où l'à-peu-près et le n'importe-quoi n'aient pas de place.

Au risque d'enfoncer une porte ouverte, il faut réinsister à nouveau sur le fait que :

- Chaque fois que le diagnostic est précis, exact, bien porté, on améliore la qualité de la prescription ;
- Chaque fois que le diagnostic est douteux, la qualité de la prescription s'éloigne de la rigueur.

Il y a une conséquence pour la formation et la pratique.

Le diagnostic clinique garde toute sa valeur et il y a bien sûr de nombreuses situations où il est suffisant pour une décision thérapeutique valide. En pathologie infectieuse cependant, la médecine du XXI<sup>e</sup> siècle impose dans des situations précises de compléter le diagnostic clinique, ou de confirmer une suspicion par les examens complémentaires simples, standardisés, indispensables. Un diagnostic aussi certain que possible ne peut être fait si l'ensemble des critères, y compris paracliniques ne sont pas réunis.

Laennec faisait très certainement de superbes diagnostics auscultatoires de pneumonies, mais même en admettant que les malades de « l'auscultation médiate » (livre culte publié en 1819) aient été vus à une phase précoce de leur infection, aucune urgence antibiotique ne venait perturber l'activité descriptive d'une évolution spontanée. Notre médecin a, heureusement, d'autres exigences liées aux progrès géants de la thérapeutique et ici à l'antibiothérapie indispensable.

Ainsi pneumonie sans radio, infection biliaire sans écho, pyélonéphrite sans bactérie ne sont plus concevables dans les hôpitaux.

Toute formation, toute information, toute recommandation, tout message traitant de thérapeutique antibiotique devrait aussi décrire les éléments nécessaires et suffisants au diagnostic.

Il y a tous les jours des examens complémentaires indispensables, que le praticien oublie de demander, car il n'y a pas pensé, ou parce que trop d'hôpitaux n'ont pas encore compris qu'entre l'urgence et l'examen programmé dans trois semaines, il y a place pour des examens non urgents, mais rapidement nécessaires. Dans ce domaine, soit les recommandations sont floues, soit elles sont souvent minimalistes, avec pour seul objectif de demander le moins possible d'examens inutiles. Cette stratégie est louable, mais nous sommes à l'ère où l'amélioration de la qualité des prescriptions antibiotiques si elle a un prix, justifie probablement des moyens supplémentaires trop souvent refusés.

### **E. Suivre et contrôler l'évolution**

Une nouvelle fois, il est probablement utile de rappeler les évidences : que le tableau d'infection soit confirmé ou non, qu'il entraîne ou non une prescription d'antibiotiques, il est indispensable d'en suivre l'évolution. La réévaluation à 48 h (environ) préconisée par de nombreuses recommandations n'est pas toujours entrée dans la pratique et devrait être effectuée par le même praticien, ou en tout cas par la même équipe. De plus, la remise en cause, en cours d'évolution, de la stratégie thérapeutique initiale, doit aussi reposer sur une analyse objective et non sur des impressions. Cette exigence est exprimée dans une mise au point ancienne de R. Quintiliani [91]. Il précise bien que la bonne utilisation des antibiotiques comporte trois périodes : le traitement initial (phase probabiliste) ; puis une adaptation rigoureuse de l'antibiothérapie entre le deuxième et le quatrième jour, en fonction des données diagnostiques cliniques et microbiologiques définitives ; une troisième phase qui est celle des décisions concernant la durée du traitement et ses modalités ultérieures (hôpital ou domicile). Ces propositions ont été reprises sous une forme différente dans les recommandations de l'ANAES [70] : l'antibiothérapie initiale est

prescrite pour 3 ou 4 j, elle doit alors, en fonction des situations cliniques, être confirmée, annulée, ou modifiée ; la durée « normale d'un traitement antibiotique est de 10 à 14 j, au-delà, elle doit faire l'objet d'une décision spéciale.

## **F. Connaissance, et savoir-faire et comportement du prescripteur**

### **État des lieux au sortir de la formation universitaire**

Chronologiquement la formation du médecin est d'abord universitaire. Au cours des 10 à 15 années de cette formation, le futur médecin a été soumis à des influences déterminantes pour ses habitudes comportementales futures [92]. À côté du contenu proprement scientifique et objectif de l'enseignement, on retrouve l'influence de prestigieux aînés, marquant l'opinion locale ou nationale, le rôle des maîtres de stages ou d'enseignements dirigés dont les propos, les critiques, vont « mouler » la pratique de l'étudiant. Plusieurs fois, durant cette période, le jeune médecin va modifier ses comportements. Ce qu'on lui enseigne à ce stade est une base, qui reste gravée pour longtemps. Faire ensuite changer les comportements créés est difficile.

Il est hautement souhaitable que l'université évite un enseignement parfois inadapté, hors de propos, ignorant voire dénigrant des stratégies thérapeutiques ou des recommandations admises qui pourtant devraient impérativement être prises en compte.

#### IV. Que se passe-t-il dans d'autres CHU du Maroc ? avis d'experts :



**Dr Azzouzi Abderrahim**

Professeur d'anesthésie réanimation,  
Chef de service de réanimation centrale CHU Ibn Sina Rabat  
Et doyen de la faculté de médecine d'Oujda.

**Que pensez-vous de l'association amoxicilline protégée et métronidazole dans le traitement de certaines infections ?**

C'est une association qui n'a pas lieu d'être. Malheureusement on n'arrive pas à persuader les praticiens sur l'inutilité de cette association qui au contraire cause une pression de sélection de résistance pour certains germes.

Cette association n'existe nulle part et je la trouve absurde car l'amoxicilline protégée couvre aussi bien les anaérobies que le métronidazole, autrement si on préfère le métronidazole pour son spectre certes élargi et sa diffusion meilleure on mettra volontiers une céphalosporine de troisième génération si on veut couvrir une entérobactérie.

C'est une « invention » fréquente dans plusieurs services de notre pays qui n'a aucune raison d'être.



**Dr Nsiri Afak**

Professeur d'anesthésie réanimation,

Service anesthésie réanimation des urgences chirurgicales CHU Ibn Rochd Casablanca

Présidente AMARC ; association des médecins anesthésistes réanimateurs de Casablanca

**Que pensez-vous de l'association amoxicilline protégée et métronidazole dans le traitement de certaines infections ?**

Réellement on rencontre beaucoup de prescription associant amoxicilline protégée et métronidazole pour traiter des infections avec comme objectif une action anti anaérobique maximale alors que réellement le métronidazole seul est largement suffisant pour cette finalité.

C'est une évidence médicale qui remonte aux années 80 mais on voit que les praticiens continuent toujours à faire cette association. Nos praticiens confondent céphalosporine 3<sup>ème</sup> génération (ceftriaxone par exemple) et amoxicilline protégée. Autant pour la ceftriaxone on doit ajouter le métronidazole pour élargir le spectre aux anaérobies alors que si on prescrit une amoxicilline protégée il n'y a pas lieu de faire de même.

Cette association est malheureusement fréquente alors qu'il n'y a pas lieu de les associer. Quand le choix se porte vers une amoxicilline protégée il ne faut pas associer de métronidazole.



**Dr MOHAMED GHASSAN EL ADIB**

Professeur d'anesthésie réanimation,

Chef de service de réanimation obstétricale CHU Ibn Tofail Marrakech.

**Y a-t-il un rationnel dans l'association amoxicilline protégée et métronidazole dans le traitement de certaines infections ?**

Il n'y a aucun rationnel du tout dans cette association. Il y a de gros soucis en formation initiale et continue. Il y a des prescriptions par habitude sans raisonnement scientifique et puis Il n'y a pas de culture de prélèvement microbiologique et même quand certains le font, on ne les récupère pas pour pouvoir discuter la désescalade et ou élargir le spectre si jamais un germe pousse alors qu'il n'est pas couvert lors de la prescription initiale et l'état du patient ne s'améliore pas ou peu.

Il y a plusieurs constats désolants en matière d'antibiothérapie ; absence de principe de désescalade, des associations abusives, des doses excessives ou insuffisantes, des durées d'antibiothérapie trop longues, pas de pharmacovigilance, pas ou peu de centres qui connaissent leur écologie locale.

Beaucoup de chemin à parcourir pour améliorer l'état des lieux en matière d'antibiothérapie.



**Dr Kanjaa Nabil**

Professeur d'anesthésie réanimation,  
Chef de service de réanimation polyvalente CHU Hassan II Fès.

**Que pensez-vous de l'association amoxicilline protégée et métronidazole dans le traitement de certaines infections ?**

« Si je dois être bref et concis je dirais que c'est une mauvaise pratique bien installée ».



**Dr Housni Brahim**

Professeur d'anesthésie réanimation,

Chef des services anesthésie réanimation et urgence CHU Mohammed VI Oujda

**Que pensez-vous de l'association amoxicilline protégée et métronidazole dans le traitement de certaines infections ?**

L'association amoxicilline protégée et métronidazole est une redondance thérapeutique en matière d'antibiothérapie qui n'existe pas dans la littérature. A mon avis ça ne sert à rien d'associer amoxicilline protégée à la métronidazole si on veut traiter une infection à germes anaérobiques.

D'une façon globale les germes anaérobiques sont aussi sensibles aux deux molécules. Leur association exposera au contraire à l'apparition de mutants résistants.



### **Dr Sbai Hicham**

Professeur d'anesthésie réanimation,

Chef du service anesthésie réanimation centrale CHU Tanger

Directeur pédagogique du centre de simulation clinique et d'innovation pédagogique de la faculté de médecine et de pharmacie de Tanger

### **Que pensez-vous de l'association amoxicilline protégée et métronidazole dans le traitement de certaines infections ?**

Pour moi associer amoxicilline acide clavulanique avec du métronidazole c'est un non sens. Aucune justification scientifique ni clinique par rapport à cette association ou à cette pratique.

L'usage des antibiotiques doit être bien maîtrisé par les praticiens autant plus s'il s'agit d'une association. Il y a des effets secondaires, il y a des complications dont on doit tenir compte.

Les anaérobies répondent très bien à une association amoxicilline acide clavulanique. Si on veut utiliser le métronidazole ; ça dépendra de l'indication, on pourra associer une céphalosporine de troisième génération mais pas une amoxicilline protégée.

A mon sens c'est une attitude qu'on ne doit pas faire. Penser bien lors d'une association aux effets secondaires propres de chaque produit mais aussi au risque de voir naître des résistances potentielles et aussi bien du coût supplémentaire sans gain clinique notable notamment pour l'association sujette en question.

Les avis de nos experts dans les différents CHU du royaume soulignent la fréquence de cette association dans les pratiques quotidiennes de plusieurs praticiens et ils ont apporté leur désaccord catégorique pour cette association qui n'a aucune justification scientifique ni clinique.

Par ailleurs les avis invitent les praticiens à changer cette invention fréquente malheureusement dans plusieurs services de notre pays qui n'a aucune raison d'être, puisque l'amoxicilline protégée couvre aussi bien les anaérobies que le métronidazole. Et leur association exposera au contraire à l'apparition de mutants résistants.

## V. Recommandations :

L'usage des antibiotiques a révolutionné le pronostic des pathologies infectieuses bactériennes, cependant les risques liés à l'utilisation inappropriée de ces molécules sont reconnus par la communauté médicale depuis longtemps [93]. Les pressions exercées sur la flore bactérienne (écosystème des patients et de l'environnement) semblent être à l'origine de l'émergence de résistance bactériennes [94,95].

L'apparition de bactéries multirésistantes aux antibiotiques (BMR) et leur diffusion, en particulier en milieu hospitalier, constituent actuellement un problème de santé international.

La maîtrise de leur émergence et de leur transmission est posée comme objectif prioritaire pour les établissements hospitaliers. Par ailleurs, l'usage non contrôlé des antibiotiques est à l'origine d'un surcoût, lié d'une part à la prescription probablement excessive de molécules onéreuses, et d'autre part aux coûts générés par les infections et colonisations nosocomiales à BMR.

Une volonté globale de contrôle des prescriptions hospitalières d'antibiotiques est née de ces constats. Les sociétés savantes de pathologies infectieuses (en particulier la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française–SPIILF–) publient régulièrement des recommandations consensuelles pour une prescription adaptée à chaque diagnostic.

Des propositions pour l'optimisation de l'usage des antibiotiques à l'hôpital ont également été formulées par l'ANAES [96].

## **A. Comment changer les comportements !**

### **1. Par les recommandations**

#### **a. Il y en a beaucoup.**

Nous vivons à l'ère des recommandations, elles constituent la base de données thérapeutiques et ne peuvent être ignorées. Smith [92] rapporte la parution entre 1989 et 1999, sous la rubrique *practical guidelines*, de 3969 publications. Dans le domaine de l'infectiologie et de l'utilisation des antibiotiques il y a eu en France la publication d'une quarantaine de recommandations issues de conférences de consensus, de conférences d'experts, ou d'autres sources. Ces recommandations étaient et demeurent une nécessité urgente, au moins pour certaines infections communautaires [97]. Un des objectifs est d'indiquer clairement les infections ne justifiant pas de traitement antibiotique [98] et qu'on démontre, en général, qu'une politique de restriction de la prescription des antibiotiques n'a pas de conséquence fâcheuse sur l'évolution des patients [99]. Cependant de nombreux indices montrent que dans la majorité des cas ces recommandations n'ont pas changé les pratiques antérieures [92].

#### **b. Elles sont mal suivies.**

Les publications qui confirment qu'elles sont mal suivies sont très nombreuses (la bibliographie citée ici se contente de donner des exemples).

Une enquête hollandaise [100] montre que 77 % des prescriptions d'antibiotiques dans les otites moyennes aiguës ne suivent pas les recommandations; les motifs dits « non médicaux de prescription » sont les plus fréquents.

R.M. Poses [101] dans une enquête faite dans deux états des États-Unis montre une nouvelle fois que l'information purement clinique justifiant la décision de ne pas donner d'antibiotiques dans des angines non streptococciques, ne change

pas le taux de prescription, au demeurant assez bas, puisqu'il est de l'ordre de 40 % des patients de l'enquête. D'autres études vont cependant montrer que si on met à la disposition des médecins un test diagnostique efficace, permettant d'éliminer avec une quasi-certitude le diagnostic d'angine à streptocoque du groupe A, on peut obtenir une bien meilleure adhésion aux recommandations.

Une enquête faite dans quatre pays européens plutôt bien noté pour leur sagesse dans la prescription des antibiotiques (Allemagne, Hollande, Norvège, Suède), montre la difficulté de suivre les recommandations pour le traitement des infections urinaires [102]. On relève de nombreuses prescriptions initiales d'antibiotiques de deuxième intention et pour des durées plus longues que celles préconisées.

### **c. Comment faire de bonnes recommandations !**

Quelle méthodologie mettre en œuvre pour l'évaluation des recommandations ? Il s'agit d'un sujet peu évoqué, même si cette question fait l'objet d'un programme de recherche et de développement en cours depuis 1993, à la demande du NHS (*National Health Service* anglais) [103]. Les conclusions provisoires de ce programme sont nombreuses et floues et confirment bien les difficultés à identifier ce que sont a priori, mais aussi a posteriori, des recommandations efficaces.

J.M. Grimshaw [104] souligne que des recommandations explicites, issue d'une évaluation rigoureuse, devraient améliorer la pratique clinique ; mais il conclut que le niveau d'amélioration varie considérablement et qu'il n'y a pas toujours de raisons logiques à ces grandes variations.

De façon plus simple R. Grol [105] relève que les recommandations qui sont les mieux suivies correspondent à des sujets ne faisant pas l'objet de controverse majeure, où les démonstrations sont claires et qui ne demandent pas de

changements de pratique. A contrario il souligne le caractère néfaste de recommandations vagues et peu spécifiques ; mais aussi les difficultés que l'on rencontre à imposer des recommandations proposant un changement de pratique.

Ces thèmes sont repris dans la mise au point de J.P. Vallée [106] : « *la recommandation ne peut être suivie avec succès que si la cible professionnelle dispose des connaissances, des compétences et de la motivation nécessaire. Une recommandation bien écrite, confortant le médecin dans une attitude consensuelle, sur un sujet solidement prouvé et non controversé, a de bonnes chances d'être bien suivie...* ». Bref quand on me propose des recommandations qui me plaisent car elles confortent ma pratique, je les suis !

Citons encore les conclusions de S.H. Woolf [107] : « *l'affirmation que des recommandations sont bonnes ou mauvaises varie suivant le groupe qui les évalue. Les recommandations élaborées par les gouvernements, ou les organismes payeurs, pour contrôler les coûts peuvent constituer une stratégie publique responsable, mais être ressenties par les médecins et les patients comme une intrusion dans leur libre arbitre. Les recommandations élaborées par des spécialistes peuvent paraître aux généralistes destinées à leurs seuls auteurs, biaisées, voire provocantes. Pour les spécialistes, les recommandations développées sans leur participation, sont accusées de ne pas présenter l'expertise adéquate. Les recommandations ou protocoles ou règles inflexibles, rigides, sur ce qui est approprié conviennent aux managers, aux évaluateurs de la qualité, aux juristes, mais sont dénoncées par les médecins comme des sortes de livres de cuisine médicaux ne répondant pas à l'extrême diversité des situations cliniques et sont invalidés par ceux qui mettent en avant les failles de la justification scientifique... De plus, les recommandations n'ont probablement qu'un rôle restreint dans les changements des comportements*

*pratiques. Elles ne sont d'ailleurs qu'une option parmi celles qui sont disponibles pour l'amélioration de la qualité des soins. Trop souvent, les avocats de ces recommandations les voient comme une sorte de baguette magique des problèmes de santé et ignorent des solutions plus efficaces. Les recommandations cliniques n'ont de sens que lorsque les stratégies de la pratique courante sont floues, mais que des preuves scientifiques permettent d'élaborer des schémas mieux appropriés. Dans les autres cas elles constituent un mauvais remède. Quand les médecins connaissent le contenu des recommandations (et qu'elles ne sont pas appliquées), ceux qui se préoccupent de l'amélioration de la qualité doivent diriger leurs efforts vers l'identification des obstacles, indépendant du savoir, au changement de comportement souhaité ».* Les mêmes thèmes sont exprimés par J.M. Eisenberg [108] et plus récemment par P.J. Greco [109].

On en revient à l'identification des déterminants non pharmacologiques de la prescription des antibiotiques.

Bref les recommandations à elles seules et les protocoles qui en résultent ne sauraient représenter l'ensemble de la formation médicale et des stratégies thérapeutiques, comme la technocratie régentant notre médecine a trop souvent tendance à le croire. Peut-on dire que trop de recommandations tuent la recommandation ? C'est possible. De toute façon les très nombreux échecs actuels à modifier les pratiques par les seules recommandations, devraient amener ceux qui les élaborent (organismes officiels, sociétés savantes et autre groupe réputé compétent...) à une sélection rigoureuse des thèmes utiles. Puis, à partir de ces thèmes, de rassembler les approches des différents acteurs de santé, pour qu'une véritable stratégie de « changement » soit mise en œuvre [110].

## 2. Interventions directes

### a. Analyse rétrospective de pratiques locales générales.

Le suivi a posteriori, ou l'enquête de qualité effectuée de façon systématique au niveau d'un service, d'un groupe de services, ou d'un hôpital s'est révélé efficace pour l'amélioration de l'utilisation des antibiotiques [111]. En réalité, il semble bien que toute action au cours de laquelle le praticien, individuellement, mais surtout collectivement au sein d'un service ou d'une unité, est partie prenante dans l'évaluation de ce qu'il fait (ses prescriptions), des changements à proposer et des modifications réalisées, permet au mieux de modifier des comportements inadéquats [112-113].

On notera également l'intérêt qu'il y a à identifier et analyser les raisons des différences de stratégies dans divers pays. Cela suppose que des enquêtes soient réalisées pour constater les modalités de prise en charge d'infections fréquentes comme les infections respiratoires ou urinaires. Les comparaisons des modalités thérapeutiques (molécules utilisées, mode d'administration, durée de traitement, posologies) sont particulièrement riches d'enseignement et de réflexion [114,115].

### b. Aide à la prescription.

Reste la formation complémentaire active sur le bon usage des antibiotiques.

Ainsi, la mise à disposition d'une assistance informatique à la décision [116] utilisée couramment dans un centre, entraîne une optimisation évidente de la prescription : meilleure appropriation des antibiotiques, diminution des doses inadéquates et des durées trop longues, diminution des effets indésirables, avec en particulier une meilleure prise en compte des patients allergiques et des interactions médicamenteuses.

### c. Consultation de spécialistes.

Il est clairement démontré que l'intervention directe d'une consultation d'infectiologie, pour valider, discuter la prescription des antibiotiques est une façon d'en améliorer l'usage [117, 118, 119]. Cela est habituel dans les hôpitaux outre-atlantique. En France la consultation systématique de spécialistes infectiologues est trop souvent vécue comme une intrusion dans une affaire que tout médecin croit savoir régler. Cela est faux, des études montrent l'évidente amélioration de la qualité de prescription du fait de l'intervention des spécialistes [85, 120]. P. Dellamonica suggère fortement des modifications dans nos habitudes (comportements) de prescription et de « remettre en cause l'infaillibilité des seniors » raison avancée à tant de dysfonctionnements [121].

### 3. Transmission et actualisation du savoir

#### a. FMC = Formation médicale continue

La formation médicale continue est, en France, une sorte de serpent de mer laissé dans la majorité des cas à des initiatives locales, bénévoles et en tout état de cause, peu organisées. La FMC officielle, établie, est toujours pour demain ! Nous pouvons faire part d'une expérience personnelle, après avoir organisé durant sept années, cinq réunions annuelles d'infectiologie. Elles ont réuni de façon régulière environ 20 % des médecins généralistes de la circonscription hospitalière, quelques assistants de l'hôpital, de très rares praticiens seniors, et jamais de représentants du service des urgences. Leur efficacité pour un meilleur usage des antibiotiques n'a pas été évaluée ; elle ne peut être que très modeste.

Les programmes pédagogiques de formation, télévisés ou par diffusion vidéo [122], correspondent à des démarches déjà anciennes à l'efficacité peu ou pas évaluées.

Aux États-Unis, où la formation médicale continue est largement développée par toutes les écoles de médecine, l'évaluation de son efficacité est discutée et considéré comme faible. W.R. Smith [92] note que : « *les cycles de conférence (de FMC) sont intéressants pour l'école et pour les participants. Ils génèrent des bénéfices pour l'école. Il y a souvent l'élément plaisir associé à des recyclages organisés dans des lieux exotiques, offrant des possibilités de temps libres et de loisir ; mais les stratégies de formation passive, ne sont pas apparues efficaces...* ». Bref rien qui plaide en faveur d'une efficacité extraordinaire.

Il y a certainement beaucoup à faire pour inventer des formations actives et efficaces et pour les évaluer [123, 124].

#### **b. Rôle de l'industrie pharmaceutique**

L'information diffusée par l'industrie pharmaceutique occupe une grande place dans l'ensemble des messages dont dispose le médecin, en particulier non spécialisé en infectiologie, pour assurer la mise à jour de ses connaissances. C'est essentiellement par ce canal que sont connues les nouvelles molécules, les nouvelles spécialités, les nouvelles stratégies, voire tout simplement les recommandations, y compris celles des organismes officiels.

#### **c. Liste des différentes sources d'information.**

Il est peu de vecteur que l'industrie n'utilise pour l'information sur les antibiotiques. Ils ne sont pas détaillés ici [125]. De façon schématique on distingue communication publicitaire et non publicitaire. Tout ce qui est publicité est déposé comme tel à la « Commission de contrôle de la publicité et du bon usage » à L'AFSSAPS (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé). Il s'agit de tout document ou message émis et distribué par l'industrie pharmaceutique. La commission s'assure a posteriori que les messages ne comportent rien qui soit en

désaccord avec le libellé de l'AMM (autorisation de mise sur le marché), notamment en ce qui concerne les indications, mais aussi que l'information est en conformité avec les recommandations de bon usage. Il s'agit aussi de contrôler la communication verbale dispensée par la visite médicale, par le truchement des aides de visite.

Ce qui n'est pas publicitaire ne fait pas l'objet d'un contrôle. Il s'agit d'une part de la participation à la FMC (souvent désigné sous le vocable d'EPU), à des symposiums, des congrès, des séminaires. D'autre part de la contribution à des livres ou revues, sans que la firme pharmaceutique soit éditrice ou co-éditrice. Si une firme est éditrice, le document devient alors un document publicitaire, ce qui est le cas de nombreux précis, guide, récapitulatifs concernant les antibiotiques.

#### **d. Qualités de cette communication.**

La communication ainsi fournie est souvent d'excellente qualité, avec des supports pédagogiques performants. Ces documents (livrets, monographies, cassettes audio et vidéo, CD-Rom, etc.) constituent un des moyens principaux du médecin d'actualiser son savoir et de stocker cette information. Proposer demain de se passer de cette source de communication serait irresponsable, sauf à envisager que le système de santé publique soit en mesure de proposer des moyens pour remplacer cette source d'information. Nous en sommes loin. Il est clair que la communication sur les antibiotiques issus de l'industrie pharmaceutique, dont fait partie la publicité médicale, peut être source d'information valable et valide, à condition d'honnêteté et de quelques contrôles [125, 126].

#### **e. Danger de cette communication.**

Mais si l'industrie pharmaceutique participe largement au travail d'information, on ne peut ignorer que son objectif principal, quand il n'est pas unique, est d'assurer la meilleure promotion possible à son (ses) produit(s). Il n'est que d'entreprendre un

parcours internet sur les sites de la visite médicale ; on y constatera que les visiteurs médicaux ont d'abord et avant tout des objectifs de vente. Et si l'amélioration des performances passe par une information de qualité, tant mieux ; si ce n'est pas le cas, c'est l'indépendance de l'information qui sera d'abord sacrifiée. Dans les limites autorisées par les contrôles réglementaires propres à chaque pays, l'industrie pharmaceutique cherche à influencer les comportements des prescripteurs, mais aussi du public et des décideurs. Ce n'est pas une nouveauté et pour l'illustrer C.M. Kunin a proposé les éléments influençant les comportements dans un chapitre de la deuxième édition (1985) du traité *Principles and practices of infectious diseases* de J.R. Mandell et qui a disparu dans les éditions suivantes de cet ouvrage [78]. Il résume les méthodes utilisées par l'industrie pharmaceutique pour influencer les habitudes des prescripteurs.

#### **f. Conclusion du rôle de l'industrie pharmaceutique**

Le rôle de l'industrie pharmaceutique est très important. En général la qualité de l'information est bonne. Cependant dérapage, risque d'influencer la prescription et conflit d'intérêt ne sont pas loin. On ne peut qu'émettre quelques vœux : tout médecin devant l'information issue de l'industrie pharmaceutique doit rester vigilant et exercer son esprit critique. La part de l'information issue de l'industrie pharmaceutique dans la formation des médecins nous paraît cependant trop grande et on devrait réfléchir à trouver d'autres sources d'information et donc de financement, moins suspectes, même si dans la majorité des cas c'est la transparence qui prévaut. Il y a là, probablement une question d'ordre politique ; des questions de conflits d'intérêt sont régulièrement évoquées, encore faut-il se donner les moyens de les éviter.

## **B. Bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé : comment avancer ? expérience française**

De nombreuses études montrent qu'environ la moitié des antibiothérapies sont soit inutiles, soit inappropriées [127, 128]. Les programmes de bon usage des antibiotiques (antimicrobial stewardship ou AMS en anglais) ont démontré leur efficacité en termes de réduction de la mortalité et des effets secondaires, taux de succès thérapeutique, réduction des jours d'hospitalisation et des coûts [129]. L'AMS fait appel à une stratégie complexe, multisectorielle, qui doit agir à différents niveaux, du patient, au prescripteur, à l'organisation des établissements de santé, jusqu'aux politiques en matière de santé. Un certain nombre de travaux ou recommandations récents ont détaillé les stratégies pouvant être utilisées [129, 130].

### **1. Comment évaluer la qualité et la quantité des prescriptions antibiotiques ?**

Face à une pratique de prescription antibiotique fréquemment inadaptée, il est essentiel de pouvoir évaluer la quantité et la qualité des antibiothérapies avec des indicateurs valides, faciles à mesurer, reproductibles et largement acceptés. Dans la littérature, on trouve de nombreuses unités de mesure de la quantité d'antibiotiques prescrits et de nombreux indicateurs qualité, mais leur usage et la terminologie sont variables.

Les unités de mesure de la quantité d'antibiotiques les plus largement utilisées restent les jours de traitement (days of treatment [DOT]) et les doses définies journalières (defined daily doses [DDD]) [131], exprimées en général pour 1000 journées d'hospitalisation. Mesurer les durées de traitement peut également s'avérer utile [132]. L'outil gratuit en ligne ConsoRes (<http://www.consores.net>) permet d'éditer de manière automatisée des rapports standardisés sur les consommations antibiotiques et les données de résistance bactérienne des établissements de santé.

Les indicateurs qualité peuvent être répartis en indicateurs de structure, de processus ou de résultats [133, 134]. Certains auteurs ont aussi proposé des listes d'indicateurs spécifiques à certaines situations cliniques, comme par exemple le sepsis [135] ou les infections respiratoires [136]. Le projet international DRIVE-AB a entrepris une revue systématique de la littérature, suivie par une procédure de consensus, pour aboutir à une liste d'indicateurs qualité validés [137]. L'absence d'interface entre les données cliniques et les données de prescription antibiotique des dossiers médicaux informatisés rend cependant la mesure de ces indicateurs difficile en pratique en France à l'heure actuelle.

Les audits sur dossiers, et/ou sur examen clinique, plus consommateurs de temps, permettent également d'évaluer en détail la qualité des prescriptions antibiotiques, et font appel à une grille détaillée [138].

## **2. Prescrire un antibiotique n'est pas qu'un acte rationnel**

Toutes les revues systématiques de la littérature évaluant les interventions visant à améliorer la qualité des antibiothérapies concluent qu'il n'y a pas de solution miracle, et que l'efficacité d'une intervention dépend du contexte [139, 140]. Prescrire un antibiotique est en effet un processus décisionnel complexe, influencé par la connaissance médicale, mais aussi par de nombreux déterminants psychosociaux et culturels, agissant à la fois à l'échelle personnelle et collective [141, 142]. Pour espérer améliorer la qualité des antibiothérapies, il faut donc à la fois agir sur la motivation des individus, par exemple avec une charte d'engagement public [143, 144], mais aussi penser à changer le système (par exemple modifier le réglementaire), pour faciliter les comportements conduisant à une prescription plus adaptée. Le document Behaviour change and antibiotic prescribing in healthcare settings, publié récemment par Public Health England, propose une synthèse très détaillée sur ce

sujet[135].

Quand on souhaite étudier l'impact d'une intervention visant à améliorer la qualité des antibiothérapies, il est également indispensable de prendre en compte ces théories de changement du comportement, et d'utiliser une méthodologie adéquate [146, 147].

### **3. Former les professionnels de santé au bon usage des antibiotiques**

Il est primordial d'assurer une formation initiale et continue régulière sur le bon usage des antibiotiques à destination de l'ensemble des professionnels de santé, et pas uniquement des prescripteurs [148]. Les formations à distance (E-learning, Massive Online Open Course [MOOC]) sont bien sûr à développer.

Les référents en infectiologie, et les infectiologues, ne doivent pas être oubliés. La SPILF organise chaque année la « Journée des Référents », et ESGAP (ESCMID Study Group for Antibiotic Policies) organise également des formations sur l'AMS (<https://www.escmid.org/index.php?id=140>) ; un MOOC développé par nos collègues britanniques est disponible gratuitement en ligne (<https://www.futurelearn.com/courses/antimicrobial-stewardship>). La formation des futurs infectiologues à l'activité d'infectiologie transversale est prévue dans la maquette du futur diplôme d'études spécialisées (DES) de maladies infectieuses et tropicales, comme elle l'était dans le diplôme d'études spécialisées complémentaires (DESC) actuel [149].

### **4. Travailler en équipe multidisciplinaire**

Le référent en infectiologie de l'établissement est le chef d'orchestre du programme de bon usage des antibiotiques. Il peut être un infectiologue, ou un médecin clinicien formé à l'infectiologie, selon les conditions locales. De nombreuses études [150] ont montré qu'un avis spécialisé délivré par un infectiologue améliore la qualité du diagnostic [151], de la prescription antibiotique [151, 152] et le pronostic

[153, 154], réduit les consommations d'antibiotiques [152, 155], les durées d'hospitalisation [152] et les coûts [151, 155].

Le référent en infectiologie travaille au sein d'une équipe multidisciplinaire [156, 157], composée en général au minimum d'un microbiologiste et d'un pharmacien, et chaque spécialiste apporte des compétences synergiques et indispensables [158, 159]. Une collaboration étroite et harmonieuse avec les équipes opérationnelles d'hygiène est essentielle pour espérer réduire les résistances bactériennes.

Le groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques a proposé une liste détaillée des missions de chaque professionnel, la charge de travail attendue et les besoins en ressources humaines par établissement ; à titre d'exemple, il faut 3,6 ETP de référent en infectiologie/ 1000 lits de MCO (médecine, chirurgie, obstétrique) pour mener à bien les missions d'un programme de bon usage des anti-infectieux [156, 160].

Les infirmier(e)s (IDE) et les étudiants des professions de santé sont les grands oubliés des programmes de bon usage des antibiotiques. Les IDE sont impliqué(e)s au quotidien dans la gestion des infections et des antibiotiques, et ne pas les associer plus activement conduit à se priver d'une ressource précieuse [161]. Des enquêtes menées en France et en Europe ont montré que les connaissances des étudiants en santé sur les résistances et l'AMS sont insuffisantes et qu'ils demandent plus de formation dans ce domaine [162, 163]. Les associer aux actions du programme d'AMS permet à la fois de répondre à ce besoin de formation, et de bénéficier de ressources humaines supplémentaires.

## 5. Changer le système et simplifier la vie des prescripteurs

Changer le système est un moyen rapide et puissant d'influencer positivement les comportements des prescripteurs. La résistance au changement est minime si l'intervention simplifie la vie des cliniciens.

Nous prendrons ici l'exemple des antibiogrammes ciblés, qui doivent être en discussion actuellement. Les cliniciens voient souvent les antibiogrammes comme une liste de choix possibles [164] : plus la liste est longue et plus le choix est difficile. Si un antibiotique est rendu sur l'antibiogramme, il sera effectivement plus prescrit [165] ; un antibiotique non rendu est au contraire moins prescrit [166]. Une étude française a démontré que les antibiogrammes ciblés (3—5 antibiotiques rendus) permettaient d'améliorer la qualité des prescriptions antibiotiques dans les infections urinaires par rapport aux antibiogrammes classiques (20—25 antibiotiques rendus) [167]. À l'extrême, on peut aussi envisager une absence de rendu d'antibiogramme, pour les prélèvements qui correspondent majoritairement à des colonisations (ex. urines sur sonde, plaies cutanées). Avec cette approche, des collègues canadiens [168] ont réduit de manière drastique les antibiothérapies inutiles prescrites pour des colonisations urinaires. Dans toutes ces situations, le clinicien peut cependant obtenir le rendu complet auprès du microbiologiste sur simple appel.

## 6. Utiliser (enfin) les outils informatiques

Il est incroyable d'avoir accès à une offre presque illimitée d'applications sur nos smartphones et de prescrire les antibiotiques dans nos établissements comme au siècle dernier. Les aides informatisées à la décision sont pourtant un outil précieux pour améliorer la qualité des antibiothérapies [169], avec un impact positif en termes d'adhésion aux recommandations et de réduction des consommations antibiotiques [170, 171].

Impliquer le personnel du service informatique de l'établissement dans le programme de bon usage des antibiotiques peut aider à mettre en place des outils locaux. La plupart des logiciels de prescription étant communs à différents établissements, partager ses outils et ses difficultés avec d'autres référents est également une stratégie rentable. Les difficultés techniques étant nombreuses, la solution viendra peut-être de l'accréditation des logiciels métier par le ministre de la santé.

Développer des applications pour smartphones à l'échelle régionale ou nationale est également utile [172, 173], l'idéal étant de prévoir une évaluation continue de l'outil (fréquence d'utilisation, commentaires) par les utilisateurs. Les futurs centres régionaux de conseil en antibiothérapie auront probablement pour mission de développer, mutualiser et mettre à disposition ces outils. Le e-Popi (<http://www.epopi.fr>) est un exemple de guide diagnostique et thérapeutique disponible sur le marché.

Enfin, les social media (réseaux en ligne comme Facebook et Twitter) doivent certainement faire partie de nos outils de communication, par exemple dans la diffusion de campagnes d'information ou d'informations sur la politique locale de bon usage. L'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) a édité à l'occasion de l'European Antibiotic Awareness Day un guide pratique expliquant comment développer une initiative de promotion du bon usage antibiotique sur ces réseaux [174].

# CONCLUSION

Les urgences chirurgicales infectieuses, constituent l'un des motifs fréquents et importants d'admission aux urgences et occupent une place importante dans l'activité chirurgicale des services des urgences, nécessitant une prise en charge précoce médicochirurgicale et multidisciplinaire avec une collaboration étroite entre chirurgiens, anesthésistes-réanimateurs, radiologues et microbiologistes pour un meilleur pronostic.

L'essentiel de la prise en charge de ces urgences est axé sur le choix de l'antibiothérapie associée ou non un drainage chirurgical surtout en cas de présence d'une collection purulente ou perforation d'un organe creux.

L'usage de ces antibiotiques a révolutionné le pronostic de ces pathologies infectieuses bactériennes, cependant les risques liés à l'utilisation inappropriée de ces molécules sont reconnus par la communauté médicale depuis longtemps les pressions exercées sur la flore bactérienne semblent être à l'origine de l'émergence de résistance bactériennes.

Notre étude s'intègre dans une sorte d'audit interne d'évaluation des pratiques professionnelles. Elle a révélé une incidence augmentée de l'association amoxicilline protégée métronidazole. Une revue de la littérature exhaustive, aussi les avis de nos experts nationaux affirment que cette association n'a aucune base scientifique et n'a pas lieu d'être normalement, et que la majorité de ces associations des antibiotiques étaient injustifiées.

Par ailleurs notre étude a été menée dans cette période pandémique qui connaît des pénuries en médicaments qui peuvent « justifier » ces pratiques. D'autres enquêtes seront nécessaires pour établir les facteurs de « dérives thérapeutiques ». De notre part ces résultats seront transmis au comité de lutte contre l'infection nosocomiale de notre structure pour adopter des actions d'information et de sensibilisation.

# RESUME

## RESUME

**Titre :** Association amoxicilline protégée au métronidazole en péri-opératoire dans les chirurgies des urgences infectieuses à l'hôpital Militaire Moulay Ismail Meknès (AUDIT INTERNE) ?

**Auteur :** Jabrane Mohamed

**Rapporteur :** Pr. Kechna Hicham

**Mots-clés :** antibiothérapie, amoxicilline protégée, métronidazole, urgences chirurgicale infectieuse, résistance bactérienne.

**Introduction :** Les urgences chirurgicales infectieuses, constituent un motif fréquent et important d'admission aux urgences et occupent une place importante dans l'activité chirurgicale des services des urgences, nécessitant une prise en charge précoce médicochirurgicale et multidisciplinaire avec une collaboration étroite entre chirurgiens et anesthésistes-réanimateurs pour un meilleur pronostic.

L'essentiel de la prise en charge de ces urgences est axé sur le choix de l'antibiothérapie associée ou non un drainage chirurgical surtout en cas de présence d'une collection purulente ou perforation d'un organe creux.

Cette surprescription antibiotique importante et parfois inappropriée a plusieurs conséquences dont en premier le surcoût et l'émergence de souches bactériennes résistantes et leur diffusion, en particulier en milieu hospitalier, constitue actuellement un problème de santé internationale.

**L'objectif :** de notre étude était de faire un état des lieux des pratiques en matière de cette association entre amoxicilline protégée et métronidazole prescrite aux patients admis au bloc opératoire de l'hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès. Une lecture exhaustive de la littérature et des avis d'experts apporteront le rationnel pour ou contre cette association.

**Méthode :** Il s'agit d'une étude prospective et observationnelle qui s'est intéressée à une population de 282 patients opérés durant une période de six mois, du 10 juin 2020 au 10 décembre 2020, et ayant reçu l'association entre amoxicilline protégée et métronidazole.

Recueil des informations en préopératoire et en postopératoire une fois le patient est au service d'hospitalisation.

**Résultat :**

- Le nombre de patients opérés et ayant reçus l'association entre amoxicilline protégée et métronidazole étaient 282 durant la période d'étude.
- L'âge moyen de nos patients était de 43 ans avec des extrêmes d'âge allant de 9 ans et 78 ans.
- La tranche d'âge la plus représentée est située entre 40 et 60 ans avec un pourcentage de 36,17% de la totalité des patients.
- Parmi les 282 patients retenus pour l'enquête on retrouve une nette prédominance masculine ; 204 Masculin soit 72 %. Avec un sexe ratio M/F à 2,34.
- Notre échantillon de patients (282 opérés) est dominé par la chirurgie viscérale 58 % suivie par stomatologie et ORL 27 % puis la chirurgie vasculaire 12 % et l'urologie 2 %.
- 60 cas de la population d'étude (soit 21%), ont développé des complications pour lesquelles quelques-uns ont bénéficié d'une reprise chirurgicale.
- La durée moyenne d'hospitalisation était 5,5 jours allant d'un jour à 1 mois

**Conclusion :** Cette analyse de ces résultats sur l'association entre amoxicilline protégée et métronidazole dans des chirurgies des urgences infectieuses quoiqu'un audit ponctuel, mais montre une pratique de prescription antibiotique fréquemment inadaptée.

On retiendra, notamment, que des efforts importants restent à faire en matière de formation initiale et continue, seule garante d'un véritable changement des pratiques dans l'avenir.

## ABSTRACT

**Title:** Protected amoxicillin combined with metronidazole during perioperative period of infectious surgical emergencies at Moulay Ismail Military Hospital Meknes (INTERNAL AUDIT)?

**Author:** Jabrane Mohamed

**Reporter:** Pr. Kechna Hicham

**Key words:** antibiotic therapy, protected amoxicillin, metronidazole, infectious surgical emergencies, bacterial resistance.

**Introduction:** Infectious surgical emergencies are a frequent and important reason for admission to emergency departments and occupy an important place in the surgical activity of emergency departments, requiring early medico-surgical and multidisciplinary management with close collaboration between surgeons and anesthetists for a better prognosis.

Most of the management of these emergencies focuses on the choice of antibiotic therapy, whether or not associated with surgical drainage, especially in the presence of a purulent collection or perforation of a hollow organ.

This significant and sometimes inappropriate antibiotic over-prescription has several consequences, the first of which is the additional cost and the emergence of resistant bacterial strains and their dissemination, in particular in hospitals, currently constitutes an international health problem.

**Objective:** The aim of our study was to make an inventory of practices in this association between protected amoxicillin and metronidazole prescribed to patients admitted to the surgical unit of the Military Hospital Moulay Ismail in Meknes. An exhaustive reading of the literature and expert opinion will provide the rationale for or against this practice.

**Method:** This is a prospective and observational study that focused on a population of 282 patients operated on over a six-month period, from June 10, 2020 to December 10, 2020, and who received the combination between protected amoxicillin and metronidazole.

Collection of information was made in preoperatively and in postoperatively, once the patient is in the hospitalization department.

**Results:**

- The number of operated patients who received our combination was 282 during the study period.
- The average age of our patients was 43 years with age ranges ranging from 9 years to 78 years.
- The most represented age group is between 40 and 60 years old with a percentage of 36.17% of all patients.
- Among the 282 patients selected for the survey, there is a clear predominance of men; 204 Male or 72%. With a sex ratio M / F of 2.34.
- Our sample of patients (282 operated) is dominated by visceral surgery 58% followed by stomatology and ENT 27% then vascular surgery 12% and urology 2%.
- 60 cases of the study population (or 21%), developed complications for which some benefited from surgical revision.
- The average length of hospital stay was 5.5 days ranging from one day to 1 month

**Conclusion:** This analysis of these results of the association between protected amoxicillin and metronidazole in infectious surgical emergencies albeit a one-off audit, but shows a frequently inadequate antibiotic prescription practice.

It should be noted, in particular, that significant efforts remain to be made in terms of initial and continuing training, the only guarantee of a real change in practices in the future.

## ملخص

**العنوان :** جمع الأموكسيسيلين المحمي بالمترنيدازول في مراحل حول-جراحية للجراحات المستعجلة التعفنية في المستشفى

العسكري مولاي إسماعيل بمكناس ( تقييم داخلي)

**المؤلف:** جبران محمد

**المقرر:** البروفيسور قشنى هشام

**الكلمات المفتاحية :** العلاج بالمضادات الحيوية ، أموكسيسيلين المحمي ، ميترونيدازول ، الحالات المستعجلة الجراحية التعفنية ، مقاومة البكتيريا.

**تقديم :**

تعد الحالات المستعجلة الجراحية التعفنية سببًا متكررًا وهامًا للقبول في أقسام الطوارئ وتحتل مكانًا مهمًا في النشاط الجراحي لأقسام المستعجلات، وتتطلب رعاية طبية وجراحية متعددة التخصصات في وقت مبكر بالتعاون الوثيق بين الجراحين وأطباء التخدير والإنعاش من أجل تطور أفضل. تركّز معظم إدارة حالات الطوارئ هذه على اختيار العلاج بالمضادات الحيوية، سواء أكان مرتبطًا بالتصريف الجراحي أم لا، خاصة في وجود تجمع قيحي أو ثقب في عضو مجوف. هذا الإفراط في وصف المضادات الحيوية بشكل كبير وغير مناسب في بعض الأحيان له عواقب عديدة، أولها التكلفة الإضافية وظهور سلالات بكتيرية مقاومة وانتشارها، لا سيما في المستشفيات، ما يشكل حاليًا مشكلة صحية دولية.

**الهدف :**

كان الهدف من دراستنا هو تقييم الممارسات من حيث هذا الجمع بين الأموكسيسيلين المحمي والمترنيدازول الموصوف للمرضى الذين يدخلون غرفة العمليات في مستشفى مولاي إسماعيل العسكري في مكناس. ستوفر القراءة الشاملة للأدبيات وآراء الخبراء الأساس المنطقي لهذه الرابطة أو ضده.

**الطريقة :**

هذه دراسة استباقية وقائمة على الملاحظة والتي نظرت في 282 مريضًا أجريت لهم عمليات جراحية على مدى ستة أشهر ، من 10 يونيو 2020 إلى 10 ديسمبر 2020، و الذين حصلوا على التركيبة بين الأموكسيسيلين المحمي والميترونيدازول.

جمع المعلومات قبل الجراحة وبعدها وبمجرد دخول المريض إلى جناح الاستشفاء.

### النتائج :

- بلغ عدد المرضى الذين أجريت لهم عمليات جراحية والذين تلقوا توليفتنا 282 مريضاً خلال فترة الدراسة.
- كان متوسط عمر مرضانا 43 سنة وتتراوح أعمارهم من 9 سنوات إلى 78 سنة.
- الفئة العمرية الأكثر تمثيلاً هي بين 40 و60 سنة بنسبة 36.17% من إجمالي المرضى.
- من بين 282 مريضاً تم اختيارهم للمسح، هناك غلبة واضحة بين الرجال. 204 ذكور أي 72%. بنسبة جنس M/F قدرت ب 2.34.
- عينتنا من المرضى (282 عملية جراحية) تهيمن عليها جراحة الأحشاء 58% تليها طب الفم والأنف والحنجرة 27% ثم جراحة الأوعية الدموية 12% وجراحة المسالك البولية 2%.
- 60 حالة من مجتمع الدراسة (أو 21%) ظهرت عليها مضاعفات استفاد البعض منها من المراجعة الجراحية.
- كان متوسط مدة الإقامة في المستشفى 5.5 أيام تتراوح من يوم واحد إلى شهر واحد.

### الخلاصة :

هذا التحليل لهذه النتائج على الجمع بين الأموكسيسيلين المحمي والميترونيدازول في جراحات الحالات التعفننية وإن كان تدقيقاً لمرة واحدة، لكنه يظهر ممارسة وصفات المضادات الحيوية غير ملائم في كثير من الأحيان. وتجدر الإشارة، على وجه الخصوص، إلى أنه لا يزال يتعين بذل جهود كبيرة فيما يتعلق بالتدريب الأولي والمتواصل، وهو الضمان الوحيد لتغيير حقيقي في الممارسات في المستقبل.

# BIBLIOGRAPHIE

- [1] Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005;365(9459): 579—87.
- [2] Zarb P, Amadeo B, Muller A, Drapier N, Vankerckhoven V, Davey P, et al. Identification of targets for quality improvement in antimicrobial prescribing: the web-based ESAC Point Prevalence Survey 2009. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:443—9. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkq430>.
- [3] Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Muller A, Vankerckhoven V, Goossens H, et al. European Surveillance of Anti-microbial Consumption (ESAC): quality appraisal of antibiotic use in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:vi71—7. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkr459>.
- [4] Ronald Bentley et J.W. Bennett, « What Is an Antibiotic? Revisited », *Advances in Applied Microbiology*, vol. 52, 2003, p. 303–331
- [5] Le lien : [http://www.facmed-univ-oran.dz/ressources/fichiers\\_produits/fichier\\_produit\\_2794.pdf](http://www.facmed-univ-oran.dz/ressources/fichiers_produits/fichier_produit_2794.pdf)
- [6] <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwi7yLninOztAhWlaRUIHb7uCekQFjAAegQIARAC&url=https%3A%2F%2Fwww.ansm.sante.fr%2Fcontent%2Fdownload%2F11285%2F135649%2Fversion%2F4%2Ffile%2Fatb.pdf&usq=AOvVaw2VkiWuSGM1I5zN4h0eSs3>.
- [7] DUBREUIL L., DEVOS J., ROMOND C., BRYSKIER A.–Sensibilité des anaérobies stricts envers l'ofloxacin, la péfloxacin, l'énoxacin et la norfloxacin. *Path. Bio/*. 1985 ; 33 : 421–5.
- [8] DUBREUIL L. – In vitro comparison of roxithromycin and erythromycin against 900 anaerobic bacterial strains. *J. Antimicrob. Chemother.* 1987 ; 20 : suppl. B, 13–9.

- [9] DUBREUIL L., DERRIENNIC M., SEDALUAN A., ROMOND C., COURTIEU A. – Evolution in antibiotic susceptibility of *Bacteroides fragilis* strains in France.
- [10] DUBREUIL L., BREUIL J., DERRIENNIC M., SEDALUAN A., DUBLANCHET A., BURNAT C., COURTIEU A., ROMOND C. – A collaborative study of French laboratories to assess any evolution of antibiotic resistance within the *Bacteroides fragilis* group. *J. Pharm. Belg.* 1990 ; 45 : in press.
- [11] BREUIL J., BURNAT C., PATEY O., DUBLANCHET A. – A survey of *Bacteroides fragilis* susceptibility patterns in France. *J. Antimicrob. Chemother.* 1989 ; 24 : 69–75.
- [12] DUBREUIL L., DEVOS J., ROMOND C. – Etude de la sensibilité in vitro des bacilles à Gram négatif anaérobies stricts vis-à-vis de la NF thiénamycine et de diverses céphalosporines. *Path. Bio/.* 1984 ; 32 : 429–32.
- [13] DUBREUIL L., SEDALLIAN A., DERRIENNIC M. – Activité antibactérienne comparée du cefpodoxime, du céfuroxime et du céfaclor envers les anaérobies stricts. *Path. Bio/.* 1990 ; 38 : 343–6.
- [14] DUBREUIL L., DEVOS J., BEERENS H., ROMOND C. – Activité in vitro de l'association ofloxacine-métronidazole sur les anaérobies stricts. Cinétique d'action du métronidazole sur *B. fragilis*. *Path. Bio/.* 1988 ; 36 : 488–92.
- [15] SEDALUAN A., BRU J.P., DERRIENNIC M., DUBREUIL L. – Anaérobies et beta-lactamases. *Med. Mal. Infect.* 1989 ; hors série Mai : 107–11.
- [16] JACOBS M.R., SPANGLER S.K., APPELBAUM P.C. – Susceptibility of *Bacteroides non-fragilis* and *Fusobacteria* to amoxicillin, amoxicillin/clavulanate, ticarcillin, ticarcillin/clavulanate, cefoxitin, imipenem and métronidazole. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1990 ; 9 : 417–21.

- [17] SEDALUAN A. – Sensibilité des anaérobies à huit anti-biotiques. Path. Bio/. 1986 ; 34 : 645-7.
- [18] SEDALUAN A., ROUDON T. – Activité in vitro de l'association amoxicilline-acide clavulanique sur les bactéries anaérobies. Path. Bio/. 1988 ; 36 : 678-81.
- [19] DUBREUIL L., DEVOS J., ROMOND C. – In vitro activity of imipenem against Gram positive anaerobic - bacteria. Int. J. Clin. Pharm. Res. 1987 ; 7 : 39-43.
- [20] DUBREUIL L., DEVOS L., NEUT C., ROMOND C. – Susceptibility of anaerobic bacteria from several french laboratories to three major antibiotics. Antimicrob. Agents Chemother. 1984 ; 25 : 764-6.
- [21] DUBREUIL L., DERRIENNIC M., REYNAUD A., DEVOS J., ROMOND C., COURTIEU A. – Sensibilité des anaérobies stricts au métronidazole, à la céfoxitine et à la clindamycine. Path. Bio/. 1985 ; 33 : 899-903.
- [22] NORD C.E., HEIMDAHL A., TUNER K. – Beta-lactamase producing anaerobic bacteria in the oropharynx and their clinical relevance. Scand. J. Infect. Dis. 1988, suppl. 57 : 50-4
- [23] BARTLETT J.G. – Anaerobic bacteria : general concepts. In principles and practice of Infectious Diseases. (Mandell, Douglas, Bennett, Edt) Churchill Livingstone, 1990.
- [24] BARTLETT J.G. – Treatment of anaerobic pulmonary infections. J. Antimicrob. Chemother. 1989 ; 24 : 836-40.
- [25] LEVISON M.E., MANGURA C.T., LORBER B., ABRU-TYN E., PESANTIE.L., LEVY R.S. – Clindamycin compared with penicillin for the treatment of anaerobic lung abscess. Ann. Intern.Med. 1983 ; 98 : 466-71.
- [26] TALLY F.P., SUTTER V.L., FINEGOLD S.M. – Treatment of anaerobic infections with metronidazole. Anti microb. Agents Chemother. 1975 ; 7 : 672-5

- [27] Auboyer C, Beaucaire G, Drugeon H, Gouin F, Granry JC, Jarlier V, et al. Associations d'antibiotiques ou monothérapie en réanimation chirurgicale et en chirurgie. In: Société Française d'Anesthésie Réanimation Eds. Paris: Conférence d'experts; 1999 (Texte court).
- [28] Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaux D, Dombret MC, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157: 531-9.
- [29] Rello J, Paiva JA, Baraibar J, Barcenilla F, Bodi M, Castander D, et al. International conference for the development of consensus on the diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2001;120: 955-70.
- [30] Solomkin JS, Wilson SE, Christou NV, Rotstein OD, Dellinger EP, Bennion RS, et al. Results of a clinical trial of clinafloxacin vs imipenem-cilastatin for intraabdominal infections. *Ann Surg* 2001;233:79-87.
- [31] Krumpel PE, Cohn S, Garreltes J, Ramirez J, Coulter H, Haverstock D, et al. Intravenous and oral mono- or combination-therapy in the treatment of severe infections: ciprofloxacin vs standard antibiotic therapy. Ciprofloxacin Study Group. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:117-28.
- [32] Jaccard C, Troillet N, Harbarth S, Zanetti G, Aymon D, Schneider R, et al. Prospective randomized comparison of imipenem-cilastatin and piperacillin-tazobactam in nosocomial pneumonia or peritonitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:2966-72.
- [33] Montravers P, Gauzit R, Muller C, Marmuse JP, Fichelle A, Desmots JM. Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intraabdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 1996;23:486-94.

- [34] Sexton DJ, Tenenbaum MJ, Wilson WR, Steckelberg JM, Tice AD, Gilbert D, et al. Ceftriaxone once daily for four weeks compared with ceftriaxone plus gentamicin once daily for two weeks for treatment of endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci. Endocarditis Treatment Consortium Group. *Clin Infect Dis* 1998;27:1470-4.
- [35] Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta-lactam monotherapy vs beta-lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:1111.
- [36] Cometta A, Baumgartner JD, Lew D, Zimmerli W, Pittet D, Chopart P, et al. Prospective randomized comparison of imipenem monotherapy with imipenem plus netilmicin for treatment of severe infections in non neutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:1309-13.
- [37] Dupont H, Carbon C, Carlet J. Monotherapy with a broad-spectrum betalactam is as effective as its combination with an aminoglycoside in treatment of severe generalized peritonitis: a multicenter randomized controlled trial. The Severe Generalized Peritonitis Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2028-33.
- [38] Hilf M, Yu VL, Sharp J, Zuravleff JJ, Korvick JA, Muder RR. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. *Am J Med* 1989;87:540-6.
- [39] Chamot E, Boffi El Amari E, Rohner P, Van Delden C. Effectiveness of combination antimicrobial therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:2756-64.
- [40] Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect*

Dis 2004;4:519-27.

- [41] Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta-lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and metaanalysis of randomised trials. *BMJ* 2004;328:668.
- [42] Georges B, Brown L, Mazerolles M, Decun JF, Cougot P, Archambaud M, et al. Severe methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. Emergence of resistance to fusidic acid or fosfomycin during treatment with continuous infusion of vancomycin. *Presse Med* 1997;26:502-6.
- [43] Fink MP, Snyderman DR, Niederman MS, Leeper Jr. KV, Johnson RH, Heard SO, et al. Treatment of severe pneumonia in hospitalized patients: results of a multicenter, randomized, double-blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem-cilastatin. The Severe Pneumonia Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:547-57.
- [44] Harris AD, Smith D, Johnson JA, Bradham DD, Roghmann MC. Risk factors for imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2002;34:340-5.
- [45] Zanetti G, Bally F, Greub G, Garbino J, Kinge T, Lew D, et al. Cefepime vs imipenem-cilastatin for treatment of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients: a multicenter, evaluator-blind, prospective, randomized study. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:3442-7.
- [46] Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:858-73.
- [47] Nguyen HB, Rivers EP, Abrahamian FM, Moran GJ, Abraham E, Trzeciak S, et

- al. Severe sepsis and septic shock: review of the literature and emergency department management guidelines. *Ann Emerg Med* 2006; 48:28–54.
- [48] Reinhart K, Hüttemann E, Bloos F. Septic shock. In: Charbonneau P, Praz G, Glauser M, editors. *Pathologies infectieuses en réanimation*. Paris: Elsevier; 2002. p. 477–518.
- [49] Société française d’anesthésie et de réanimation. Antibiothérapie des états septiques graves. *Ann Fr Anesth Reanim* 2004;23:1020–6.
- [50] Pilly E. Infections urinaires. In: *Maladies Infectieuses et Tropicales 2006*. Paris: CMIT; 2005. p. 287–91.
- [51] Potel G, Trewick D, Gueffet I, Batard E. Pyélonéphrite aiguë aux urgences : physiopathologie, diagnostic, traitement, orientation. In: *Urgences 2005. Enseignement supérieurs et conférences*. Paris: Éditions Scientifiques L & C; 2005. p. 223–33.
- [52] Goldstein FW. Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections in France. Multicentre Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:112–7.
- [53] Velasco M, Martinez JA, Horcajada JP, Ruiz J, Barranco M, Almela M, et al. Blood cultures for women with uncomplicated acute pyelonephritis: are they necessary? *Clin Infect Dis* 2003;37:1127–30.
- [54] Mountain D, Bailey PM, O’Brien D, Jelinek GA. Blood cultures ordered in the adult emergency department are rarely useful. *Eur J Emerg Med* 2006;13:76–9.
- [55] Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Everett ED, Dellinger P, Goldstein EJ, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis* 2005;41:1373–406.
- [56] Annane D, Clair B, Faye A, Salah A, Gajdos P. Infections sévères de la peau et

- des tissus mous. In: Charbonneau P, Praz G, Glauser M, editors. Pathologies infectieuses en réanimation. Paris: Elsevier; 2002. p. 426–51.
- [57] Solomkin JS, Mazuski JE, Baron EJ, Sawyer RG, Nathens AB, DiPiro JT, et al. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis* 2003;37:997–1005.
- [58] Prise en charge des péritonites communautaires. Conférences de consensus de la société française d'anesthésie et de réanimation. *Ann Fr Anesth Reanim* 2001;20(Suppl 2):350–67.
- [59] Sotto A, Lefrant JY, Fabbro-Peray P, Muller L, Tafuri J, Navarro F, et al. Evaluation of antimicrobial therapy management of 120 consecutive patients with secondary peritonitis. *J Antimicrob Chemother* 2002;50: 569–76.
- [60] Goldstein EJ, Snyderman DR. Intra-abdominal infections: review of the bacteriology, antimicrobial susceptibility and the role of ertapenem in their therapy. *J Antimicrob Chemother* 2004;53(Suppl 2):29–36.
- [61] Roberts JP. Quantitative bacterial flora of acute appendicitis. *Arch Dis Child* 1988;63:536–40, <http://dx.doi.org/10.1136/adc.63.5.536>.
- [62] Guinane CM, Tadrous A, Fouhy F, et al. Microbial composition of human appendices from patients following appendectomy. *mBio* 2013;4:e00366–72, <http://dx.doi.org/10.1128/mBio.00366-12>.
- [63] García-Marín A, Pérez-López M, Martínez-Guerrero E, Rodríguez-Cazalla L, Compán-Rosique A. Microbiologic analysis of complicated and uncomplicated acute appendicitis. *Surg Infect (Larchmt)* 2018;19:83–6, <http://dx.doi.org/10.1089/sur.2017.210>.
- [64] Swidsinski A, Dörffel Y, Loening-Baucke V, et al. Acute appendicitis is characterised by local invasion with *Fusobacterium nucleatum/necrophorum*.

- Gut 2011;60:34—40,<http://dx.doi.org/10.1136/gut.2009.191320>.
- [65] Salminen P, Paajanen H, Rautio T, et al. Anti-biotic therapy vs appendectomy for treatment of uncomplicated acute appendicitis: the APPAC randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313:2340—8,<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.6154>.
- [66] Allievi N, Harbi A, Ceresoli M, et al. Acute appendicitis: still a surgical disease? Results from a propensity score-based outcome analysis of conservative versus surgical management from a prospective database. *World J Surg* 2017;41:2697—705,<http://dx.doi.org/10.1007/s00268-017-4094-4>.
- [67] Pitout JDD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis* 2008;8:159—66,[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(08\)70041-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(08)70041-0).
- [68] Maldonado N, Castro B, Berrio I, Manjarrés M, Robledo C, Robledo J. Ertapenem resistance in 2 tertiary-care hospitals: microbiology, epidemiology, and risk factors. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2017;35:511—5,<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2015.11.009>.
- [69] Park H-C, Kim MJ, Lee BH. The outcome of anti-biotic therapy for uncomplicated appendicitis with diameters  $\leq 10$  mm. *Int J Surg* 2014;12:897—900,<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijssu.2014.07.011>.
- [70] ANAES : Le bon usage des antibiotiques à l'hôpital. Recommandations pour maîtriser le développement de la résistance. Document d'expertise ISBN 2-912618-00-2. Editeur : NHA Communication. 1996.
- [71] Cars O, Mölsted S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet* 2001;357, 9271:1851-3.
- [72] Observatoire National des prescriptions et consommations des médicaments :

Étude de la prescription et de la consommation des antibiotiques en ambulatoire, Mai 1998.

- [73] Du bon usage des antibiotiques à l'hôpital. Monographie « communication Partenaire Santé » ED. B. Schlemmer coordinateur. 1998. D'après les textes de B. Schlemmer p. 5 & 34, J. Dangoumau p. 6, J. Acar p. 7, C. Brun-Buisson p. 9, B. Régnier p. 13, F. Lucht p. 23, C. Carbon p. 28, AC. Crémieux p. 30, H. Portier p. 38, C. Safran p. 45, JP Sollet p. 51, D. Pittet p. 63, F. Trémolières p. 65.
- [74] Goossens H, Sprenger MJW. Community acquired infections and bacterial resistance. *BMJ* 1998;317:654-7.
- [75] Gould IM. A review of the role of antibiotic policies in the control of antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemoth* 1999;43:459-65.
- [76] J. Ménard. Santé publique : alibi ou bien partagé ? *Bulletin de l'ordre des pharmaciens*. 2000, N° décembre, p. 439-458.
- [77] Avorn J, Solomon DH. Cultural and economic factors that (mis)shape antibiotic use : The non pharmacologic basis of therapeutics. *Ann Intern Med* 2000;133(2):128-35.
- [78] Kunin CM. Problems in antibiotic usage. In: Mandell JR, Douglas RG, Bennet JE, editors. *Principles and practice of infectious diseases*. 2<sup>rd</sup> edition. New York: Churchill Livingstone Ed.; 1985. p. 301-7.
- [79] Lockwood WR. Antibiotics anonymous. *N Engl J Med* 1974;290(8):465-6.
- [80] Casadevall A. Crisis in infectious diseases: Time for a new paradigm? *Clin Infect Dis* 1996;23,10:790-4.
- [81] Quintiliani R, Nightingale CH, Crowe HM, Cooper BW, Bartlett RC, Gousse G. Strategic antibiotic decision-making at the formulary level. *Rev Infect Dis*

- 1991;13(suppl 9):S770-7.
- [82] Bojalil R, Calva JJ. Antibiotic misuse in diarrhea. A household survey in a Mexican community. *J Clin Epidemiol* 1994;47(2):147-56.
- [83] Contopoulos-Ioannidis DG, Koliofoti ID, Koutroumpa IC, Giannakakis IA, Ioannidis JPA. Pathways for inappropriate dispensing of antibiotics for rhinosinusitis: a randomized trial. *Clin Infect Dis* 2001;33(1):76-82.
- [84] Coenen S, Royen PV, Vermeire E, Hermann I, Denekens J. Antibiotics for coughing in general practice : a qualitative decision analysis. *Fam Pract* 2000;17(5):380-5.
- [85] Roger PM, Martin C, Taurel M, Fournier JP, Nicole I, Carles M, Mondain V, Fontas E, Bertrand F, Pradier C, Vandebos F, Dellamonica P. Enquête prospective sur les motifs de prescriptions des antibiotiques dans le service des urgences du centre hospitalier de Nice. *Press Med* 2001 Accepté pour publication.
- [86] Trémolières F. Antibiothérapie en médecine courante : probabiliste et rigoureuse. « Une nouvelle approche en antibiothérapie ». Monographie « communication Partenaire Santé ». 1997. p. 34-8.
- [87] Kollef MH. Antibiotic use and antibiotic resistance in intensive care unit: are we curing or creating disease? *Heart Lung* 1994;23:263-7.
- [88] Trémolières F. Quelle antibiothérapie pratiquer en ville. Est-elle probabiliste ? « Les non dits dans l'infection ORL et bronchopulmonaire » monographie coordonnée par P. Dellamonica. Phase V. Juillet 1995. p. 13-32.
- [89] Branthwaite A, Pechere JC. Pan-European survey of patients' attitudes to antibiotics and antibiotic use. *J Int Med Res* 1996;24(3):229-38.
- [90] Mangione-Smith R, McGlynn EA, Elliott MN, Krosgstad P, Brook RH. The relationship between perceived parental expectations and pediatrician

- antimicrobial prescribing behavior. *Pediatrics* 1999;103,4Pt1:711-8.
- [91] Murray S, Del Mar C, O'Rourke P. Predictors of an antibiotic prescription by GPs for respiratory tract infections : a pilot. *Fam Pract* 2000;17(5):386-8.
- [92] Ochoa C, Eiros JM, Inglada L, Vallano A, Guerra L. Assesement of antibiotic prescription in acute respiratory infections in adults. The spanish study group on antibiotic treatments. *J Infect* 2000;41(1):74-83.
- [93] Marr J, Moffet H, Cunin C. Guidelines for improving the use of antimicrobial agents in hospitals: a statement by the infectious diseases society of america. *J Infect Dis* 1988;157:869-76.
- [94] Schlaes D, Gerding D, John J, Craig W, Bornstein D, Duncan R, et al. Society for healthcare epidemiology of America and infectious diseases society of America joint committee on the prevention of antimicrobial resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Infect Control Hosp Epide- miol* 1997;18:275-91.
- [95] Andremont A. Impact des antibiotiques sur la résistance bactérienne : rôle des antibiotiques. *Med Mal Infect* 2000;30(Suppl 3):178-84.
- [96] Agence Nationale pour l'Accréditation des Établissements de Santé (ANAES). « Du Bon Usage des Antibiotiques à l'Hôpital », recommandations pour maîtriser le développement de la résistance bactérienne. Texte des recommandations. Paris: ANDEM; 1996.
- [97] Trémolières F. Antibiothérapie des infections ORL et respiratoires : de l'urgence des recommandations. *Press Med* 1999;28(8):417-8.
- [98] Trémolières F. Quelles infections respiratoires ne nécessitent pas un traitement antibiotique ? In: Bergmann JF, Decazes JM, Schlemmer B, editors. « Médicaments antibiotiques nouveautés dans l'évaluation et l'utilisation » 3<sup>e</sup>

Journée de thérapeutique de l'UFR Lariboisière, Saint Louis, 8 Mars 2001.  
Springer; 2001. p. 110-96.

- [99] Sturm AW. Effects of a restrictive antibiotic policy on clinical efficacy of antibiotics and susceptibility patterns organisms. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990;9(6):381-9.
- [100] Damoiseaux RA, De Melker RA, Ausems MJ, VanBalen FA. Reasons for non-guideline-based antibiotic prescriptions for acute otitis media in the Netherlands. *Fam Pract* 1999;16(1):50-3.
- [101] Poses RM, Cebul RD, Wigton RS. You can lead a horse to water-improving physicians' knowledge of probabilities may not affect their decisions. *Med Decis Making* 1995;15(1):65-75.
- [102] Hummer-Pradier E, Denig P, Oke T, Lagerlov P, Wahlström R, Haaijer-Ruskamp M, the Dep Group. GPs' treatment of uncomplicated urinary tract infections, a clinical judgement analysis in four European countries. *Fam Pract* 1999;16(6):605-7.
- [103] Dowie R. A review of research in the United Kingdom to evaluate the implementation of clinical guidelines in general practice. *Fam Pract* 1998;15(5):462-70.
- [104] Grimshaw JM, Russel IT. Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. *Lancet* 1993;342(8883):1317-22.
- [105] Grol R, Dalhuijsen J, Thomas S, Cees In 't Veld, Rutten G, Mokka G. Attributes of clinical guidelines that influence use of guidelines in general practice: observational study. *BMJ* 1998;317:858-61.
- [106] Vallée JP. Les recommandations modifient-elles les comportements médicaux ? *Prat Med Thérapeut* 2000;7:16-7.

- [107] Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ* 1999;318(7182):527-30.
- [108] Eisenberg JM, Williams SV. Cost containment and changing physicians' practice behavior. Can the fox learn to guard the chicken coop? *JAMA* 1981;246(19):2195-201.
- [109] Greco PJ, Eisenberg JM. Changing physicians' behavior. *N Engl J Med* 1993;329(17):1271-4.
- [110] Grol R. Beliefs and evidence in changing clinical practice. *BMJ* 1997;315(7105):418-21.
- [111] Achong MR, Wood J, Theal HK, Goldberg R, Thompson DA. Changes in hospital antibiotic therapy after a quality-of-use study. *Lancet* 1977;2(8048):1118-22.
- [112] Gross R, Morgan AS, Kinky D, Weiner M, Gibson GA, Fishman NO. Impact of a hospital-based antimicrobial management program on clinical economic outcomes. *Clin Infect Dis* 2001;33(3):289-95.
- [113] Till B, Williams L, Oliver LP, Pillans PI. A survey on inpatient antibiotic use in a teaching hospital. *S Afr Med J* 1991;80(1):7-10.
- [114] Halls GA. The management of infections and antibiotic therapy : a European survey. *J Antimicrob Chemother* 1993;31(6):985-1000.
- [115] Huchon GJ, Gialdroni-Grassi G, Leophonte P, Manresa F, Schaberg T, Woodhead M. Initial antibiotic therapy for lower respiratory tract infection in the community: a European survey. *Eur Respir J* 1996;9(8):1590-5.
- [116] Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, Clemmer TP, Weaver LK, Orme JF, Lloyd JF, Burke JP. A computer-assisted management program for antibiotics and other anti-infective agents. *N Engl J Med* 1998;338(4):233-40.
- [117] Hutchinson JM, Jelinski S, Hefferton D, Desaulniers G, Parfrey PS. Role of

- diagnostic labeling in antibiotic prescription. *Can Fam Physician* 2001;47:1217-24.
- [118] Byl B, Clevenbergh P, Jacobs F, Struelens MJ, Zech F, Kentos A, Thys JP. Impact of infectious diseases specialists and microbiological data on the appropriateness of antimicrobial therapy for bacteremia. *Clin Infect Dis* 1999;29(1):60-6.
- [119] Lemmen SW, Häfner H, Kotterik S, Lütticken R, Töpper R. Influence of an infectious disease service on antibiotic prescription behavior and selection of multiresistant pathogens. *Infection* 2000;28(6):384-7.
- [120] Roger PM, Hyvernats H, Verleine-Pugliese S, Bourroul C, Giordano J, Fosse T, Mousnier A, Dellamonica P, Mattéi M, Bernardin G. Consultation systématique d'infectiologie en réanimation médicale. Impact à court terme sur la consommation antibiotique. *Press Med* 2000;29(30):1640-4.
- [121] Dellamonica P, Roger PM, Mousnier A, Collomb R, Bernard E, Fosse T. How to organise antibiotic prescription. *Intern J Antimicrob Agents* 2001 Sous Presse.
- [122] Neu HC, Howrey SP. Testing the physician's knowledge of antibiotic use: self assessment and learning via videotape. *N Engl J Med* 1975;293(25):1291-5.
- [123] Holmboe ES, Hawkins RE. Methods for evaluating the clinical competence of residents in internal medicine: a review. *Ann Intern Med* 1998;129(1):42-8.
- [124] Kassirer JP. The quality of care and the quality of measuring it. *N Engl J Med* 1993;329(17):1263-5.
- [125] Trémolières F. Antibiotiques et Publicité. *Antibiotiques* 1999;1(2):63-70.
- [126] Landgren FT, Harvey KJ, Mashford ML, Moulds RF, Guthrie B, Hemming M. Changing antibiotic prescribing by educational marketing. *Med J Aust* 1988;149(11-12):595-9.

- [127] Zarb P, Amadeo B, Muller A, Drapier N, Vankerckhoven V, Davey P, et al. Identification of targets for quality improvement in antimicrobial prescribing: the web-based ESAC Point Prevalence Survey 2009. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:443—9. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkq430>.
- [128] Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Muller A, Vankerckhoven V, Goossens H, et al. European Surveillance of Anti-microbial Consumption (ESAC): quality appraisal of antibiotic use in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:vi71—7. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkr459>.
- [129] Schuts EC, Hulscher MEJL, Mouton JW, Verduin CM, Stuart JWT, Overdiek HWPM, et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2016. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00065-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00065-7).
- [130] NICE. Antimicrobial stewardship Guidance and guidelines; 2015, <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/ng15/documents> [Accès au site le 14/05/2016].
- [131] Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis* 2016;ciw118. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciw118>.
- [132] DRIVE-AB. Quality indicators and quantity metrics of antibiotic use. Final report; 2016, [http://drive-ab.eu/wp-content/uploads/2014/09/WP1A\\_Final-QMs-QIs\\_final.pdf](http://drive-ab.eu/wp-content/uploads/2014/09/WP1A_Final-QMs-QIs_final.pdf) [Accès au site le 14/05/2016].
- [133] Donabedian A. The quality of care. How can it be assessed? *JAMA* 1988;260:1743—8.

- [134] Campbell S, Braspenning J, Hutchinson A, Marshall M. Research methods used in developing and applying quality indicators in primary care. *Qual Saf Health Care* 2002;11:358—64. [http:// dx.doi.org/10.1136/qhc.11.4.358](http://dx.doi.org/10.1136/qhc.11.4.358).
- [135] van den Bosch CM, Hulscher ME, Natsch S, Gyssens IC, Prins JM, Geerlings SE. Development of quality indicators for antimicro-bial treatment in adults with sepsis. *BMC Infect Dis* 2014;14:345. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-14-345>.
- [136] Schouten JA, Hulscher MEJL, Wollersheim H, Braspenning J, Kullberg BJ, Meer JWM, et al. Quality of antibiotic use for lower respiratory tract infections at hospitals: (how) can we measure it? *Clin Infect Dis* 2005;41:450—60. <http://dx.doi.org/10.1086/431983>.
- [137] DRIVE-AB. Driving reinvestment in R&D for antibiotics and advocating their responsible use; 2015, <http://drive-ab.eu> [Accès au site le 14/05/2016].
- [138] 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* 2007;26:277— 80. <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-007-0277-5>.
- [139] Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Holmes A, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hos-pital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD003543. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003543.pub3>.
- [140] Drekonja DM, Filice GA, Greer N, Olson A, MacDonald R, Rutks I, et al. Antimicrobial stewardship in outpatient settings: a sys-tematic review. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015;36:142— 52. <http://dx.doi.org/10.1017/ice.2014.41>.

- [141] Davey P. The 2015 Garrod lecture: why is improvement difficult? *J Antimicrob Chemother* 2015;70:2931—44. [http:// dx.doi.org/10.1093/jac/dkv214](http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkv214).
- [142] Teixeira Rodrigues A, Roque F, Falcão A, Figueiras A, Herdeiro MT. Understanding physician antibiotic prescribing behaviour: a systematic review of qualitative studies. *Int J Antimicrob Agents* 2013;41:203—12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2012.09.003>.
- [143] Meeker D, Knight TK, Friedberg MW, Linder JA, Goldstein NJ, Fox CR, et al. Nudging guideline-concordant antibiotic prescribing. *JAMA Intern Med* 2014;174:425—31. <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.14191>.
- [144] SPILF. ATB juste ce qu'il faut; 2015, [http://www.infectiologie.com/fr/actualites/atb-juste-ce-qu-il-faut\\_-n.html](http://www.infectiologie.com/fr/actualites/atb-juste-ce-qu-il-faut_-n.html) [Accès au site le 14/05/2016].
- [145] Public Health England. Behaviour change and antibiotic pre-scripting in healthcare settings. Literature review and behavioural analysis; 2015, [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/405031/Behaviour\\_Change\\_for\\_Antibiotic\\_Prescribing\\_-\\_FINAL.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/405031/Behaviour_Change_for_Antibiotic_Prescribing_-_FINAL.pdf) [Accès au site le 14/05/2016].
- [146] Davey P, Peden C, Charani E, Marwick C, Michie S. Time for action—Improving the design and reporting of behaviour change interventions for antimicrobial stewardship in hospitals: early findings from a systematic review. *Int J Antimicrob Agents* 2015;45:203—12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.11.014>.
- [147] Michie S, van Stralen MM, West R. The behaviour change wheel: a new method for characterising and designing behaviour change interventions. *Implement Sci* 2011;6:42. [http:// dx.doi.org/10.1186/1748-5908-6-42](http://dx.doi.org/10.1186/1748-5908-6-42).

- [148] Pulcini C, Gyssens IC. How to educate prescribers in antimicrobial stewardship practices. *Virulence* 2013;4:192—202. <http://dx.doi.org/10.4161/viru.23706>.
- [149] Referentiel métier. Compétence de l'infectiologue; 2011, [http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/positions/Referentiel-metier\\_infectiologie-2011.pdf](http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/positions/Referentiel-metier_infectiologie-2011.pdf) [Accès au site le 14/05/2016].
- [150] Pulcini C, Botelho-Nevers E, Dyar OJ, Harbarth S. The impact of infectious disease specialists on antibiotic prescribing in hospitals. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:963—72. <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12751>.
- [151] Borer A, Gilad J, Meydan N, Schlaeffer P, Riesenber K, Schlaeffer F. Impact of regular attendance by infectious disease specialists on the management of hospitalised adults with community-acquired febrile syndromes. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:911—6. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2004.00964.x>.
- [152] Lesprit P, Landelle C, Brun-Buisson C. Clinical impact of unsolicited post-prescription antibiotic review in surgical and medical wards: a randomized controlled trial. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:E91—7. <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12062>.
- [153] Fowler VG, Sanders LL, Sexton DJ, Kong L, Marr KA, Gopal AK, et al. Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia according to compliance with recommendations of infectious diseases specialists: experience with 244 patients. *Clin Infect Dis* 1998;27:478—86. <http://dx.doi.org/10.1086/514686>.
- [154] Sellier E, Pavese P, Gennai S, Stahl J-P, Labarère J, François P. Factors and outcomes associated with physicians' adherence to recommendations of infectious disease consultations for inpatients. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:156—62. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkp406>.

- [155] Uçkay I, Vernaz-Hegi N, Harbarth S, Stern R, Legout L, Vauthey L, et al. Activity and impact on antibiotic use and costs of a dedicated infectious diseases consultant on a septic orthopaedic unit. *J Infect* 2009;58:205—12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2009.01.012>.
- [156] Propositions du groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques ; [http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport\\_antibiotiques.pdf](http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_antibiotiques.pdf) [Accès au site le 14/05/2016].
- [157] Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious diseases society of america and the society for healthcare epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007;44:159—77. <http://dx.doi.org/10.1086/510393>.
- [158] Wickens HJ, Farrell S, Ashiru-Oredope DAI, Jacklin A, Holmes A, (asg-Arhai) in collaboration with the ASG of the D of HAC on AR and HCAI. et al. The increasing role of pharmacists in anti-microbial stewardship in English hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:2675—81. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkt241>.
- [159] MacKenzie FM, Gould IM, Bruce J, Mollison J, Monnet DL, Krcmery V, et al. The role of microbiology and pharmacy departments in the stewardship of antibiotic prescribing in European hospitals. *J Hosp Infect* 2007;65(Suppl. 2):73—81. [http://dx.doi.org/10.1016/S0195-6701\(07\)60019-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0195-6701(07)60019-X).
- [160] Le Coz P, Carlet J, Roblot F, Pulcini C. Human resources needed to perform antimicrobial stewardship teams' activities in French hospitals. *Med Mal Infect* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2016.02.007>.
- [161] Olans RN, Olans RD, DeMaria A. The critical role of the staff nurse in

- antimicrobial stewardship — unrecognized, but already there. *Clin Infect Dis* 2016;62:84—9. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/civ697>.
- [162] Dyar OJ, Howard P, Nathwani D, Pulcini C. Knowledge, attitudes, and beliefs of French medical students about antibiotic prescribing and resistance. *Med Mal Infect* 2013;43:423—30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2013.07.010>.
- [163] Dyar OJ, Pulcini C, Howard P, Nathwani D, Esgap OBO, Policies: the ESCMID Study Group for Antibiotic. et al. European medical students: a first multicentre study of knowledge, attitudes and perceptions of antibiotic prescribing and antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:842—6. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkt440>.
- [164] Steffee CH, Morrell RM, Wasilauskas BL. Clinical use of rifampicin during routine reporting of rifampicin susceptibilities: a lesson in selective reporting of antimicrobial susceptibility data. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:595—8. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/40.4.595>.
- [165] Tan TY, McNulty C, Charlett A, Nessa N, Kelly C, Beswick T. Laboratory antibiotic susceptibility reporting and antibiotic prescribing in general practice. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:379—84.
- [166] McNulty CAM, Lasseter GM, Charlett A, Lovering A, Howell-Jones R, Macgowan A, et al. Does laboratory antibiotic susceptibility reporting influence primary care prescribing in urinary tract infection and other infections? *J Antimicrob Chemother* 2011;66:1396—404. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkr088>.
- [167] Coupat C, Pradier C, Degand N, Hofliger P, Pulcini C. Selective reporting of antibiotic susceptibility data improves the appropriateness of intended antibiotic prescriptions in urinary tract infections: a case-vignette randomised study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013;32:627—36.

<http://dx.doi.org/10.1007/s10096-012-1786-4>.

- [168] Leis JA, Rebick GW, Daneman N, Gold WL, Poutanen SM, Lo P, et al. Reducing antimicrobial therapy for asymptomatic bacteriuria among noncatheterized inpatients: a proof-of-concept study. *Clin Infect Dis* 2014;58:980–3. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu010>.
- [169] Bates DW, Gawande AA. Improving safety with information technology. *N Engl J Med* 2003;348:2526–34. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMsa020847>.
- [170] Linares LA, Thornton DJ, Strymish J, Baker E, Gupta K. Electronic memorandum decreases unnecessary antimicrobial use for asymptomatic bacteriuria and culture-negative pyuria. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011;32:644–8. <http://dx.doi.org/10.1086/660764>.
- [171] Rocha-Pereira N, Lafferty N, Nathwani D. Educating healthcare professionals in antimicrobial stewardship: can online-learning solutions help? *J Antimicrob Chemother* 2015;70:3175–7. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkv336>.
- [172] Mosa ASM, Yoo I, Sheets L. A systematic review of healthcare applications for smartphones. *BMC Med Inform Decis Mak* 2012;12:67. <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6947-12-67>.
- [173] Charani E, Kyratsis Y, Lawson W, Wickens H, Brannigan ET, Moore LSP, et al. An analysis of the development and implementation of a smartphone application for the delivery of antimicrobial prescribing policy: lessons learnt. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:960–7. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dks492>.
- [174] ECDC. Toolkit for engaging in social media activities promoting prudent antibiotic use; 2015, <http://ecdc.europa.eu/en/eaad/antibiotics-plan-campaign/toolkit-social-media/Pages/social-media-guidance.aspx> [Accès au site le 14/05/2016].

# ANNEXES

**Annexe 1 : Fiche d'exploitation**

**IDENTITE :**

Nom :

Age :

Sexe :

N° d'entrée :

Date d'entrée :

Date de sortie :

Tel :

**MOTIF D'ADMISSION :**

**ATCD :**

**SERVICE D'HOSPITALISATION :**

Viscérale.....

Traumato-orthopédie.....

Urologie.....

Vasculaire .....

Autres .....

**EVALUATION PRE-OPERATOIRE CLINIQUE :**

Stable

Instable

**EXAMENS COMPLEMENTAIRES :**

**Biologie :**

GB :

CRP :

**Radiologie :**

Echographie :

TDM :

Autres :

**PRESCRIPTION :**

**ANTIBIOTHERAPIE :**

Amoxicilline protégée .....

Métronidazole .....

Quinolone .....

C3G .....

Aminoside .....

Autres .....

Durée :

**EVOLUTION EN POST-OPERATOIRE :**

Normale .....

Complications post-opératoires .....

Reprise chirurgicale .....

**ORDONNANCE DE SORTIE :**

ATB :

Durée :

Annexe 2 :

**Classification d'ALTEMEIER**

(Classe de contamination des interventions chirurgicales)

Elle permet de répartir les interventions chirurgicales selon le risque de contamination et d'infection postopératoire

Classe d'Altemeier	Critères
<b>Classe 1: Chirurgie propre</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sans ouverture de viscères creux</li><li>• Pas de notion de traumatisme ou d'inflammation probable.</li></ul>
<b>Classe 2: Chirurgie propre contaminée</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ouverture de viscères creux avec contamination minimale</li><li>• Rupture d'asepsie minimale</li></ul>
<b>Classe 3: Chirurgie contaminée</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Contamination importante par le contenu intestinal</li><li>• Rupture d'asepsie franche</li><li>• Plaie traumatique récente datant de moins de 4 heures</li><li>• Appareil génito-urinaire ou biliaire ouvert avec bile ou urine infectée.</li></ul>
<b>Classe 4: Chirurgie sale</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Plaie traumatique datant de plus de 4 heures et / ou avec tissus dévitalisés</li><li>• Contamination fécale</li><li>• Corps étranger</li><li>• Viscère perforé</li><li>• Inflammation aiguë bactérienne sans pus</li><li>• Présence de pus.</li></ul>

