

## Le cadre de référence provincial pour le parrainage des antimicrobiens en établissement de santé : encore des vœux pieux?

Luc Bergeron, Sylvie Carle, Marie-Claude Michel, Daniel Thirion

### Résumé

**Objectif :** Présenter et discuter le contenu du *Cadre relatif à l'usage optimal des anti-infectieux et au suivi de ces médicaments en milieu hospitalier*, ainsi que les stratégies de parrainage des antimicrobiens.

**Sources des données et sélection des études :** La rédaction de cet article a nécessité une revue de la littérature scientifique à l'aide de PubMed, la consultation des bibliographies des articles retenus pour la recherche d'autres références pertinentes et l'examen du cadre de référence que le Conseil du médicament a publié à l'automne 2008.

**Analyse des données :** Les programmes de parrainage des antimicrobiens ont pour objectif ultime d'améliorer les soins apportés au patient et les résultats cliniques. Ces programmes se sont avérés très efficaces pour réduire la consommation des antibiotiques de l'ordre de 22 à 36 % dans la majorité des hôpitaux où on les a implantés. La mise en œuvre d'un programme de parrainage des antimicrobiens, dirigé idéalement par un infectiologue et un pharmacien, doit se faire en plusieurs étapes, et il importe d'adapter les interventions aux problématiques locales qu'on aura identifiées (ex. : problèmes d'éclosions d'infections à *C. difficile*).

**Conclusion :** Un programme provincial de surveillance et d'optimisation de l'utilisation des antibiotiques devient nécessaire et urgent. Préserver l'activité des antibiotiques pour l'avenir, gérer au mieux ce capital de médicaments irremplaçables est un devoir qui repose sur chacun des cliniciens et sur les patients.

**Mots clés :** parrainage des antimicrobiens, méthodes de surveillance, comité multidisciplinaire, interventions, défis.

### Introduction

L'usage d'antibiotiques est une pratique courante en médecine depuis maintenant plus de trois quarts de siècle. Cette pratique est-elle toutefois toujours justifiée ? Les constats effectués au cours des trente dernières années démontrent que, si l'antibiothérapie peut bien entendu être bénéfique pour certains patients, son usage inapproprié présente un risque d'effets secondaires ou de complications (surinfection, résistance) pour un grand nombre de patients, qui surpasse parfois les avantages<sup>1,2</sup>.

Des statistiques américaines récentes indiquent que 25 à 40 % des patients hospitalisés aux États-Unis reçoivent un antibiotique pendant leur séjour à l'hôpital<sup>3</sup>. De plus, on estime que jusqu'à 50 % des prescriptions d'antibiotiques en milieu hospitalier sont inappropriées (mauvaise indication, dose, posologie, durée de traitement)<sup>4-7</sup>. On connaît bien les risques liés à l'exposition inutile aux antibiotiques : augmentation du risque de toxicité et d'effets indésirables, dont les allergies, les interactions médicamenteuses et les surinfections. Par surcroît, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) considère que l'usage abusif ou inadéquat des antibiotiques chez l'humain et dans l'industrie agroalimentaire constitue le principal facteur responsable de l'émergence de la résistance bactérienne<sup>8</sup>. La consommation d'antimicrobiens est associée à la survenue de résistance bactérienne (tableau I)<sup>9</sup>. Le lien entre l'apparition de la résistance et le volume d'antibiotiques consommés en milieu hospitalier n'a pas été clairement démontré pour tous les antibiotiques et pour toutes les classes pharmacologiques. Toutefois, plusieurs études épidémiologiques soutiennent l'hypothèse qu'une réduction de la consommation d'antibiotiques diminuerait les taux de résistance bactérienne<sup>9</sup>.

En outre, plusieurs études menées au cours des 20 dernières années ont même démontré qu'un traitement antimicrobien initial inadéquat pouvait à lui seul constituer un facteur de risque susceptible d'accroître la mortalité des patients hospitalisés. Dans toutes ces études, les taux de mortalité étaient plus élevés chez les patients ayant reçu un traitement initial inadéquat comparativement aux patients ayant reçu un traitement approprié<sup>10-14</sup>.

*Luc Bergeron, B.Pharm., M.Sc., est pharmacien au Centre hospitalier universitaire de Québec et professeur de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval*

*Sylvie Carle, B.Pharm., M.Sc., est adjointe aux soins pharmaceutiques au département de pharmacie du Centre universitaire de santé McGill et clinicienne associée à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal*

*Marie-Claude Michel, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne au Centre hospitalier universitaire de Québec*

*Daniel Thirion, B.Pharm., M.Sc., Pharm.D., FCSHP, est pharmacien au Centre universitaire de santé McGill et professeur agrégé de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal*

*Les auteurs sont tous membres du Regroupement d'intérêts professionnels en infectiologie de l'A.P.E.S.*

**Tableau I : Liens entre l'utilisation d'antimicrobiens et l'émergence de résistance microbienne**

- Les changements dans l'utilisation des antimicrobiens sont directement liés aux changements dans la prévalence de la résistance bactérienne ; ainsi, la réduction de la consommation des antimicrobiens résultera généralement en une réduction de la résistance bactérienne.
- La prévalence de la résistance bactérienne est plus importante dans les infections nosocomiales, comparativement à celles contractées dans la communauté.
- Les patients ayant une infection nosocomiale causée par une souche résistante sont plus susceptibles d'avoir reçu antérieurement une antibiothérapie que les patients n'ayant pas d'infection.
- Les secteurs où les taux de résistance microbienne observés en établissement de santé sont les plus élevés sont également ceux où le taux d'utilisation d'antimicrobiens est le plus important.
- La prolongation de la période d'exposition d'un patient aux antibiotiques accroît la probabilité d'une colonisation par un microorganisme résistant.

Adapté de Dellit et coll.<sup>9</sup>

Finalement, les antibiotiques constituent une ressource qui n'est pas inépuisable. En effet, on a assisté au cours des dernières décennies (1998-2002 vs 1983-1987) à une diminution de 56 % du nombre d'antibiotiques mis en marché et très peu d'antibiotiques sont actuellement en développement<sup>8,15</sup>. Sur les 89 médicaments commercialisés aux États-Unis en 2002, on ne retrouvait aucun antibiotique<sup>15</sup>. L'Infectious Disease Society of America (IDSA) a publié en 2004 le livre blanc *Bad bugs, no drugs*, dans lequel elle enjoignait le gouvernement américain de stimuler la recherche de nouvelles thérapies<sup>15,16</sup>.

Un usage rationnel et judicieux des antibiotiques est donc impératif afin de contrer l'apparition de résistance et d'amener une réduction des surinfections nosocomiales, ceci dans le but de préserver la santé des patients maintenant et dans le futur. Compte tenu de l'émergence de pathogènes multirésistants et de leur impact sur les soins de santé, l'utilisation appropriée des antibiotiques est devenue une facette cruciale des activités d'assurance de qualité et de sécurité, au même titre que les erreurs médicamenteuses ou la surveillance des interactions médicamenteuses. L'IDSA et la Society for Healthcare Epidemiology of America, en collaboration avec la Society of Infectious Diseases Pharmacists ainsi que d'autres associations médicales américaines ont publié en 2007 des recommandations pour optimiser l'utilisation des antibiotiques (*antimicrobial stewardship*, que certains auteurs traduisent par parrainage des antimicrobiens)<sup>9</sup>.

Ces programmes de parrainage des antimicrobiens ont pour objectif ultime d'améliorer les soins au patient et les résultats cliniques<sup>9</sup>. Les activités mises en œuvre par ces programmes comprennent non seulement la réduction de l'utilisation inappropriée des antibiotiques, mais également l'optimisation du choix de l'antibiotique, de la dose, de la voie d'administration ainsi que la durée de la thérapie.

Ce concept n'est cependant pas nouveau ; en effet, depuis le milieu des années 80, plusieurs programmes

ayant pour objectif de favoriser l'utilisation appropriée des antibiotiques ont vu le jour un peu partout en Amérique du Nord. La rationalisation des coûts dans le domaine de la santé a été le moteur principal de la mise sur pied des premiers programmes. Le budget de l'antibiothérapie représentait à l'époque entre 20 % et 50 % du budget total des pharmacies hospitalières<sup>17-24</sup>. On a pu démontrer que ces programmes peuvent s'autofinancer et même générer des économies annuelles de l'ordre de 200 000 à 900 000 \$US<sup>25</sup>. De plus, on observe également une diminution de la consommation des antibiotiques de l'ordre de 22 à 36 % dans presque tous les établissements où de tels programmes sont implantés. Ces résultats ont par ailleurs été observés tant dans de grands hôpitaux universitaires que dans des établissements de soins généraux de plus petite envergure<sup>26-29</sup>.

Une étude récente a évalué la présence de programmes de parrainage antimicrobien dans les établissements de santé du Québec<sup>30</sup>. Sur les 81 hôpitaux de soins aigus à qui les chercheurs avaient fait parvenir un questionnaire, 61 (84 %) y ont répondu. Près de 75 % des établissements sondés rapportaient la présence d'une ou plusieurs activités de parrainage des antimicrobiens. Cependant, un programme multidisciplinaire formel de parrainage des antimicrobiens n'était présent que dans 36 % des établissements. Quatre-vingt-deux pour cent des établissements consacraient moins d'un équivalent temps-complet pharmacien à ces activités.

Le Conseil du médicament du Québec a publié en 2008 une *Cadre de référence relatif à l'usage optimal des anti-infectieux et au suivi de l'utilisation de ces médicaments en milieu hospitalier*<sup>8</sup>. Ce cadre de référence propose une structure hospitalière permettant de mettre en place et de maintenir un programme de parrainage antimicrobien et énonce quatre enjeux principaux liés à l'utilisation des antibiotiques en établissement de santé (tableau II)<sup>8</sup>.

**Tableau II : Enjeux liés à l'utilisation des antibiotiques en milieu hospitalier<sup>8</sup>**

- Préserver l'efficacité des antibiotiques utilisés pour le traitement des infections chez l'humain en retardant le plus possible l'apparition des bactéries résistantes.
- Optimiser la prescription des antibiotiques en général en minimisant la toxicité, les effets secondaires et les surinfections.
- Mobiliser la direction, le personnel professionnel, le personnel de soutien et l'ensemble des partenaires concernés.
- Mieux comprendre le phénomène et l'importance de la résistance bactérienne en relation avec l'usage des antibiotiques.

La mise en œuvre d'un tel programme en milieu hospitalier nécessite toutefois que l'on procède par étape ; on peut établir quatre phases principales nécessaires à son implantation.

1. Mise en place d'une structure organisationnelle et d'un comité multidisciplinaire ;
2. Développement d'une base de données sur la consommation des antibiotiques ;
3. Mise en place de mesures et stratégies pour promouvoir une utilisation judicieuse des antibiotiques ;
4. Allocation de ressources affectées exclusivement à ce programme: humaines, financières et matérielles.

### **Étape 1. Mise en place d'une structure organisationnelle et d'un comité multidisciplinaire**

La mise en place d'un comité de surveillance constitue la pierre angulaire d'un programme global de surveillance. L'engagement envers le parrainage des antimicrobiens et son soutien, de la part de la haute direction de l'établissement et de tous les professionnels de la santé y œuvrant, sont cruciaux pour mener à bien la mise en œuvre d'un tel programme. De plus, l'allocation des ressources humaines et budgétaires nécessaires et suffisantes à sa réalisation est indispensable, toutefois cet aspect est souvent négligé.

Le comité de surveillance, mettant en œuvre et coordonnant les diverses initiatives de surveillance de l'utilisation des antimicrobiens, devrait être notamment composé d'au moins un médecin spécialiste en infectiologie et d'un pharmacien ayant une expertise dans ce domaine<sup>3,8,9</sup>. Selon la structure organisationnelle au Québec, le comité de surveillance est un sous-comité du comité de pharmacologie<sup>8</sup>. Ses membres devraient travailler en constante collaboration avec les cliniciens – médecins et pharmaciens – et les membres des comités cliniques de l'établissement, en particulier ceux du comité de prévention des infections, afin d'assurer que le formulaire thérapeutique ainsi que les lignes directrices et règles d'utilisation répondent aux besoins des patients (figure 1)<sup>8,9</sup>.

Les principaux rôles du comité sont les suivants :

1. Déterminer les problèmes liés à l'usage des antibiotiques dans le centre hospitalier au moyen d'une banque de données sur leur utilisation et de son analyse régulière ;
2. Mettre ces données à la disposition de l'institution et du personnel ;
3. Implanter des mesures et des stratégies visant à contrôler continuellement l'usage des antibiotiques et à en mesurer l'impact.

La figure 2 illustre le fonctionnement de ce comité multidisciplinaire<sup>8</sup>.

Le comité devrait également établir, en partenariat avec le comité de pharmacologie, des règles d'utilisation des antibiotiques ou des guides de traitement basés sur des données probantes, assurer la concordance du processus thérapeutique avec les standards scientifiques reconnus afin d'optimiser l'usage des antibiotiques et mettre en place une procédure pour en évaluer l'application. Des résultats significatifs ne peuvent être atteints que par le respect de ces mesures adoptées et mises en place au sein de l'établissement. Ces guides, lignes directrices et règles d'utilisation doivent servir de base à une évaluation continue, prospective et concurrentielle de la qualité de l'usage des antibiotiques. Cette responsabilité, bien qu'elle doive échoir à chaque clinicien, doit s'articuler auprès d'un responsable afin qu'il puisse exercer une veille et proposer au comité les moyens jugés appropriés d'information, de sensibilisation et de formation, de manière à ce que l'antibiothérapie soit la plus optimale possible dans l'établissement. Le pharmacien est le professionnel tout désigné. Un article de ce supplément discute d'ailleurs du rôle complémentaire que peut jouer le comité de pharmacologie de l'établissement<sup>31</sup>.

Les activités ou objectifs du comité de surveillance sont présentés au tableau III<sup>8,9</sup>.

### **Étape 2. Développement d'une base de données sur la consommation des antibiotiques**

Différents experts et groupes de chercheurs ont suggéré plusieurs méthodes de suivi de la consommation des

Figure 1. Interrelations entre les groupes professionnels

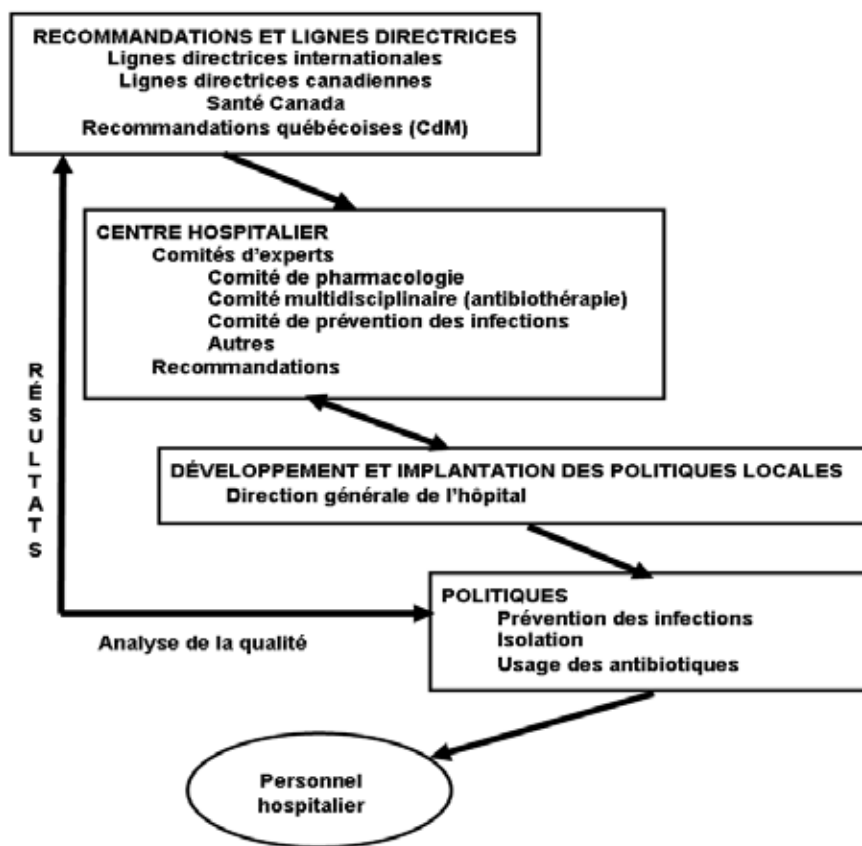
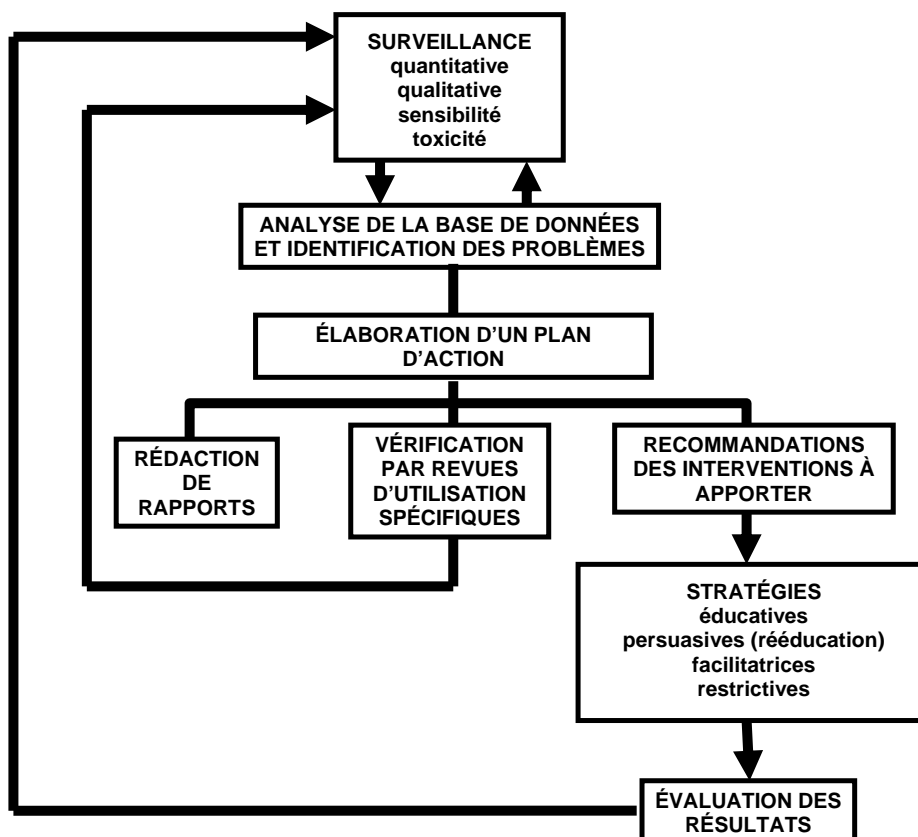


Figure 2. Fonctionnement du comité multidisciplinaire<sup>8</sup>



**Tableau III : Activités ou objectifs spécifiques du comité de surveillance de l'utilisation des antibiotiques<sup>8,9</sup>**

1. Assurer la sélection des antibiotiques inscrits sur la liste de médicaments de l'établissement :
  - a. Analyser les demandes d'ajout ou de retrait d'antibiotiques à la liste de médicaments. Faire, au comité de pharmacologie, des recommandations quant à leur usage.
2. Synchroniser toutes les activités de surveillance quantitative et qualitative.
3. Mettre sur pied une banque de données sur la consommation des antibiotiques.
4. Analyser les données relatives à la mesure quantitative de l'usage des antibiotiques et aux profils de résistance locale des microorganismes.
5. Établir ou définir les critères d'utilisation appropriée des antibiotiques.
6. Élaborer des guides de traitement des principales infections en fonction de la population, de l'écologie locale et des données probantes de la littérature médicale.
7. Établir des stratégies d'utilisation et assurer qu'elles soient toutes intégrées dans un plan de surveillance continue.
8. Assurer la publication (papier ou électronique) des différents outils utiles à la pratique auprès des cliniciens.
9. Diffuser l'information par des séances de formation continue offertes à tous.
10. Diffuser en permanence le profil d'utilisation aux cliniciens (par champ d'activité ou par unité de soins) et formuler des recommandations le cas échéant.
11. Comptabiliser les interventions ; répertorier les cas d'utilisation inappropriée des antibiotiques et intervenir de manière pertinente auprès des prescripteurs, si besoin est.
12. Évaluer la mise en application et l'impact des interventions sur la consommation des antibiotiques (impact sur la qualité, la quantité et la résistance). Collaborer étroitement avec le comité de prévention des infections.
13. Assurer le suivi des indicateurs requis par le comité national d'antibiothérapie, y compris la transmission des données relatives aux indicateurs retenus de même que le profil de la résistance locale.

médicaments. Par exemple, autrefois, le suivi de la consommation des antibiotiques dans les centres hospitaliers reposait sur le coût, les doses distribuées par la pharmacie et le nombre de grammes prescrits. Ces méthodes de mesure ne constituent pas de très bons indicateurs, puisqu'elles sont sujettes à des variations importantes en fonction du taux d'occupation, des pertes encourues lors de la fabrication et de l'administration des doses ainsi que des variations du coût des médicaments (achats de groupe, disponibilité de produits génériques)<sup>32</sup>. La méthode recommandée pour quantifier l'usage des antibiotiques repose sur l'utilisation du système de classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC) et de la dose journalière définie (*Defined Daily Dose* – DDD) établie par l'OMS en 1982<sup>8,32</sup>. Le concept des DDD et son utilité ont été discutés dans un numéro antérieur du *Pharmactuel*, auquel le lecteur intéressé peut se référer<sup>33</sup>. Le site de l'OMS sur le système ATC/DDD est une source d'information fort utile, et on peut le consulter en ligne<sup>34</sup>.

Bien que la méthode de calcul permettant de transformer en DDD le nombre de grammes d'antibiotiques

consommés soit simple à la base, les systèmes informatiques de pharmacie utilisés au Québec ne sont pas encore en mesure de générer ces informations de façon routinière. Les différents systèmes informatiques n'ont en effet pas été conçus initialement pour effectuer ces opérations, et la structure des tables informatiques semble compliquer ce qui ressemble de prime abord à une opération très simple. La plupart des centres qui effectuent des mesures quantitatives de consommation selon la méthode DDD doivent procéder à une conversion manuelle fastidieuse et répétitive de leurs données. Des erreurs peuvent facilement se produire lors de la saisie des données et des calculs et nécessitent plusieurs vérifications pour assurer la justesse des résultats. De plus, afin de permettre les comparaisons, le nombre de DDD, pour chaque molécule, doit ensuite être rapporté au nombre de lits occupés pendant une période prédéterminée et extrapolé pour 1 000 jours-présence. Ainsi, la mesure de consommation peut être exprimée en DDD/1 000 jours-présence par service, par unité de soins, par institution (utilisation globale), par période financière ou par année<sup>33</sup>.

Dans un contexte de pénurie d'effectif, l'absence d'automatisation de ces opérations constitue une entrave importante à la production de données de consommation pertinentes.

La publication du *Cadre de référence*, ainsi que la mise en œuvre prochaine par le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec (MSSS) du programme d'usage optimal des antibiotiques dans les établissements de santé qui en découle, contribuera, nous l'espérons, à accélérer les processus qu'ont mis en œuvre les fournisseurs de services informatiques, permettant la production conviviale de données quantitatives de l'utilisation des antibiotiques en format DDD.

### Étape 3. Mise en place de mesures et de stratégies pour promouvoir une utilisation judicieuse des antibiotiques

On peut obtenir une réduction de la consommation des antibiotiques de diverses façons. Toutefois, certains principes de base devraient être mis en œuvre avant même le développement de stratégies visant à améliorer et à optimiser l'utilisation des antimicrobiens<sup>8,9,17,24,26</sup> :

- Évaluer l'état du patient ;
- Identifier les pathogènes et utiliser des antibiotiques ayant le spectre le plus étroit possible ;
- Évaluer les facteurs de risque (prise antérieure d'antibiotiques, complications, maladies concomitantes, etc.) ;
- Connaître les données de résistance locale ;

- Identifier le site d'infection ;
- Bien connaître les antibiotiques – leur pharmacodynamie et leur pharmacocinétique et choisir l'agent optimal, la dose, la durée et la voie d'administration adéquate ;
- Réévaluer et ajuster fréquemment l'antibiothérapie :
  - Ajuster l'antibiothérapie lorsque les résultats de culture sont disponibles ;
  - Ajuster le choix de l'agent lorsque les sensibilités sont disponibles ;
  - Cesser l'administration des antibiotiques donnés empiriquement lorsque les cultures sont négatives et selon l'état du patient.

Par la suite, on peut envisager diverses mesures, tant administratives qu'éducatives et persuasives (tableau IV)<sup>8,9,37</sup>. Les stratégies qui misent sur une approche active (ex. : intervention directe auprès du prescripteur, formulaire avec antibiotiques à usage restreint) semblent donner de meilleurs résultats que les méthodes passives (ex. : utilisation d'un formulaire d'ordonnance pour les antibiotiques, bulletins d'information)<sup>21</sup>. Toutefois, la plupart des experts en maladies infectieuses préconisent généralement une approche « mixte », combinant des interventions actives et passives<sup>9</sup>. Les deux mesures considérées prioritaires par l'IDSA/SHEA sont les revues prospectives de l'utilisation des antimicrobiens avec interventions et rétroaction auprès des prescripteurs ainsi que la restriction de l'accès à certains antimicrobiens (indication précise ou encore prescription autorisée pour certains groupes de médecins, comme les infectiologues).

**Tableau IV :** *Mesures et stratégies proposées pour optimiser l'utilisation des antibiotiques (adapté des références 8,9 et 38)*

---

#### Mesures éducatives et persuasives

Élaboration de guides thérapeutiques locaux adaptés à la réalité et à la population propre à chaque établissement.

Surveillance qualitative étendue ou ciblée à certains antibiotiques.

Bulletins d'information, cours, conférences.

Séance éducative personnalisée avec le prescripteur.

Revues d'utilisation et diffusion des résultats.

#### Stratégies facilitatrices

Consultation médicale avec un microbiologiste/infectiologue.

Consultation pharmacocinétique avec un pharmacien.

Système automatisé (ordonnance informatisée).

---

**Tableau IV (suite) : Mesures et stratégies proposées pour optimiser l'utilisation des antibiotiques**  
(adapté des références 8, 9 et 38)

### Stratégies restrictives

Formulaire restrictif : Certains antibiotiques ne peuvent être prescrits que pour certaines indications ou encore par certains groupes de praticiens (ex. : antibiotiques réservés aux infectiologues).

*Cycling* : Cette stratégie consiste en l'utilisation cyclique ou rotative de certains antimicrobiens dans le but d'en réduire leur résistance.

Rapports d'antibiogramme sélectifs.

Politiques d'arrêt automatique après une période définie.

Substitutions automatiques en faveur d'un autre antibiotique à spectre plus étroit ou moins coûteux ; pour une posologie différente ou pour un changement de voie d'administration.

Activités de simplification de l'antibiothérapie (*streamlining*) pour les patients recevant une antibiothérapie à large spectre ou encore une combinaison d'antibiotiques, interventions auprès des équipes traitantes, visant entre autres :

- Le passage d'une antibiothérapie plus complexe (plusieurs antibiotiques, couverture élargie) à une antibiothérapie simplifiée (ex. : un seul antibiotique, spectre étroit) ;
- Le passage d'une antibiothérapie intraveineuse à une antibiothérapie orale.

Ordonnances préétablies ; protocoles ; algorithmes de traitement.

Certaines mesures proposées dans les recommandations de l'IDSA donnent cependant des résultats variables, notamment le *cycling*. Cette stratégie implique la permutation planifiée et répétée de certains antibiotiques dans un établissement, afin de prévenir ou de réduire l'émergence de résistance bactérienne<sup>9</sup>. Le principe de rotation des antibiotiques est essentiellement orienté vers le traitement empirique des infections. Les antibiotiques ou les combinaisons d'antibiotiques, inclus dans les cycles, doivent garantir un degré d'efficacité et de sécurité élevé pour les patients. L'objectif final du principe du *cycling* est de maintenir la quantité globale d'antibiotiques utilisée au-dessous du niveau critique auquel la résistance bactérienne se développe, ce qui permet de préserver l'efficacité des agents antimicrobiens les plus utiles.

Dans un hôpital où l'on observe un taux de résistance élevé du *Pseudomonas aeruginosa* à la ceftazidime, on pourra par exemple substituer automatiquement par de la pipéracilline-tazobactam ou du méropénem pendant trois ou quatre mois les ordonnances de ceftazidime, puis revenir à la ceftazidime par la suite. Certains auteurs ont préconisé ainsi l'utilisation en alternance de plusieurs antimicrobiens (ex. : céfépime, puis pipéracilline-tazobactam, puis ciprofloxacine, puis carbapénèmes) sur une période de plusieurs années<sup>35</sup>. Malheureusement, les résultats obtenus au moyen de la stratégie de *cycling* se sont avérés variables et souvent décevants<sup>36</sup>.

Une évaluation de l'impact d'un programme de parrainage des antimicrobiens réalisée dans un hôpital général de Boston<sup>27</sup> a démontré que presque toutes les

interventions pouvaient être classées en trois grands groupes :

1. Interventions pour cesser l'antibiothérapie après deux ou trois jours lorsque les procédures diagnostiques ne peuvent mettre en évidence de foyer infectieux chez les patients dont l'immunosuppression n'est pas très grave ;
2. Interventions pour restreindre le spectre antimicrobien de l'antibiothérapie initialement sélectionnée en fonction des résultats de culture et de l'antibiogramme ;
3. Interventions pour proposer le passage d'une antibiothérapie intraveineuse à une antibiothérapie orale.

Ce groupe a observé une diminution de près de 10 % de l'usage des antimicrobiens, associée à une réduction de 22 % des dépenses liées à l'acquisition d'antimicrobiens sur une période de sept ans. Ces économies résultent principalement d'une réduction de l'emploi d'agents plus coûteux. Il est intéressant de noter que, parallèlement à ces diminutions de dépenses et d'utilisation, on a observé une augmentation de la gravité de l'état des patients admis à cet hôpital (augmentation de 15 % du *Medicare Case Mix Index*). Les auteurs rapportent par ailleurs une diminution notable de l'usage des céphalosporines de troisième génération, ainsi que de celui de l'aztréonam, pendant la période étudiée<sup>26</sup>. Ces résultats sont assez représentatifs de ceux obtenus à la suite de l'implantation de programmes de parrainage des antimicrobiens en Amérique du Nord, mais également un peu partout dans le monde<sup>9,25,27,37</sup>.

## Par où commencer ?

La mise en œuvre d'un programme de parrainage des antimicrobiens doit se faire en plusieurs étapes<sup>37</sup>. Tout d'abord, il importe de recueillir des informations sur la consommation locale d'antimicrobiens, les données concernant la sensibilité et la résistance bactériennes locales ainsi que les problématiques propres à l'hôpital (ex. : taux de résistance élevé du *P.aeruginosa* envers la ceftazidime, problèmes d'éclosions d'infections à *C.difficile*).

Par la suite, on devra établir des objectifs réalistes et atteignables qui devraient bien entendu tenir compte des problématiques propres à l'établissement. Prenons l'exemple d'un établissement aux prises avec des éclosions de diarrhée associée au *Clostridium difficile* (DACD). Dans ce contexte, le comité devrait d'abord élaborer des actions orientées vers cette problématique.

On devrait commencer graduellement, par exemple en publiant un bulletin sur le traitement de la DCAD, ou encore en réalisant une revue de l'utilisation des antibiotiques utilisés chez les patients ayant développé une DACD au cours des trois ou six derniers mois. Le processus de revue de l'utilisation des antibiotiques est très intéressant dans la mesure où il permet de décrire la façon dont les antibiotiques sont utilisés dans l'établissement, la nature des antibiotiques employés (utilise-t-on beaucoup les fluoroquinolones, souvent associées à la survenue de DACD ?), les facteurs de risque présents chez les patients, la durée des traitements antimicrobiens, etc.

Un autre sujet intéressant à évaluer pour un comité multidisciplinaire qui se consacre à l'antibiothérapie est l'usage d'antibiotiques en prophylaxie chirurgicale. Il est de notoriété publique que divers problèmes sont associés à l'antibioprophylaxie chirurgicale : mauvais moment (trop tôt ou trop tard) d'administration de la première dose, absence d'indication pour l'antibioprophylaxie, nombre trop élevé de doses postopératoires. Une étude de revue de l'utilisation des antimicrobiens utilisés en prophylaxie chirurgicale permettra d'objectiver la présence d'éléments perfectibles dans cette pratique. Il n'est d'ailleurs même pas nécessaire de réaliser une étude englobant tous les aspects de l'antibioprophylaxie : on pourrait, dans un premier temps, uniquement s'intéresser au choix de l'antibiotique, au moment de l'administration de la première dose et au nombre de doses administrées. De plus, l'étude pourrait ne s'intéresser qu'à une procédure chirurgicale, par exemple l'hystérectomie. Un grand programme ambitieux est bien intéressant, mais pour un établissement disposant d'effectifs limités, la réalisation de plusieurs projets de plus petite envergure peut permettre de cerner des problématiques qui pourront par la suite être exposées au comité. Ce supplément présente d'ailleurs les résultats d'un projet portant sur l'impact de

l'introduction d'un guide de pratique de l'antibioprophylaxie chirurgicale<sup>38</sup>.

Il est souvent bien difficile pour l'équipe médicale d'inscrire sur le formulaire de prescription ce simple verbe de six lettres quand il est question d'antibiothérapie : **cesser!** La poursuite inutile de traitements antimicrobiens débutés empiriquement et dont la pertinence n'est pas corroborée par les résultats des épreuves diagnostiques (absence d'étiologie infectieuse) est une portion importante des interventions réalisées dans les programmes de parrainage des antimicrobiens<sup>27</sup>. Des efforts importants devraient être consentis pour informer les prescripteurs sur l'importance de cesser le traitement en l'absence de signes évidents d'infection (cours ou présentation, bulletins, etc.). De même, il serait souhaitable d'élaborer un tableau présentant les durées de traitement recommandées pour la plupart des infections rencontrées en milieu hospitalier (ex. : infection urinaire, pneumonie acquise en communauté, endocardite, cellulite, etc.) et de le diffuser dans l'établissement.

Ces actions pourront asseoir la crédibilité du comité auprès des équipes médicales, et permettront aux membres moins familiers avec ces activités (entre autres celles de la revue d'utilisation des antibiotiques) de pouvoir les apprivoiser.

Il sera également important de créer des liens avec le comité de prévention des infections de l'établissement de manière à échanger l'information mutuellement profitable (ex. : consommation des antibiotiques, statistiques sur les infections nosocomiales, la DACD, etc.). Un membre du comité de prévention des infections devrait d'ailleurs idéalement faire partie du comité multidisciplinaire de surveillance de l'usage des antimicrobiens.

Après s'être fait la main avec des stratégies plus modestes, le comité pourra développer des modes d'intervention plus poussés (ex. : programmes prospectifs de revue de l'utilisation des antimicrobiens avec intervention auprès des prescripteurs). Il sera également souhaitable de publiciser les résultats obtenus dans l'établissement, en se servant par exemple d'un bulletin qui publiera régulièrement les travaux du comité.

## **Étape 4. Allocation de ressources affectées exclusivement à ce programme : humaines, financières et matérielles**

### ***Allocation de ressources humaines***

La mise en place d'une équipe opérationnelle dédiée à la surveillance de l'utilisation des antibiotiques est primordiale<sup>9</sup>. Cette équipe se doit d'être multidisciplinaire et inclure au minimum un microbiologiste infectiologue et un pharmacien détenant une expertise en infectiologie<sup>8,9,37</sup>. En plus de participer au comité de surveillance, ces professionnels doivent être disponibles



pour exercer leur rôle d'expertise, d'intervention sur demande ou de consultation. Ils doivent également être en mesure de répondre facilement aux besoins des professionnels et des patients, le cas échéant, en prodiguant des conseils, produisant des évaluations, diffusant de l'information, offrant des formations, ainsi qu'en faisant la promotion des politiques en vigueur dans l'établissement. Le directeur des services professionnels, de concert avec le CMDP ou le chef du département de pharmacie, pourrait désigner les professionnels qui feront partie de l'équipe.

### ***Allocation de ressources financières***

Des sommes d'argent additionnelles pour les ressources humaines et matérielles devraient être prévues pour la mise sur pied et le suivi à long terme du programme de surveillance de l'utilisation des antibiotiques dans les établissements de santé québécois, à la suite d'une évaluation détaillée des coûts en fonction des besoins. Le cadre de référence déposé par le Conseil du médicament recommande de consacrer *de façon récurrente* l'équivalent de 15 à 20 % du budget affecté aux antimicrobiens à la mise en place et au fonctionnement d'un programme de suivi de la consommation des antibiotiques et des pratiques en antibiothérapie<sup>8</sup>.

### ***Allocation de ressources matérielles***

La collecte de données automatisée à partir du système informatisé de gestion des ordonnances de la pharmacie est une condition *sine qua non* à l'analyse quantitative de l'utilisation des antimicrobiens. Les données doivent être transférables sur un support informatique permettant le calcul et la présentation des données de consommation des antibiotiques en DDD. Un logiciel de compilation des données (Excel<sup>MD</sup>, Access<sup>MD</sup>, etc.) est également nécessaire pour la compilation des statistiques de surveillance, des profils de résistance ainsi que pour les activités de surveillance de l'utilisation des antibiotiques. On doit prévoir du temps pour la programmation et la saisie de données (technicien ou secrétaire). Il faut obtenir du soutien pour l'analyse des données (aide statistique, consultant). Il faut également envisager des coûts d'imprimerie pour les protocoles et guides thérapeutiques, la rédaction de rapports, etc. En l'absence de volonté collective pour l'obtention des données de consommation en format DDD et de réponse positive en ce sens des fournisseurs de services informatiques en pharmacie hospitalière au Québec, les activités décrites précédemment représenteront un investissement considérable pour les établissements de santé.

### ***Ressources additionnelles***

Localement, les établissements doivent s'assurer que le personnel soit bien formé et prêt à intervenir dans des délais très courts. Il est nécessaire, par ailleurs, de prévoir à plus grande échelle l'implantation d'un réseau québécois informatisé sur la consommation et l'utilisation des antibiotiques, les taux de résistance et les cas d'infection à CD afin que l'on puisse étudier les informations recueillies et appliquer les recommandations nationales portant sur le sujet.

### **Quels sont les défis que nous devons relever pour implanter un tel programme de surveillance ?**

#### **• Développer une culture d'organisation**

Pour être efficaces, les stratégies déployées doivent s'appuyer sur des actions combinées impliquant des professionnels de divers horizons et permettant une interdisciplinarité, d'où la nécessité d'une mobilisation globale des différents partenaires hospitaliers. Il est aussi essentiel que les divers acteurs participant à la prescription et à l'administration des antibiotiques soient convaincus de l'utilité de la démarche pour qu'à la longue, ils modifient leurs habitudes de prescription. Dans le même esprit, l'administration et les différentes directions de l'établissement doivent se sentir parties prenantes. Idéalement, il doit se développer autour du concept et des actions de surveillance de l'usage des antibiotiques une culture d'organisation partagée de tous. Les comités de prévention des infections, de pharmacologie et d'appréciation de l'acte doivent travailler de concert afin de réduire le nombre d'infections nosocomiales et de contrer l'émergence de bactéries multirésistantes.

Toutefois, il ne faut pas oublier que les priorités d'un établissement changent avec le temps et, de ce fait, l'importance accordée aux activités de parrainage des antimicrobiens pourra fluctuer dans le temps. En dépit de toute la bonne volonté de l'administration d'un hôpital, le parrainage des antimicrobiens pourrait bien se retrouver en « concurrence » avec d'autres priorités de l'établissement, comme le déploiement d'activités entourant le bilan comparatif des médicaments en raison d'une visite proche d'Agrément Canada, ou encore d'une épidémie ou d'une pandémie d'influenza.

#### **• Développer des programmes québécois**

Depuis les deux dernières décennies, on s'intéresse de plus en plus à la surveillance de l'utilisation des antibiotiques, et de nombreuses études ont été publiées sur le sujet. Cependant, à l'heure actuelle, peu d'institutions québécoises disposent de programmes bien établis permettant d'apprécier la quantité d'antibiotiques consommés de même que la qualité de leur utilisation. Le cadre de référence proposé par le MSSS prend ici toute son importance et devrait contribuer au développement d'un

mouvement provincial de parrainage des antimicrobiens. Il est également important de songer à développer des activités systématiques de surveillance de l'antibiorésistance, qui pourraient être intégrées aux activités de parrainage antimicrobien. La création d'un réseau provincial serait également non seulement souhaitable mais extrêmement utile pour évaluer l'impact à large échelle de diverses stratégies

## Conclusion

L'usage abusif des antibiotiques est responsable en grande partie de la résistance bactérienne aux antibiotiques<sup>8</sup>. Cette résistance est une réalité présente et une menace pour l'avenir par son impact sur la morbidité et la mortalité<sup>15</sup>. Un programme provincial de surveillance et d'optimisation de l'utilisation des antibiotiques est devenu nécessaire et urgent. Préserver l'activité des antibiotiques pour l'avenir, gérer au mieux ce capital de médicaments irremplaçables est un devoir qui repose sur chacun des cliniciens et sur les patients. Cette responsabilité demeure une priorité visant à maintenir l'efficacité des antibiotiques telle qu'elle est connue aujourd'hui. Faire un meilleur usage de l'antibiothérapie est donc un impératif qui passe par l'optimisation des traitements offerts aux patients qui en ont besoin et par la réduction de l'usage superflu des antimicrobiens, afin que chaque patient puisse obtenir le traitement qui lui est nécessaire dans les meilleures conditions possibles, le tout en visant un résultat optimal pour un risque et des coûts minimaux.

Le plus grand défi à relever est le problème actuel de pénurie d'effectifs dans le réseau, en particulier chez les pharmaciens. Ce manque de ressources humaines restreint énormément la capacité des établissements à pouvoir mettre en place des activités structurées de surveillance de l'utilisation des antibiotiques. Des solutions inventives devront être apportées à court terme pour corriger cette situation (partages de ressources entre établissements par exemple, en particulier dans les établissements situés en périphérie). Les restrictions budgétaires constituent également un frein au développement d'un tel programme de surveillance. Il sera intéressant de voir quelles seront les mesures et les incitatifs proposés par le MSSS pour mettre sur pied des structures locales ou régionales de parrainage antimicrobien, et surtout en assurer leur pérennité.

## Remerciements

Les auteurs désirent remercier Hélène Paradis et Anita Ang pour leurs précieux conseils et suggestions. Un merci tout particulier à Hélène Paradis pour sa rigueur, son enthousiasme et son dévouement sans faille.

Pour toute correspondance :

Luc Bergeron

Département de pharmacie

CHUL du CHUQ

2705, boul. Laurier

Québec (Québec) G1V 4G2

Téléphone : 418 525-4444, poste 47916

Télécopieur : 418 654-2775

Courriel : luc.bergeron@chuq.qc.ca

## Références

1. Craig WA, Uman SJ, Shaw WR, Rangopal V, Eagan LL, Leopold ET. Hospital use of antimicrobial drugs: survey at 19 hospitals and results of antimicrobial control program. *Ann Intern Med* 1978;89:793-5.
2. Hecker MT, Aron DC, Patel NP, Lehmann MK, Donskey CJ. Unnecessary use of antimicrobials in hospitalized patients. *Arch Intern Med* 2003;163:972-8.
3. Fishman N. Antimicrobial stewardship. *Am J Infect Control* 2006;34(suppl 1):55-63.
4. Pestotnik SL. Expert clinical decision support systems to enhance antimicrobial stewardship programs: insights from the society of infectious diseases pharmacists. *Pharmacotherapy* 2005;25:1116-25.
5. Gerding DN. The search for good antimicrobial stewardship. *Jt Comm J Qual Improv* 2001;27:403-4.
6. Avorn J, Solomon DH. Cultural and economic factors that (mis)shape antibiotic use: the nonpharmacologic basis of therapeutics. *Ann Intern Med* 2000;133:128-35.
7. Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, Horn SD, Menlove RL, Burke JP. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infections. *N Engl J Med* 1992;326:281-6.
8. Conseil du médicament. Gouvernement du Québec, 2008. Cadre de référence relatif à l'usage optimal des anti-infectieux et au suivi de ces médicaments en milieu hospitalier. [www.cdm.gouv.qc.ca](http://www.cdm.gouv.qc.ca) (site visité le 22 juin 2009).
9. Dellit TH, Owens RC, McGowan Jr JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP et coll. Infectious diseases society of America and the Society of health-care epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007;44:159-77.
10. Rodriguez-Baño J, Millán AB, Domínguez MA, Borraz C, González MP, Almirante B et coll. on behalf of GEIH/GEMARA/REIPI. Impact of inappropriate empirical therapy for sepsis due to health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect* 2009;58:131-7.
11. Cheong HS, Kang CI, Wi YM, Ko KS, Chung DR, Lee NY et coll. Inappropriate initial antimicrobial therapy as a risk factor for mortality in patients with community-onset *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:1219-25.
12. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000;118:146-55.
13. Harbarth S, Nobre V, Pittet D. Does antibiotic selection impact patient outcome? *Clin Infect Dis* 2007;44:87-93.
14. Menéndez R, Ferrando D, Vallés JM, Vallterra J. Influence of deviation from guidelines on the outcome of community-acquired pneumonia. *Chest* 2002;122:612-7.
15. Infectious Diseases Society of America. Bad bugs, no drugs: as antibiotic R&D stagnates, a public health crisis brews. Alexandria, VA: Infectious Diseases Society of America;2004.35p.
16. Shlaes DM. The abandonment of antibacterials: why and wherefore? *Curr Opin Pharmacol* 2003;3:470-3.
17. Ahern JW, Grace CJ. Effectiveness of a criteria-based educational program for appropriate use of antibiotics. *Infect Med* 2002;19:364-74.
18. Salama S, Rotstein C, Mandell LA. Multidisciplinary hospital-based antimicrobial use program: impact on hospital pharmacy expenditures and drug use. *Can J Infect Dis* 1996;7:104-9.
19. McGowan JE Jr. Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use. *Rev Infect Dis* 1983;5:1033-48.
20. Liss RH, Batchelor RF. Economic evaluations of antibiotic use and resistance - a perspective report of Task Force 6. *Rev Infect Dis* 1987;9(Suppl 3):297-312.
21. Carling PC, Fung T, Coldiron JS. Parenteral antibiotic use in acute-care hospitals: a standardized analysis of fourteen institutions. *Clin Infect Dis* 1999;29:1189-96.
22. Col NF, O'Connor RW. Estimating worldwide current antibiotic usage: report of Task Force 1. *Rev Infect Dis* 1987;9:232-43.
23. Miwa LJ, Kennedy DL, Frieman JP. US hospital anti-infective use from 1985 to 1990. *Pharm Ther* 1992;983-93.
24. Kritchevsky SB, Simmons BP. Toward better antibiotic use in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994;15:688-90.

24. Patel D, Lawson W, Guglielmo BJ. Antimicrobial stewardship programs: interventions and associated outcomes. *Expert Rev Anti-Infect Ther* 2008;6:209-22.
25. Schentag JJ, Ballow CH, Fritz AL, Paladino JA, Williams JD, Cumbo TJ, et coll. Changes in antimicrobial agent usage resulting from interactions among clinical pharmacy, the infectious disease division, and the microbiology laboratory. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1993;16:255-64.
26. Carling P, Fung T, Killion A, Terrin N, Barza M. Favorable impact of a multidisciplinary antibiotic management program conducted during 7 years. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:699-706.
27. LaRocco A Jr. Concurrent antibiotic review programs - a role for infectious diseases specialists at small community hospitals. *Clin Infect Dis* 2003;37:742-3.
28. Ansari F, Gray K, Nathwani D, Phillips G, Ogston S, Ramsay C et coll. Outcomes of an intervention to improve hospital antibiotic prescribing: interrupted time series with segmented regression analysis. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:842-8.
29. Ruttimann S, Keck B, Harmeier C, Maetzel A, Bucher HC. Long term antibiotic cost savings from a comprehensive intervention program in a medical department of a university-affiliated teaching hospital. *Clin Infect Dis* 2004;38:348-56.
30. Nault V, Beaudoin M, Thirion DJG, Gosselin M, Cossette B, Valiquette L. Antimicrobial stewardship in acute care centres: a survey of 68 hospitals in Quebec. *Can J Med Microbiol Infect Dis* 2008;19:237-42.
31. Michel MC. Liste de médicaments en milieu hospitalier: comment gérer les antimicrobiens? *Pharmactuel* 2009;42(suppl 2):33-40.
32. Iokazu GS, Glowacki RC, Schwartz DN, Wisniewski MF, Rydman RJ, Weinstein RA. Antimicrobial consumption data from pharmacy and nursing records: how good are they? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:395-400.
33. Abou-Atmé B, Lupien J, Bussières JF, Thirion DJG. Applicabilité du système de classification anatomique, thérapeutique et chimique et dose définie journali ere aux établissements de santé québécois pour mesurer l'utilisation des médicaments. *Pharmactuel* 2006;39:37-43.
34. Organisation Mondiale de la Santé. WHO Collaborative Center for Drug Statistics Methodology [en ligne]. <http://www.whocc.no/atcddd/> (site visit e le 2 mai 2009).
35. Warren DK, Hill HA, Merz LR, Kollef M, Hayden MK, Fraser VJ et coll. Cycling empirical antimicrobial agents to prevent emergence of antimicrobial-resistant gram-negative bacteria among intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2004;32:2450-6.
36. Kollef MH. Is antibiotic cycling the answer to preventing the emergence of bacterial resistance in the intensive care unit? *Clin Infect Dis* 2006;43(suppl 2):82-8.
37. Drew RH. Antimicrobial stewardship programs: how to start and steer a successful program. *J Manag Care Pharm* 2009;15(suppl 2):18-23.
38. Thirion DJG, Frenette AJ, Pr ecourt A, Fillion A, Blais L.  valuation de l'implantation d'un guide de pratique en antibioprofylaxie chirurgicale (projet évidence). *Pharmactuel* 2009;42(suppl 2):41-52.