

POUR UNE UTILISATION RATIONNELLE DES ANTIBIOTIQUES EN MILIEU HOSPITALIER

J.C. Legrand¹ et M. Struelens²

Face aux risques liés à l'apparition et à la diffusion de bactéries multirésistantes aux antibiotiques, la préservation d'une écologie microbienne la plus favorable possible dans nos hôpitaux est la responsabilité conjointe de toutes les disciplines médicales et des gestionnaires hospitaliers. Les stratégies pour optimiser l'antibiothérapie et leurs modalités pratiques d'application et d'évaluation sont revues et discutées. La nécessité de la mobilisation globale des différents intervenants hospitaliers et de la mise en place de médecins référents en maladies infectieuses est soulignée, comme proposée par le « Groupement pour le Dépistage, l'Etude et la Prévention des Infections Hospitalières » (GDEPIH).

Rev Med Brux 2001 ; 1 ; 15-25

The originator of guidelines is difficult to determine. I used to believe that it was Moses and his Ten Commandments, a set of rules that have not achieved full implementation.

Peter A. Gross(1)

L'hôpital est un lieu de traitement des maladies infectieuses acquises tant dans la communauté qu'en son sein. Afin de disposer d'un arsenal antibiothérapeutique efficace, il faut que ceci se fasse en préservant une épidémiologie la plus favorable possible. On doit donc empêcher, ou à tout le moins freiner, l'émergence de souches bactériennes multirésistantes qui peuvent devenir endémiques. L'histoire des trente dernières années pourrait faire croire que l'industrie pharmaceutique continuera à commercialiser de nouvelles molécules efficaces contre les bactéries devenues résistantes aux antibiotiques existants. Mais à l'aube du nouveau millénaire, nous commençons à rencontrer des patients infectés par des souches microbiennes face auxquelles nous sommes démunis. Ainsi, des souches de *Pseudomonas aeruginosa* et d'*Acinetobacter baumannii* sont pratiquement résistantes à tous les antibiotiques disponibles, des entérocoques résistant à l'ampicilline le sont également aux glycopeptides et des entérobactéries sécrétant des β -lactamases à spectre étendu n'attendent plus qu'un coup de pouce pour devenir résistantes aux carbapénems(2). Enfin, on a rapporté tout récemment, aux Etats-Unis, au Japon et en Europe, des cas d'échecs thérapeutiques chez des patients infectés par des souches de *S. aureus* résistantes à la méthicilline montrant une sensibilité réduite à la vancomycine (3).

Le traitement d'une infection par une souche multirésistante peut être plus difficile car les antibiotiques encore actifs sont moins efficaces ou plus toxiques : par exemple, la vancomycine est réputée plus lentement bactéricide et plus toxique que l'oxacilline dans le traitement des infections à *S. aureus* (4). De plus, il a été démontré que le traitement d'une infection à bactérie résistante est généralement plus coûteux que le traitement de la même infection par la même espèce bactérienne sensibles (5).

PRESERVER UNE BONNE ECOLOGIE EN MILIEU HOSPITALIER

Les stratégies de limitation des résistances ont surtout été étudiées dans les unités de soins intensifs (6) mais les principes sous-tendant ces stratégies peuvent, dans une large mesure, être étendus à l'ensemble de l'hôpital. Des recommandations ont été publiées par de nombreuses

¹ Service de Médecine Interne - Maladies Infectieuses, C.H.U. de Charleroi, Site de Charleroi

² Service de Microbiologie, Hôpital Erasme, U.L.B.

sociétés scientifiques, notamment par la Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) (7) et, en Belgique, par le "Groupement pour le Dépistage, l'Etude et la Prévention des Infections Hospitalières" (GDEPIH) (8). En France, un comité d'expert auprès de l'Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale (ANDEM) a récemment publié un rapport fort complet sur ce sujets (9).

L'objectif global est, d'une part, de freiner l'émergence de la résistance et, d'autre part, de limiter la dissémination des souches résistantes dans l'hôpital. La lutte contre la dissémination de souches résistantes, au sein d'une unité mais aussi dans l'entièreté de l'hôpital, fait partie des tâches prioritaires du comité d'hygiène et en particulier des médecins et infirmier(e)s hygiénistes (arrêté royal du 07.11.1988). Notre objectif est de discuter l'utilisation rationnelle des antibiotiques en vue de réduire l'émergence et la diffusion de souches bactériennes résistantes en milieu hospitalier.

LE BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES, OUTIL DE LA LUTTE CONTRE LA RESISTANCE BACTERIENNE ?

L'utilisation des antibiotiques joue un rôle bien connu sur l'acquisition de déterminants génétiques mobiles de la résistance, l'émergence de résistance latente et la sélection de sous-populations de souches résistantes". Le développement de résistances bactériennes est donc lié aux habitudes de prescription des antibiotiques et en particulier aux administrations prolongées. La lutte contre l'apparition de résistance passe donc logiquement par une utilisation rationnelle et la plus limitée possible des antibiotiques.

Le lien entre l'apparition de la résistance et le volume de la consommation d'antibiotiques en milieu hospitalier n'a cependant pas été démontré pour tous les antibiotiques et pour toutes les familles (6). Une des difficultés provient du fait que cette association n'est pas nécessairement linéaire mais que la sélection de souches résistantes ne se fait qu'au-delà d'un certain seuil de pression antibiotique (11). Pour ne prendre que deux exemples, retenons l'impact des quinolones administrées en prophylaxie chez des patients cirrhotiques (12) (problème lié à l'indication de l'administration) ainsi que l'association des résistances des pneumocoques à la faible posologie et la longue durée d'administration d'antibiotique (13). (problème lié à l'utilisation inadéquate de l'antibiotique correctement choisi).

Plusieurs études épidémiologiques soutiennent également l'hypothèse qu'une réduction de la consommation d'antibiotiques diminue les taux de résistance bactérienne : par exemple celle qui rapporte la diminution de fréquence des *S. pyogenes* résistant aux macrolides dans les années qui ont suivi la réduction de la prescription d'érythromycine en pratique extrahospitalière en Finlande(14). De même, en milieu hospitalier, la réduction de l'usage de certains antibiotiques intensivement prescrits a été suivie de diminution significative de la prévalence de souches résistantes à ces antibiotiques (15). Cette stratégie seule n'est pas toujours efficace(16). Néanmoins, les données disponibles et l'urgence du problème de la résistance font qu'il est irresponsable de ne pas utiliser le "contrôle de l'antibiothérapie" dès aujourd'hui, tout en mettant en œuvre des évaluations épidémiologiques de ces interventions.

L'utilisation dite rationnelle des antibiotiques ne signifie pas nécessairement la diminution ou le rationnement de la prescription. Cette vision, souvent mise en avant, est réductrice mais provient du fait que l'abus a, en général, été plus facilement démontré que la mauvaise utilisation ou le défaut d'utilisation.

Les principes de rationalisation de la prescription des antibiotiques sont clairement identifiés(7, 17, 18). Dans le contexte belge, on peut définir un ensemble de stratégies mises jusqu'à présent largement sous la responsabilité du comité d'hygiène hospitalière et du médecin-directeur. Elles ont d'ailleurs été précisées par un groupe de réflexion interdisciplinaire sous l'égide du GDEPIH. Ces stratégies impliquent les quatre points suivants :

- a) surveiller la résistance bactérienne et l'utilisation des antibiotiques de manière qualitative et quantitative ;
- b) adapter les recommandations nationales et internationales aux particularités de l'hôpital (épidémiologie, population et ressources) ;
- c) établir des recommandations d'utilisation et mettre en place une consultance d'experts en maladies infectieuses pour en évaluer l'application ;
- d) évaluer globalement la politique mise en place en terme de qualité de traitement et de respect des recommandations mais aussi en terme de stabilisation ou de réduction des résistances bactériennes.

Dans le contexte des hôpitaux américains, le « bien-être » financier de l'institution dépend du respect de ces règles. En Belgique, les incitants financiers sont actuellement limités à la prophylaxie péri-opératoire mais une politique volontariste peut, et devrait, viser à responsabiliser les institutions hospitalières en les encourageant à mettre en œuvre une politique de bonne gestion de l'antibiothérapie.

APPLICATION SUR LE TERRAIN

Assurer le relevé de l'utilisation des antibiotiques et de la résistance bactérienne

La **surveillance de la consommation des antibiotiques** est basée sur les données de prescription ou, mieux, d'administration, fournies par la pharmacie. Il est habituel de l'exprimer en DDD (Defined Daily Dose ou doses quotidiennes définies). Ce paramètre, normalisé au niveau international par l'O.M.S., correspond à la quantité quotidienne à prescrire pour un adulte. Il est défini pour chaque type d'antibiotique. Ceci permet de comparer des consommations d'antibiotiques d'une institution ou d'un pays à l'autre mais également l'évolution de la consommation au cours du temps(19). Il faut toutefois noter que ce paramètre n'est pas parfait, dans la mesure où, dans la pratique, les posologies peuvent être variables d'un pays à un autre et différentes donc de celles proposées par l'O.M.S.

Le microbiologiste est logiquement chargé de la **surveillance des résistances**. En routine, cette surveillance repose sur la compilation des résultats des antibiogrammes.

Classiquement, les antibiogrammes sont destinés au clinicien qui pourra d'une part prescrire un traitement pour une infection bactériologiquement documentée et d'autre part adapter à bon escient une antibiothérapie commencée de manière empirique. Étudiés de manière statistique, les antibiogrammes seront à la base du pari thérapeutique empirique dans une indication donnée pour un hôpital donné. L'interprétation par le clinicien de la sensibilité rapportée par le laboratoire doit toutefois être prudente : certains systèmes d'antibiogrammes automatisés ou par diffusion de disques peuvent soit fournir des résultats de résistances artéfactuelles (20), soit ne pas révéler une résistance, notamment par β -lactamases inductibles (21). De plus, des paramètres pharmacocinétiques peuvent expliquer des échecs ou des succès de traitement en apparence contradiction avec la " prévision " donnée par l'antibiogramme.

Un deuxième but des antibiogrammes est de surveiller l'épidémiologie hospitalière et de donner au médecin hygiéniste, qui est souvent le microbiologiste, et à l'infirmier(e) hygiéniste des indications pour découvrir des épidémies. Cette utilisation de l'antibiogramme, facilitée par son intégration dans une base de données informatisée, a des caractéristiques différentes de l'utilisation par le clinicien en vue d'une prescription. L'interprétation de l'ensemble de la sensibilité du germe ou la recherche de la sensibilité à certains antibiotiques qui ne sont pas des premiers choix de traitement peuvent servir de marqueur épidémiologique à l'hygiéniste. Depuis plus de 10

ans, des techniques plus sophistiquées que la détermination de comportement de résistance peuvent également être utilisées, par exemple le sérotypage ou le génotypage.^a

Une troisième utilisation des antibiogrammes consiste à suivre l'évolution des sensibilités de manière quantitative. Ceci peut mettre en évidence la présence de mécanismes de résistance dits "de bas niveau". Par exemple, l'observation d'une augmentation progressive des concentrations minimales inhibitrices des entérobactéries pour les céphalosporines, suspectée sur la diminution de la zone d'inhibition autour du disque, peut suggérer la présence de β -lactamases à spectre élargi (ESBL). De même, la démonstration de la production de β -lactamases par test de synergie doit entraîner la correction de l'antibiogramme en décrétant la souche résistante, même si la zone d'inhibition est favorable à la céphalosporine testée. Il s'agit là d'une détection précoce de développement de résistance au sein de l'hôpital et de la mise en œuvre de choix antibiotiques, concomitamment aux mesures d'hygiène permettant de l'enrayer ou de la freiner (22, 23).

Nous voyons donc que le choix des antibiotiques sélectionnés pour l'antibiogramme est un élément important de la politique d'utilisation des antibiotiques dans l'hôpital et dépasse la simple satisfaction de la demande du clinicien.

Adapter les recommandations nationales et internationales aux particularités de l'hôpital et choisir une politique de prescription

On trouve dans la littérature internationale des recommandations en antibiothérapie que certains pays adaptent à leur écologie, aux antibiotiques commercialisés chez eux, aux procédures de diagnostic disponibles et aux critères de remboursement par leur sécurité sociale. Ces recommandations peuvent concerner des pathologies, des types de médicaments ou des indications d'utilisation : par exemple, les choix thérapeutiques en cas de pneumonie communautaire (24,25), les recommandations pour l'usage des glycopeptides (26, 27) et les recommandations de l'usage prophylactique des antibiotiques en chirurgie (28)^b.

Ces recommandations doivent ensuite être discutées et appliquées au niveau local par des comités multidisciplinaires (29, 30). Il n'est pas toujours facile de les adapter ni de les faire adopter.

Plusieurs objectifs, et donc plusieurs critères de choix, parfois antinomiques, peuvent être à la base de la politique d'utilisation des antibiotiques. Le prix d'un antibiotique n'est pas un paramètre aussi simple qu'il paraît car dans le coût total de l'antibiotique, il faut tenir compte non seulement du prix d'achat mais aussi du matériel et du temps utilisé pour l'administration et pour l'éventuelle surveillance des taux sériques, des coûts indirects liés aux effets secondaires, du surcoût en cas de traitement suboptimal entraînant complications ou aggravation de l'infection, etc. Il faut évidemment prendre en compte les aspects plus "scientifiques" : efficacité bien entendu mais aussi effets secondaires parmi lesquels l'impact écologique doit être souligné (31, 32). De même, en période épidémique causée par une souche bactérienne exprimant une résistance particulière, le choix astucieux des molécules doit tenir compte de celle-ci afin d'essayer de l'enrayer (33, 34).

Le but ultime des recommandations est que chaque patient reçoive l'antibiotique le plus efficace, de préférence celui qui a le moins d'effets secondaires (dont le moindre pouvoir sélectionnant) et enfin idéalement, le moins coûteux. Il doit être administré à la posologie adéquate pendant la durée correcte (la plus brève possible), sous peine de favoriser l'apparition de résistances (6, 35). Il faut donc que tous les prescripteurs connaissent parfaitement les antibiotiques susceptibles d'être couramment prescrits dans leur pratique quotidienne, les conditions de leur utilisation et les principes de base de la politique suivie.

^a Vander Auwera P, Legrand JC, Alewaeters A, Beumer J, Godard C, De Moor G : Absence of evolution of the typing pattern of *Pseudomonas aeruginosa* in a large community hospital in Belgium over a 4 year period. 1st Intern. Meeting of bacterial epidemiological markers. Brussels, 3-4 april 1987

^b Recommandations pour l'utilisation prophylactique des antibiotiques en chirurgie. Conseil Supérieur d'Hygiène 1999

Est-ce réalisable ? Trois méthodes en vue d'atteindre cet objectif ont été résumées par le SHEA (7). Par ailleurs, l'intérêt des différentes techniques évoquées a été particulièrement bien revu par John et Fishman dans un article comportant de nombreuses références (36).

Usage optimal de tous les antibiotiques par tous

Dans cette optique, chaque médecin doit disposer des recommandations et des algorithmes corrects et pouvoir prescrire le bon antibiotique, à la posologie correcte et par la voie d'administration adéquate. Une formation continue doit être offerte à tous.

L'efficacité de cette stratégie est mise en doute par certains, notamment parce qu'elle n'insiste pas assez sur les indications de prescription. Par exemple, la littérature abonde d'exemples d'utilisation abusive des antibiotiques dans les infections bénignes de l'arbre respiratoire sans que de réels progrès soient observés. Dans ce contexte, les habitudes de prescription reposent souvent sur des bases fort peu scientifiques, comme cela a été démontré dans la pratique extrahospitalière où un des facteurs déterminants de la prescription d'antibiotiques versus l'abstention, était l'attente du patient. Une même constatation peut être faite en milieu hospitalier où plusieurs études illustrent la grande fréquence d'utilisation inadéquate d'antibiotiques (37, 39).

Face à la difficulté d'arriver à ce que " tous sachent tout sur tout ", on peut faire trois propositions, qui ne s'excluent d'ailleurs pas l'une l'autre (40). En cas d'incertitude, le prescripteur devrait faire appel à un infectiologue clinicien ou à un microbiologiste ayant acquis une expérience clinique. Une autre possibilité est d'autoriser la prescription de tout antibiotique par tout médecin mais de prévoir que le bien-fondé de cette prescription soit vérifié dans les meilleurs délais par ce spécialiste en maladies infectieuses décrit plus haut. Ceci implique évidemment qu'il soit prévenu par le pharmacien dès la délivrance de la prescription et qu'il bénéficie dans son hôpital d'une certaine autorité. Enfin, certains proposent de "brider" la prescription, en restreignant l'usage de certains antibiotiques, comme cela se fait en milieu extrahospitalier.

Politique de restriction de l'usage de certains antibiotiques

Ces politiques de restriction visent essentiellement la réduction de l'utilisation de certains antibiotiques tels que les céphalosporines de 3ème génération. Dans certains hôpitaux, un certain nombre d'antibiotiques, dont les céphalosporines de 1ère et 2ème générations sont librement disponibles mais l'usage des céphalosporines de 3ème génération est limité à des indications précises (41). Suivant cette politique, on ne peut délivrer l'antibiotique prescrit que s'il est accompagné d'une justification d'indication reprise dans les recommandations locales, définies au préalable. On peut aller plus loin et interdire purement et simplement certains antibiotiques (42) ou les substituer automatiquement par d'autres (43). Un cas particulier (d'ailleurs particulièrement intéressant sur le plan économique) est le remplacement de la forme parentérale par la forme orale dès que la situation clinique le permet (44). En Belgique, cette stratégie est à la base de la constitution des formulaires médico-pharmaceutiques. On limite le nombre d'antibiotiques prescrits par tous, tout en ayant éventuellement en réserve certains antibiotiques dont l'usage est limité à quelques prescripteurs spécialisés.

Une autre optique est de prévoir des listes d'antibiotiques disponibles par service, en réservant certains traitements par exemple aux services de soins intensifs. Toutefois, étant donné les transferts fréquents de malades, notamment entre les services de soins intensifs et les autres services, il faut considérer l'hôpital comme un ensemble sur le plan écologique. De plus, les services de soins intensifs sont parmi les unités où les circonstances d'apparition et de sélection des germes multirésistants sont a priori les plus fréquentes : pathologies traitées, gestes invasifs, nombreuses antibiothérapies notamment empiriques, croyance qu'un patient en état critique nécessite une antibiothérapie à large spectre, etc. (45)

Le choix des représentants d'une famille d'antibiotiques à inclure dans le formulaire thérapeutique doit tenir compte de la potentialité intrinsèque de tel ou tel antibiotique à favoriser l'émergence de résistance (46). Dans cette optique, il faut tenir compte non seulement des résultats de

l'antibiogramme (phénotype) mais également des mécanismes de résistance sous-jacents (génotype) présents, parfois à faible incidence, dans la flore de l'hôpital ou de l'unité concernés. Ceci peut permettre de prévoir et surtout de prévenir une catastrophe écologique.

Le formulaire antibiotique doit être mis au point par un comité multidisciplinaire, idéalement dirigé par un infectiologue ou un microbiologiste avec expérience clinique. Cette mise au point doit être dynamique et interactive. Une équipe irlandaise en a démontré l'impact financier favorable (47).

L'efficacité d'une telle politique a été démontrée essentiellement pour les aminoglycosides (48) mais est moins évidente pour les autres classes d'antibiotiques. Une des conséquences néfastes de la restriction du choix des antibiotiques est que la pression écologique d'un antibiotique ou d'une famille d'antibiotiques devienne d'autant plus grande et sélectionne d'autant mieux la résistance aux antibiotiques et à la famille d'antibiotiques choisis, notamment en favorisant des résistances par inactivation enzymatique, imperméabilité de paroi ou phénomènes d'efflux. Cela va alors à l'encontre de l'objectif poursuivi (49) et a été observé notamment pour les aminoglycosides dans une unité de soins intensifs pédiatriques (50).

D'où l'idée de "varier ses poisons" en changeant régulièrement l'éventail des antibiotiques prescrits.

Rotation des (classes d) antibiotiques (Antibiotic cycling)

Dans l'idée de modifier régulièrement la pression d'antibiotiques, certains ont en effet imaginé une rotation des antibiotiques utilisés dans un service ou dans un hôpital. Encore une fois, cela a été surtout étudié pour les aminoglycosides (51). Les critiques habituellement faites à cette proposition sont de deux ordres. L'application pratique dans un hôpital en entier est difficile à réaliser et on la propose habituellement dans un secteur limité, comme celui des soins intensifs : on perd ainsi une partie des avantages espérés étant donné le nombre de cas "importés" au départ des autres secteurs de l'hôpital. D'autre part, on ne connaît pas la durée optimale des cycles ni la séquence idéale des antibiotiques. Ce qui paraît logique, c'est de prévoir une rotation entre des familles d'antibiotiques différentes (par exemple des quinolones remplaçant des céphalosporines) ou entre des molécules ne présentant pas de résistance croisée (52).

Cette technique a en fait surtout été utilisée de manière ponctuelle pour affronter et corriger un développement particulier de résistance. Il faut signaler qu'elle s'accompagne habituellement d'une réduction de la quantité totale d'antibiotiques prescrits.

L'application pratique de cette technique sur le terrain est lourde et on peut craindre de sélectionner successivement plusieurs types de résistance. Notons que l'ANDEM a jugé qu'il n'y avait pas de preuves probantes, notamment sur base de surveillance épidémiologique à long terme, pour recommander cette rotation.

Finalement, certains se demandent si la rotation idéale ne serait pas tout simplement de laisser chaque prescripteur libre de prescrire ce qu'il veut (6).

La stratégie optimale n'est donc pas facile à trouver. On peut se demander si les politiques de restriction sont une voie intéressante : McGowan, parmi d'autres, propose de remplacer la stratégie "de contrôle et de restriction" par une stratégie d'amélioration de l'utilisation, définie et appliquée en étroite collaboration avec les prescripteurs (53).

En plus de ces différentes politiques, certains proposent, à l'instar de ce qui se fait dans le traitement de la tuberculose, d'utiliser des associations, si possible, synergistiques, dans l'espoir d'éviter l'apparition de résistance. On y pensera surtout dans les premiers jours du traitement d'une infection profonde à *P. aeruginosa*. L'unanimité sur ce point n'est pas faite, par manque d'études cliniques concluantes et l'ANDEM accepte cette politique sans la recommander formellement.

De même, une approche pharmacodynamique peut guider le choix du mode d'administration (perfusion continue plutôt qu'intermittente de céphalosporines par exemple) ou des posologies dépendant de la concentration minimale inhibitrice de la souche pathogène afin d'obtenir une meilleure efficacité et/ou une moindre probabilité d'apparition de résistance. Cette approche, prometteuse, repose essentiellement sur des données expérimentales et sur un nombre limité d'études cliniques (54, 55).

Application de la politique choisie

Une fois les recommandations générales établies, il s'agit de parfaire l'éducation, d'aider à la prescription et de la contrôler.

L'éducation "en groupe" des prescripteurs

Cette éducation peut se faire de différentes manières. La manière la plus classique est celle des **séminaires** avec expert interne ou extérieur. Quelques évaluations montrent un impact très limité, tant du point de vue de l'amélioration des connaissances que de celle des prescriptions (56). Plus récemment, de nombreux hôpitaux ont commencé à rédiger des fascicules d' « **utilisation rationnelle des antibiotiques** », à usage interne. Les quelques rares études évaluant ces outils sont plutôt décevantes : une étude collationnant deux mois de prescriptions dans un hôpital français après distribution d'un fascicule consacré aux infections urinaires et de l'arbre respiratoire, a constaté un suivi des recommandations dans 51 % des cas en ce qui concerne le choix de l'antibiotique, de 43 % pour la posologie et de 10 % seulement pour la durée de la prescription^c. Ces outils pris isolément semblent donc d'utilité limitées (57, 58).

L'aide à la prescription

L'utilisation de feuilles spéciales de prescription, tant pour la prescription thérapeutique que prophylactique des antibiotiques peut en limiter l'utilisation (59, 60). Ainsi, certains auteurs recommandent des formulaires de prescription avec arrêt automatique après 24-48 h pour les antibioprophylaxies, après 3 à 5 jours pour les antibiothérapies empiriques et après 7 à 10 jours pour des traitements sur base de documentation probantes (9).

On peut également prévoir que la pharmacie ne délivrera certains antibiotiques que si la prescription est accompagnée d'une **justification écrite**. Plusieurs études montrent l'effet bénéfique de cette décision sur le plan économique. C'est d'ailleurs le principe qui est à la base des remboursements conditionnels dans le cadre de l'Assurance Maladie-Invalidité. Ceci ne peut toutefois raisonnablement se faire sans mettre le patient en danger que si on couple à cette limitation, une disponibilité du spécialiste en maladies infectieuses pour trancher dans les cas posant problème (voir plus loin) ! Avec cette précaution, certains estiment obtenir des gains tant en efficacité thérapeutique qu'en économies (61).

On peut prévoir également des **programmes informatiques d'aide à la prescription**. Ceci a l'avantage de pouvoir fournir des recommandations qui peuvent être actualisées en fonction de l'épidémiologie de l'hôpital concerné et bien entendu adaptées aux caractéristiques du patient, notamment en ce qui concerne les posologies voire les interactions médicamenteuses. Ceci permet aussi la vérification de la prescription par un audit interne soit en temps réel soit après constitution d'une base de données qui en permet l'analyse critique. Le lien avec la base de données provenant du laboratoire de microbiologie peut également être utile. Cependant, le temps nécessaire à l'élaboration et à l'actualisation des consensus thérapeutiques à la base du programme informatique doit être pris en compte, ainsi d'ailleurs que le coût de la réalisation du programme lui-même. Ce programme doit en effet idéalement être adapté à l'hôpital concerné et ne peut être un programme réalisé ailleurs et simplement " installé " dans cet hôpital. Cette technique a amené une amélioration de la prescription des antibiotiques et la préservation de

^c Jadeau C : 18ème Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse (RICA). Paris, décembre 1998

l'écologie microbienne sans augmentation de la mortalité dans un hôpital américain "hyper-informatisé" de 520 lits (62, 64).

La consultation du "spécialiste en maladies infectieuses"

Une autre stratégie est d'exiger pour la prescription de certains antibiotiques, une **consultation du "spécialiste en maladies infectieuses"** (65). Rappelons d'abord que cette spécialité n'est pas reconnue comme telle en Belgique. On se réfère donc ici au "clinicien infectiologue" ou au "microbiologiste ayant acquis une expérience clinique" dans ce domaine. Cette consultation peut se faire par téléphone, par contact direct ou par note manuscrite dans le dossier. On rapporte que les consultations en infectiologie sont parmi les plus fréquentes et comportent un aspect pédagogique (66, 67). Cette activité n'est actuellement pas rémunérée de manière spécifique dans notre pays et peut donc être considérée par certains comme un "luxe" ou un surcoût inutile (68). Cette absence de reconnaissance peut également poser des problèmes de responsabilité médico-légale en cas d'évolution défavorable du patient pour lequel un avis "de corridor" a été donné (69).

Il est très difficile d'évaluer l'efficacité d'un infectiologue. On a montré son impact favorable dans le traitement des bactériémies à *S. aureus* (65). L'équipe de Wenzel a tenté une évaluation plus globale en utilisant la base de données d'un hôpital de Salt Lake City, hôpital tertiaire de 520 lits où travaillent 4 infectiologues : l'étude compare les cas traités avec avis d'un infectiologue appariés avec des cas traités sans l'avis de celui-ci (70). En fait, les cas traités avec avis de l'infectiologue restent plus longtemps à l'hôpital, en particulier aux soins intensifs, reçoivent plus longtemps et davantage d'antibiotiques et globalement coûtent plus cher. En fait, dans cette étude rétrospective, non randomisée, les facteurs de mauvais pronostic étaient au départ plus fréquents dans le groupe suivi par les infectiologues. Toutefois, en terme d'échecs de traitement ou de décès, la différence entre les deux groupes n'était pas aussi grande que ne le laissait prévoir la distribution de ces facteurs péjoratifs. Nous ne concluons donc pas à l'effet néfaste de l'infectiologue, mais plutôt que la présence de l'infectiologue au chevet d'un patient est un marqueur de la gravité de l'état de celui-ci !

L'équipe nous promettait une analyse plus fine de son observation mais, à notre connaissance, elle n'est pas encore publiée. En Belgique, une étude récente, réalisée dans un hôpital universitaire de 850 lits et s'intéressant aux patients souffrant d'une bactériémie, rapporte que l'intervention d'un infectiologue et la prise en compte des résultats du laboratoire de microbiologie améliorent le taux de survie des patients et réduisent l'usage de drogues au spectre d'activité inutilement larges (57). D'autres études soulignent également le rôle bénéfique de l'infectiologue dans la prise en charge et plus particulièrement de l'antibiothérapie du patient infectés (65, 71).

Apporter une "rétro-information" au prescripteur avec évaluation de la qualité de la prescription

L'importance du "feed-back" sur la qualité des prescriptions est régulièrement soulignée dans toutes les modifications comportementales et notamment dans le cadre du "Managed care" américain (72). S'il se fait "en temps réel", sur base de déclaration classique ou manuelle ou par le biais d'un système informatique, il permet non seulement de corriger les prescriptions mais il est également un bon moyen éducatif pour les prescriptions à venir (42, 59). La prescription peut, en effet, être comparée avec le dossier médical lors d'une discussion entre le prescripteur, l'infectiologue, le microbiologiste et le pharmacien (73).

A cet égard, la **prescription par réseau informatique** (Intranet par exemple) a de nombreux avantages : communication en temps réel de la commande, possibilité de vérification en ligne de l'adéquation de la prescription avec les règles pré-établies, communication de la prescription en temps réel aux autres intervenants du contrôle de la prescription et constitution d'une base de

données pour l'évaluation ultérieure de la consommation des antibiotiques (62, 63). Cette évaluation devrait idéalement se faire entre "pairs" avec l'éclairage d'un expert reconnu.

Communication des résultats par le laboratoire

En aval de la prescription, un outil pour favoriser ou freiner la prescription des antibiotiques est le choix des molécules testées en laboratoire ainsi que la manière de communiquer les résultats des analyses microbiologiques, en particulier des antibiogrammes. Même en l'absence de liste limitative, le clinicien privilégiera l'antibiotique qui est testé par "son" laboratoire. L'ordre dans lequel l'antibiogramme est présenté favorise habituellement les premiers de liste. Certains laboratoires masquent une partie de l'antibiogramme, par exemple la sensibilité aux céphalosporines de 2ème et 3ème générations lorsque la bactérie est sensible aux céphalosporines de 1ère génération. Peu d'articles détaillent ces techniques de communication (53) et leur impact sur les habitudes de prescription n'a pas, à notre connaissance, été évalué. Ce sujet commence toutefois à trouver sa place dans les conférences consacrées aux maladies infectieuses^d.

L'évaluation de la politique suivie

Il y a trois niveaux d'évaluation :

a) L'évaluation du respect des recommandations thérapeutiques. Il s'agit là d'une démarche d'assurance-qualité des soins. Un audit, interne le plus souvent, s'assure que les procédures définies ont été respectées. Dans ce domaine, le relevé pur et simple des consommations par la pharmacie n'est qu'indicatif. On peut revoir également les prescriptions de la prophylaxie ou du respect du formulaire médico-pharmaceutique. Une évaluation au lit du malade peut être utile. Cette évaluation doit être codifiées (57, 74).

b) L'étude du devenir du patient intégrera l'efficacité du traitement mais également de l'absence d'effets secondaires et en particulier en ce qui nous concerne, des surinfections éventuelles. Le problème est de définir le taux acceptable de guérison et d'échec. Une autre approche est de comparer les durées de séjour, que l'on prévoit allongées en cas de mauvais choix d'antibiotiques. Mais ce critère est loin d'être satisfaisant car entaché de nombreux facteurs confondants : par exemple, le décès rapide du patient "améliorera" en effet la durée de séjour.

c) La dernière méthode est d'évaluer l'évolution des résistances dans un service. Ici aussi, il y a de nombreux biais et facteurs qui compliquent cette évaluation, notamment l'impact des germes multirésistants importés dans le service. Si on se limite toutefois à un service ou à une pathologie déterminée, on peut se servir de l'étude prospective des résistances pour évaluer la modification d'une politique antibiotique par exemple.

On voit que, mis à part l'assurance-qualité du respect des recommandations, l'évaluation dans ce domaine est difficile et n'en est qu'à ses balbutiements. Notons toutefois que cette évaluation, en particulier en terme d'évolution des résistances, n'est pas uniquement destinée à vérifier si la procédure a été bien suivie, mais aussi à corriger l'objectif de départ et la stratégie pour y arriver. L'évaluation comporte ainsi un versant éducatif non négligeable.

COMMENT METTRE SUR PIED UNE TELLE POLITIQUE ?

^d d. Auckenthaler R : In vitro veritas ? Clinical implications of antimicrobial susceptibility testing : how to report susceptibility results to clinicians ? 10th European congress of Clinical Microbiology and Infectious diseases. Stockholm, 2000. Abstract We S20 : 261

La British Society for Antimicrobial Chemotherapy (31) d'une part et les américains d'autre part (75), ont proposé des stratégies quelque peu différentes qui ne nous paraissent pas contradictoires mais complémentaires (Tableau 1). En Belgique, plusieurs sociétés scientifiques, dont le GDEPIH, tentent de promouvoir ces stratégies. Il faut aussi noter que chez nous, malgré des efforts méritoires essentiellement des infectiologues et des microbiologistes pour assainir l'antibioprophylaxie péri-opératoire, la consommation abusive était courante dans ce domaine et que ce sont les mesures ministérielles basées sur une sanction financière qui ont permis, comme par un coup de baguette magique, d'atteindre l'objectif, comme l'atteste une lettre envoyée en 1999 par l'INAMI aux médecins-directeurs et aux pharmaciens des hôpitaux!

Plusieurs spécialistes des maladies infectieuses insistent pour qu'existe une prise en charge hospitalière spécifique de l'utilisation rationnelle des antibiotiques, en en définissant le cadre (76). Dans chaque structure hospitalière, un comité regroupant microbiologistes, infectiologues cliniciens et pharmaciens devrait s'accorder sur un formulaire thérapeutique et une procédure de contrôle de la prescription d'antibiotiques. Ces recommandations sont soumises au préalable à l'autorité administrative de l'hôpital qui les approuve et les fait exécuter (77). Cette procédure s'appuie habituellement sur trois outils : l'approbation des prescriptions par l'équipe pluridisciplinaire du traitement des maladies infectieuses, l'utilisation de formulaires spéciaux de prescription et une base de données informatique comparant la prescription avec les résultats bactériologiques (78).

L'intérêt de ce type de "comité multidisciplinaire d'utilisation des antibiotiques" a été étudié par plusieurs équipes (36). D'une publication à l'autre, les différentes fonctions de ce comité ont une importance variable mais on peut les résumer de la manière suivante :

- a) établissement des recommandations et stratégies du bon usage des antibiotiques ;
- b) organisation d'avis thérapeutique sur le terrain par des spécialistes en maladies infectieuses ;
- c) suivi sur le terrain par le pharmacien clinicien pour adapter les doses, l'intervalle entre les administrations, choisir un meilleur antibiotique équivalent, passer du traitement parentéral à l'administration orale, etc. En Belgique, c'est l'infectiologue ou le microbiologiste qui sont le plus souvent chargés de cette fonction, puisqu'il n'y a pas (ou peu) de pharmacien clinicien ;
- d) contrôle et évaluation de la politique choisie par des investigateurs spécialement formés.

Enfin, il ne faut pas oublier le coût d'une telle activité. Rien n'est prévu actuellement dans la nomenclature de l'INAMI et les systèmes de financement des hôpitaux. Si certaines institutions ont fait le choix, financièrement difficile, d'ébaucher ce type de stratégie, la plupart auront besoin d'incitants. Dans le domaine de la prophylaxie péri-opératoire, l'incitant financier était négatif puisqu'on diminuait le remboursement des hôpitaux qui ne respectaient pas les règles édictées. Pour développer une stratégie globale, mettre sur pied des procédures valables, avec des personnes compétentes qui s'impliqueront réellement dans ce travail, il faut prévoir des incitants financiers positifs. Grâce à la mise en place en 1999 de la Commission de Coordination de la Politique Antibiotique, au niveau des Ministères des Affaires sociales, de la Santé publique et de l'Environnement ainsi que de l'Agriculture (79), des projets de financement de moyens humains dans ce domaine sont en préparations (80).

Tableau 1: Stratégies de mise en place d'une politique d'utilisation rationnelle des antibiotiques.

Stratégie anglaise (31)

1. Mise à jour des formulaires et des politiques d'antibiothérapie avec les fonds appropriés pour le staff et les ressources.
2. Large consultation avant le début du contrôle des antibiotiques suivie d'un feed-back constructif, puis d'une consultation "continuée".
3. Comités représentatifs pour l'introduction et le retrait des antibiotiques.

4. Restriction stricte des antibiothérapies "hors formulaires".
5. Accorder à la microbiologie, aux maladies infectieuses et à la pharmacie des ressources et le support informatique nécessaires pour les tâches d'éducation.
6. Personnel adéquat pour monitoriser l'adhérence aux recommandations.
7. Programmes pour des prescriptions arrêtées automatiquement, des formes de prescription d'antibiotiques et l'utilisation d'ordinateurs.
8. Accord nécessaire pour les activités promotionnelles des firmes pharmaceutiques.
9. Publication des tableaux de résistances par le laboratoire.
10. Aide à la recherche de nouvelles méthodes de contrôle.

Stratégie américaine (75)

Quant à l'antibiothérapie :

1. Optimiser le choix et la durée des antibiothérapies prophylactiques.
 2. Optimiser le choix et la durée des antibiothérapies empiriques.
 3. Améliorer la prescription des antibiotiques par des mesures éducatives et administratives.
 4. Etablir un système pour surveiller l'impact des résistances et assurer le feed-back de l'information.
 5. Définir et mettre sur pied des recommandations pour la délivrance des principales familles d'antibiotiques.
- + D'autres mesures en "hygiène hospitalière *stricto sensu*".

Stratégie belge (8)

1. Instaurer un comité pour l'usage des antibiotiques.
2. Développer un formulaire thérapeutique et des recommandations pratiques de prescription.
3. Lutter contre l'utilisation excessive des antibiotiques.
4. Développer des recommandations pratiques de diagnostic et une surveillance des antibiothérapies empiriques par un spécialiste en maladies infectieuses.
5. Organiser une formation continue au sein de l'hôpital.
6. Surveiller les pratiques de prescriptions et la consommation des antibiotiques et assurer le "feed-back" de cette information.
7. Assurer l'évaluation et le "feed-back" des traitements prescrits.
8. Développer une surveillance de l'épidémiologie locale.
9. Mettre en place les techniques de laboratoire pour une détection et une communication rapides des souches résistantes.
10. Promouvoir l'hygiène des mains.
11. Identifier les patients porteurs de souches résistantes et développer une politique de dépistage, de protection contre les infections croisées et de décontamination.
12. Mettre à disposition les outils pour investiguer une transmission ou une épidémie nosocomiale.
13. Organiser la politique d'isolement des patients.
14. Présenter une politique budgétaire en faveur d'un contrôle des infections de manière à ce que les ressources humaines nécessaires puissent améliorer la qualité des soins.

CONCLUSION

Nous avons revu les techniques de promotion d'une utilisation rationnelle des antibiotiques en milieu hospitalier, dont une critique approfondie a été également proposée récemment par Guillemots (81). Aucune de ces techniques prises isolément ne paraît être vraiment efficace.

Il est donc important de ne pas se limiter à l'une ou l'autre méthode mais de mettre en place des stratégies coordonnées : par exemple réaliser un formulaire d'utilisation des antibiotiques et prévoir une activité de consultante thérapeutique par un médecin référent en maladies infectieuses.

Tableau 2: Vers une bonne gestion des antimicrobiens en milieu hospitalier.

1. Mettre sur pied un "groupe pluridisciplinaire de gestion de l'antibiothérapie", idéalement sous la responsabilité d'un infectiologue ou d'un microbiologiste avec compétence clinique.
2. Etablir une surveillance des résistances microbiennes et des prescriptions d'antibiotiques.
3. Adapter les recommandations internationales et nationales à l'écologie locale.
4. Définir les politiques d'utilisation des antimicrobiens.
5. Informer et former les prescripteurs.
6. Organiser une consultation par un médecin référent en maladies infectieuses.
7. Evaluer l'ensemble des activités.

Pratiquement, chaque hôpital devrait mettre sur pied un comité d'utilisation rationnelle des antibiotiques qui soit en liaison avec le comité d'hygiène hospitalière et la commission médico-pharmaceutique (Tableau 2). En collaboration avec les acteurs de terrain, et en particulier les spécialistes des différents services concernés mais aussi de la pharmacie, l'infectiologue ou le microbiologiste avec compétence clinique doit adapter les données de la littérature et en particulier les recommandations internationales et nationales à la situation particulière de son hôpital. La rédaction d'un formulaire thérapeutique et d'utilisation des antimicrobiens est l'occasion d'une large discussion et ce document servira de référence lors de l'évaluation future. Un travail d'information et de formation du personnel médical et paramédical complétera la diffusion de ce fascicule. Parallèlement à cette activité de soutien, une consultation de première ligne doit être organisée, centrée sur le choix de l'antibiotique adéquat mais également sur la démarche diagnostique et le suivi du traitement. Périodiquement, un relevé des consommations d'antibiotiques devrait être comparé aux données des antibiogrammes. Les résultats microbiologiques dans leur ensemble doivent être analysés de manière à débusquer une épidémie naissante et à y faire face : ceci est le rôle du comité d'hygiène. Ils sont également utiles au "comité d'utilisation des antibiotiques" pour définir les schémas de traitement futurs, en particulier les antibiothérapies empiriques.

Toutes ces activités doivent être soutenues par la direction de l'hôpital de manière à offrir à l'équipe les outils adéquats, dont le support informatique, mais également l'autorité nécessaire à la bonne application des directives et des évaluations. Un tel objectif doit être prioritaire dans tout programme de promotion de la qualité des soins hospitaliers.

Les moyens financiers pour réaliser ce programme sont aujourd'hui insuffisants vu les règles actuelles du financement de l'hôpital. Un futur financement par l'Assurance Maladie-Invalidité devrait être amorti, en tout ou en partie, par le moindre coût des traitements mieux prescrits.

BIBLIOGRAPHIE

1. Gross PA : Practice guidelines for infections diseases rationale for a work in progress. Clin Infect Dis 1998 ; 26 : 1037-41
2. Levy SB : Biological warfare : Homo sapiens versus bacteria. Infect Dis Clin Pract 1998 ; 7 (suppl 3) : 5160-7
3. Waldvogel FA : New resistance in Staphylococcus aureus. N Engl J Med 1999 ; 340 : 556-7
4. Bayer AS, Scheld WM : Endocarditis and intravascular infections. In : Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infections Diseases. 5th. edition. 2000 : 857902

5. Shlaes DM et al : Antimicrobial resistance : new directions. ASM News 1991 ; 57 : 455-63
6. Cunha BA: Antibiotic resistance, control strategies. Crit Care Clin 1998 ; 14 : 309-27
7. Shlaes DM et al : Society for Healthcare Epidemiology of America and Infections Diseases Society of America joint committee on the prevention of antimicrobial resistance : guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol 1997 ; 18 : 275-91
8. Gdepil-Gospiz : Belgian consensus strategies to control antibiotic-resistant bacteria in hospitals. Acta Clin Belg 1999 ; 54 : 15-6
9. ANDEM : Recommandations pour la pratique clinique : le bon usage des antibiotiques à l'hôpital, recommandations pour maîtriser le développement de la résistance bactérienne. La Lettre de l'infectiologue 1997 ; 12 : 77-82
10. Mc Gowan JE Jr : Antibiotic resistance in hospital bacteria: trends, modes of appearance or spread, and economic impact. Rev Med Microbiol 1991 ; 2 : 161-9
11. Levy S : Balancing the drug-resistance equation. Trends Microbiol 1994 ; 2 : 341-2
12. Campillo B, Dupeyron C et al : Epidemiology of severe hospital-acquired infections in patients with liver cirrhosis: effect of long-term administration of norfloxacin. Clin Infect Dis 1998 ; 26 : 1066-70
13. Guillemot D, Carbon C, Balkan B et al : Low dosage and long treatment duration of beta-lactam : risk factor for carriage of penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae. JAMA 1998 ; 279 : 365-70
14. Seppala H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J et al and the Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance : The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance of group A streptococci in Finland. N Engl J Med 1997 ; 337 : 441-6
15. Struelens MJ, Byl B, Vincent JL : Antibiotic policy : a focus for controlling resistance of hospital pathogens. Clin Microbiol Infect 1999 ; 5 : S19-24
16. Mc Gowan JE Jr : Do intensive hospital antibiotic control programs prevent the spread of antibiotic resistance ? Infect Control Hosp Epidemiol 1994 ; 15 : 478-83
17. Duncan RA : Controlling use of antimicrobial agents. Infect Control Hosp Epidemiol 1997 ; 18 : 260-6
18. Gyssens IC : How to optimize prescription of antimicrobial drugs. Acta Clin Belg 1999 ; 54 : 7-12
19. Hekster YA, Vree TB, Goris RJA, Boerema JBJ : The defined daily dose per 100 bed days as a unit of comparison and a parameter for studying antimicrobial drug use in an university hospital. J Clin Hosp Pharm 1982 ; 7 : 251-60
20. Cunha BA : Problems arising in antimicrobial therapy due to false susceptibility testing. J Chemother 1997 ; 9 (suppl 1) : 25-35
21. Livermore DM : β -lactamases in laboratory and clinical resistance. Clin Microbiol Rev 1995 ; 8 : 557-84
22. Piroth L, Aube H, Doise JM, Vincent-Martin M : Spread of extended-spectrum-beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae : are beta-lactamase inhibitors of therapeutic value ? Clin Infect Dis 1998 ; 27 : 76-80
23. Sanders CC, Iaconis JP, Bodey GP, Samonis G : Resistance to ticarcillin-potassium clavulanate among clinical isolates of the family Enterobacteriaceae : role of PSE-ESBL-1 beta-lactamase and high levels of TEM-1 and SHV-1 and problems with false susceptibility in disk diffusion tests. Antimicrob Agents Chemother 1988 ; 32 : 1365-9
24. Bartlett JG, Breiman RF, Mandell LA, File TM Jr : Community-acquired pneumonia in adults : guidelines for management. Clin Infect Dis 1998 ; 26 : 811-38
25. Valke Y, Van Laethem Y, Van Eldere J et al : Diagnostic initial et démarche thérapeutique dans la pneumonie extrahospitalière de l'adulte immunocompétent. Infectious Diseases Advisory Board. Symposium du 14.01.2000. ISBN 2-9600158-3-5
26. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance : recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Morb Mortal Wkly Rep 1995 ; 44 : 1-13
27. Gordts B, Maertens J, Firre E, Struelens M, Legrand JC, Jordens P : Recommandations pour l'utilisation rationnelle des glycopeptides. Infectious Diseases Advisory Board. Symposium du 14.01.2000. ISBN 2-9600158-2-7
28. Martin C : Recommandation pour la pratique de l'antibioprophylaxie en chirurgie : actualisation 1999. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. La Lettre de l'infectiologue 1999 ; 14 : 205-6
29. Nickman NA et al : Medical committee enforcement of policy limiting post-surgical antibiotic use. Am J Hosp Pharm 1984 ; 41 : 2053-6
30. Peetermans WE : Prophylactic, empiric and therapeutic use of antibiotics. Do we need a guide : an universal edition or a local one ? Eur J Emerg Med 1997 ; 4 : 15-8

31. Gould IM et al : Working Party Report : Hospital antibiotic control measures in the UK. *J Antimicrob Chemother* 1994 ; 34 : 21-42
32. Moosdeen F, Keeble T, Williams JO : Induction/inhibition of chromosomal β -lactamases by β -lactamase inhibitors. *Rev Infect Dis* 1986 ; 8 : S562-8
33. Mebis J, Goossens H, Bruyneel P, Sion JP et al : Decreasing antibiotic resistance of Enterobacteriaceae by introducing a new antibiotic combination therapy for neutropenic liver patients. *Leukemia* 1998 ; 12 : 1627-9
34. Carmeli Y, Troillet N, Eliopoulos GM, Samore MH : Emergence of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* : comparison of risks associated with different antipseudomonal agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1999 ; 43 : 1379-82
35. Polk R : Optimal use of modern antibiotics : emerging trends. *Clin Infect Dis* 1999 ; 29 : 264-74
36. John JF Jr, Fishman NO : Programmatic roles of the infectious disease physician in controlling antimicrobial costs in the hospital. *Clin Infect Dis* 1997 ; 24 : 471-85
37. Joshi N, Milfred D : The use and misuse of new antibiotics. *Arch Intern Med* 1995 ; 155 : 569-77
38. Metlay JP, Stafford RS, Singer DE : National trends in the use of antibiotics by primary care physicians for adult patients with cough. *Arch Intern Med* 1998 ; 158 : 1813-8
39. Butler CC, Rollnick S, Pill R, Maggs-Rapport F, Scott : Understanding the culture of prescribing : qualitative study of general practitioners' and patients' perceptions of antibiotics for sore throats. *BMJ* 1998 ; 317 : 637-42
40. White AC Jr, Atmar RL, Wilson J et al : Effects of requiring prior authorization for selected antimicrobials : expenditures, susceptibilities and clinical outcomes. *Clin Infect Dis* 1997 ; 25 : 230-9
41. DeVito et al : Effect of formulary restriction of cefotaxime usage. *Arch Intern Med* 1985 ; 145 : 1053-6
42. Woodward RS et al : Antibiotic cost savings from formulary restrictions and physician monitoring in a medical school affiliated hospital. *Am J Med* 1987 ; 83 : 817-23
43. Achusim LE : Antibiotic use following implementation of a therapeutic interchange program. *Pharmacol Ther* 1992 ; 17 : 775-98
44. Mac Gregor RR, Graziani AL : Oral administration of antibiotics : a rational alternative to the parenteral route. *Clin Infect Dis* 1997 ; 24 : 457-67
45. Cunha BA : Intensive care, not intensive antibiotics. *Heart & Lung* 1994 ; 23 : 361-2
46. Strausbaugh L : Antimicrobial resistance : problems, laments and hopes. *Am J Infect Control* 1997 ; 25 : 294-6
47. Feely J, Chan R et al : Hospital formularies : need for continuous intervention. *BMJ* 1990 ; 300 : 28-30
48. King JW et al : Alterations in the micro-flora and the incidence of bacteremia at a university hospital after adoption of amikacin as the sole formulary aminoglycoside. *Clin Infect Dis* 1992 ; 14 : 908-15
49. Bamberger DM et al : Impact of voluntary versus enforced compliance of 3rd generation cephalosporin use in a teaching hospital. *Arch Intern Med* 1992 ; 152 : 554-7
50. Friedland IR et al : Increased resistance to amikacin in a neonatal unit following intensive amikacin usage. *Antimicrob Agents Chemother* 1992 ; 36 : 1596-600
51. McGowan JE Jr : Minimizing antimicrobial resistance in hospital bacteria : can switching or cycling drugs help ? *Infect Control Hosp Epidemiol* 1987 ; 7 : 573-6
52. Schentag JJ, Hyatt JM et al : Genesis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, how treatment of MRSA infections has selected for vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* and the importance of antibiotic management and infection control. *Clin Infect Dis* 1998 ; 26 : 1204-14
53. McGowan JE Jr : Drug resistance and nosocomial infections : epidemiology and prevention strategies. *Clin Infect Dis* 1999 ; 5 : 177-92
54. Thomas JK, Forrest A, Bhavnani SM et al : Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1998 ; 42 : 521-7
55. Forest A, Nix DE, Ballou CH et al : Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1991 ; 37 : 1073-81
56. Ives TJ et al : Effect of an educational intervention on oral cephalosporin use in primary care. *Arch Intern Med* 1987 ; 147 : 44-7

57. Gould IM, Jappy B : Trends in hospital antibiotic prescribing alter introduction of an antibiotic policy. *J Antimicrob Chemoth* 1996 ; 38 : 895-904
58. Byl B, Clevenbergh P, Jacobs F, Struelens MJ et al : Impact of infectious diseases specialists and microbiological data on the appropriateness of antimicrobial therapy for bacteremia. *Clin Infect Dis* 1999 ; 29 : 60-6
59. Durbin A Jr et al : Improved antibiotic usage following introduction of a novel prescription system. *JAMA* 1981 ; 246 : 1796-800
60. Echols RM et al : The use of an antibiotic order form for antibiotic utilization review : influence on physicians' prescribing patterns. *J Infect Dis* 1984 ; 6 : 803-7
61. Coleman RW, Rodondi LC et al : Cost-effectiveness of prospective and continuous antibiotic control : expérience et the Palo Alto Veterans Affairs Medical Center from 1987 to 1989. *Am J Med* 1991 ; 90 : 439-44
62. Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, Clemmer TP et al : A computer-assisted management program for antibiotics and other anti-infective agents. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 2328
63. Soumerai SB et al : Computer-based drug utilization review risk, benefit or boondoggle ? *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 16415
64. Pestotnik SIL, Classen DC, Evans RS et al : Implementing antibiotic practice guidelines through computer-assisted decision support : clinical and financial outcomes. *Ann Intern Med* 1996 ; 124: 884-90
65. Fowler VG Jr, Sanders LL, Sexton DJ et al : Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia according to compliance with recommendations of infectious diseases specialists : expérience with 244 patients. *Clin Infect Dis* 1998 ; 27 : 47886
66. Magnussen CR : Infectious diseases curbside consultations et a community hospital. *Infect Dis Clin Pract* 1992 ; 1 : 3914
67. Manian FA, Mc Kinsey OS : A prospective study of 2.092 "curbside" questions asked of two infectious disease consultants in private practice in the Midwest. *Clin Infect Dis* 1996 ; 22 : 303-7
68. Tice AD, Poretz DM : Lessons in managed care. *Infect Dis Clin Pract* 1997 ; 6 : 374-7
69. Fox BC, Siegel ML, Weinstein RA : " Curbside " consultation and informal communication in medical practice : a medicolegal perspective. *Clin Infect Dis* 1996 ; 23 : 616-22
70. Classen DC, Burke JP, Wenzel RP : Infectious diseases consultation : impact on outcomes for hospitalized patients and results of a preliminary study. *Clin Infect Dis* 1997 ; 24 : 46470
71. Nathwani D et al : Impact of an infection consultation service for bacteremia on clinical management and use of resources. *Q J Med* 1996 ; 789-97
72. Evans RS et al : Computer surveillance of hospital acquired infections and antibiotic use. *JAMA* 1986 ; 256 : 1007-11
73. Schentag JJ et al : 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
74. Gyssens JC, Van don broeck PJ, Kulberg BJ, Hekster YA, Van der Meer JWM : Optimizing antimicrobial therapy. A method for antimicrobial drug use evaluation. *J Antimicrob Chemother* 1992 ; 30 : 724-7
75. Goldmann DA et al : Strategies to prevent and control the emergence and spread of antibiotic-resistant microorganisms in hospitals. A challenge to hospital leadership. Workshop to prevent and control the emergence and spread of antibiotic-resistant microorganism in hospital. *JAMA* 1996 ; 275 : 23440
76. Struelens MJ, Peetermans WE : The antimicrobial resistance crisis in hospitals calls for multidisciplinary mobilization. *Acta Clin Belg* 1999 ; 54 : 2-6
77. Stren Z et al : The role of a hospital director in efforts to reduce infections after surgical procedures : a report of intervention in cardiac surgery. *Clin Performance Quality Health Care* 1994 ; 2 : 135-40
78. Neu HC : Antimicrobial agents. In : Wenzel RP, soi. Role in the prevention and control of nosocomial infection. 2nd édition. Baltimore, Williams and Wilkins, 1993 : 406-19
79. Nagier J, Peetermans W, Goossens H, Struelens M : National committee for the coordination of antibiotic policy in Belgium : the next step in the fight against antimicrobial resistance. *Acta Clinica Belg* 1999 ; 54 : 319-20

80. Bauraind 1 : Un nouvel outil de santé publique : la Commission de coordination de la politique antibiotique. Noso-Info 2000 ; 4 : 9-12

81. Guillemot D : Antibiotic use in humans and bacterial resistance. Curr Opin Microbiol 1999 ; 2 : 494-8

Correspondance et tirés à part :

J.C. LEGRAND

C.H.U. de Charleroi

Service de Médecine Interne - Maladies Infectieuses

Boulevard P. Janson 92

6000 Charleroi

Travail reçu le 23 avril 2000 ; accepté dans sa version définitive le 9 octobre 2000.