



# RÔLE DU PHARMACIEN D'ÉTABLISSEMENT EN INFECTIOLOGIE

## Données probantes

Document élaboré par le Regroupement de pharmaciens experts  
en infectiologie de l'Association des pharmaciens des établissements  
de santé du Québec

Juillet 2018

L'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.) est un syndicat professionnel constitué en personne morale en vertu de la Loi sur les syndicats professionnels (L.R.Q., chapitre S-40). Elle s'assure de la valorisation et de l'avancement de la pratique pharmaceutique en prenant appui sur les initiatives et les réalisations innovatrices de ses membres. L'A.P.E.S. a également la responsabilité de défendre et de faire progresser les intérêts professionnels et économiques de ses membres auprès des autorités compétentes. L'A.P.E.S. représente l'ensemble des pharmaciens répartis dans toutes les catégories d'établissements publics de santé du Québec.

# RÉDACTION, CONSULTATIONS ET REMERCIEMENTS

## ÉQUIPE DE PROJET

### Auteurs principaux

*Par ordre alphabétique :*

**Anita Ang**, B.Pharm., M.Sc.

Pharmacienne, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

**Sylvie Carle**, B.Pharm., M.Sc., FOPQ

Pharmacienne, Centre universitaire de santé McGill

Chargée de cours, Faculté de pharmacie, Université de Montréal

### Coauteures

*Par ordre alphabétique :*

**Catherine Ferland**, B.Pharm., M.Sc.

Pharmacienne, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

**Catherine Proulx**, Pharm.D., M.Sc.

Pharmacienne, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

### Réviseurs

*Par ordre alphabétique :*

**Jean-Philippe Boucher**, B.Pharm., M.Sc.

Pharmacien, Hôpital Sainte-Croix du CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec

**François Giguère**, B.Pharm., M.Sc.

Pharmacien, Hôpital du Haut-Richelieu du CISSS de la Montérégie-Centre

**Hélène Paradis**, B.Pharm., M.Sc.

Pharmacienne et chef du Département de pharmacie du CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal

**Daniel J. G. Thirion**, B.Pharm., M.Sc., Pharm.D., FCSHP

Pharmacien, Centre universitaire de santé McGill, et président du RPE en infectiologie

Professeur titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Le présent document a été validé par les membres du Regroupement de pharmaciens experts en infectiologie de l'A.P.E.S.

### Lecteur externe

**Christine Hamel**, B. Pharm., M. Sc.

Pharmacienne, Hôpital Brome-Missisquoi-Perkins du CIUSSS de l'Estrie - CHUS

Rédactrice adjointe, *Pharmactuel*

## ÉQUIPE DE L'ÉDITION

### Coordination et révision

**François E. Lalonde**, B. Pharm., M. Sc.  
Pharmacien et adjoint professionnel à la direction générale, A.P.E.S.

### Révision linguistique

**Marie-Claude Coppex-Mudry**, M. A.  
Linguiste, Coppex-Rédaction enr.

### Conception graphique

**Dominic Blais**  
Graphiste, Cab Design

## REMERCIEMENTS

Le Regroupement de pharmaciens experts en infectiologie (RPEI) tient tout d'abord à remercier les membres du conseil d'administration de l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.) notamment M. François Paradis, président, et M<sup>me</sup> Linda Vaillant, directrice générale, pour leur engagement dans la mise en place de conditions favorables à la rédaction de ce document.

Le RPEI désire également remercier la permanence de l'A.P.E.S., notamment M. François E. Lalonde, adjoint professionnel à la Direction générale, pour sa contribution à l'élaboration du présent document et M<sup>me</sup> Nathalie Marceau, conseillère aux affaires professionnelles, pour ses commentaires.

### Dépôt légal

Copyright© 2018, A.P.E.S. – tous droits réservés  
ISBN : 978-2-9810552-8-6  
Dépôt légal – Bibliothèque Nationale du Québec, 2018  
Dépôt légal – Bibliothèque Nationale du Canada, 2018



**A.P.E.S.**  
4050, rue Molson, bureau 320, Montréal (Québec) H1Y 3N1  
Téléphone : 514 286-0776  
Télécopieur : 514 286-1081  
Courrier électronique : info@apesquebec.org

**Pour citer ce document** : Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.). Rôle du pharmacien d'établissement en infectiologie : Données probantes. Document élaboré par le Regroupement de pharmaciens experts en infectiologie. Montréal, Québec : A.P.E.S.;2018. 52 p.

## NOTE AU LECTEUR

Dans l'ensemble du texte et dans le seul but de l'alléger, le genre masculin est utilisé dans un sens neutre et sans aucune intention discriminatoire.

# TABLE DES MATIÈRES

SIGLES ET ABRÉVIATIONS .....	iv
AVANT-PROPOS .....	v
<b>1. INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
<b>2. MÉTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE .....</b>	<b>2</b>
<b>3. HISTORIQUE DE L'OPTIMISATION DE L'USAGE DES ANTIMICROBIENS PAR LES PHARMACIENS D'ÉTABLISSEMENTS .....</b>	<b>3</b>
<b>4. CONSÉQUENCES D'UNE UTILISATION INADÉQUATE DES ANTIMICROBIENS .....</b>	<b>7</b>
4.1 Surinfections .....	7
4.2 Effets indésirables .....	8
4.3 Résistance .....	8
4.4 Durée d'hospitalisation .....	9
<b>5. DONNÉES PROBANTES SUR LES INTERVENTIONS DU PHARMACIEN EN INFECTIOLOGIE .....</b>	<b>10</b>
5.1 Impact selon le type d'intervention effectuée .....	10
5.1.1 Passage de la voie IV à la voie PO .....	10
5.1.2 Pharmacocinétique et pharmacodynamie .....	12
5.1.3 Indications de traitement .....	14
5.2 Impact selon le secteur de soins .....	15
5.2.1 Soins intensifs .....	15
5.2.2 Urgence .....	17
5.2.3 Oncologie .....	18
5.2.4 Chirurgie (antibioprophylaxie chirurgicale) .....	18
5.2.5 Antibiothérapie ambulatoire .....	19
5.3 Impact des interventions du pharmacien expert en infectiologie .....	20
<b>6. CONCLUSION .....</b>	<b>24</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>25</b>
<b>RÉFÉRENCES .....</b>	<b>36</b>

# SIGLES ET ABRÉVIATIONS

<b>ACCP</b>	<u>American College of Clinical Pharmacy</u>
<b>APA</b>	<u>Antibiothérapie parentérale ambulatoire</u>
<b>A.P.E.S.</b>	<u>Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec</u>
<b>ASHP</b>	<u>American Society of Health-System Pharmacists</u>
<b>ASIDP</b>	<u>American Society of Infectious Diseases Pharmacists</u>
<b>CDC</b>	<u>Centers for Disease Control and Prevention</u>
<b>CHU</b>	<u>Centre hospitalier universitaire</u>
<b>CHUS</b>	<u>Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke</u>
<b>CMI</b>	<u>Concentration minimale inhibitrice</u>
<b>CRSP</b>	<u>Comité régional sur les services pharmaceutiques</u>
<b>CVVHD</b>	<u>Continuous veno-venous hemodialysis</u>
<b>DAPM</b>	<u>Direction des affaires pharmaceutiques et du médicament</u>
<b>DDD</b>	<u>Defined Daily Doses</u>
<b>DOT</b>	<u>Days of Therapy</u>
<b>ERV</b>	<u>Entérocoque résistant à la vancomycine</u>
<b>EBLSE</b>	<u>Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu</u>
<b>IDSA</b>	<u>Infectious Diseases Society of America</u>
<b>MSSS</b>	<u>Ministère de la Santé et des Services sociaux</u>
<b>OMS</b>	<u>Organisation mondiale de la Santé</u>
<b>PGTM</b>	<u>Programme de gestion thérapeutique des médicaments</u>
<b>PK</b>	<u>Pharmacocinétique</u>
<b>PD</b>	<u>Pharmacodynamie</u>
<b>POR</b>	<u>Pratique organisationnelle requise</u>
<b>RPEI</b>	<u>Regroupement de pharmaciens experts en infectiologie</u>
<b>RRUM</b>	<u>Réseau de revue de l'utilisation des médicaments</u>
<b>SARM/SARO</b>	<u>Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline / oxacilline</u>
<b>SCCM</b>	<u>Society of Critical Care Medicine</u>
<b>SHEA</b>	<u>Society for Health-Care Epidemiology of America</u>
<b>SPOC</b>	<u>Spécialité professionnelle ou clinique</u>
<b>TCRR</b>	<u>Thérapie continue de remplacement rénal</u>

# AVANT-PROPOS

La pratique pharmaceutique dans les établissements de santé du Canada et du Québec a considérablement évolué, particulièrement au cours des deux dernières décennies. Passant d'un modèle centré sur le médicament, la pratique pharmaceutique s'est graduellement orientée vers un modèle centré sur le patient ainsi que sur la qualité et la sécurité des soins que reçoit ce dernier (1). Jumelée à la participation active du pharmacien d'établissement au sein des équipes traitantes, la prise en charge du patient par le pharmacien dans le continuum de soins entre le milieu communautaire et le milieu hospitalier représente maintenant le modèle de pratique de plusieurs établissements de santé québécois.

Les pharmaciens d'établissements sont les spécialistes de la pharmacothérapie avancée et prodiguent des soins pharmaceutiques complexes à des patients requérant des soins spécialisés, et ceci, dans un contexte d'interdisciplinarité. D'ailleurs, les programmes universitaires actuels favorisent une pratique plus poussée par l'acquisition de connaissances plus étendues et le développement de compétences approfondies. Plusieurs facteurs ont contribué à une pratique axée sur des connaissances en pharmacothérapie avancée, notamment la complexité et la diversité des traitements médicamenteux, la polymédication des patients gériatriques, les graves conséquences liées aux médicaments à index thérapeutique étroit, la pénurie de médecins et leur volonté de partager certaines tâches et de demander l'expertise pharmaceutique, l'émergence de groupes de patients différents (p. ex. : patients ambulatoires recevant des thérapies complexes à domicile), nécessitant un soutien pharmaceutique particulier ainsi que l'évolution de la philosophie concernant les soins à prodiguer aux patients (2).





# 1. INTRODUCTION

En établissement de santé, il revient au pharmacien en infectiologie d'assurer la surveillance de l'usage des antimicrobiens en optimisant la sélection, le dosage, la voie d'administration et la durée du traitement antimicrobien afin de maximiser les résultats cliniques ou de favoriser la prévention de l'infection. Le pharmacien en infectiologie doit également veiller à limiter les conséquences indésirables, telles que l'émergence de résistance, les effets secondaires des médicaments, les interactions médicamenteuses néfastes, la sélection d'organismes pathogènes et l'augmentation des coûts.

Devant l'importance de décrire le rôle du pharmacien d'établissement en infectiologie et en antibiogouvernance, le Regroupement de pharmaciens experts en infectiologie (RPEI) de l'A.P.E.S. s'est donné, dans un premier temps, le mandat de recenser les écrits et les données probantes relatives à la prestation des soins pharmaceutiques en réponse aux besoins des patients atteints d'une infection et d'en évaluer les conclusions. La publication de données probantes dans la documentation scientifique est un élément déterminant du développement de la pratique pharmaceutique (3). En effet, l'offre de soins pharmaceutiques ainsi que les décisions cliniques découlant des divers comités (p. ex. : ajout de nouveaux médicaments aux formulaires, rédaction de protocoles de traitement, etc.) sont fondées sur des données probantes permettant l'optimisation des résultats cliniques et la sécurité des traitements.

Ce document présente dans un premier temps la méthodologie de la recherche, qui sera suivie de l'historique de l'optimisation de l'usage des antimicrobiens par les pharmaciens. Puis il abordera les conséquences d'une utilisation inadéquate des antimicrobiens. Il s'achèvera par la description des données probantes sur la portée des interventions du pharmacien d'établissement selon le type d'interventions, le secteur de soins ainsi qu'en fonction des deux rôles spécifiques du pharmacien expert en infectiologie.

Il est à noter que les cinq axes de la pratique (soins pharmaceutiques, services pharmaceutiques, enseignement, recherche et affaires professionnelles et gestion) en infectiologie et les effectifs nécessaires pour assurer ces fonctions seront traités dans une publication subséquente.

## 2. MÉTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE

Dans un premier temps, les auteurs ont entrepris une recherche exhaustive de la littérature scientifique. À la suite de l'analyse des publications, les membres du RPEI ont entamé une réflexion visant à définir les soins pharmaceutiques en infectiologie. Le but était de répertorier et de résumer les publications ayant évalué l'impact des soins pharmaceutiques en infectiologie prodigués par des pharmaciens d'établissements. Ils ont également révisé les lignes directrices publiées sur le sujet ainsi que les recommandations élaborées au niveau provincial, national et international.

Cette recherche de la littérature a été effectuée à l'aide de moteurs de recherche, tels que PubMed, EMBASE et MEDLINE, et portait sur les années 1996 à 2017. Les membres du RPEI ont également pris en compte la bibliographie des articles qu'ils ont retenus ainsi que les lignes directrices et les standards de pratique en maladies infectieuses des grandes sociétés québécoises, canadiennes, américaines, européennes et australiennes. Ils ont ensuite répertorié les données associées aux retombées du travail du pharmacien d'établissement en infectiologie. Une attention particulière a été apportée aux domaines suivants :

- Antibio-gouvernance prise dans sa généralité
- Traitement des pneumonies
- Traitement des infections urinaires
- Passage de la voie intraveineuse (IV) à la voie *per os* (PO) de l'administration des antimicrobiens
- Pharmacodynamie et pharmacocinétique des antimicrobiens
- Antibio-prophylaxie chirurgicale
- Patients à l'urgence
- Patients en oncologie
- Patients aux soins intensifs
- Patients en clinique externe (ambulatoire)

Mots-clés utilisés : *Antimicrobial Resistance; Antimicrobial Stewardship; Clinical Pharmacist; Hospital; Infection; Infectious diseases; Pharmaceutical Care; Pharmacist; Pharmacist Impact; PKPD.*

Un groupe de travail composé de quatre membres du RPEI ont par la suite entrepris le recensement des écrits. Ils ont rassemblé les études retenues dans des tableaux, en les regroupant sous un même thème (voir les annexes 1, 2 et 3). Ils ont ensuite évalué la pertinence de nombreuses activités de soins. Plusieurs autres éléments ont été pris en considération lors de l'interprétation, notamment les différents contextes hospitaliers en terme organisationnel et épidémiologique, les différences de méthodologie, les définitions utilisées, les devis employés pour évaluer l'impact d'une intervention ou plusieurs interventions simultanées. La méthodologie des études répertoriées est hétérogène. Elle permet toutefois d'évaluer, dans une certaine mesure, l'impact des diverses interventions du pharmacien dans le domaine de l'infectiologie. Le document a finalement été révisé par quatre autres membres avant d'être validé par le RPEI.

### 3. HISTORIQUE DE L'OPTIMISATION DE L'USAGE DES ANTIMICROBIENS PAR LES PHARMACIENS D'ÉTABLISSEMENTS

L'apparition de la pharmacie clinique au début des années 1980 a favorisé l'arrivée de pharmaciens ayant obtenu une expertise dans certains secteurs particuliers de la pratique, notamment en pharmacocinétique. En 1985 est né un premier regroupement de pharmaciens membres de l'A.P.E.S. et experts en pharmacocinétique. C'était la naissance du SPOC (Spécialité professionnelle ou clinique) en pharmacocinétique. Les pharmaciens se réunissaient alors pour discuter des principaux outils et logiciels développés dans les différents milieux pour la mise en place de calculs d'ajustements posologiques de plusieurs molécules, dont les aminosides et la vancomycine. Ce regroupement a été dissous en 1997 pour faire place, l'année suivante, au Regroupement de pharmaciens ayant un intérêt en infectiologie puis en 2010, au Regroupement de pharmaciens experts en infectiologie (3).

Dans les années 1980, plusieurs études ont rapporté l'utilisation inadéquate des antibiotiques (4-6). En général, le caractère inapproprié de l'utilisation faisait référence à une surutilisation de ces agents. Dans les années 1980-90, les premiers programmes de surveillance de l'usage optimal des antibiotiques impliquant les pharmaciens d'établissements ont vu le jour au niveau international. Ils se justifiaient principalement par la nécessité de rationaliser les coûts de la santé; le budget de l'antibiothérapie représentant alors entre 20 % et 50 % du budget total d'achat en médicaments dans les hôpitaux (7-10).

#### **Premières lignes directrices**

En 1988, l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) émet les premières lignes directrices officielles sur l'utilisation des antimicrobiens dans les hôpitaux (4). L'organisme recommande alors la création d'une équipe multidisciplinaire au sein de chaque établissement composée, entre autres, d'un spécialiste en maladies infectieuses, d'un représentant de la prévention des infections, d'un microbiologiste et d'un pharmacien. Cette équipe avait pour mandat de trouver divers moyens d'optimiser l'usage des antimicrobiens ainsi que de surveiller leur utilisation.

En 1990, Santé Canada émet à son tour des lignes directrices portant sur la surveillance quantitative et qualitative des antimicrobiens en milieu de soins, la surveillance de la résistance aux médicaments ainsi que de leurs effets indésirables (11). Ces lignes directrices recommandent différentes stratégies d'optimisation, dont la formation d'un comité de surveillance intégrant un pharmacien (11).

#### **Réseau de revue d'utilisation des médicaments**

En 1991, le Réseau de revue de l'utilisation des médicaments (RRUM) québécois, regroupement multidisciplinaire d'experts composés de médecins et de pharmaciens, voit le jour. Son mandat était de réaliser des revues d'utilisation prospectives ou rétrospectives et d'élaborer des prises de position préliminaires sur l'usage de nouvelles molécules en milieu hospitalier québécois. Il a donné lieu à plusieurs revues d'utilisation des antimicrobiens. Quelques années plus tard, soit au début des années 2000, le RRUM fut intégré au Conseil du médicament.

En 1997, l'IDSA et la Society for Health-Care Epidemiology of America (SHEA) ont conjointement publié des recommandations pour contrer la résistance aux antimicrobiens, qui accordaient une grande importance à la surveillance de l'utilisation de ces molécules effectuée de concert avec les pharmaciens et les médecins (12).

### **Cadre de référence du Conseil du médicament**

En 2003, à la suite de l'écllosion d'une épidémie de diarrhées associées au *Clostridium difficile* dans les hôpitaux du Québec, le gouvernement provincial s'est penché sur les actions à poser afin de prévenir et de réduire la transmission des infections nosocomiales. À la suite de cette évaluation, le Conseil du médicament, en collaboration avec divers professionnels de la santé dont plusieurs pharmaciens d'établissements, a élaboré le *Cadre de référence relatif à l'usage optimal des anti-infectieux et au suivi de l'utilisation de ces médicaments en milieu hospitalier* (13). Ce document avait pour principal objectif de soutenir les dirigeants des établissements et les intervenants clés dans la mise en place de programmes structurés de suivi et d'optimisation de l'usage des anti-infectieux dans leurs établissements. La mise en œuvre de l'ensemble des actions et des moyens prévus dans ce cadre devait notamment permettre une meilleure prestation de soins tout en contribuant à lutter contre l'émergence de bactéries multirésistantes. Le pharmacien est un acteur clé du suivi de l'usage des antimicrobiens au sein de l'établissement de santé. De plus, la participation d'un pharmacien ayant une expertise en antibiothérapie est importante voire essentielle à la mise en œuvre d'un programme de suivi de l'usage des antibiotiques. En 2006, trois ans après la publication de ces recommandations, un sondage effectué auprès des chefs de département de pharmacie de 81 centres hospitaliers de soins de courte durée du Québec au cours des mois de février et mars 2006 révélait que « même si, dans 47,1 % (32/68) des centres participants, un pharmacien est responsable de la surveillance de la consommation [d'antibiotiques] ou d'un programme d'optimisation des pratiques en antibiothérapie, seulement neuf y sont affectés à temps complet » (14).

### **Programme de gestion thérapeutique des médicaments**

En 2004, le Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM) a été créé. Il regroupe les départements de pharmacie des cinq centres hospitaliers universitaires (CHU) du Québec et a pour mandat de favoriser une utilisation optimale des médicaments en termes d'efficacité, d'innocuité et d'efficience, en priorisant la qualité de la dispensation des soins et de la communication de l'information afin d'améliorer la santé des usagers et de la population ainsi que de limiter l'utilisation sous-optimale des médicaments. Ce programme a d'ailleurs évalué plusieurs aspects de l'infectiologie (antibioprophylaxie chirurgicale, méropénem, antifongiques, médicaments contre le SARM).

### **Mise en place d'un comité de surveillance pharmacien-médecin**

En 2007, l'IDSA et la SHEA ont publié de nouvelles lignes directrices recommandant la mise en place d'un comité composé de pharmaciens et de médecins afin d'optimiser le Programme de surveillance de l'utilisation des antimicrobiens dans les établissements de santé (15). Après avoir entériné ces lignes directrices, l'American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) a publié son propre guide d'implantation d'un programme de surveillance de l'utilisation des antimicrobiens pour les pharmaciens d'établissement de santé (16).

### **Mise en place d'un programme de surveillance de l'usage des antimicrobiens au Québec**

En juin 2011, la circulaire 2011-021 du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) du Québec a demandé aux établissements de santé de déterminer dans les meilleurs délais l'entité interne responsable de la mise en place d'un programme de surveillance de l'utilisation des antimicrobiens. Ce dernier devait également être fonctionnel le plus rapidement possible (17). Le plan d'action du MSSS demandait d'inclure des éléments de surveillance quantitative et qualitative, tels que les décrit le Cadre de référence relatif à l'utilisation des anti-infectieux et le suivi de l'utilisation de ces médicaments en milieu hospitalier (13).

En réponse à cette circulaire, l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.) a précisé à ses chefs de départements les activités réalisables à court et à moyen terme. Malheureusement, par manque d'effectifs et de financement, le Programme de surveillance de l'utilisation des antimicrobiens n'a pas été déployé de façon optimale dans tous les établissements de santé du Québec, d'où son faible taux d'implantation estimé à moins de 30 % en 2014 (18).

## **Pratique organisationnelle requise par Agrément Canada**

Depuis 2012, l'antibiogouvernance constitue une pratique organisationnelle requise (POR) par Agrément Canada, qui recommande que « l'organisme dispose d'un programme de gérance des antimicrobiens afin d'optimiser l'utilisation des antimicrobiens » (19). Ce programme est interdisciplinaire et il doit comprendre « la participation des pharmaciens, des infectiologues, des spécialistes en prévention des infections, des médecins, du personnel de la microbiologie, du personnel infirmier, des administrateurs de l'hôpital et des spécialistes des systèmes d'information, selon la disponibilité et la pertinence » (19).

## **Éléments clés d'un programme d'antibiogouvernance**

En 2014, les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ont émis un document décrivant les éléments clés d'un programme américain d'antibiogouvernance (20). On y mentionne, entre autres, l'importance du rôle joué par l'administration, qui doit, d'une part, prévoir des ressources humaines, financières et informatiques suffisantes, et d'autre part, nommer un pharmacien détenant une expertise en infectiologie comme responsable de l'amélioration de l'usage des antimicrobiens dans le centre hospitalier.

## **Appel de l'OMS et plans contre la résistance aux antimicrobiens**

En 2015, à la suite d'un appel de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) visant à contrer la résistance aux antibiotiques à l'échelle mondiale, la surveillance de l'usage des antimicrobiens a reçu le soutien de plusieurs organisations aux États-Unis et est devenue une activité obligatoire pour les institutions de plusieurs pays d'Europe, du Royaume-Uni ainsi que du Canada (21). Le gouvernement canadien a d'ailleurs publié un plan d'action fédéral sur la résistance aux antimicrobiens. Il propose d'établir des systèmes de surveillance et de promotion de l'utilisation des antimicrobiens pour les humains et les animaux ou de les renforcer. Le plan d'action recommande également de promouvoir l'innovation par le financement d'activités de recherche et de développement de nature collaborative portant sur la résistance aux antimicrobiens à l'échelle nationale et internationale (22). En 2016, le réseau pancanadien de santé publique recommandait à son tour d'allouer des ressources humaines qualifiées, matérielles et financières, en soulignant que le pharmacien est un intervenant clé dans les programmes d'antibiogouvernance. D'ailleurs, les programmes canadiens mis en place en Alberta et en Ontario mettent en évidence l'importance d'allouer les ressources humaines appropriées pour obtenir un leadership efficace et réunir les principaux facteurs de réussite du Programme (23).

Le Royaume-Uni, les États-Unis et l'Union européenne ont quant à eux mis au point des plans détaillés prévoyant des investissements financiers importants pour lutter contre la résistance aux antimicrobiens. Le Royaume-Uni a mis en place une stratégie étalée sur cinq ans, de 2013 à 2018, ayant pour but de contrer la résistance aux antimicrobiens. Elle comprend des mesures comme l'optimisation de l'usage des antimicrobiens et la promotion d'un tel usage, l'amélioration de l'éducation et de la formation professionnelle ainsi que l'engagement du public en vue d'améliorer les pratiques et de favoriser la conscientisation de la population.

De leur côté, les États-Unis ont développé un plan d'action national pour lutter contre les bactéries résistantes aux antibiotiques. Il est axé sur la réduction du mauvais usage et de la surutilisation d'antimicrobiens dans le domaine de la santé et les milieux agricoles. Il porte aussi sur la diffusion de l'information au public, le contrôle de la transmission des infections dans les milieux communautaires et de soins de santé ainsi que sur l'amélioration de la collaboration internationale et de la capacité de prévention, de surveillance et de contrôle. Ce plan d'action s'intéresse aussi à la recherche et au développement en matière de résistance aux antimicrobiens.

Le plan d'action de l'Union européenne pour contrer la résistance aux antimicrobiens comprend quant à lui des mécanismes de coordination à l'échelle nationale, des lignes directrices nationales sur l'utilisation judicieuse des antimicrobiens, la sensibilisation du public et la surveillance de la consommation d'antimicrobiens.

Les stratégies déployées par ces pays ciblent des thèmes communs, soit l'engagement politique, l'attribution de ressources, dont celles de pharmaciens d'établissements, et les plans d'action pluriannuels, détaillés et coordonnés, pour lutter contre la résistance aux antimicrobiens et leur utilisation excessive (21).

### **Nouvelles lignes directrices de l'IDSA**

En 2016, l'IDSA a publié de nouvelles recommandations précisant plusieurs éléments des lignes directrices précédentes, dont celles des mesures d'antibiogouvernance dans les secteurs des urgences et des soins hospitaliers de courte et de longue durée (49). Les recommandations préconisent aussi des façons de mesurer l'efficacité des diverses interventions et mettent l'accent sur l'importance d'un leadership fort de la part des médecins et des pharmaciens d'établissements experts en infectiologie. Elles soulignent que les deux stratégies démontrant le plus d'efficacité sont celles de la surveillance prospective avec rétroaction et celle de la préautorisation ou de la restriction de certains antimicrobiens inscrits au formulaire (49).

### **Plan d'action ministériel 2015-2020**

Le Gouvernement du Québec a déposé un plan d'action ministériel pour 2015-2020 visant la prévention et le contrôle des infections nosocomiales (24). Une des stratégies recommandées pour favoriser la prestation sécuritaire des soins de santé consiste à instaurer un programme de surveillance de l'usage des antimicrobiens dans les établissements de soins de courte durée. Parmi les cibles élaborées par le MSSS, notons l'élaboration d'un indicateur provincial pour le suivi de la circulaire ministérielle 2011-021 ainsi que l'évaluation de la possibilité de fixer un ratio de pharmaciens d'établissements pour soutenir l'antibiogouvernance. Les moyens envisagés par la Direction des affaires pharmaceutiques et du médicament (DAPM) du MSSS pour réaliser cet objectif sont notamment de :

- prévoir un nombre d'heures-pharmacien suffisant, consacrées aux activités de surveillance de l'usage des antimicrobiens;
- prendre les moyens nécessaires pour qu'un nombre suffisant de pharmaciens d'établissements soient disponibles pour offrir les services liés à l'antibiogouvernance (malheureusement, les moyens n'ont pas été déterminés à ce jour et aucun effectif n'a été établi);
- faire en sorte que les travaux du Comité régional sur les services pharmaceutiques (CRSP) appuient l'intégration des activités de surveillance permettant l'usage optimal des antimicrobiens.

Dans la mise à jour de sa planification stratégique en 2016, le MSSS a intégré l'infectiologie en ajoutant la prévention des infections, le contrôle des infections nosocomiales et l'usage approprié des antimicrobiens (25).

### **Plan d'action ministériel 2017-2022**

Un groupe de travail interdisciplinaire du MSSS, comportant un pharmacien membre du RPEI, travaille présentement à l'élaboration d'un plan d'action ministériel 2017-2022 pour l'antibiorésistance. Une portion importante de ce plan portera sur la surveillance qualitative et quantitative des antimicrobiens au sein des établissements de santé. Tout comme pour le plan d'action pour la prévention et le contrôle des infections nosocomiales, on prévoit également de préciser les effectifs (ratio) de pharmaciens nécessaires pour assurer la viabilité du programme.

## 4. CONSÉQUENCES D'UNE UTILISATION INADÉQUATE DES ANTIMICROBIENS

En Amérique du Nord, environ un tiers des patients hospitalisés reçoivent un antibiotique pendant leur séjour hospitalier. L'usage inapproprié des antibiotiques en prophylaxie varie entre 30 % à 50 % selon les diverses études et de 30 % à 75 % des patients présentant des infiltrats pulmonaires reçoivent des antibiotiques pour une maladie non infectieuse. Des études canadiennes ont démontré que l'antibiothérapie non indiquée, comme dans le traitement des bactériuries asymptomatiques chez les adultes et des infections virales chez les enfants, représente une part importante de l'utilisation inappropriée des antimicrobiens (26-28).

L'exposition inutile aux antibiotiques augmente le risque de toxicité pour le patient, ce qui entraîne des conséquences non négligeables, telles que des effets indésirables, des interactions médicamenteuses, des surinfections, la prolongation de maladies et parfois des décès. Plusieurs études menées au cours des 20 dernières années démontrent d'ailleurs qu'un traitement antimicrobien initial inadéquat constitue un facteur de risque indépendant de mortalité des patients; le taux de mortalité est plus élevé parmi les patients ayant reçu un traitement initial inadéquat comparativement à ceux ayant reçu un traitement approprié (29-33).

L'utilisation des antibiotiques contribue également au développement d'une résistance bactérienne (34). Rappelons que les antibiotiques sont différents des autres médicaments, car en plus d'avoir un effet thérapeutique « individuel », ils ont un effet sur le milieu environnant ou l'écologie globale (29).

Les activités cliniques du pharmacien en infectiologie contribuent à améliorer de façon significative l'utilisation appropriée des antimicrobiens. Afin de saisir l'importance de son rôle, nous devons comprendre les conséquences d'une utilisation inadéquate des antimicrobiens, dont les surinfections, les effets indésirables, la résistance, la durée d'hospitalisation et les coûts.

### 4.1 SURINFECTIONS

Les surinfections ou colonisations par des bactéries pathogènes surviennent plus fréquemment lorsque l'antibiotique est actif contre les bactéries de la flore normale, ce qui favorise la sélection d'espèces qui lui sont naturellement résistantes. Le *Clostridium difficile*, qui est responsable de plusieurs cas de colites graves au Québec, est un bel exemple de surinfection. Par le passé, certains antibiotiques, en particulier la clindamycine, l'amoxicilline, l'amoxicilline-clavulanate et les céphalosporines de troisième génération, étaient le plus souvent associés aux infections à *Clostridium difficile* (20, 24). Plus récemment, l'usage des fluoroquinolones respiratoires a été directement lié au développement de la souche de *Clostridium difficile* hypervirulente et hypersécrétoire de toxines (NAP-1/027) (32). Cette souche s'est propagée dans plusieurs régions d'Amérique du Nord, notamment au Québec; elle est responsable de l'augmentation des taux d'infections à *Clostridium difficile*, d'éclosions en milieu hospitalier et d'infections plus graves, particulièrement chez les personnes âgées, et du taux de mortalité quatre fois supérieur à la normale (5,7 % versus 1,5 %;  $p < 0,001$ ) (35).

Il est également fréquent d'observer d'autres surinfections bactériennes ou fongiques à la suite de l'utilisation d'antibiotiques à large spectre. Une revue systématique espagnole a évalué le taux de surinfections lié au traitement antibiotique (36). Les micro-organismes le plus souvent impliqués dans les surinfections étaient : *Candida spp.*

(42,3 %), *Enterococcus spp.* (18,8 %), les entérobactéries (13,8 %), *Staphylococcus spp.* (9,5 %) et *Pseudomonas aeruginosa* (6,6 %). Les antimicrobiens le plus fréquemment associés à la surinfection étaient la ciprofloxacine (38,1 %), puis la céfotaxime (23,3 %), l'imipenem (12 %), le méropenem (10,2 %) et la céfépime (6,1 %). Le plus faible pourcentage de surinfections a été observé avec la pipéracilline-tazobactam (5,4 %) (36).

## 4.2 EFFETS INDÉSIRABLES

L'exposition aux antimicrobiens augmente le risque d'apparition d'effets indésirables. D'après Raisch et coll., environ 5 % des patients hospitalisés recevant un antimicrobien présenteront un effet indésirable, ce qui entrainera une prolongation de la durée de séjour de la moitié d'entre eux (37).

En plus des réactions allergiques et des effets gastro-intestinaux associés à la prise d'antimicrobiens, la littérature médicale évoque le risque accru d'arythmies cardiaques graves et même de décès (38). Des effets sérieux sur le système nerveux central ont aussi été rapportés chez environ 1 % des patients (39).

## 4.3 RÉSISTANCE

La découverte des antibiotiques représente un progrès médical extraordinaire qui améliore le pronostic face aux infections. Cependant, au fil des années, de nombreuses espèces bactériennes ont développé des mécanismes de résistance à plusieurs classes d'antibiotiques. La résistance a rapidement évolué et constitue un problème de santé publique à l'échelle mondiale avec des conséquences importantes. Ces dernières sont très nombreuses (augmentation de la morbidité et de la mortalité, augmentation des coûts des soins de santé causée par des hospitalisations plus longues et la nécessité d'utiliser des médicaments plus coûteux et souvent plus toxiques), d'où l'importance de la prévention de l'émergence de résistance par une utilisation adéquate des antimicrobiens.

Selon l'OMS, les patients présentant des infections dues à des bactéries résistantes sont généralement exposés à un risque accru d'issues cliniques fatales ou moins favorables et consomment davantage de ressources en soins de santé que les patients infectés par les mêmes bactéries non résistantes (40).

À titre d'exemples :

- Les infections à SARM sont associées à un taux de mortalité plus élevé (7).
- Il en est de même pour les bactériémies à entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) qui entraînent un taux de mortalité de 30 % supérieur à celui causé par la souche non résistante (7).
- L'utilisation excessive des céphalosporines de troisième génération a été directement associée au développement des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE), comme pour les espèces *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* et *Enterobacter spp.* (41).
- Les infections causées par des bactéries productrices de carbapénémases deviennent problématiques et sont même appelées la nouvelle menace sanitaire (ou *Phantom Menace*), parce qu'un gène de résistance qui se transmet sans être facilement dépisté permet la synthèse d'une enzyme qui inactive la plupart des antibiotiques présents sur le marché, y compris les carbapénèmes, réservés aux infections les plus graves (34, 42).
- Certaines infections résistent même à tous les antibiotiques actuellement disponibles sur le marché. Ainsi, 58 000 nouveau-nés sont morts en Inde en 2012 à cause de bactéries multirésistantes (34, 42).



- Chaque année, au Canada, plus de 18 000 patients hospitalisés contractent des infections résistantes aux antimicrobiens. Par exemple, entre 2007 et 2012, on a noté un nombre d'infections à ERV sept fois supérieur (41).
- De plus, un premier cas d'infection à *Escherichia coli* résistant à la colistine a été récemment rapporté aux États-Unis (43).

L'émergence de nouveaux pathogènes infectieux, comme les bactéries productrices de carbapénémases (pressions sélectives) et les pathologies de masse (p. ex. : influenza) sont d'autres conséquences possibles liées à une mauvaise utilisation des antibiotiques.

Les coûts sociaux de la résistance aux antimicrobiens sont difficiles à évaluer. Les conséquences des maladies infectieuses vont au-delà des personnes qui les contractent, puisqu'elles affectent également leur famille, les employeurs, les entreprises et l'économie dans son ensemble (44). Selon l'analyse économique d'une étude portant sur la résistance aux antimicrobiens réalisée au Royaume-Uni, un fardeau économique cumulatif de 100 000 milliards de dollars US sur le plan mondial est à prévoir d'ici 2050, en plus d'environ 10 millions de pertes humaines chaque année (45). Les données d'une étude américaine indiquent même que le coût par patient du traitement d'une infection résistante aux antimicrobiens dépasse de 6 000 \$US à 30 000 \$US celui d'une infection sensible aux antimicrobiens (33). Selon une étude canadienne, les infections causées par le SARM coûtent de 42 à 59 millions de dollars CA par année en hospitalisation (46).

#### 4.4 DURÉE D'HOSPITALISATION

L'utilisation inappropriée des antimicrobiens peut mener à une prolongation de la durée d'hospitalisation. Lors d'une étude de cas-témoins, Cosgrove et coll. ont évalué les répercussions cliniques et économiques de l'émergence de résistance de souches d'*Enterobacter* aux céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération utilisées de façon inappropriée (30, 47). Après un ajustement de l'antibiotique en fonction de covariables, l'émergence de résistance a été associée à une durée médiane d'hospitalisation de neuf jours supplémentaires.

Une autre étude réalisée dans 183 hôpitaux américains auprès de 11 282 patients a quant à elle démontré que la durée d'hospitalisation de 40 % des patients ayant reçu de la vancomycine de façon inappropriée se prolongeait de trois jours (48).

# 5. DONNÉES PROBANTES SUR LES INTERVENTIONS DU PHARMACIEN EN INFECTIOLOGIE

Dans cette section, nous discuterons des données probantes ayant trait aux retombées des interventions effectuées par le pharmacien lors du passage de la voie IV à la voie PO, à la pharmacocinétique et à la pharmacodynamie des antimicrobiens ainsi qu'au traitement des infections urinaires et des pneumonies. Étant donné que tout patient peut recevoir un antimicrobien au cours de son hospitalisation, nous traiterons également de l'implication du pharmacien dans différents secteurs de soins. Finalement, nous aborderons les deux rôles spécifiques du pharmacien expert en infectiologie.

## 5.1 IMPACT SELON LE TYPE D'INTERVENTION EFFECTUÉE

### 5.1.1 Passage de la voie IV à la voie PO

Le passage de la voie IV à la voie PO est l'une des interventions les plus décrites en antibiothérapie. Il est basé sur le principe qu'il n'est pas nécessaire de poursuivre l'antimicrobien IV pendant toute la durée de la thérapie. Généralement, en vue de favoriser la biodisponibilité maximale du produit, le traitement à large spectre par la voie IV est rapidement amorcé pour traiter une infection aiguë. Par la suite, lorsque la condition du patient se stabilise et que les agents infectieux présents sont connus, il est préférable d'administrer par voie PO une thérapie à spectre adapté au pathogène, dans la mesure où le patient peut avaler le médicament et que le tractus digestif est fonctionnel. Le pharmacien Buyle et ses collaborateurs, membres de l'équipe internationale de stratégie pour l'élaboration d'indicateurs de qualité pour l'usage des antibiotiques, ont effectué dans cinq hôpitaux universitaires une étude prospective multicentrique d'une durée de trois mois, qui portait sur trois pays européens. Ils ont démontré que 37 % des traitements IV étaient jugés inappropriés parce que les patients pouvaient s'alimenter ou avaient un tube nasogastrique fonctionnel. La durée de l'intervention et de sa documentation était de 29 minutes (43).

#### Avantages du passage de la voie IV à la voie PO

Les avantages du passage de la voie IV à la voie PO effectué par des pharmaciens sont bien décrits dans la littérature scientifique, notamment du point de vue de la réduction de la durée de séjour à l'hôpital et du coût en médicaments (49). Notons que l'implantation de lignes directrices sur le passage de la voie IV à la voie PO assure un meilleur taux de conversion (49).

La Santé publique de l'Ontario a mis en place une stratégie issue du Programme de surveillance de l'usage des antimicrobiens, consistant en un programme de conversion dans lequel le pharmacien d'établissement substitue la formulation de l'antimicrobien selon des critères préétablis et approuvés par le comité de pharmacologie. On attend du pharmacien d'établissement qu'il révise les ordonnances d'antimicrobiens d'un patient donné et qu'il évalue la faisabilité du passage à la voie PO (50).

Yen et coll. ont quant à eux noté une diminution de la durée d'hospitalisation de 27,2 jours à 16,1 jours en moyenne ( $p = 0,001$ ) lorsqu'un pharmacien suggère le passage à la voie PO pour des patients sous lévofloxacine (51). Van Niekerk et coll. ont également observé une obtention de congé plus rapide chez les patients hospitalisés pour lesquels le passage à la voie PO a été accepté par l'équipe traitante, et ce, de façon statistiquement significative ( $p < 0,0005$ ) (57).

En plus de réduire la durée d'hospitalisation, le passage de la voie IV à la voie PO permet de diminuer les complications potentielles associées à un accès IV et de réduire la charge de travail pour les infirmières (52-55). Le tableau 1 présente les avantages potentiels associés au passage de la voie IV à la voie PO.

**Tableau 1. Avantages potentiels du passage de la voie IV à la voie PO (56)**

**Pour le patient**

Réduction du risque d'effets néfastes associés à la voie IV :

- Infiltration ou extravasation de l'agent antimicrobien, hématome, thrombose, thrombophlébite
- Infection liée au cathéter et bactériémie
- Douleur et inconfort
- Surcharge liquidienne des patients avec restriction liquidienne (p. ex. : patients avec maladie cardiaque ou rénale)

Meilleure qualité de vie (certains patients se sentent moins « médicamenteux »)

Congé plus rapide de l'hôpital ce qui réduit les risques de surinfections, peut faciliter la réadaptation, etc.

**Pour l'équipe de soins**

Département de pharmacie :

- Moins de temps de préparation des médicaments

Soins infirmiers :

- Réduction du temps requis pour l'administration des antimicrobiens
- Aucun risque de blessure causée par les aiguilles

**Pour l'établissement et l'environnement**

Réduction des coûts :

- Coût d'acquisition généralement plus faible de la forme orale
- Durée d'administration et de préparation plus courte
- Réduction de la durée de séjour
- Réduction du taux d'infections nosocomiales
- Réduction du nombre de « jours-présence » associée aux congés anticipés.

Réduction des déchets (par ex. : nombre de tubulures, de seringues, de solutés IV périmés, etc.)

*Tableau tiré et traduit d'un article de Béique et coll. publié dans le Journal canadien de la pharmacie hospitalière (JCPH) et reproduit avec l'autorisation de l'éditeur, la Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux (SCPH).*

**Diminution des coûts des antimicrobiens avec le passage de la voie IV à la voie PO**

Plusieurs études démontrent que l'intervention du pharmacien au bon moment pour le passage de la voie IV à la voie PO de l'administration des antimicrobiens diminue les coûts liés aux médicaments (57-59). Par exemple, dans une étude taïwanaise, l'intervention du pharmacien pour le passage de l'administration de la lévofloxacine de la voie IV à la voie PO a permis une diminution d'environ 20 % des coûts par traitement par rapport à un groupe témoin ne recevant pas de soins pharmaceutiques, un avantage statistiquement significatif ( $p = 0,044$ ) (51). Par ailleurs, dans un centre hospitalier en Afrique du Sud, des économies substantielles de 2 250 \$CA sur une période de trois semaines ont été effectuées à la suite de l'implantation de lignes directrices sur la thérapie séquentielle portant sur 47 patients (57). Hunter et coll., d'un centre hospitalier américain de 650 lits, ont mis en évidence des économies de 21 596 \$US sur une période de sept mois grâce au passage de la voie IV à la voie PO de 10 médicaments, dont cinq antibiotiques (60).

Une autre étude américaine démontre que l'intervention du pharmacien auprès de 200 patients pour effectuer le passage de la voie IV à la voie PO a diminué les coûts associés aux médicaments de 15 149,24 \$US sur une durée d'un an, ce qui représente environ 76 \$US par patient (61). Une étude québécoise va dans le même sens (62). En effet, un logiciel de surveillance informatisé de l'usage des antimicrobiens, mis en place par un pharmacien en 2010 au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS), a permis une économie de 305 000 \$CA sur 53 semaines. Environ 20 % des interventions effectuées grâce à l'utilisation de ce logiciel sont liées au passage de la voie IV à la voie PO pour l'administration des antimicrobiens (62).

L'intervention du pharmacien dans la thérapie séquentielle favorise également l'utilisation appropriée des médicaments. Une étude du Royaume-Uni a été effectuée en trois phases : phase 1 (aucune intervention); phase 2 (quatre semaines après la phase 1 – approbation et distribution de lignes directrices pour le passage de la voie IV à PO et intervention du pharmacien : un collant était apposé au dossier patient); phase 3 (intervention du pharmacien six mois plus tard avec une note écrite au dossier patient). Les auteurs ont observé des retombées des interventions du pharmacien sur la réduction de la durée de la thérapie IV, les coûts et la durée de l'hospitalisation dans les phases 2 et 3 (63).

### **Réticences au passage de la voie IV à la voie PO pour l'administration des antimicrobiens**

Un article canadien, ayant répertorié 1 077 publications, soulève les principales inquiétudes mentionnées par les médecins qui refusent le passage justifié de la voie IV à la voie PO. Voici les principales raisons citées :

« Il n'y a pas d'avantages à passer de la voie IV à la voie PO »; « Les concentrations sériques obtenues avec la forme orale ne sont pas aussi élevées qu'avec la forme IV »; « Les études de biodisponibilité des antibiotiques ont été réalisées sur des sujets sains et cela ne s'applique pas à mon patient »; « Les patients qui reçoivent un antibiotique par la voie IV ont de meilleurs résultats cliniques que les patients prenant un antibiotique par voie orale »; « Mon patient est aux soins intensifs »; « Si mon patient ne répond pas au traitement, c'est à cause d'une mauvaise absorption »; « Mon patient a un tube naso-gastrique et ne peut recevoir la forme orale » (56).

### **Outil développé par le RPEI**

La littérature scientifique appuie l'intervention du pharmacien pour faire le passage de la voie IV à la voie PO, selon des balises précises et des critères de conversion définis. Les pharmaciens du RPEI ont en ce sens élaboré des critères de passage de la voie IV à la voie PO (p. ex. : absence de fièvre, normalisation des leucocytes, tractus digestif fonctionnel) ainsi que des données de biodisponibilité des antimicrobiens par voie PO. Ces informations se retrouvent sur le site Web de l'A.P.E.S. dans l'espace réservé aux membres.

## **5.1.2 Pharmacocinétique et pharmacodynamie**

### **Suivi des concentrations sériques par le pharmacien d'établissement**

Plusieurs études portant sur la pharmacocinétique (PK) et la pharmacodynamie (PD) démontrent l'action bénéfique du pharmacien. Le suivi des concentrations sériques des antimicrobiens par le pharmacien d'établissement contribue à l'amélioration de l'efficacité de la thérapie anti-infectieuse, à la diminution de la toxicité et des risques d'émergence de résistance ainsi que des coûts (64). Le groupe de pharmaciens reconnus dirigé par Rybak a notamment publié une prise de position officielle sur le monitoring pharmacothérapeutique et le suivi des concentrations sériques de la vancomycine. Cette prise de position a été appuyée par l'ASHP, l'IDSA et l'American Society of Infectious Diseases Pharmacists (ASIDP) (65).

### Service de suivi pharmacocinétique des antimicrobiens par les pharmaciens d'établissements

En 2005, Bond et coll. ont réalisé une étude populationnelle auprès de 199 982 patients répartis dans 961 hôpitaux américains, ayant pour objectif d'évaluer l'association entre la présence de pharmaciens responsables d'un programme de suivi thérapeutique des aminosides et de la vancomycine et les principaux résultats associés à leur intervention. Les hôpitaux n'ayant pas de service de pharmacocinétique géré par un pharmacien ont dû faire face à un taux plus élevé de néphrotoxicité, d'ototoxicité et de mortalité, et ce, de façon statistiquement significative. Dans ces mêmes hôpitaux, les chercheurs ont également observé une augmentation de la durée de séjour ainsi que des coûts en soins de santé et en médicaments (64).

Dans une autre étude recensée, un groupe de 105 patients a bénéficié du suivi pharmacocinétique des pharmaciens comparativement à un groupe de 127 patients sans suivi. La mortalité, la durée d'hospitalisation (réduction de six jours), la toxicité rénale (2,9 % *versus* 13,4 %) ont toutes diminué de façon cliniquement significative. Les coûts liés aux médicaments et aux tests de laboratoire étaient également réduits comparativement au groupe sans intervention du pharmacien (66).

Par ailleurs, une étude américaine a démontré qu'un programme de monitoring pharmacothérapeutique de la vancomycine entrepris par le pharmacien d'un établissement de soins de longue durée a permis de réduire considérablement l'incidence d'insuffisance rénale aiguë de 16,3 % à 4,7 % sur une période d'un an (N = 148), par l'atteinte des concentrations thérapeutiques et la réduction significative du nombre de creux supérieurs à 20 mg/L (67).

Une étude japonaise a également comparé l'ajustement par les pharmaciens des doses de lévofloxacine pour des patients de plus de 75 ans, selon leur fonction rénale (N = 148) par rapport aux soins usuels (N = 98). Les résultats de cette étude ont démontré une réduction importante des effets secondaires liés à la lévofloxacine (4,2 % *versus* 13,3 %) ainsi qu'une diminution importante des coûts (68).

Une étude scandinave publiée à la fin 2013 a quant à elle démontré l'efficacité de l'intervention des pharmaciens dans les ajustements posologiques pour des patients souffrant de complications septiques nécessitant une thérapie de remplacement rénal continu (hémofiltration, hémodiafiltration, etc.) aux soins intensifs. Les ajustements des doses d'antimicrobiens par les pharmaciens dans le groupe à l'étude par rapport au groupe témoin ont permis de réduire la durée de séjour aux soins intensifs de trois jours, les coûts d'hospitalisation de 3 525 \$US par patient et les effets indésirables (huit cas contre 19) (69).

Les études pharmacodynamiques publiées par des pharmaciens en infectiologie ont mené à l'utilisation de nouveaux modes d'administration en perfusion continue ou prolongée de la ceftazidime, de la céfépime, de la pipéracilline-tazobactam et du méropénem. Ces stratégies d'administration favorisent le temps (T) pendant lequel la concentration est maintenue au-delà de la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la bactérie (T > CMI), ce qui améliore les résultats thérapeutiques des patients aux soins intensifs (70-79).

Les pharmaciens connaissent les propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des antimicrobiens, ce qui permet d'assurer leur usage optimal tant sur le plan de la posologie que des schémas d'administration. Ceci est particulièrement important pour les patients hémodynamiquement instables, ceux avec des infections sérieuses (méningites, endocardites, ostéomyélites, etc.), les patients immunosupprimés et pour les populations vulnérables (néonatalogie, pédiatrie et gériatrie). Dans ces mêmes hôpitaux, les chercheurs ont également observé une augmentation de la durée de séjour ainsi que des coûts en soins de santé et en médicaments (64).

## Suivi PK et PD des antimicrobiens pour les patients cancéreux

Un article de Theuretzbacher traite des modifications des paramètres PK/PD des antimicrobiens à prendre en considération pour les patients atteints de cancer, dont les paramètres pharmacocinétiques peuvent être affectés par les changements pathophysiologiques (80). Par exemple, la cachexie, l'hypoalbuminémie et l'épanchement peuvent causer une augmentation du volume de distribution et de la clairance des bêta-lactamines, des aminosides, des glycopeptides, de la daptomycine et de la colistine. Pour ce qui est des facteurs PD, l'article recommande de prendre en considération la valeur de la CMI la plus élevée si le patient est gravement malade et a reçu des antibiotiques précédemment. Par ailleurs, l'auteur émet plusieurs recommandations relatives aux patients immunosupprimés, dont celle, par exemple, de favoriser les antibiotiques bactéricides pour les patients présentant une neutropénie importante (80).

### 5.1.3 Indications de traitement

La littérature scientifique montre clairement que le pharmacien d'établissement intervient dans tous les types d'infections, mais ses interventions sont davantage décrites pour le traitement des infections urinaires et des infections respiratoires inférieures.

#### Interventions dans les infections urinaires

Le pharmacien intervient régulièrement pour le traitement des infections urinaires en veillant à l'utilisation appropriée des médicaments, en particulier l'indication, le choix de la molécule, la posologie, la voie d'administration et la durée de traitement (81, 82).

Une étude française a démontré que des lignes directrices seules, élaborées par des pharmaciens et des infectiologues sur l'usage des fluoroquinolones pour les infections urinaires ne permettent qu'une amélioration modeste de leur usage, la conformité des ordonnances étant passée de 36 à 55 % (64). Cette étude laisse sous-entendre qu'en plus de rédiger des lignes directrices, le pharmacien d'établissement doit être activement présent pour veiller à l'usage optimal des antibiotiques afin que des retombées importantes puissent être générées.

Madras-Kelly et coll. ont quant à eux évalué les effets de deux stratégies utilisées par les pharmaciens pour réduire le nombre de traitements inappropriés de la bactériurie asymptomatique dans un centre hospitalier, soit la rédaction de lignes directrices et la surveillance quotidienne de l'usage des antibiotiques suivant leur diffusion (81). La période avant les interventions a été comparée à la période après l'intervention et ils ont pu observer une diminution de 62 % à 26 % des prescriptions d'antibiotiques empiriques pour la bactériurie asymptomatique ( $p < 0,0001$ ).

Dans un centre universitaire américain, le groupe de pharmaciens de Percival et coll. a présenté aux médecins les lignes directrices pour le traitement des infections urinaires (cystite et pyélonéphrite) à l'urgence et mesuré les effets de la prescription d'antibiotiques sur la résistance locale. À la suite de cette présentation, la conformité du choix de la thérapie selon les recommandations est passée de 44,8 % à 83 % et la sensibilité du pathogène à l'antibiotique en traitement empirique de 74 % à 89 % ( $p = 0,05$ ). Le principal changement observé par les auteurs est l'usage de la nitrofurantoïne pour la cystite qui est passé de 12 % à 80 % (82).

#### Interventions dans les pneumonies

La plupart des études, portant sur des interventions du pharmacien d'établissement dans le traitement des pneumonies, ont été réalisées dans un contexte de pneumonies nosocomiales (83). Nous en présenterons trois, deux sur le traitement des pneumonies nosocomiales et une sur le traitement des pneumonies communautaires.

La première est une étude rétrospective de De Frates et coll. évaluant les retombées des activités du pharmacien à l'urgence sur la conformité du traitement des pneumonies nosocomiales (84). Une pneumonie est considérée nosocomiale selon certains critères : patient avec hospitalisation récente, provenant d'un établissement de soins de longue durée, ayant reçu des antibiotiques par voie IV ou de la chimiothérapie. On a observé que 49 % des patients admis durant les heures de service du pharmacien recevaient un traitement antibiotique empirique conforme aux recommandations locales par rapport à 25,7 % en l'absence de pharmacien. Les patients suivis par un pharmacien d'établissement avaient aussi des posologies (doses et durée de traitement) plus appropriées.

Dans le cadre de l'implantation d'un protocole de traitement des pneumonies nosocomiales dans un hôpital à vocation d'enseignement, une autre étude pré-post démontre que les interventions du pharmacien augmentent le taux de traitement empirique approprié et de désescalade. Une réduction de la durée de l'antibiothérapie IV et de celle du séjour aux soins intensifs a également été notée et 48 % des interventions des pharmaciens sont acceptées par l'équipe traitante (85).

Murray et coll. ont également fait une étude prospective pré-post intervention dans le traitement des infections respiratoires inférieures d'origine communautaire visant une réduction de la durée de traitement antibiotique (86). Les interventions consistaient en une durée prédéterminée de l'antibiothérapie, en l'arrêt automatique du traitement et en une rétroaction du pharmacien aux prescripteurs. La durée de l'antibiothérapie est ainsi passée de 8,3 à 6,8 jours ( $p = 0,001$ ) et le taux d'effets secondaires causés par les antibiotiques a été réduit de 39,3 %. Aucune augmentation de la durée d'hospitalisation ou de la mortalité n'a été observée (87).

## 5.2 IMPACT SELON LE SECTEUR DE SOINS

La prestation de soins pharmaceutiques directs aux patients en établissements de santé est principalement faite par les pharmaciens aux unités de soins. Étant donné leur présence physique et leur participation active au sein de l'équipe interdisciplinaire, ils peuvent directement intervenir sur l'utilisation des antimicrobiens tout en respectant le cadre de législation de la profession et en s'adaptant aux modalités de l'établissement.

Dans une revue systématique comportant 20 études, Gallagher et coll. concluent que l'optimisation de l'antibiothérapie par le pharmacien a un effet positif sur le budget des établissements (153). Von Gunten a quant à lui répertorié 43 articles évaluant les retombées cliniques et économiques des interventions des pharmaciens sur l'utilisation des antimicrobiens dans les établissements de santé et en externe. Parmi les interventions décrites se trouvent des recommandations spécifiques concernant les patients, l'implantation de politiques d'utilisation, les activités de formation et le suivi des concentrations plasmatiques de médicaments. Cette analyse conclut que l'intervention du pharmacien améliore l'utilisation appropriée des antimicrobiens et entraîne une diminution des coûts (88). Une revue systématique de Cochrane a évalué plusieurs interventions du pharmacien visant à diminuer l'usage des antimicrobiens pour les patients hospitalisés, entre autres par des interventions sur la durée de traitement, le choix de la thérapie antimicrobienne ou le choix d'entreprendre ou non une thérapie anti-infectieuse. Dans cette analyse, 81 % de ces études ont pu mettre en évidence l'optimisation de l'usage des antimicrobiens par le pharmacien (89).

### 5.2.1 Soins intensifs

En 2000, la Society of Critical Care Medicine (SCCM) a publié conjointement avec l'American College of Clinical Pharmacy (ACCP) une prise de position définissant le rôle du pharmacien aux soins intensifs (90). Ses activités sont classifiées comme étant fondamentales, désirables ou optimales. On y propose que les pharmaciens des soins intensifs prennent en considération les sensibilités bactériennes locales. Il est d'ailleurs appelé à intervenir pour le traitement des principales infections diagnostiquées à cette unité (voir tableau 2). La littérature scientifique publie des études qui ont spécifiquement évalué l'efficacité de l'intervention du pharmacien dans la thérapie antimicrobienne des patients aux soins intensifs (67-72).

**Tableau 2. Principales infections diagnostiquées aux soins intensifs**

Antibioprophylaxie chirurgicale et infections des plaies chirurgicales
Bactériémies et infections des cathéters
Endocardite
Infections gastro-intestinales (p. ex. : diarrhée hémorragique à <i>Escherichia coli</i> , diarrhée associée au <i>Clostridium difficile</i> )
Infections intra-abdominales (p. ex. : abcès, péritonite, cholécystite, pancréatite)
Infections opportunistes (p. ex. : <i>Pneumocystis jiroveci</i> )
Infections oropharyngées (p. ex. : angine de Ludwig, épiglottites)
Infections de la peau et des tissus mous
Infection du système nerveux central (p. ex. : méningite, encéphalites, abcès, infection de <i>shunt</i> )
Infections urinaires (p. ex. : liées aux cathéters, pyélonéphrite)
Ostéomyélite et arthrite septique
Pneumonies (p. ex. : acquises en communauté, nosocomiales, acquises sous ventilateur)
Sepsis, sepsis sévère et choc septique

### Utilisation appropriée et optimisation des antimicrobiens

Aux soins intensifs, les ajustements de doses sont complexes en raison de l'état fluctuant des patients (choc, insuffisance rénale avec ou sans thérapie de remplacement rénal, obésité, etc.). La présence du pharmacien est donc d'autant plus importante que l'utilisation des antimicrobiens dans ce milieu est complexe. Fedorenko et coll. ont évalué le nombre de jours où les ajustements de doses d'antimicrobiens étaient conformes aux lignes directrices établies par l'établissement pour la dialyse en continu ou *continuous veno-venous hemodialysis* (CVVHD) comparativement aux recommandations proposées par divers consultants (91). Les recommandations des pharmaciens des soins intensifs concordaient avec les lignes directrices dans 94 % (46/49) des cas, comparativement à 82 % des recommandations des néphrologues (23/28) et à 80 % de celles des microbiologistes-infectiologues (24/30). Les résultats de DiazGranados et coll. vont dans le même sens. L'évaluation de l'impact d'audits prospectifs accompagnés de recommandations et de rétroactions sur l'utilisation appropriée des antimicrobiens montre 78 % d'utilisation appropriée par une équipe médicale sans pharmacien comparativement à 82 % avec un pharmacien aux soins intensifs. Il est à noter que l'utilisation appropriée lors de la période de contrôle était de 70 % (92). Les ajustements posologiques effectués par le pharmacien dans le cadre d'une thérapie continue de remplacement rénal (TCRR) ont aussi eu d'importantes répercussions sur les effets indésirables, les coûts et la durée de séjour des patients aux soins intensifs (69).



### Diminution de l'émergence de la résistance aux antimicrobiens

Les interventions du pharmacien aux soins intensifs semblent également diminuer l'émergence de résistance aux antimicrobiens. C'est ce que démontre l'étude de Sistanizad, dont l'équipe de pharmaciens a instauré une politique de restriction de l'utilisation de certaines classes d'antibiotiques à large spectre, ce qui a entraîné une réduction de 60 % d'utilisation des carbapénèmes, sans augmenter l'utilisation des autres antibiotiques (amikacine, pipéracilline / tazobactam, ciprofloxacine et gentamicine). Ils ont constaté en outre que la sensibilité du *Pseudomonas aeruginosa* à l'imipénem avait augmenté six mois après l'application de cette politique de restriction ( $p < 0,01$ ) (93).

DiazGranados et coll. ont aussi observé une diminution de l'émergence de résistance lorsqu'une équipe d'antibiogouvernance composée d'un microbiologiste-infectiologue et d'un pharmacien surveillant l'utilisation des antimicrobiens aux soins intensifs était présente. Toutefois, les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs (92).

### Diminution de la durée d'hospitalisation

Les interventions du pharmacien en antibiothérapie à l'unité de soins intensifs semblent raccourcir la durée de séjour hospitalier. Ijo et coll. ont évalué les effets de la présence d'un pharmacien sur la durée d'hospitalisation dans une unité de soins intensifs médicale, chirurgicale et cardiaque de 31 lits (94). La durée de séjour hospitalier moyenne était de six jours avec le suivi d'un pharmacien, comparativement à la durée de séjour pouvant aller jusqu'à 36 jours décrite dans des études similaires sans pharmacien. La plupart des interventions du pharmacien portaient sur :

- la diminution du spectre d'activité de l'antibiothérapie après l'évaluation des résultats de culture et d'antibiogramme;
- l'optimisation de doses ou leur ajustement selon la fonction rénale;
- l'ajout d'un antimicrobien empirique pour la couverture de pathogènes suspectés;
- la substitution ou la cessation de la thérapie lors d'intolérance ou de duplication thérapeutique;
- le passage de l'administration IV à PO (linézolide, fluoroquinolones, métronidazole, fluconazole) lorsque certains critères étaient respectés.

De même, DiazGranados et coll. ont trouvé que la durée de séjour à l'unité de soins intensifs ainsi que la durée d'hospitalisation globale sont plus courtes lorsqu'un pharmacien effectue le suivi des antimicrobiens (92).

### Des économies substantielles aux soins intensifs

Le pharmacien permet de réaliser des économies substantielles aux soins intensifs, particulièrement en infectiologie. Aljbouri et coll. ont démontré que, sous la surveillance d'un pharmacien, les coûts totaux avaient chuté de 41,6 %, soit d'environ 190 000 \$US en dix mois (95). Dans le même sens, les 668 interventions des pharmaciens des soins intensifs portant sur des antimicrobiens dans l'étude de Hamblin et coll. résultent en une économie d'environ 108 900 \$US sur une période d'un an (154).

#### 5.2.2 Urgence

Quelques études évaluant l'impact de l'ajout d'un pharmacien dans l'équipe traitante de l'urgence ont été menées dans les dernières années (96-98). Deux études démontrent qu'un pharmacien attiré au suivi des résultats de cultures des patients ayant consulté à l'urgence avait un effet positif tant sur le plan de l'utilisation appropriée des antibiotiques que sur le taux de réadmissions non planifiées. Elles ont comparé le suivi habituel des résultats

de cultures fait par des urgentologues par rapport à celui fait par les pharmaciens cliniciens. L'étude de Randolph et coll. publiée en 2011 démontre également que le suivi des cultures par un pharmacien comparativement à un urgentologue diminue de façon significative le taux de réadmissions à l'urgence non planifiées dans les 96 heures suivant le congé (96). L'étude de Baker et coll., publiée en 2012, a quant à elle illustré que, lorsqu'un pharmacien effectue le suivi des cultures, celles-ci sont revues plus rapidement de manière significative et l'intervention a lieu dans un délai plus bref (96-98).

Les pharmaciens de l'urgence font également moins d'erreurs de prescription concernant le choix, la durée et l'ajustement des antibiotiques dans les cas d'insuffisance rénale ou hépatique selon l'étude de Miller K et coll. parue en 2014 (98). Toutes les études s'accordent donc pour dire que la contribution du pharmacien d'établissement améliore la qualité des prescriptions d'antibiotiques et par conséquent des soins offerts aux patients (96-98).

Il est également question de l'impact du pharmacien à l'urgence dans la section portant sur les infections urinaires au point 5.1.3.

### 5.2.3 Oncologie

Il y a peu d'articles répertoriés sur l'impact de l'intervention en antibiothérapie du pharmacien en oncologie. Delpuech et coll. rapportent toutefois qu'une grande proportion des interventions cliniques du pharmacien à l'unité de soins d'hémo-oncologie concernent l'utilisation appropriée des antimicrobiens (99).

Gyssens et coll. relatent quant à eux des principes de bonne utilisation des antibiotiques pour les patients souffrant de cancers d'origine hématologique, émanant d'un consensus d'experts européens (100). Les auteurs y discutent entre autres de l'optimisation des régimes posologiques à partir des paramètres pharmacodynamiques des antibiotiques dont bénéficieraient en particulier les patients neutropéniques en raison d'une déficience de leur système immunitaire.

L'importance de prendre en considération les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des patients en oncologie est traitée à la section PK et PD au point 5.1.2.

Le pharmacien en oncologie devrait instaurer les cinq principes suivants afin d'améliorer l'usage des antimicrobiens :

1. Obtenir des données épidémiologiques des isolats d'hémocultures et des sites de colonisation (surtout en prophylaxie);
2. Décrire les résultats cliniques relatifs aux patients infectés (durée de séjour et mortalité due à l'infection);
3. Discuter de l'utilisation des antibiotiques et des résultats selon une approche interdisciplinaire (hématologues, infectiologues / microbiologistes et pharmaciens), par des réunions fréquentes;
4. Développer des protocoles ou algorithmes favorisant le diagnostic, la prophylaxie et le traitement de la neutropénie fébrile, en y incluant des durées de traitement pour les patients hospitalisés et ambulatoires;
5. Assurer la formation continue en maladies infectieuses des hémo-oncologues et des pharmaciens.

### 5.2.4 Chirurgie (antibioprophylaxie chirurgicale)

Plusieurs études portant sur les interventions des pharmaciens d'établissements concernant l'antibioprophylaxie chirurgicale et l'implantation d'un programme de suivi ont été recensées. Généralement, ces programmes consistent en l'élaboration d'un standard de pratiques et de lignes directrices sur l'usage des antibiotiques selon des critères

de conformité et sont complétés par un suivi en temps réel de l'application des directives. Les critères pris en considération ont principalement trait à l'indication, au choix, à la dose, au moment d'administration, à la durée de traitement et à la nécessité ou non de répéter la dose d'antibiotique au cours de la chirurgie. Les différentes interventions effectuées par les pharmaciens comprennent l'envoi d'avis sur la non-conformité et de rapports sur les coûts qui y sont associés, la publication de données périodiques sur l'utilisation irrationnelle des antibiotiques ainsi que sur certaines interventions directes auprès des patients. Dans le contexte de ces programmes, les études concluent que les interventions des pharmaciens entraînent :

- Une meilleure conformité aux recommandations sur l'antibioprophylaxie chirurgicale (83, 101-106);
- Une diminution du coût des médicaments et des coûts totaux (101);
- Une meilleure atteinte des cibles thérapeutiques (103, 104);
- Une utilisation plus appropriée des médicaments en fonction de l'indication, du choix de l'antibiotique et de la durée de la prophylaxie (101, 105);
- Une réduction des infections postopératoires (106);

Dans l'étude d'Alerany et coll., le taux de conformité de l'antibioprophylaxie chirurgicale est passé de 50,9 % à 94,9 % après l'implantation d'un protocole d'antibioprophylaxie où l'expertise du pharmacien a été sollicitée pour son élaboration et son application ( $p < 0,001$ ) (105). Dans une analyse descriptive effectuée dans un établissement où des protocoles d'antibioprophylaxie chirurgicale ont été implantés et dont le respect est assuré par le pharmacien affecté à la salle d'opération, le taux de conformité en termes d'indication de l'antibioprophylaxie est passé de 56,4 % à 100 % et celui de la durée d'administration des antibiotiques de 21,9 % à 100 % (107). Les auteurs estiment que l'économie réalisée en coûts de médicaments est de 40,5 % quand un pharmacien est affecté à la salle d'opération.

L'étude de Zhang et coll., effectuée dans un département de chirurgie urologique d'un hôpital de soins tertiaires, démontre quant à elle que les interventions prospectives du pharmacien améliorent de façon significative l'usage approprié des antibiotiques comparativement à la période antérieure sans pharmacien. En effet, on note une réduction importante de l'usage des antibiotiques sans indication ( $p = 0,004$ ), des antibiotiques à large spectre ( $p < 0,001$ ), de la durée de la prophylaxie ( $p < 0,001$ ) et des coûts ( $p < 0,001$ ). Une analyse coût-bénéfice a pu établir un ratio d'économies de 18,8:1, englobant tant les coûts des médicaments que ceux du temps de travail du pharmacien (108).

### 5.2.5 Antibiothérapie ambulatoire

L'antibiothérapie parentérale ambulatoire (APA) peut remplacer l'hospitalisation pour le traitement de plusieurs infections, selon des critères préétablis. Ce type de thérapie est efficace et sécuritaire; il réduit les coûts et améliore la qualité de vie. De nombreuses études démontrent même que l'antibiothérapie parentérale ambulatoire est économiquement plus rentable que le même traitement en milieu hospitalier (109, 110). Le pharmacien peut donc agir à différentes étapes : la sélection des patients, le choix de l'antibiotique, l'accès IV et les instructions données aux patients (111).

Les lignes directrices de l'IDSA sur l'antibiothérapie parentérale ambulatoire mentionnent que le pharmacien doit faire partie de l'équipe interdisciplinaire et qu'il doit bien maîtriser les modalités d'administration de l'antibiothérapie ambulatoire (4, 112). Il doit également faire l'évaluation initiale du patient et donner les instructions associées au traitement.

En 2012, les 18 membres interdisciplinaires d'un groupe de travail britannique composé d'infectiologues, de pharmaciens spécialisés en maladies infectieuses, de microbiologistes, d'infirmières spécialisées en antibiothérapie ambulatoire, de médecins généralistes, d'un travailleur social et d'un représentant des patients ont émis des recommandations sur les bonnes pratiques à adopter en antibiothérapie IV ambulatoire qui ont fait consensus au sein du groupe. Ils recommandent que le pharmacien soit un acteur clé de l'équipe interdisciplinaire et que le niveau de soins pharmaceutiques soit le même pour les patients ambulatoires que pour les patients hospitalisés. Le groupe de travail estime que le pharmacien doit évaluer chaque prescription d'antimicrobiens (113).

Heintz et coll. ont établi que les services d'un pharmacien sont nécessaires à plusieurs étapes de la prise en charge et du suivi des patients en soins ambulatoires. Dans cette étude, les interventions des pharmaciens de l'équipe portaient sur la surveillance des effets secondaires des médicaments (56 %), la simplification de la médication (41 %) et le suivi de l'efficacité (29 %). Le pharmacien est intervenu dans 5,3 % des cas et chaque patient nécessitait en moyenne une consultation de 27 minutes. Les chercheurs ont constaté que chaque investissement de 37,80 \$US dans les soins pharmaceutiques dégageait une économie 658,50 \$US par patient. Ils ont en outre observé un meilleur respect des lignes directrices et une meilleure observance au traitement (155).

### 5.3 IMPACT DES INTERVENTIONS DU PHARMACIEN EXPERT EN INFECTIOLOGIE

Le pharmacien d'établissement présent aux unités de soins est appelé quotidiennement à intervenir en matière d'utilisation des antimicrobiens. Toutefois, certains pharmaciens développent une expertise en infectiologie leur permettant d'intervenir de façon transversale peu importe le secteur de soins. Ils sont donc des personnes-ressources pour leurs collègues pharmaciens et pour les autres professionnels de la santé.

Le RPEI mentionne que le pharmacien expert en infectiologie assume deux rôles. Le premier consiste à donner des soins pharmaceutiques en infectiologie et le deuxième, à s'engager dans un programme d'antibiogouvernance en prenant part aux décisions clinico-administratives et à la gestion du programme. Il est à noter qu'un même pharmacien peut occuper ces deux responsabilités. Étant donné que ces fonctions s'entrecroisent, elles sont pratiquement indissociables dans certaines études. Ces rôles feront l'objet d'une discussion plus poussée dans une publication subséquente.

#### Interventions significatives du pharmacien expert en infectiologie

Dans plusieurs études récentes, l'intervention du pharmacien expert en infectiologie a réduit la consommation d'antibiotiques mesurée lors du suivi des doses journalières définies (*Defined Daily Doses* [DDD]) ou des jours de thérapie (*Days of Therapy* [DOT]) (114-116), ce qui a entraîné une réduction importante de l'usage des antibiotiques (114, 117). Cette réduction s'applique en particulier aux antimicrobiens à large spectre, comme les carbapénèmes, la vancomycine, les céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération et la pipéracilline-tazobactam. Une réduction importante de l'utilisation des antibiotiques anti-*Pseudomonas* et des fluoroquinolones respiratoires a aussi été notée (117, 118). Les interventions du pharmacien génèrent d'importantes économies dans les budgets des établissements et réduisent la durée de séjour moyenne (114, 115, 118-121). Par exemple, en favorisant l'utilisation adéquate de la vancomycine, le pharmacien permet de réduire de trois jours la durée de l'hospitalisation (48). Les interventions des pharmaciens permettent aussi une diminution importante des surinfections, notamment les infections à *Clostridium difficile*, les bactériémies et les sepsis de toute origine. (118, 122-124). Pour ce qui est de la résistance bactérienne, une réduction de l'utilisation du méropénem sur 12 mois entraîne une augmentation significative de la sensibilité à cet agent des bactéries à Gram négatif ( $p = 0,03$ ) (125).

Le respect des interventions des pharmaciens experts en infectiologie se situe dans une proportion variant de 68 à 96 % selon les études répertoriées (98, 99,101,103,105). Le tableau 3 présente les interventions significatives les plus fréquentes que réalise le pharmacien expert.

**Tableau 3. Interventions fréquentes du pharmacien expert en infectiologie (118) :**

Cesser un antibiotique inapproprié (inutile ou duplication)
Effectuer une désescalade des antibiotiques à large spectre vers un antibiotique à spectre plus étroit ( <i>De-escalation</i> )
Changer d'antibiotique selon les résultats de culture et les sensibilités
Changer d'antibiotique pour réduire la toxicité potentielle : effets secondaires ou interactions
Changer d'antibiotique pour réduire les coûts
Réduire la durée de traitement
Faire le passage de la voie IV à PO
Ajuster la posologie (diminuer ou augmenter)
Ajouter un antibiotique si nécessaire
Effectuer l'escalade des antibiotiques vers un spectre plus large ( <i>Escalation</i> )
Faire le passage de la voie PO à IV
Faire de l'enseignement au patient
Demander des analyses de laboratoire (p. ex. : dosage des antimicrobiens; créatinine sérique)

Les logiciels informatiques d'aide à la décision clinique soutiennent le pharmacien expert en infectiologie dans la surveillance de l'usage optimal des antimicrobiens en intégrant les données provenant de différents systèmes, ce qui permet de faire le suivi des patients en temps réel. Au Québec, le Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS) utilise un système d'aide à la décision pour cibler les prescriptions d'antimicrobiens qui ne sont pas optimales. Après 53 semaines d'utilisation, 1344 interventions ont été effectuées par les pharmaciens dont 90,9 % ont été acceptées par les différentes équipes médicales. Ceci représente 1,7 intervention acceptée par heure présence du pharmacien, ce qui génère des économies de 405 \$CA/heure de présence du pharmacien (62). Plus récemment, ce même système d'aide à la décision a permis de réduire de façon significative la durée de séjour, la consommation et les coûts d'antimicrobiens. Il a aussi permis une diminution importante de la non-conformité aux guides locaux sur l'usage approprié des antimicrobiens (126, 127).

Une étude observationnelle américaine de Nowak et coll. ayant pour objectif d'analyser les issues cliniques d'un programme d'antibiogouvernance avant et après l'arrivée du pharmacien appuyé par un logiciel informatique va dans le même sens et a permis de suivre un plus grand nombre de patients et de générer des économies de 1,7 million de dollars US (124).

### Avantages de l'expertise d'un pharmacien dans un programme d'antibiogouvernance

Yu et coll. ont effectué l'analyse rétrospective d'un programme d'antibiogouvernance dont l'objectif principal visait à évaluer l'incidence de ce programme sur les coûts, la consommation d'antimicrobiens et les avantages cliniques au cours d'une période de 12 mois avant et après son implantation. Le programme de deux hôpitaux, chapeauté par des pharmaciens experts en infectiologie, comparativement à trois autres établissements similaires sans pharmacien (un avec un service dirigé par des infectiologues et deux autres sans service de surveillance) démontre une réduction significative de la consommation des antibiotiques ciblés (anti-*Pseudomonas*, quinolones et agents actifs contre le SARM). Parmi les 2 446 interventions effectuées par le pharmacien au cours des 12 mois qu'a duré l'étude, 96,5 % (dont 72 % impliquaient principalement le retrait ou la réduction d'antimicrobiens à spectre plus étroit) ont été acceptées par l'équipe médicale. Les coûts d'acquisition des antimicrobiens ont été réduits de 17,3 % dans les deux sites qui bénéficiaient de la présence de pharmaciens comparativement à une augmentation de 9,1 % dans les trois autres sites (118).

Dans un hôpital universitaire de soins aigus, on a évalué les conséquences de l'absence de trois mois du pharmacien du programme d'antibiogouvernance sur l'utilisation de trois antimicrobiens ciblés et restreints comparativement aux mêmes trois mois de l'année précédente. Les résultats démontrent une augmentation significative des cas de *Clostridium difficile* (plus de trois fois) et une augmentation importante de la durée des thérapies par l'imipénem, le linézolide et la micafongine (122).

Standiford et coll. ont observé que le fait de retirer le pharmacien du programme d'antibiogouvernance au profit de consultations médicales en infectiologie et de la publication de lignes directrices internes a résulté en une augmentation importante des infections à ERV, conséquence d'une utilisation inappropriée de la vancomycine, ainsi qu'une surutilisation du linézolide et de la daptomycine. Une augmentation de 32,3 % du coût des antibiotiques a été enregistrée au cours des deux années suivant l'arrêt du programme (120). Magendanz et coll. ont quant à eux effectué une étude en trois volets (absence de programme d'antibiogouvernance, présence du médecin seul et présence d'une collaboration médecin-pharmacien) qui a démontré que l'ajout du pharmacien dans une équipe médecin-pharmacien résultait en une réduction de la consommation de plusieurs antibiotiques, mais principalement des fluoroquinolones, de la clindamycine et de la pipéracilline-tazobactam au profit des céphalosporines de 1<sup>re</sup> génération (115).

### Équipe d'antibiogouvernance optimale

Selon les lignes directrices de l'IDSA, l'équipe optimale devrait se composer d'un pharmacien expert en infectiologie, d'un infectiologue, d'un microbiologiste clinique, d'un membre du comité de prévention des infections, d'un spécialiste de l'informatique et d'un épidémiologiste de l'hôpital (49). Toutefois, dans la plupart des cas, un ou plusieurs professionnels ne sont pas disponibles pour participer à un tel programme. Souvent, les activités et responsabilités quotidiennes reposent sur un pharmacien seul ou sur le département de pharmacie, avec ou sans le soutien d'un médecin spécialiste en maladies infectieuses. Un hôpital américain de 325 lits a réussi à implanter un programme sans la présence d'un infectiologue. Le pharmacien révisait les dossiers et rencontrait chaque jour les médecins traitants, il était aussi disponible pour des consultations téléphoniques. Sur les 33 mois qu'a duré l'étude, le pharmacien avait fait 2 457 interventions dont 91,8 % ont été prises en compte par l'équipe traitante, ce qui a entraîné une réduction substantielle de l'usage des carbapénèmes, de la daptomycine, des échinocandines et de la lévofloxacine; une diminution de la durée d'hospitalisation pour les pneumonies d'origine communautaire ainsi que des coûts (128).

L'ASHP souligne que les pharmaciens d'établissements doivent jouer un rôle capital dans les programmes d'antibiogouvernance (16). Le CDC mentionne également le rôle important que joue le pharmacien dans le succès des programmes d'antibiogouvernance (48).

Vous retrouvez en annexe trois tableaux présentant l'impact d'un programme d'antibiogouvernance auquel participe activement un pharmacien, sur la consommation des antimicrobiens et les coûts, sur les surinfections à *Clostridium difficile* et la durée de séjour des patients.

## 6. CONCLUSION

Les pharmaciens des établissements de santé du Québec offrent des soins pharmaceutiques dans le cadre d'une pratique interdisciplinaire. Ils étendent désormais leur pratique bien au-delà de ce qu'elle était il y a quelques années.

De nombreuses données probantes décrivent l'impact positif des activités professionnelles du pharmacien en infectiologie sur la qualité et la sécurité des soins offerts aux patients. Ces données démontrent clairement que le pharmacien en infectiologie maximise les résultats cliniques en s'assurant de la présence d'une indication pour tout antimicrobien prescrit et en optimisant la sélection, le dosage, la voie d'administration et la durée du traitement antimicrobien. Le pharmacien en infectiologie limite également les conséquences indésirables et non négligeables de l'utilisation inappropriée des antimicrobiens, leurs effets secondaires, les interactions médicamenteuses néfastes, la sélection d'organismes pathogènes et l'utilisation de ressources (consommation d'antimicrobiens, durée de séjour et coûts associés). Les interventions cliniques du pharmacien d'établissement semblent en outre réduire les risques d'émergence de résistance aux antimicrobiens, particulièrement pour les patients aux soins intensifs.

L'impact positif est particulièrement probant lors du passage de l'administration des antimicrobiens de la voie IV à la voie PO, du point de vue pharmacocinétique et pharmacodynamique ainsi que pour le traitement des pneumonies et des infections urinaires. L'impact réel des interventions cliniques des pharmaciens d'établissements sur l'utilisation appropriée des antimicrobiens est indéniable, particulièrement dans certains secteurs de soins, notamment aux soins intensifs, en oncologie, en chirurgie et en clinique externe d'antibiothérapie ambulatoire. La pertinence des interventions du pharmacien expert en infectiologie est non seulement largement étudiée, mais aussi appuyée par des organismes d'accréditation et des associations professionnelles reconnues.

Rappelons également la publication, en 2011, de la circulaire 2011-021 du MSSS demandant aux établissements de santé de mettre en place un programme de surveillance de l'usage des antibiotiques. Par ailleurs, dans son Plan d'action ministériel 2015-2020 sur la prévention et le contrôle des infections nosocomiales, le MSSS détermine les moyens en vue d'atteindre les objectifs de son plan sur la prévention, notamment celui de s'assurer qu'un nombre suffisant de pharmaciens d'établissements soient disponibles pour offrir leurs services liés à l'antibiogouvernance dans le but de lutter efficacement contre les infections nosocomiales.

Les auteurs croient fermement au leadership du pharmacien expert en infectiologie pour optimiser le processus de soins et réduire les effets d'une utilisation inappropriée des antimicrobiens. Le pharmacien expert en infectiologie doit donc chercher à intégrer dans sa pratique clinique des soins pharmaceutiques qui répondront prioritairement aux besoins du patient plutôt qu'à des besoins organisationnels ou administratifs. Pour ce faire, il est impératif de développer une perspective globale et continue des besoins des patients de chaque milieu de soins. Les établissements de santé sont invités à prendre connaissance de ces données probantes et à passer à l'action. La situation dans les divers établissements de santé du Québec est sans contredit très hétérogène. Les établissements peuvent facilement adapter certaines stratégies présentées dans ce document pour les guider dans leur gestion de l'offre de soins pharmaceutiques en infectiologie. Ceci permettra certainement d'optimiser la qualité des soins offerts à la population québécoise.



## **ANNEXE 1**

# **DONNÉES PROBANTES SUR L'IMPACT D'UN PROGRAMME D'ANTIBIOGOUVERNANCE SUR LA CONSOMMATION DES ANTIMICROBIENS ET LES COÛTS LEUR ÉTANT ASSOCIÉS**

## Données probantes sur l'impact d'un programme d'antibiogouvernance sur la consommation des antimicrobiens et les coûts leur étant associés

Auteurs	Contexte	Stratégies <sup>1</sup>	Méthodologie	Résultats (consommation et coûts)
<b>Beardsley et coll., 2012</b> (129)	880 lits, hôpital universitaire	Restriction, audit et feedback prospectif	Études pré- et post- avec séries temporelles ( <i>times series</i> )	↓ du coût annuel des antimicrobiens variant de 920 000 \$US à 2 064 000 \$US
<b>Magedanz et coll., 2012</b> (115)	250 lits, institut de cardiologie	Audit et feedback prospectif	Étude comparative à 3 volets (P1 - pas de programme; P2 - médecin seul; P3 - médecin + pharmacien)	↓ de 69 % de la consommation des antibiotiques de façon globale. ↓ des fluoroquinolones, clindamycine et piperacilline-tazobactam au profit des céphalosporines de 1 <sup>re</sup> génération. Consommation globale : P1 = 48,9 DDD/100 patients-jours <i>versus</i> P3 = 36,9 DDD/100 patients-jours ( $p = 0,001$ ). Coût moyen d'antibiotiques : 30 727,56 \$US (P1), 18 034,89 \$US (P2) et 9 623,73 \$US (P3) ( $p < 0,001$ ).
<b>Michaels et coll., 2012</b> (130)	236 lits, hôpital communautaire	Restriction, audit et feedback prospectif et stratégies éducatives	Études pré- et post-	↓ à 42,6 DDD/1000 jours-patients (↓ de 5,2 %) ↓ du coût des antimicrobiens sur 2 ans de 290 000 \$US
<b>Nowak et coll., 2012</b> (124)	583 lits, hôpital de soins tertiaires	Système de soutien à la décision clinique, stratégies éducatives. Arrivée d'un pharmacien dans l'équipe	Études pré- et post-	↓ du coût des antimicrobiens de 1,7 million \$US
<b>Hagert et coll., 2012</b> (131)	77 lits, hôpital communautaire	Système de soutien à la décision clinique, audit et feedback prospectif	Études pré- et post-	↓ du nombre de patients sous antimicrobiens de 11,8 % ↓ du coût des antimicrobiens de 48 044 \$US
<b>Standiford et coll., 2012</b> (120)	Hôpital universitaire avec centre de cancérologie, greffe d'organes solides, trauma et 152 lits de soins intensifs	Audit et feedback prospectif; pharmacien à temps complet et médecin à temps partiel	Analyse descriptive des coûts avant, pendant et après un programme de 7 ans	↓ approximative de 3 millions \$US pendant les 3 premières années notamment par la réduction de la consommation d'antifongiques. À la cessation du programme, le coût des antimicrobiens a augmenté pour passer de 23 933 \$US à 31 653 \$US par 1000 jours-patients soit une augmentation de 32,3 % en 2 ans équivalant à 2 millions \$US.

**Données probantes sur l'impact d'un programme d'antibiogouvernance sur la consommation des antimicrobiens et les coûts leur étant associés (suite)**

Auteurs	Contexte	Stratégies <sup>1</sup>	Méthodologie	Résultats (consommation et coûts)
<b>Cappelletty et coll., 2013</b> (122)	246 lits, hôpital universitaire de soins aigus	Revue comparative rétrospective de dossiers pour évaluer les conséquences de l'absence temporaire du pharmacien de l'équipe	Période de 3 mois avec un pharmacien (119 patients) et période de 3 mois sans un pharmacien (111 patients)	↓ significative de l'utilisation d'antimicrobiens ciblés (imipénème, linézolide et micafongine)
<b>Lin et coll., 2013</b> (114)	416 lits, hôpital communautaire	Stratégies éducatives (interventions directes du pharmacien de l'équipe), audit et feedback prospectif	Analyse descriptive observationnelle 3 ans post-implantation du programme	↓ de 21 464 \$US à 12 146 \$US par 1000 jours-patients (↓ de 43,4 %) : Environ 2,5 millions \$US d'économie en 3 ans
<b>Rimawi et coll., 2013</b> (132)	861 lits dont 21 à l'unité de soins intensifs, hôpital universitaire	Audit et feedback prospectif	Études pré- et post-	↓ à 170 DDD/1000 jours-patients (↓ de 10,7 %) ↓ du coût des antimicrobiens de 89 244 \$US
<b>Cisneros et coll., 2014</b> (133)	1251 lits, hôpital universitaire	Lignes directrices, stratégies éducatives, audit et feedback prospectif	Études pré- et post-	↓ à 298 DDD/1000 jours-patients (↓ de 25,9 %) ↓ du coût des antimicrobiens de 1 012 560 \$US (↓ de 42 %)
<b>Borde et coll., 2014</b> (134)	1600 lits, hôpital universitaire	Lignes directrices, stratégies éducatives, audit et feedback prospectif	Études pré- et post- avec séries temporelles ( <i>times series</i> )	↓ du coût des antimicrobiens de 248 000 € (19 %) ↓ à 15,7 DDD/1000 jours-patients (↓ de 14,2 %)

## Données probantes sur l'impact d'un programme d'antibiogouvernance sur la consommation des antimicrobiens et les coûts leur étant associés (suite)

Auteurs	Contexte	Stratégies <sup>1</sup>	Méthodologie	Résultats (consommation et coûts)
<b>Bartlett et Siola, 2014</b> (135)	155 lits, hôpital communautaire	Restriction, arrêt automatique, audit et feedback prospectif	Études pré- et post-	↓ des coûts des antimicrobiens de 145 000 \$US (↓ de 25,5 %) ↓ à 289 DDD/1000 jours-patients (↓ de 17,8 %)
<b>Hou et coll., 2014</b> (136)	700 lits dont 12 de soins intensifs, hôpital universitaire	Restriction et préautorisation	Études pré- et post-	↓ de 27,44 % DOT/1000 jours-patients des antimicrobiens ciblés
<b>Palmay et coll., 2014</b> (137)	1275 lits (6 unités), hôpital universitaire	Stratégies éducatives, audit et feedback prospectif	Étude contrôlée randomisée par étapes ( <i>Stepped wedge</i> )	↓ de 21 % DOT/1000 jours-patients des antimicrobiens ciblés
<b>Yu et coll., 2014</b> (118)	5 hôpitaux	Audit et feedback prospectif, programme chapeauté par des pharmaciens	Études pré- et post-	↓ du coût des antimicrobiens de 26 % pour 2 hôpitaux l'un avec et l'autre sans programme antibiogouvernance
<b>Cook et Gooch, 2015</b> (156)	904 lits, hôpital universitaire	Restriction, arrêt automatique, audit et feedback prospectif	Étude de cohorte prospective avec intervention	↓ à 907 DDD/1000 jours-patient (↓ de 62,8 %) sur 13 ans
<b>Del Arco et coll., 2015</b> (139)	350 lits, hôpital communautaire	Audit et feedback prospectif	Études pré- et post-, par étapes ( <i>Stepped wedge</i> )	↓ du coût des antimicrobiens de 91 230 € sur 3 ans
<b>Hohn et coll., 2015</b> (138)	500 lits, dont 12 de soins intensifs, hôpital universitaire	Stratégies éducatives, lignes directrices, audit et feedback prospectif	Étude de cohorte rétrospective	↓ de 21,2 % DDD/1000 jours-patients
<b>Liew et coll., 2015</b> (140)	1579 lits, hôpital universitaire	Audit et feedback prospectif	Étude de cohorte rétrospective	Groupe ayant accepté les interventions : ↓ 2,64 DOT par patient Groupe ayant accepté les interventions avec preuve microbiologique : ↓ 3,3 DOT par patient
<b>Nilholm et coll., 2015</b> (141)	1100 lits, hôpital universitaire	Lignes directrices, audit et feedback prospectif	Études pré- et post-	↓ de 27 % de la consommation des antimicrobiens

**Données probantes sur l'impact d'un programme d'antibiogouvernance sur la consommation des antimicrobiens et les coûts leur étant associés (suite)**

<b>Auteurs</b>	<b>Contexte</b>	<b>Stratégies<sup>1</sup></b>	<b>Méthodologie</b>	<b>Résultats (consommation et coûts)</b>
<b>Waters CD et coll., 2015</b> (128)	325 lits, hôpital communautaire	Audit et feedback prospectif Programme sous supervision d'un pharmacien seul sans infectiologue	Études pré- et post-	2,457 interventions suivies dans 91,8 % des cas ↓ réduction substantielle de la consommation des carbapénèmes, de la daptomycine, des échinocandines et de la lévofloxacine ↓ réduction substantielle du coût des antimicrobiens
<b>Brink et coll., 2016</b> (142)	47 hôpitaux	Lignes directrices, restriction, audit et feedback prospectif	Études pré- et post-	↓ de 18,1 % de la consommation des antimicrobiens
<b>Chen et coll., 2016</b> (143)	2700 lits dont 200 lits de soins intensifs, hôpital universitaire	Préautorisation, restriction, audit et feedback prospectif	Modèle avec séries temporelles interrompues ( <i>Interrupted time series</i> )	↓ de 15,6 % de la consommation des antimicrobiens
<b>Timbrook et coll., 2016</b> (144)	709 lits, hôpital universitaire	Lignes directrices, restriction, audit et feedback prospectif	Études pré- et post-	↓ de 16,4 % de la consommation des antimicrobiens ↓ du coût des antimicrobiens de 47 %
<b>Nault et coll., 2017</b> (90, 126)	677 lits, hôpital universitaire	Audit et feedback prospectif	Modèle avec séries temporelles interrompues ( <i>Interrupted time series</i> )	↓ variant de 11,0 % à 27,4 % DOT/1000 jours-patients ↓ variant de 12,2 % à 21,8 % DDD/1000 jours-patients

DOT : Days of Therapy ou durée de thérapie; DDD : Defined Daily Doses ou dose journalière définie  
<sup>1</sup>Se référer à l'Annexe 4 : Stratégies utilisées dans le cadre d'un programme d'antibiogouvernance.

## ANNEXE 2

# DONNÉES PROBANTES SUR L'IMPACT D'UN PROGRAMME D'ANTIBIOGOUVERNANCE SUR LES SURINFECTIONS À *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

Données probantes sur l'impact d'un programme d'antibiogouvernance sur les surinfections à *Clostridium difficile*

Auteurs	Contexte	Stratégies <sup>2</sup>	Méthodologie	Résultats (surinfections à <i>Clostridium difficile</i> )
<b>Aldeyab et coll., 2012</b> (145)	233 lits, hôpital communautaire	Lignes directrices	Analyse chronologique ( <i>Time series analysis</i> )	↓ significative du risque
<b>Nowak et coll., 2012</b> (124)	583 lits, hôpital de soins tertiaires	Système de soutien à la décision clinique et stratégies éducatives, arrivée d'un pharmacien dans l'équipe	Études pré- et post-	↓ significative du risque
<b>Cappelletty et coll., 2013</b> (122)	246 lits, hôpital universitaire de soins aigus	Revue comparative rétrospective de dossiers pour évaluer les conséquences de l'absence temporaire du pharmacien de l'équipe	Période de 3 mois avec un pharmacien (119 patients) et période de 3 mois sans pharmacien (111 patients)	↑ de plus de 3 fois en l'absence de pharmacien
<b>Malani et coll., 2013</b> (146)	535 lits, hôpital communautaire	Audit et feedback prospectif, arrêt automatique, passage IV à PO	Cohorte rétrospective	Probabilité ↓ de 50 %
<b>Dancer et coll., 2013</b> (147)	450 lits, hôpital communautaire	Stratégies éducatives et restriction	Cohorte prospective	↓ du risque de 77 %
<b>Sarma et coll., 2015</b> (148)	800 lits, hôpital universitaire	Restriction des fluoroquinolones	Études pré- et post- avec analyse temporelle	↓ significative du risque
<b>Didiodata et coll., 2016</b> (149)	339 lits, hôpital communautaire	Audit et feedback prospectif	Études pré- et post-, par étapes ( <i>Stepped wedge</i> )	↓ du risque de 2,38 fois

<sup>2</sup> Se référer à l'Annexe 4 : Stratégies utilisées dans le cadre d'un programme d'antibiogouvernance.

## ANNEXE 3

# DONNÉES PROBANTES SUR L'IMPACT D'UN PROGRAMME D'ANTIBIOTIQUERIE SUR LA DURÉE DE SÉJOUR DES PATIENTS



## Données probantes sur l'impact d'un programme d'antibiogouvernance sur la durée de séjour des patients

Auteurs	Contexte	Stratégies <sup>3</sup>	Méthodologie	Résultats (durée de séjour)
<b>DiazGranados, 2012</b> (92)	1000 lits, unités de soins intensifs uniquement	Audit et feedback prospectif	Étude prospective quasi-experimentale	↓ significative dans le groupe avec intervention
<b>Niwa et coll., 2012</b> (150)	606 lits, hôpital universitaire	Audit et feedback prospectif	Études pré- et post-	↓ de 1 jour par patient
<b>Yen et coll., 2012</b> (51)	732 lits, hôpital universitaire	Audit et feedback prospectif	Études pré- et post-	Intervention du pharmacien pour le passage à la voie orale : ↓ de 1,1,1 jours
<b>Rimawi et coll., 2013</b> (132)	861 lits dont 21 à l'unité de soins intensifs, hôpital universitaire	Audit et feedback prospectif	Études pré- et post-	↓ de 4,75 jours par patient
<b>Pasquale et coll., 2014</b> (151)	577 lits, hôpital universitaire	Passage de la voie IV à PO et ajustement de la dose	Études pré- et post-	↓ de 1,8 jour par patient
<b>Morrill et coll., 2016</b> (152)	119 lits, hôpital universitaire	Audit et feedback prospectif	Études pré- et post-	↓ de 1 jour par patient
<b>Nault et coll., 2017</b> (90, 126)	677 lits, hôpital universitaire	Audit et feedback prospectif	Modèle avec séries temporelles interrompues ( <i>Interrupted time series</i> )	↓ de 2,3 à 3,8 jours (durée moyenne)

<sup>3</sup> Se référer à l'Annexe 4 : Stratégies utilisées dans le cadre d'un programme d'antibiogouvernance.

## **ANNEXE 4**

# **STRATÉGIES UTILISÉES DANS LE CADRE D'UN PROGRAMME D'ANTIBIOGOUVERNANCE**

## STRATÉGIES UTILISÉES DANS LE CADRE D'UN PROGRAMME D'ANTIBIOGOUVERNANCE

- **Audit et feedback prospectif (surveillance prospective avec rétroaction) :** Il s'agit d'un dépistage prospectif des ordonnances non conformes aux paramètres prédéterminés. Le pharmacien informe le prescripteur qu'un écart existe entre l'utilisation du médicament et la norme alors que le patient suit le traitement dans l'établissement. Dans un programme d'antibiogouvernance, c'est la stratégie principale à privilégier.
- **Lignes directrices :** Il s'agit de lignes directrices locales propres à l'établissement, par exemple des algorithmes de traitement, des guides d'ajustement posologique et des durées de traitement pour chacun des antimicrobiens en fonction des infections et des indications.
- **Restriction (formulaire thérapeutique restrictif) :** Cette stratégie fait en sorte que l'usage d'un antimicrobien dans un établissement requiert la validation et l'autorisation préalables d'un médecin spécialiste en maladies infectieuses par divers moyens. La restriction peut aussi s'étendre à d'autres médecins, à des indications spécifiques ou à une unité de soins. Outre la surveillance prospective avec rétroaction, elle représente une des stratégies principales à privilégier dans un programme d'antibiogouvernance.
- **Stratégies éducatives :** Ces stratégies préconisent l'interaction avec les prescripteurs pour leur donner de l'information relative à l'usage optimal des antimicrobiens notamment des données de résistance locale, des données probantes ou des protocoles en vigueur dans l'établissement.
- **Système de soutien à la décision clinique :** Il s'agit d'être soutenu par un système informatisé interfacé à des logiciels d'aide à la décision qui propose par défaut des doses, des voies et des fréquences d'administration. Les systèmes plus complets signalent les allergies ou les intolérances aux médicaments, les interactions de toutes sortes, ils donnent les valeurs de laboratoire personnalisées et pertinentes (créatinine, électrolytes, dosages sériques, cultures, etc.) ou en proposent comme suivi, ou encore ils sont directement reliés au formulaire de l'établissement.

# RÉFÉRENCES

1. Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. *Pharmaceutical Care Practice: The Clinician's Guide*. 2e éd. McGraw-Hill;2004. 577 p.
2. Bond CA, Raehl CL. Clinical pharmacy services, pharmacy staffing, and hospital mortality rates. *Pharmacotherapy*. 2007;12:481-93.
3. Bussi eres JF, Marando N. *De l'apothicaire au spécialiste. Histoire de la pharmacie hospitali re au Québec*. Montréal: A.P.E.S.;2011. 549 p.
4. Marr JJ, Moffet HL, Kunin CM. Guidelines for improving the use of antimicrobial agents in hospitals: a statement by the Infectious Diseases Society of America. *J Infect Dis*. 1988;157:869-76.
5. Gould IM. Stewardship of antibiotic use and resistance surveillance: the international scene. *J Hosp Infect*. 1999;43(Suppl):S253-60.
6. Anonymous. Hospital antibiotic control measures in the UK. Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother*. 1994;34:21-42.
7. McGowan JE Jr. Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use. *Rev Infect Dis*. 1983;5:1033-48.
8. 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.
9. Miwa LJ, Kennedy DL, Frieman JP. US Hospital anti-infective use from 1985 to 1990. *Pharm Ther*. 1992;983-93.
10. Kritchevsky SB, Simmons BP. Toward better antibiotic use in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1994;15:688-90.
11. Health services directorate. Guidelines for antimicrobial utilization in health care facilities. *Can J Infect Dis* 1990;1:64-70.
12. Shlaes DM, Gerding DN, John JF Jr, Craig WA, Bornstein DL, Duncan RA, et coll. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: Guidelines for the Prevention of Antimicrobial Resistance in Hospitals. *Clin Infect Dis*. 1997;25:584-99.
13. Conseil du médicament. *Cadre de référence relatif à l'usage optimal des anti-infectieux et au suivi de l'utilisation de ces médicaments en milieu hospitalier*. Québec: Gouvernement du Québec;2007. 80 p.
14. Nault V, Beaudoin M, Thirion D, Gosselin M, Cossette B, Valiquette L. . Antimicrobial Stewardship in Acute Care Centres: a Survey of 68 Hospitals in Quebec. *Can J Infect Dis Med Microbiology*. 2008;19:237-42.
15. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et coll. Infectious Diseases Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis*. 2007;44:159-77.
16. ASHP. ASHP Statement on the Pharmacist's Role in Antimicrobial Stewardship and Infection Prevention and Control. *Am J Health-Syst Pharm*. 2010;67:575-7.
17. Ministère de la Santé et des Services Sociaux. *Mise en œuvre d'un programme de surveillance de l'usage des antibiotiques en établissement de santé*. Dans : MSSS. Circulaire 2011-021;2011. 4 p.
18. Ministère de la Santé et des Services Sociaux. *Données internes. Démarche de suivi de la circulaire 2011-021 concernant le programme d'usage optimal des antibiotiques en établissement de santé*. 2014.
19. Agrément Canada. *Pratiques organisationnelles requises 2015*. Ottawa 2015. p. 46.
20. Center for Disease Control and Prevention. *Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs*. Dans : US Department of Health and Human Services. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2014. 24 p.
21. WHO. *Global Action Plan on Antimicrobial Resistance : World Health Organization; 2015*. [en ligne] <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/en/> (site visité le 26 octobre 2017).

22. Gouvernement du Canada. Plan d'action fédéral sur la résistance et le recours aux antimicrobiens au Canada : Prolongement du cadre d'action fédéral. Agence de Santé publique;2015. [en ligne] <https://www.canada.ca/content/dam/canada/health-canada/migration/healthy-canadians/alt/pdf/publications/drugs-products-medicaments-produits/antibiotic-resistance-antibiotique/action-plan-daction-fra.pdf> (site visité le 26 octobre 2017).
23. Réseau pancanadien de santé publique. Gestion des antimicrobiens. Groupe de travail sur la gestion de l'utilisation d'antimicrobiens du Comité directeur sur les maladies transmissibles et infectieuses. Rapport final au Conseil du Réseau de santé publique;2016. [en ligne] <http://www.phn-rsp.ca/pubs/anstew-gestan/pdf/pub-fra.pdf> (site visité le 26 octobre 2017).
24. Ministère de la Santé et des Services Sociaux. Pour une prestation sécuritaire des soins de santé au Québec - Plan d'action ministériel 2015-2020 sur la prévention et le contrôle des infections nosocomiales. Gouvernement du Québec;2015. 66 p.
25. Ministère de la Santé et des Services Sociaux. Plan stratégique du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec 2015-2020. Mise à jour 2016; 2016. [en ligne] <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2016/16-717-01W.pdf> (site visité le 26 octobre 2017).
26. Wang E, Einarson T, Kellner J, Conly J. Antibiotic prescribing patterns for respiratory tract infections in preschool children in Saskatchewan: Evidence for overprescribing for viral syndromes. *Clinical Infectious Disease* 1999;29:155-60.
27. Silver SA, Baillie L, Simor AE. Positive urine cultures: A major cause of inappropriate antimicrobial use in hospitals? *Canadian Journal of Infectious Disease and Medical Microbiology*. 2009;20:107-11.
28. Leis JA, Rebeck G, Daneman N, Wayne GL, Poutanen SM. *Clinical Infectious Disease* 2014;58:980-3.
29. Kunin CM. The responsibility of the infectious disease community for the optimal use of antimicrobial agents. *J Infect Dis*. 1985;151:388-98.
30. Gerding DN. Clindamycin, cephalosporins, fluoroquinolones, and *Clostridium difficile*-associated diarrhea: this is an antimicrobial resistance problem. *Clin Infect Dis*. 2004;38:646-8.
31. Hurley BW, Nguyen CC. The spectrum of pseudomembranous enterocolitis and antibiotic-associated diarrhea. *Arch Intern Med* 2002;162:2177-84.
32. See I, Mu Y, Cohen J, Beldavs ZG, Winston LG, Dumyati G, et coll. NAP1 strain type predicts outcomes from *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*. 2014;58:1394-400.
33. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, et coll. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest*. 2009;136:1237-48.
34. Carle S. La résistance aux antibiotiques : un enjeu de santé publique important ! *Pharmactuel* 2009;42(Supplément 2):6-21.
35. Gravel D, Miller M, Simor A, Taylor G, Gardam M, McGeer A, et coll. Health Care-Associated *Clostridium difficile* Infection in Adults Admitted to Acute Care Hospitals in Canada: A Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program Study. *Clin Infect Dis*. 2009;48:568-76.
36. Alvarez C, Ramos JM, San Juan R, Lumbreras C, Aguado JM. Risk of superinfection related to antibiotic use. Are all antibiotics the same? *Rev Esp Quimioter*. 2005;18:39-44.
37. Raisch DW, Bootman JL, Mcghan WF. Association of length of stay and total hospital charges with antimicrobial regimen changes. *Am J Health Syst Pharm*. 1988;45:819-23.
38. McDonagh M, Peterson K, Winthrop K, Cantor A, Holzhammer B, Buckley DI. Improving antibiotic prescribing for uncomplicated acute respiratory tract infections. Comparative Effectiveness Reviews Agency for Healthcare Research and Quality (USA); 2016.
39. CNS Adverse Effects of Antibiotics. [en ligne] <https://ca-pharmacist.therapeuticresearch.com/Content/Segments/PRL/2016/Jun/CNS-Adverse-Effects-of-Antibiotics-9812> (site visité le 26 octobre 2017).
40. Résistance aux antimicrobiens. [en ligne] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/fr/> (site visité le 26 octobre 2017).
41. Agence de santé publique du Canada. Système canadien de surveillance de la résistance aux antimicrobiens - Rapport de 2015;2015. 20 p.

42. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AK, Wertheim HF, Sumpradit N, et al. Antibiotic resistance-the need for global solutions. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:1057-98.
43. McGann P, Snesrud E, Maybank R, Corey B, Ong AC, Clifford R, et coll. *Escherichia coli* harboring *mcr-1* and *blaCTX-M* on a novel IncF plasmid: first report of *mcr-1* in the USA. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60:4420-1.
44. Agence de Santé Publique du Canada. Résistance et recours aux antimicrobiens au Canada : cadre d'action fédéral;2014. 19 p.
45. United Kingdom Review on Antimicrobial Resistance. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. Londres, Royaume-Uni. [en ligne] [https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations\\_1.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf) (site visité le 15 juin 2018).
46. Conly J. Antimicrobial resistance in Canada. *CMAJ*. 2002;167:885-91.
47. Chotiprasitsakul D, Han JH, Cosgrove SE, Harris AD, Lautenbach E, Conley AT et coll. Antibacterial Resistance Leadership Group. Comparing the Outcomes of Adults With Enterobacteriaceae Bacteremia Receiving Short-Course Versus Prolonged-Course Antibiotic Therapy in a Multicenter, Propensity Score-Matched Cohort. *Clinical Infectious Disease*. 2017;66:172-77.
48. Traynor K. CDC says pharmacist-leaders crucial for antimicrobial stewardship. *News Am J Health-Syst Pharm*. 2014;71:689-90.
49. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ et coll. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis* 2016;62:e51-77.
50. Santé publique de l'Ontario. Antimicrobial Stewardship Strategy: Intravenous to oral conversion;2014. [en ligne] [http://www.publichealthontario.ca/en/BrowseByTopic/InfectiousDiseases/AntimicrobialStewardshipProgram/Documents/ASP\\_Strategy\\_Intravenous\\_Oral\\_Conversion.pdf](http://www.publichealthontario.ca/en/BrowseByTopic/InfectiousDiseases/AntimicrobialStewardshipProgram/Documents/ASP_Strategy_Intravenous_Oral_Conversion.pdf) (site visité le 26 octobre 2017).
51. Yen YH, Chen HY, Wuan-Jin L, Lin YM, Shen WC, Cheng KJ. Clinical and economic impact of a pharmacist-managed i.v.-to-p.o. conversion service for levofloxacin in Taiwan. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2012;50:136-41.
52. Goff DA, Bauer K, Reed EE, Stevenson KB, Taylor JJ, West JE. Is the "low-hanging fruit" worth picking for antimicrobial stewardship programs? *Clin Infect Dis*. 2012;55:587-92.
53. Lau BD, Pinto B, Thiemann DR, Lehmann CU. Budget impact analysis of conversion from intravenous to oral medication when clinically eligible for oral intake. *Clinical Therapy*. 2011;33:1792-6.
54. Itani KM, Biswas P, Reisman A, Bhattacharyya H, Baruch AM. Clinical efficacy of oral linezolid compared with intravenous vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-complicated skin and soft tissue infections: a retrospective, propensity score-matched, case-control analysis. *Clinical Therapy*. 2012;34:1667-73.
55. Mertz D, Koller M, Haller P, Lampert ML, Plagge H, Hug B. Outcomes of early switching from intravenous to oral antibiotics on medical wards. *J Antimicrob Chemother*. 2009;64:188-99.
56. Béique L, Zvonar R. Addressing concerns about changing the route of antimicrobial administration from intravenous to oral in adult inpatients. *Can J Hosp Pharm*. 2015;68:318-26.
57. van Niekerk AC, Venter DJL, Boschmans SA. Implementation of intravenous to oral antibiotic switch therapy guidelines in the general medical wards of a tertiary-level hospital in South Africa. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:756-62.
58. Dunn K, O'Reilly A, Silke B, Rogers T, Bergin C. Implementing a pharmacist-led sequential antimicrobial therapy strategy: a controlled before-and-after study. *Int J Clin Pharm*. 2011;33:208-14.
59. Buyle FM, Metz-Gercek S, Mechtler R, Kern WV, Robays H, Vogelaers D, et al. Prospective multicentre feasibility study of a quality of care indicator for intravenous to oral switch therapy with highly bioavailable antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2043-6.
60. Hunter KA, Dormaier GK. Pharmacist-managed intravenous to oral step-down program. *Clin Ther*. 1995;17:534-40.
61. Przybylski KG, Rybak MJ, Martin PR, Weingarten CM, Zaran FK, Stevenson JG, et coll. A pharmacist-initiated program of intravenous to oral antibiotic conversion. *Pharmacotherapy*. 1997;17:271-6.

62. Perron J, Gilbert M, Nault V, Beaudoin M, Valiquette L. Optimiser la prescription d'antimicrobiens: une solution informatisée. *Pharmactuel* 2013;46:40-5.
63. McLaughlin CM, Bodasing N, Boyter AC, Fenelon C, Fox JG, Seaton RA. Pharmacy-implemented guidelines on switching from intravenous to oral antibiotics: an intervention study. *QJM*. 2005;98:745-52.
64. Bond CA, Raehl C. Clinical and economic outcomes of pharmacist-managed aminoglycoside or vancomycin therapy. *Am J Health Syst Pharm*. 2005;62:1596-605.
65. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R Jr, Craig W, Billeter M et coll. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66:82-98.
66. van Lent-Evers NA, Mathôt R, Geus WP, Van Hout BA, Vinks AA. Impact of goal-oriented and model-based clinical pharmacokinetic dosing of aminoglycosides on clinical outcome: a cost-effectiveness analysis. *Ther Drug Monit* 1999;21:63-73.
67. Smith AP, Millares-Sipin C, James M et Cohen H. Impact of a Pharmacist-Initiated Vancomycin Monitoring Program. *Consult Pharm*. 2016;31:505-10.
68. Tachi T, Teramachi H, Asano S, Tanaka K, Fukuta M, Osawa T et coll. Impact of levofloxacin dose adjustments by dispensing pharmacists on adverse reactions and costs in the treatment of elderly patients. *Pharmazie*. 2013;68:977-82.
69. Jiang SP, Zhu ZY, Ma KF, Zheng X, Lu XY. Impact of pharmacist antimicrobial dosing adjustments in septic patients on continuous renal replacement therapy in an intensive care unit. *Scand J Infect Dis*. 2013;45:891-9.
70. Georges B, Conil JM, Cougot P, Decun JF, Archambaud M, Seguin T et coll. Cefepime in critically ill patients: continuous infusion vs. an intermittent dosing regimen. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2005;43:360-9.
71. Bauer KA, West J, O'Brien JM, Goff DA. Extended-infusion cefepime reduces mortality in patients with *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:2907-12.
72. Wang E. Experience with extended-infusion meropenem in the management of ventilator-associated pneumonia due to multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;33:290-1.
73. Dow RJ, Rose W, Fox BC, Fish JT. Retrospective study of prolonged versus intermittent infusion piperacillin-tazobactam and meropenem in intensive care unit patients at an academic medical center. *Infect Dis Clin Pract*. 2011;19:413-17.
74. Lorente L, Lorenzo L, Martín MM, Jiménez A, Mora ML. Meropenem by continuous versus intermittent infusion in ventilator-associated pneumonia due to gram-negative bacilli. *Ann Pharmacother*. 2006;42:219-23.
75. Lodise TP Jr LB, Drusano GL. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis* 2007;44:357-63.
76. Lorente L, Jiménez A, Martín MM, Iribarren JL, Jiménez JJ, Mora ML. Meropenem by continuous infusion versus intermittent infusion in ventilator-associated pneumonia due to gram-negative bacilli. *Int J Antimicrob Agents* 2009;35:464-8.
77. Patel SJ, Oshodi A, Prasad P, Delamora P, Larson E, Zaoutis T, et al. Antibiotic use in neonatal intensive care units and adherence with Centers for Disease Control and Prevention 12 Step Campaign to Prevent Antimicrobial Resistance. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:1047-51.
78. Yost RJ, Capellety DM et al. The Retrospective Cohort of Extended-Infusion Piperacillin-Tazobactam (RECEIPT) study: a multicenter study. *Pharmacotherapy*. 2011;31:767-75.
79. Mah GT, Mabasa VH, Chow I, Ensom MH. Evaluating outcomes associated with alternative dosing strategies for piperacillin/tazobactam: a qualitative systematic review. *Ann Pharmacother*. 2012;46:265-75.
80. Theuretzbacher U. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Issues for Antimicrobial Therapy in Patients with Cancer. *Clin Infect Dis*. 2012;54:1785-92.
81. Madaras-Kelly K. Optimizing antibiotic use in hospitals: the role of population-based antibiotic surveillance in limiting antibiotic resistance. Insights from the society of infectious diseases pharmacists. *Pharmacotherapy*. 2003;23:1627-33.

82. Percival KM, Valenti KM SS, Brandi BD. Impact of an Antimicrobial Stewardship Intervention on Urinary Tract Infection Treatment in the Emergency Department. : SIUE Faculty Research, Scholarship, and Creative Activity;2015. [en ligne] [http://spark.siu.edu/siue\\_fac/31](http://spark.siu.edu/siue_fac/31) (site visité le 26 octobre 2017).
83. Frenette C, Sperlea D, Tesolin J, Patterson C, Thirion DJ. Influence of a 5-year serial infection control and antibiotic stewardship intervention on cardiac surgical site infections. *Am J Infect Control*. 2016;44:977-82.
84. De Frates SR, Weant KA, Seamon PJ, Shirakbari A, Baker SN. Emergency Pharmacist Impact on Health Care-Associated Pneumonia Empiric Therapy. *Journal of Pharmacy Practice*. 2013;26:125-30.
85. Lancaster JW, Lawrence KR, Fong JJ, Doron SI, Garpestad E, Nasraway SA, et coll. Impact of an Institution-Specific Hospital-Acquired Pneumonia Protocol on the Appropriateness of Antibiotic Therapy and Patient Outcomes. *Pharmacotherapy*. 2008;28:852-62.
86. Murray C, Shaw A, Lloyd M, Smith RP, Fardon TC, Schembri S et coll. A multidisciplinary intervention to reduce antibiotic duration in lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:515-8.
87. Ingram PR, Seet JM, Budgeon CA, Murray R. Point-prevalence study of inappropriate antibiotic use at a tertiary Australian hospital. *Intern Med J*. 2012;42:719-21.
88. von Gunten, V RJ, Beney J. Clinical and economic outcomes of pharmaceutical services related to antibiotic use: a literature review. *Pharm World Sci*. 2007;29:146-63.
89. Davey P BE, Fenelon L, Finch R, Gould I, Hartman G, Holmes A, Ramsay, C TE, Wilcox M, Wiff en P. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005:CD003543.
90. Rudis MI, Brandl KM. Position paper on critical care pharmacy services. Society of Critical Care Medicine and American College of Clinical Pharmacy Task Force on Critical Care Pharmacy Services. *Crit Care Med*. 2000;28:3746-50.
91. Fedorenko M, Lam SW, Harinstein LM, Neuner EA, Demirjian S, Bauer SR. Compliance With Institutional Antimicrobial Dosing Guidelines in Patients Receiving Continuous Venovenous Hemodialysis. *J Pharm Pract*. 2015;28:380-6.
92. DiazGranados CA. Prospective audit for antimicrobial stewardship in intensive care: impact on resistance and clinical outcomes. *Am J Infect Control*. 2012;40:526-9.
93. Sistanizad M, Kouchek M, Miri M, Goharani R, Solouki M, Ayazkhoo L et coll. Carbapenem Restriction and its Effect on Bacterial Resistance in an Intensive Care unit of a Teaching Hospital. *Iran J Pharm Res*. 2013;12:503-9.
94. Ijo I, Feyerharm J. Pharmacy intervention on antimicrobial management of critically ill patients. *Pharm Pract (Granada)*. 2011;8:Epub Jun 17.
95. Aljbouri TM, Alkhalwaldeh M, Abu-Rumman AE, Hasan TA, Khattar HM, Abu-Oliem AS. Impact of clinical pharmacist on cost of drug therapy in the ICU. *Saudi Pharm J*. 2013;21:371-74.
96. Randolph TC, Parker A, Meyer L, Zeina R. Effect of a pharmacist-managed culture review process on antimicrobial therapy in an emergency department. *Am J Health-Syst Pharm*. 2011;68:916-19.
97. Baker SN, Acquisto NM, Ashley ED, Fairbanks RJ, Beamish SE, Haas CE. Pharmacist-Managed Antimicrobial Stewardship Program for Patients Discharged from the Emergency Department. *J Pharm Pract*. 2012;25:190-4.
98. Miller K, McGraw MA, Tomsey A, Hegde GG, Shang J, O'Neill JM, et coll. Pharmacist addition to the post-ED visit review of discharge antimicrobial regimens. *Am J Emerg Med*. 2014;32:1270-74.
99. Delpuech A, Leveque D, Gourieux B, Herbrecht R. Impact of clinical pharmacy services in a hematology/oncology inpatient setting. *Cancer Res*. 2015;35:457-60.
100. Gyssens IC, Kern WV, Livermore DM. The role of antibiotic stewardship in limiting antibacterial resistance among hematology patients. *Haematologica*. 2013;98:1821-5.
101. Willems L, Simoens S, Laekeman G. Follow-up of antibiotic prophylaxis: impact on compliance with guidelines and financial outcomes. *J Hosp Infect*. 2005;60:333-9.



102. Abdel-Aziz A E-Menya A, Al-Thani H, Zarour A, Parchani A, Asim M, El-Enany et coll. Adherence of surgeons to antimicrobial prophylaxis guidelines in a tertiary general hospital in a rapidly developing country. *Adv Pharmacol Sci.* 2013;2013:6.
103. Aparecida M, Patelli M, Da Rocha IH, Bergsten-Mendez G. The implementation of a surgical antibiotic prophylaxis program: The pivotal contribution of the hospital pharmacy. *Am J Infect Control.* 2002;30:49-56.
104. Hohmann C, Eickhoff C, Radziwill R, Schulz M. Adherence to guidelines for antibiotic prophylaxis in surgery. *Infection.* 2012;40:131-7.
105. Alerany C, Campany D, Monterde J, Semeraro C. Impact of local guidelines and an integrated dispensing system on antibiotic prophylaxis quality in a surgical centre. *J Hosp Infect.* 2005;60:111-7.
106. Frenette C, Sperlea D, Leharova Y, Thirion D. Impact of an infection control and antimicrobial stewardship program on solid organ transplantation and hepatobiliary surgical site infections. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016;37:1468-74.
107. Prado MA, Lima M, Gomes Ida R, Bergsten-Mendes G. The implementation of a surgical antibiotic prophylaxis program: the pivotal contribution of the hospital pharmacy. *Am J Infect Control* 2002;30:49-56.
108. Zhang HX, Li X, Huo HQ, Liang P, Zhang JP, Ge WH. Pharmacist Interventions for Prophylactic Antibiotic Use in Urological Inpatients Undergoing Clean or Clean- Contaminated Operations in a Chinese Hospital. *PLoS ONE.* 2014;9:e88971.
109. Nathwani D, Barlow G, Ajdukiewicz K, Gray K, Morrison J, Clift B, France AJ, Davey P. Cost-minimization analysis and audit of antibiotic management of bone and joint infections with ambulatory teicoplanin, in-patient care or outpatient oral linezolid therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51:391-6.
110. Bernard L, El-Hajj, Pron B, Lotthé A, Gleizes V, Signoret F, Denormandie P, . Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) for the treatment of osteomyelitis: evaluation of efficacy, tolerance and cost. *J Clin Pharm Ther* 2001;26:445-51.
111. Paladino JA, Poretz D. Outpatient parenteral antimicrobial therapy today. *Clin Infect Dis.* 2010;51(Supplement 2):S198-208.
112. Tice AD, Rehms, Dalovisio JR, Bradley JS, Martinelli LP, Graham R Practice Guidelines for Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy *Clin Infect Dis.* 2004;38:1651-72.
113. Chapman AL, Seaton R, Cooper MA, Hedderwick S, Goodall V, Reed C et coll. Project Good Practice Recommendations Working Group. Good practice recommendations for outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in adults in the UK: a consensus statement. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67:1053-62.
114. Lin YS, Lin IF, Yen YF, Lin PC, Shiu YC, Hu HY, et coll. Impact of an antimicrobial stewardship program with multidisciplinary cooperation in a community public teaching hospital in Taiwan. *Am J Infect Control.* 2013;41:1069-72.
115. Magedanz L, Silliprandi EM, dos Santos RP. Impact of the pharmacist on a multidisciplinary team in an antimicrobial stewardship program: a quasi-experimental study. *Int J Clin Pharm.* 2012;34:290-4.
116. Wickens HJ, Farrell S, Ashiru-Oredope DAI, Jacklin A, et coll. The increasing role of pharmacists in antimicrobial stewardship in English hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:2675-81.
117. DiazGranados CA, Abd TT. Participation of clinical pharmacists without specialized infectious diseases training in antimicrobial stewardship. *Am J Health-Syst Pharm.* 2011;68:1691-2.
118. Yu K, Rho J, Morcos M, Nomura J, Kaplan D, Sakamoto K, et al. Evaluation of dedicated infectious diseases pharmacists on antimicrobial stewardship teams. *Am J Health-Syst Pharm.* 2014;71:1019-28.
119. Dresser L, Nelson S. Practice Spotlight: Pharmacists in an Antimicrobial Stewardship Program. *CJHP.* 2010;63:328-9.
120. Standiford HC, Chan S, Tripoli M, Weekes E, Forrest GN. Antimicrobial stewardship at a large tertiary care academic medical center: cost analysis before, during, and after a 7-year program. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33:338-45.
121. Leung V, Gill S, Sauve J, Walker K, Stumpo C, Powis J. Growing a «positive culture» of antimicrobial stewardship in a community hospital. *Can J Hosp Pharm.* 2011;64:314-20.
122. Cappelletty D, Jacobs D. Evaluating the impact of a pharmacist's absence from an antimicrobial stewardship team. *Am J Health-Syst Pharm.* 2013;70:1065-9.

123. Valiquette L, Cossette B, Garant MP, Diab H, Pepin J. Impact of a reduction in the use of high-risk antibiotics on the course of an epidemic of *Clostridium difficile*-associated disease caused by the hypervirulent NAP1/027 strain. *Clin Infect Dis*. 2007;45(Suppl 2):S112-21.
124. Nowak MA, Nelson RE, Breidenbach JL, Thompson PA, Carson PJ. Clinical and economic outcomes of a prospective antimicrobial stewardship program. *Am J Health-Syst Pharm*. 2012;69:1500-8.
125. Elligsen M, Walker SA, Pinto R, Simor A, Mubareka S, Rachlis A, et coll. Audit and Feedback to Reduce Broad-Spectrum Antibiotic Use among Intensive Care Unit Patients: A Controlled Interrupted Time Series Analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33:354-61.
126. Nault V PJ, Beaudoin M, Perron J, Moutquin JM, Valiquette L. Sustained impact of a computer-assisted antimicrobial stewardship intervention on antimicrobial use and length of stay. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72:933-40.
127. Curtis CE, Al-Bahar F, Marriott JF. The effectiveness of computerised decision support on antibiotic use in hospitals: A systematic review. *PLoS One*. 2017;12:e0183062.
128. Waters CD. Pharmacist-driven antimicrobial stewardship program in an institution without infectious diseases physician support. *Am J Health Syst Pharm World Sci*. 2015;72:466-8.
129. Beardsley JR, Williamson JC, Johnson JW, Luther VP, Wrennet RH, Ohl CC. Show me the money: long-term financial impact of an antimicrobial stewardship program. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012;33:398-400.
130. Michaels K, Mahdavi M, Kruget A, Kuper K. Implementation of an Antimicrobial Stewardship Program in a Community Hospital: Results of a Three-Year Analysis. *Hosp Pharm*. 2012;47:608-16.
131. Hagert B, Williams C, Wieser C, Rohrich M, Shien Lo T, Newman W et coll. Implementation and Outcome Assessment of an Inpatient Antimicrobial Stewardship Program. *Hosp Pharm*. 2012;47:939-45.
132. Rimawi RH, Mazer MA, Siraj DS, Goochet M, Cook PP. Impact of regular collaboration between infectious diseases and critical care practitioners on antimicrobial utilization and patient outcome. *Crit Care Med* 2013;41:2099-107.
133. Cisneros JM, Neth O, Gil-Navarro MV, Lepe JA, Jimenez-Parrilla F, Cordero E et coll. Team Global impact of an educational antimicrobial stewardship programme on prescribing practice in a tertiary hospital centre. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:82-8.
134. Borde JP, Kaier K, Steib-Bauert M, Vach W, Geibel-Zehender A, Busch H, et coll. Feasibility and impact of an intensified antibiotic stewardship programme targeting cephalosporin and fluoroquinolone use in a tertiary care university medical center. *BMC Infect Dis*. 2014;14:201.
135. Bartlett JM, Siola PL. Implementation and first-year results of an antimicrobial stewardship program at a community hospital. *Am J Health Syst Pharm*. 2014;7:943-49.
136. Hou D, Wang Q, Jiang C, Tian C, Liet H, Ji B. Evaluation of the short-term effects of antimicrobial stewardship in the intensive care unit at a tertiary hospital in China. *PLoS One*. 2014;9:e101447.
137. Palmay L, Elligsen M, Walker SA, Pinto R, Walker S, Einarson T et coll. Daneman. Hospital-wide rollout of antimicrobial stewardship: a stepped-wedge randomized trial. *Clin Infect Dis*. 2014;59:867-74.
138. Hohn A, Heising B, Hertel S, Baumgarten B, Hochreiter M, Schroeder S. Antibiotic consumption after implementation of a pro-calcitonin-guided antimicrobial stewardship programme in surgical patients admitted to an intensive care unit: a retrospective before-and-after analysis. *Infection* 2015;43:405-12.
139. Del Arco A, Tortajada B, De la Torre J, Olalla J, Prada JL, Fernandez F et coll. The impact of an antimicrobial stewardship programme on the use of antimicrobials and the evolution of drug resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015;34:247-51.
140. Liew YX, Kwa AL, Chlebicki MP. Cost effectiveness of an antimicrobial stewardship programme. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;46:594-5.
141. Nilholm H, Holmstrand L, Ahl J, Mansson F, Odenholt I, Tham J et coll. An Audit-Based, Infectious Disease Specialist-Guided Antimicrobial Stewardship Program Profoundly Reduced Antibiotic Use Without Negatively Affecting Patient Outcomes. *Open Forum Infect Dis* 2015;2:ofv042.

142. Brink AJ, Messina AP, Feldman C, Richards GA, Becker PJ, Goff DA et coll. Antimicrobial stewardship across 47 South African hospitals: an implementation study. *Lancet Infect Dis* 2016;16:1017-25.

---

143. Chen IL, Lee CH, Su LH, Wanget YL, Liu JW. Effects of implementation of an online comprehensive antimicrobial-stewardship program in ICUs: A longitudinal study. *J Microbiol Immunol Infect*. 2016;1:55-63.

---

144. Timbrook TT, Hurstet JM, Bosso JA. Impact of an Antimicrobial Stewardship Program on Antimicrobial Utilization, Bacterial Susceptibilities, and Financial Expenditures at an Academic Medical Center. *Hosp Pharm*. 2016;51:703-11.

---

145. Aldeyab MA, Kearney MP, Scott MG, Aldiab MA, Alahmadi YM, Darwish FW et coll. An evaluation of the impact of antibiotic stewardship on reducing the use of high-risk antibiotics and its effect on the incidence of *Clostridium difficile* infection in hospital settings. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:2988-96.

---

146. Malani AN, Richards PG, Kapila S, Otto MH, Czerwinski J, Singal B. Clinical and economic outcomes from a community hospital's antimicrobial stewardship program. *Am J Infect Control* 2013;41:145-8.

---

147. Dancer SJ. Floor wars: the battle for 'clean' surfaces. *J Hosp Infect*. 2013;84:339-40.

---

148. Sarma JB, Marshall B, Cleeve V, Tate, Oswaldet T, Woolfrey S. Effects of fluoroquinolone restriction (from 2007 to 2012) on *Clostridium difficile* infections: interrupted time-series analysis. 2015;91:74-80.

---

149. DiDiodato G, McArthur. Evaluating the Effectiveness of an Antimicrobial Stewardship Program on Reducing the Incidence Rate of Healthcare-Associated *Clostridium difficile* Infection: A Non-Randomized, Stepped Wedge, Single-Site, Observational Study. *PLoS One*. 2016;11:e0157671.

---

150. Niwa T, Shinoda Y, Suzuki A, Ohmori T, Yasuda M, Ohta H et coll. Outcome measurement of extensive implementation of antimicrobial stewardship in patients receiving intravenous antibiotics in a Japanese university hospital. *Int J Clin Pract*. 2012;66:999-1018.

---

151. Pasquale TR, Trienski TL, Olexia DE, Myers JP, Tan MJ, Leung AK et coll. Impact of an antimicrobial stewardship program on patients with acute bacterial skin and skin structure infections. *Am J Health Syst Pharm*. 2014;71:1136-9.

---

152. Morrill HJ, Caffrey AR, Gaitanis MM, LaPlante KL. Impact of a Prospective Audit and Feedback Antimicrobial Stewardship Program at a Veterans Affairs Medical Center: A Six-Point Assessment. *PLoS One*. 2016;11:e0150795.

---

153. Gallagher J, McCarthy S, Byrne S. Economic evaluations of clinical pharmacist interventions on hospital inpatients: a systematic review of recent literature. *Int J Clin Pharm* 2014;36:1101-14.

---

154. Hamblin S, Rumbaugh K, Miller R. Prevention of adverse drug events and cost savings associated with PharmD interventions in an academic Level I trauma center: An evidence-based approach. *J Trauma Acute Care Surg* 2012;73:1484-90.

---

155. Heintz BH, Halilovic J, Christensen CL. Impact of a multidisciplinary team review of potential outpatient parenteral antimicrobial therapy prior to discharge from an academic medical center. *Ann Pharmacother* 2011;45:1329-37.

---

156. Cook PP, Gooch M. Long-term effects of an antimicrobial stewardship programme at a tertiary-care teaching hospital. *Int J Antimicrob Agents* 2015;45:262-7.

---







**Association des pharmaciens des  
établissements de santé du Québec**

4050, rue Molson, bureau 320  
Montréal (Québec) H1Y 3N1

Téléphone : 514 286-0776  
Télécopieur : 514 286-1081  
info@apesquebec.org  
**apesquebec.org**