

Prévalence et caractéristiques des patients traités par antifongiques dans les établissements de santé, France, 2006

Aurélie Fischer, Sylvie Maugat, Jean-Michel Thiolet, Bruno Coignard (b.coignard@invs.sante.fr) pour le groupe de travail Raisin ENP 2006

Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

Résumé / Abstract

La consommation hospitalière d'antifongiques (AF) en France est peu connue. En 2001 et 2006, deux enquêtes nationales de prévalence (ENP) des infections nosocomiales (IN) ont documenté les prescriptions d'anti-infectieux (AI) dont les AF. Elles recueillaient de manière standardisée les caractéristiques des établissements de santé (ES), des services et des patients, les traitements AI systémiques et leur indication (NI, infection communautaire, prophylaxie). En 2006, 2 337 ES ont participé incluant 358 353 patients dont 2 766 (0,77 %) recevaient un traitement AF pour un total de 2 850 molécules. Par spécialité, la prévalence des patients sous AF (PPAF) était la plus élevée en hématologie (18,8 %) et en réanimation (6,2 %). Les quatre molécules AF les plus prescrites étaient le fluconazole (60 %), l'amphotéricine B (19 %), le voriconazole (7 %) et la caspofungine (5 %). Comparés à l'ensemble des patients enquêtés, les patients traités par AF étaient plus souvent des hommes (52,8 % vs 43,6 %), immunodéprimés (46,5 % vs 9,5 %), avec un score de Mac Cabe de 2 (30 % vs 7,9 %) ou un dispositif invasif (63,4 % vs 24 %). Dans les 1 351 ES ayant participé aux deux enquêtes, la PPAF, toutes indications confondues, est restée stable de 2001 à 2006 (0,85 % vs 0,86 %). La PPAF restait faible en France en 2006, mais devrait faire l'objet d'études prospectives pour mieux la caractériser.

Prevalence and characteristics of patients treated by antifungal agents in healthcare facilities, France, 2006

Hospital consumption of antifungal agents (AFAs) in France is little-known. In 2001 and 2006, two national prevalence surveys on nosocomial infections (NI) documented anti-infective prescriptions, including AFAs. Characteristics of healthcare facilities (HCFs), services and patients, and anti-infective systemic therapies and their indication (NI, community infection, prophylaxis) were collected in a standardized way. In 2006, 2,337 HCFs participated in the survey, including 358,353 patients, out of whom 2,766 (0.77%) undergone an AFAs treatment, totalizing 2,850 molecules. The prevalence of patients undergoing an AFA (PPAF) by specialty was the highest in hematology (18.8%) and intensive care (6.2%). The four AFAs molecules the most prescribed were fluconazole (60%), amphotericin B (19%), voriconazole (7%) and caspofungin (5%). Among all the patients surveyed, patients undergoing an AFA were more often men (52.8% vs 43.6%), immunocompromised (46.5% vs 9.5%), with a 2 Mac Cabe score (30% vs 7.9%) or an invasive device (63.4% vs 24%). In the 1,351 HCFs participating in both surveys, the PPAF for all indications remained stable from 2001 to 2006 (0.85% vs 0.86%). The PPAF remains low in France in 2006 but should be prospective studies to better characterize.

Mots clés / Key words

Antifongique, données hospitalières, prévalence, France / Antifungal, hospital departments statistics and numerical data, prevalence, France

Introduction

La consommation d'antifongiques dans les établissements de santé est peu documentée. Pourtant, le taux de mortalité lié aux infections fongiques invasives reste élevé malgré l'élargissement de l'arsenal thérapeutique, ce qui pose entre autres la question de l'émergence de souches résistantes [1]. Dans ce contexte, l'Institut de veille sanitaire (InVS) a coordonné, en 2001 et 2006, une enquête nationale de prévalence (ENP) des infections nosocomiales (IN) [2] avec un volet sur les traitements anti-infectieux qui avait pour objectif de décrire les traitements prescrits dans les établissements de santé (ES), y compris les antifongiques.

Les résultats concernant la prévalence des IN ou des traitements antibiotiques ont déjà fait l'objet de publications [2,3]. L'objectif de cette analyse était de décrire la prévalence et les caractéristiques des patients sous traitement antifongique ainsi que les molécules prescrites dans les ES un jour donné en 2006, et d'étudier leur évolution de 2001 à 2006.

Méthodes

L'ENP a été proposée par le réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des IN (Raisin) à tous les ES français volontaires, privés ou publics. Elle utilisait des méthodes standardisées [2] et a mobilisé dans chaque ES les comités de lutte contre les IN (Clin), les équipes opérationnelles en hygiène hospitalière (EOHH) et les services cliniques. Les Centres de coordination de la lutte contre les IN (CClin), leurs antennes régionales et l'InVS coordonnaient l'enquête. Celle-ci recueillait les caractéristiques des ES, des services et des patients en hospitalisation complète hors entrants du jour - âge, sexe, score de gravité pronostique de Mac Cabe (allant de 0 à 2), intervention chirurgicale dans les 30 jours, sondage urinaire, cathéter vasculaire et intubation trachéale - les traitements anti-infectieux systémiques selon la classification ATC 5 (*Anatomical Therapeutic Chemical*) et leur indication : traitement curatif pour IN, curatif pour infection communautaire, antibioprofylaxie chirurgicale,

prophylaxie d'infection opportuniste et indication multiple.

La prévalence des patients traités par antifongiques (PPAF) a été calculée pour 100 patients. L'enquête étant quasiment exhaustive, aucun intervalle de confiance n'a été calculé. L'analyse a été réalisée à l'aide du logiciel StataTM® version 9.2.

Pour la comparaison des données de 2001 à celles de 2006, les critères d'inclusion et les définitions d'IN utilisés en 2006 ont été appliqués aux données de 2001 : les patients entrés le jour de l'enquête et les bactériuries asymptomatiques ont donc été exclus dans la base de données de 2001. L'analyse a été restreinte aux ES ayant participé aux deux enquêtes.

Résultats

Données 2006

En 2006, 2 337 ES, représentant 93,6 % des lits d'hospitalisation en France, ont participé à l'enquête qui a inclus 358 353 patients [2]. Le jour de l'enquête, 56 874 (15,87 %) patients

Tableau 1 Prévalence des patients traités par antifongiques selon certaines caractéristiques des patients et selon l'indication du traitement, France, ENP 2006
 Table 1 Prevalence of patients treated by antifungal agents by patients' characteristics and indication of treatment, France, ENP 2006

	Patients enquêtés		Toutes indications		Infection communautaire		Infection nosocomiale		Prophylaxie		Multiple	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Age												
<1 an	12 399	3,5	55	0,44	9	0,07	18	0,15	23	0,19	4	0,03
1-17 ans	11 398	3,2	128	1,12	22	0,19	30	0,26	70	0,61	5	0,04
18-44 ans	59 746	16,7	363	0,61	118	0,20	109	0,18	103	0,17	21	0,04
45-64 ans	75 088	20,9	729	0,97	236	0,31	264	0,35	181	0,24	28	0,04
≥65 ans	199 716	55,7	1 491	0,75	544	0,27	655	0,33	186	0,09	53	0,03
Sexe												
Homme	156 420	43,6	1 459	0,41	501	0,32	529	0,34	318	0,20	66	0,04
Femme	201 862	56,3	1 307	0,36	428	0,21	547	0,27	245	0,12	45	0,02
Inconnu	71	<0,1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Score de Mac Cabe												
0	238 416	66,5	816	0,34	280	0,12	334	0,14	137	0,06	31	0,01
1	76 433	21,4	978	1,28	318	0,42	374	0,49	217	0,28	46	0,06
2	28 358	7,9	829	2,92	299	1,05	327	1,15	149	0,53	28	0,10
Inconnu	15 146	4,2	143	0,94	32	0,21	41	0,27	60	0,40	6	0,04
Immunodépression												
Non	322 012	89,8	1 463	0,45	536	0,17	658	0,20	150	0,05	55	0,02
Oui	33 899	9,5	1 285	3,79	384	1,13	413	1,22	412	1,22	54	0,16
Inconnu	2 442	0,7	18	0,74	9	0,37	5	0,20	1	0,04	2	0,08
Dispositif vasculaire												
Non	272 302	76,0	1 013	0,37	397	0,15	429	0,16	121	0,04	25	0,01
Oui	85 898	23,9	1 753	2,04	532	0,62	647	0,75	442	0,51	86	0,10
Inconnu	153	<0,1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Total	358 353	100,0	2 766	0,77	929	0,26	1 076	0,30	563	0,16	111	0,03

Six données manquantes sur l'âge ; la somme des patients traités par indication n'est pas égale au nombre total de patients traités puisque un même patient peut cumuler plusieurs indications et que certaines données sur l'indication sont manquantes.

recevaient un traitement anti-infectieux, dont 2 766 (0,77 %) recevaient au moins un antifongique pour un total de 2 850 molécules. Une seule molécule d'antifongique était documentée pour la quasi-totalité (97 %) de ces patients, deux molécules pour les 3 % restant.

Une IN (0,30 %) était la première indication des traitements antifongiques, devant l'infection communautaire (0,26 %) et la prophylaxie des infections opportunistes (0,16 %) ; les indications multiples étaient rares (0,03 %) (tableau 1).

Par âge et toutes indications confondues, la PPAF était la plus élevée chez les 1-17 ans (1,12 %) et la plus basse chez les moins de 1 an (0,44 %). Cette distribution était différente selon l'indication, avec une PPAF plus élevée chez les 45-64 ans pour les indications infection communautaire et infection nosocomiale (tableau 1).

Comparés aux patients non traités par antifongiques, les patients traités par antifongiques étaient plus souvent des hommes (52,7 % vs 43,6 %), affectés de maladies engageant le pronostic vital (score de Mac Cabe ≥1 : 65,3 % vs 29,0 %). La PPAF chez les hommes était de 0,41 %. Elle était de 1,28 % pour un score de Mac Cabe égal à 1 et de 2,92 % pour les patients avec un score égal à 2 ; chez ces derniers patients, la PPAF était la plus élevée pour l'indication « infection nosocomiale » (1,15 %).

Les immunodéprimés étaient également surreprésentés parmi les patients sous traitement antifongique (46,5 % vs 9,2 %) ; cette tendance se retrouvait quelle que soit l'indication avec une proportion d'immunodéprimés toujours supé-

rieure à 38 %. La PPAF chez les patients immunodéprimés était de 3,79 %. Ils représentaient 73,2 % des patients traités avec une indication « prophylaxie d'infections opportunistes » (PPAF de 1,22 % dans cette indication).

Les patients traités par antifongiques avaient enfin majoritairement un cathéter (63,4 % vs 23,7 %) avec une PPAF de 2,04 % en présence d'un cathéter ; cette tendance se retrouvait pour toutes les indications.

Par catégorie d'ES et toutes indications confondues, la prévalence des patients traités par antifongiques était la plus élevée dans les centres de lutte contre le cancer (CLCC), puis dans les centres hospitaliers universitaires (CHU), les hôpitaux des armées et les centres hospitaliers (CH) (tableau 2). Les services concernés relevaient du court séjour, et plus particulièrement de l'héma-

tologie (18,8 % des patients enquêtés y recevaient un traitement antifongique) et de la réanimation (6,2 %).

Les quatre molécules les plus prescrites étaient le fluconazole, l'amphotéricine B, le voriconazole et la caspofungine. Elles représentaient 2 600 (91,2 %) des 2 850 molécules antifongiques prescrites le jour de l'enquête. Le fluconazole et l'amphotéricine B étaient les deux molécules les plus prescrites quelle que soit l'indication (tableau 3).

Parmi les 2 677 antibiotiques (ATB) prescrits simultanément à un antifongique, la vancomycine était au premier rang (9,4 % des ATB) devant le cotrimoxazole (8,4 %), la ciprofloxacine (7,9 %), l'amoxicilline/acide clavulanique (7,4 %), l'imipénème/cilastine (7,3 %), la pipéracilline/tazobactam (7,0 %) et l'ofloxacine

Tableau 2 Prévalence des patients traités par antifongiques selon le type d'établissement, France, ENP 2006 / Table 2 Prevalence of patients treated by antifungal agents by type of healthcare facilities, France, ENP 2006

Type d'ES	Patients enquêtés		Patients sous antifongiques	
	N		N	%
CHR/CHU	65 780		1 025	1,56
CH	132 142		931	0,70
CHS/Psy	35 231		71	0,20
Hôpital local	17 782		90	0,51
Clinique MCO	55 983		283	0,51
Hôp. des Armées	1 500		15	1
SSR/SLD	40 956		200	0,49
CLCC	2 179		100	4,59
Autre type	6 800		51	0,75
Total	358 353		2 766	0,77

CHR/CHU : Centre hospitalier régional / universitaire ; CH : Centre hospitalier ; CHS/Psy : Centre hospitalier spécialisé / Hôpital psychiatrique ; MCO : Médecine - Chirurgie - Obstétrique ; SSR / SLD : Soins de suite et de réadaptation / Soins de longue durée ; CLCC : Centre de lutte contre le cancer.

Tableau 3 Prévalence des antifongiques par molécules et indications du traitement, France, ENP 2006 / Table 3 Prevalence of antifungal agents by agent and indication of treatment, France, ENP 2006

Dénomination commune internationale (DCI)	Toutes indications		Par indication							
			Communautaire		Nosocomiale		Prophylaxie des infections opportunistes		Multiple	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Fluconazole	1 716	0,48	607	0,17	688	0,19	286	0,08	71	0,02
Amphotéricine B	547	0,15	168	0,05	179	0,05	153	0,04	23	0,01
Voriconazole	189	0,05	63	0,02	72	0,02	42	0,01	8	<0,01
Caspofungine	148	0,04	28	0,01	79	0,02	30	0,01	8	<0,01
Terbinafine	61	0,02	23	0,01	35	0,01	1	<0,01	1	<0,01
Itraconazole	36	0,01	18	0,01	3	<0,01	14	<0,01	0	0,00
Kétoconazole	19	0,01	7	<0,01	8	<0,01	3	<0,01	1	<0,01
Flucytosine	13	<0,01	2	<0,01	8	<0,01	1	<0,01	1	<0,01
Griséofulvine	5	<0,01	4	<0,01	1	<0,01	0	0,00	0	0,00
Posaconazole	5	<0,01	3	<0,01	0,00	0,00	2	<0,01	0	0,00
Anidulafungine	1	<0,01	0	0,00	0,00	0,00	1	<0,01	0	0,00
Antifongique autre	110	0,03	28	0,01	35	0,01	43	0,01	3	<0,01
Total antifongiques	2 850	0,80	951	0,27	1 108	0,31	576	0,16	116	0,03

Tableau 4 Prévalence des patients traités par antifongiques, par indication du traitement et année d'enquête. Analyse restreinte aux 1 351 ES ayant participé aux deux ENP, France, 2001 et 2006 / Table 4 Prevalence of patients treated by antifungal agents by indication of treatment and year of survey. Analysis restricted to the 1,351 healthcare facilities that participated in both surveys, France, 2001 and 2006

Patients traités, selon l'indication	Antifongiques				
	2001* (N=279 490)		2006 (N= 271 147)		Évolution (%)
	N	%	N	%	
Toute indication	2 378	0,85	2 326	0,86	0,8
Infection communautaire seule	902	0,32	767	0,28	-12,4
Infection nosocomiale seule	1 027	0,37	884	0,33	-11,3
Prophylaxie seule	442	0,16	509	0,19	18,7

(*) Patients entrés le jour de l'enquête exclus

(5,6 %). Ces sept ATB comptaient pour plus de la moitié (53 %) des ATB prescrits (68 molécules différentes au total).

Comparaison 2001 - 2006

Dans les 1 351 ES ayant participé aux deux ENP, la population des patients inclus était similaire en 2001 et 2006, en termes d'âge, de sexe, d'antécédents d'intervention chirurgicale dans les 30 jours ou de statut immunitaire. La proportion de patients exposés à un cathéter vasculaire central a par contre augmenté (de 4,9 % en 2001 à 5,3 % en 2006), de même que celle des patients exposés à une sonde urinaire le jour de l'enquête (de 5,7 % en 2001 à 6,6 % en 2006). L'importante proportion de scores de Mac Cabe non renseignés en 2001 limite enfin la comparaison pour cet indicateur de risque.

De 2001 à 2006, la prévalence des patients traités par antifongiques, toutes indications confondues, est restée stable, passant de 0,85 % en 2001 à 0,86 % en 2006. Par indication, la prévalence des patients traités par antifongiques a légèrement diminué pour les infections communautaires (de 0,32 % en 2001 à 0,28 % en 2006) et pour les IN (de 0,37 % en 2001 à 0,33 % en 2006). Elle a en revanche légèrement augmenté pour les prophylaxies, passant de 0,16 % en 2001 à 0,19 % en 2006 (tableau 4).

Les données de l'ENP 2001 n'étant pas détaillées par molécule, aucune comparaison des molécules d'antifongiques prescrites n'a pu être effectuée entre 2001 et 2006.

Discussion

En 2006, la prévalence des patients traités par antifongiques systémiques un jour donné était faible, inférieure à 1 %, l'infection nosocomiale étant l'indication la plus fréquente devant l'infection communautaire ou la prophylaxie d'infections opportunistes. Il s'agit de la première analyse des données issues de l'enquête nationale de prévalence concernant les traitements antifongiques et il n'existe pas d'autre étude rapportant la prévalence des patients traités par antifongiques dans les établissements de santé en France.

Cette analyse permet également de décrire les caractéristiques des patients traités par antifongiques. Ces derniers sont majoritairement des hommes, immunodéprimés, avec un score de Mac Cabe élevé, et le plus souvent porteurs d'au moins un dispositif invasif. Ces particularités ne sont pas surprenantes, les antifongiques systémiques étant notamment indiqués pour les aspergilloses invasives, les candidoses, les cryptococoses neuro-méningées, etc. Ces infections touchent essentiellement des populations immu-

nodéprimées [4] très souvent atteintes d'affections engageant le pronostic vital à moyen terme, comme l'indique la proportion importante de patients présentant un score de Mac Cabe élevé. Par ailleurs, les patients traités par antifongiques se retrouvent dans des services d'hématologie, services accueillant notamment des greffés, et en réanimation, services d'accueil de patients présentant des pathologies sévères. Ils sont également souvent hémodialysés, munis de dispositifs invasifs ou perfusés, donc exposés à des pratiques médicales considérées comme facteurs de risque pour les infections fongiques, notamment à *Candida* [5,6], souvent d'origine nosocomiale.

Les molécules prescrites étaient très majoritairement représentées par quatre antifongiques : le fluconazole, l'amphotéricine B, le voriconazole et la caspofungine. Les trois premières molécules sont également citées dans un ordre identique dans l'étude de Meyer *et al.* [7] réalisée dans 13 unités de soins intensifs. Notre étude montre que les traitements antifongiques étaient souvent associés à des antibiotiques alors que l'antibiothérapie est rapportée comme facteur de risque [4] pour le développement d'une fongémie, le plus souvent une candidémie. Toutefois, l'interprétation est limitée par la méconnaissance du statut infectieux du patient et de la chronologie des prescriptions.

Notre étude rapporte enfin une proportion faible (3 %) de patients traités par plusieurs antifongiques, alors que les associations d'antifongiques sont aujourd'hui utilisées dans les infections fongiques graves, principalement les aspergilloses invasives [8]. La méconnaissance du statut infectieux du patient limite l'interprétation de ce résultat qui peut rendre compte des recommandations prudentes sur les bithérapies [9].

Parmi les études ayant recensé les prescriptions antifongiques en milieu hospitalier, certaines

soulignent l'importance de leur surveillance comme celle de Pavese *et al.* [10]. Celle-ci montre qu'une part importante des prescriptions antifongiques est non pertinente quant à l'indication et/ou au choix de la molécule. Ce constat doit toutefois être nuancé par les difficultés de diagnostic des infections fongiques, souvent classées comme « possibles » ou « probables ». Les auteurs précisent que, parmi les prescriptions jugées pertinentes, il aurait été possible d'utiliser une molécule moins coûteuse et de même efficacité. En effet, le coût journalier peut s'avérer conséquent puisqu'il est estimé à plus de 650 € pour certains antifongiques. Comme cela est déjà recommandé pour le suivi des prescriptions antibiotiques [11], un recueil plus précis des consommations antifongiques et de leurs déterminants permettrait de favoriser un meilleur usage de ces molécules.

La comparaison avec l'ENP 2001 indique enfin une stabilité de la prévalence globale des patients sous antifongiques, mais une légère augmentation pour l'indication prophylaxie. Compte tenu du fait que seules les infections nosocomiales étaient documentées lors de l'ENP, aucune analyse multivariée n'a pu être conduite pour mieux comprendre ces tendances. Elles sont toutefois d'autant plus difficiles à interpréter que certaines molécules (voriconazole, caspofungine) ont été mises sur le marché après 2001. Elles restent à surveiller car si ces prophylaxies ont fait la preuve de leur efficacité, notamment en hématologie, elles exposent à un risque de développement de résistances [12].

Conclusion

La résistance à certains antifongiques, le coût de la prise en charge des patients par ces traitements, leurs effets secondaires ou interactions médicamenteuses, notamment avec les immunosuppresseurs ou antibiotiques, ainsi que la part croissante des infections fongiques nosocomiales, sont autant d'arguments en faveur d'une surveillance des traitements antifongiques dans les établissements de santé.

L'ENP permet de décrire et suivre l'évolution des caractéristiques des patients recevant ces traitements, de décrire leurs indications principales et le type de service concerné. Ces données sont encore peu documentées dans la littérature et utiles pour analyser les pratiques de prescription. Du fait de leurs limites, il serait toutefois utile de les compléter par un suivi des consommations, sur le modèle de ce qui est fait pour les antibiotiques, et par une étude des pratiques de prescription, notamment les associations de plusieurs antifongiques ou d'un antifongique et d'un antibiotique. Enfin, une meilleure connaissance de l'épidémiologie des infections fongiques invasives (d'origine nosocomiale ou communautaire) pourrait également contribuer à l'amélioration de leur prise en charge thérapeutique.

Références

- [1] Arendrup MC, Fuursted K, Gahrn-Hansen B, Jensen IM, Knudsen JD, Lundgren B, *et al.* Seminal surveillance of fungemia in Denmark : notably high rates of fungemia and numbers of isolates with reduced azole susceptibility. *J Clin Microbiol.* 2005 Sep; 43(9):4434-40.
- [2] Thiolet JM, Lacavé L, Jarno P, Metzger MH, Tronel H, Gautier C, *et al.* Prévalence des infections nosocomiales, France, 2006. *Bull Epidemiol Hebd.* 2007; (51-52):429-32.

[3] Maugat S, Thiolet JM, L'Héritier F, Gautier C, Tronel H, Metzger MH, *et al.* Prévalence des traitements antibiotiques dans les établissements de santé, France, 2006. *Bull Epidemiol Hebd.* 2007; (51-52):432-7.

[4] Alvarez-Lerma F, Palomar M, León C, Olaechea P, Cerdá E, Bermejo B. Indications for antifungal treatment in intensive care unit patients *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004 May; 22(5):279-85.

[5] Bassetti M, Trearichi EM, Righi E, Sanguinetti M, Bisio F, Posteraro B, *et al.* Incidence, risk factors, and predictors of outcome of candidemia. Survey in 2 Italian university hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007 Jul; 58(3):325-31.

[6] Maschmeyer G. The changing epidemiology of invasive fungal infections : new threats. *Int J Antimicrob Agents.* 2006 Jun; 27 Suppl 1:3-6.

[7] Meyer E, Schwab F, Gastmeier P, Ruden H, Heininger A. Antifungal use in intensive care units. *J Antimicrob Chemother.* 2007 Sep; 60(3):619-24.

[8] Maertens J, Glasmacher A, Herbrecht R, Thiebaut A, Cordonnier C, Segal BH, *et al.* Multicenter, noncomparative study of caspofungin in combination with other antifungals as salvage therapy in adults with invasive aspergillosis. *Cancer* 2006; 107:2888-97.

[9] Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyannis DP, Marr KA *et al.* Treatment of aspergillosis : clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008; 46:327-60.

[10] Pavese P, Ouachi Z, Vittoz JP, Lebeau B, Foroni L, Allenet B, *et al.* Revue de pertinence des prescriptions des nouveaux antifongiques systémiques dans un hôpital universitaire. *Med Mal Inf.* 2007; 37(S3):223-8.

[11] Comité national de suivi du Plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques. Guide pour une méthode de calcul de la consommation des antibiotiques dans les établissements de santé et en ville (version 2006). Ministère en charge de la Santé, Paris, 2006, 29 p. http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/calcul_antibiotiques/guide.pdf

[12] De Pauw BE, Donnelly JP. Stratégies thérapeutiques antifongiques en hématologie. *Hématologie* 2005; 11:6-13.

La publication d'un article dans le BEH n'empêche pas sa publication ailleurs. Les articles sont publiés sous la seule responsabilité de leur(s) auteur(s) et peuvent être reproduits sans copyright avec citation exacte de la source.

Retrouvez ce numéro ainsi que les archives du Bulletin épidémiologique hebdomadaire sur <http://www.invs.sante.fr/BEH>

Directrice de la publication : Dr Françoise Weber, directrice générale de l'InVS
Rédactrice en chef : Judith Benrekassa, InVS, redactionBEH@invs.sante.fr
Rédactrice en chef adjointe : Valérie Henry, InVS, redactionBEH@invs.sante.fr
Secrétaires de rédaction : Jacqueline Fertun, Farida Mihoub
Comité de rédaction : Dr Sabine Abitbol, médecin généraliste ; Dr Thierry Ancelle, Faculté de médecine Paris V ; Dr Pierre-Yves Bello, InVS ; Catherine Buisson, InVS ; Dr Christine Chan-Chee, InVS
Dr Sandrine Danet, Drees ; Dr Anne Gallay, InVS ; Dr Isabelle Gremy, ORS Ile-de-France
Dr Rachel Haus-Cheymol, Service de santé des Armées ; Dr Christine Jestin, Inpes ; Éric Jouglu, Inserm CépIdC
Dr Nathalie Jourdan-Da Silva, InVS ; Dr Bruno Morel, InVS ; Dr Sandra Sinno-Tellier, InVS ; Hélène Therre, InVS.
N° CPP : 0206 B 02015 - N° INPI : 00 300 1836 - ISSN 0245-7466

Diffusion / Abonnements : Alternatives Économiques
12, rue du Cap Vert - 21800 Quétigny
Tél. : 03 80 48 95 36
Fax : 03 80 48 10 34
Courriel : ddorey@alternatives-economiques.fr
Tarif 2009 : France et international 62 € TTC
Institut de veille sanitaire - Site Internet : www.invs.sante.fr
Imprimerie : Maulde et Renou Sambre - Maubeuge
146, rue de la Liberté - 59600 Maubeuge