

Évaluation de la pertinence des prescriptions d'antifongiques au centre hospitalier universitaire de Grenoble

Laetitia Fabien

▶ **To cite this version:**

Laetitia Fabien. Évaluation de la pertinence des prescriptions d'antifongiques au centre hospitalier universitaire de Grenoble. Sciences pharmaceutiques. 2011. dumas-00614968

HAL Id: dumas-00614968

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00614968

Submitted on 17 Aug 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER

FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2011 N°

EVALUATION DE LA PERTINENCE DES PRESCRIPTIONS D'ANTIFONGIQUES AU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE GRENOBLE

MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES

Conformément aux dispositions de l'arrêté ministériel du 4 octobre 1988 modifié par l'arrêté du 9 mai 2003, tient lieu de

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE DIPLOME D'ETAT

Laetitia FABIEN

Née le 22 août 1984 à Marseille

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 1er Juillet 2011

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Dr ALLENET Benoît : Président de jury

Dr PAVESE Patricia : Directrice de thèse

Dr FORONI Luc

Dr LEBEAU Bernadette

Dr SPATH Hans Martin

UFR
DE PHARMACIE
DE GRENOBLE

UNIVERSITE
JOSEPH FOURIER
SCIENCES.TECHNOLOGIE.SANTÉ.
GRENOBLE 1

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur **Renée GRILLOT**
Vice –Doyen et Directeur des Etudes : Mme **Edwige NICOLLE**

Année 2010-2011

MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE (n = 34)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie - Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / MCU-PH)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B - LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A.)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S.)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M.)
GERMI	Raphaële	Microbiologie (U.V.H.C.I. / MCU-PH)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M.)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie –Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
MELO DE LIMA	Christelle	Probabilités Biostatistiques (LE.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (GIN / MCU-PH)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M.)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M.)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie organique (D.P.M.)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (VP Form Adjoint UJF, D.P.M.)

DOMAINE DE LA MERCI - 38706 LA TRC
FRANCE - TELEPHONE +33 (0)4 76 63 71 00 - FAX +33 (0)4 76 63 71 70

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (N=2)

BUSSER Benoit	Biochimie (IAB, AHU- Biochimie)
MONNERET Denis	Biochimie (HP2, AHU- Biochimie)

ENSEIGNANTS ANGLAIS (N = 3)

COLLE Pierre Emmanuel	Maître de Conférence
FITE Andrée	Professeur Certifié
GOUBIER Laurence	Professeur Certifié

ATER (N = 4.5)

DEFENDI Frederica	ATER	Immunologie Médicale (GREPI-TIMC)
GRATIA Séverine	½ ATER	Biochimie Biotechnologie (LBFA)
REGENT Myriam	½ ATER	Biochimie Biotechnologie (IAB)
ROSSI Caroline	ATER	Anglais Master ISM (JR)
RUFFIN Emilie	ATER	Pharmacie Galénique (Therex/TIMC, La serve)
SAPIN Emilie	ATER	Physiologie Pharmacologie (HP2)

MONITEURS ET DOCTORANTS contractuels (N= 7)

BOUCHET Audrey	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Biotechnologie (GIN, ESRF)
DUCAROUGE Benjamin	(01-10-2008 au 30-09-2011)	Laboratoire HP2 (JR)
FAVIER Mathieu	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)
GRAS Emmanuelle	(01-10-2010 au 30-09-2013)	Laboratoire HP2 (JR)
HAUDECOEUR Romain	(01-10-2008 au 30-09-2011)	Chimie Thérapeutique (DPM)
LESART Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Informatique C2i
POULAIN Laureline	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
JR : Jean Roget
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

DOMAINE DE LA MERCI - 38706 LA TRONCHE CEDEX - FRANCE - TELEPHONE +33 (0)4 76 63 71 00 - FAX +33 (0)4 76 63 71 70

Remerciements

Je souhaite adresser mes remerciements les plus sincères au Dr Patricia Pavese pour m'avoir guidée tout au long de ce travail. Ta patience, ta gentillesse, tes conseils mais également ton soutien dans les moments difficiles m'ont aidé à gagner en assurance. Sois assurée de toute ma reconnaissance.

Je remercie le Dr Benoit Allenet de me faire l'honneur de présider ce jury ainsi que pour ses précieux enseignements en particulier dans le domaine de la pharmacie clinique. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

Je tiens à remercier le Dr Luc Foroni de m'avoir conseillée tout au long de cette étude ainsi que lors de précédents travaux notamment en pédiatrie. Ce fût un plaisir de travailler avec vous. Recevez le témoignage de ma grande considération.

Je remercie le Dr Bernadette Lebeau d'avoir accepté de me consacrer un peu de son temps. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude.

Je remercie de Dr Hans Martin Späth de participer à ce jury ainsi que pour son enseignement dans le domaine de l'économie de la santé. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance.

J'adresse également mes remerciements à tous les internes et externes en pharmacie qui m'ont aidé notamment pour le recueil des données de l'étude, ainsi qu'aux internes en médecine qui ont pris le temps de me répondre ; je sais que ce n'était pas toujours évident. Merci beaucoup.

Je souhaite remercier le Pr Jean Calop de m'avoir accueillie au sein de son service il y a quatre ans et de m'avoir permis de découvrir la pharmacie clinique. Soyez assuré de mon profond respect.

Je remercie l'ensemble des pharmaciens, préparateurs et infirmiers avec lesquels j'ai eu la chance de pouvoir travailler. Je tire un enseignement riche de chacun de mes stages à vos côtés et garde en mémoire d'excellents souvenirs.

Je souhaite remercier le service de maladies infectieuses et tropicales du CHU de Grenoble (Pr Jean Paul Stahl, Dr Jean Paul Brion, Dr Virginie Hincky, Dr Sandrine Goutier, Mélanie (Encore un petit code SIERRA ?), Martine, Emilie, Maria, Framboise, Pascale (merci pour ton bureau !!!), Véro ...)

Je remercie chaleureusement toute l'équipe de la clinique mutualiste de Grenoble (avec une spéciale dédicace à la sodexo). Préparateurs (Pingu,…) et pharmaciens (Vivi…), vous formez une belle équipe.

Bien sûr, je remercie vivement le service de pharmacie de Chambéry. J'ai beaucoup appris grâce à vous ! Une pensée toute particulière à Isabelle et Christelle ainsi qu'à M. Rabatel. Merci de m'avoir fait confiance.

Anne, je souhaite te témoigner ici toute mon amitié. Merci pour tes conseils précieux et ton soutien que ce soit dans les moments difficiles ou les moments de joie. Tu m'as aidée à prendre confiance en moi et fait comprendre qu'il faut laisser le temps au temps. Merci… .

Marie-Do, merci de m'avoir écoutée lorsque j'étais un peu perdue et surtout soutenue dans l'orientation vers la radiopharmacie. J'espère devenir une collègue digne de ce nom.

Marie-Laure, que te dire de plus qu'un grand merci comme tous les jours depuis quelques mois. Nous ne nous connaissons pas depuis longtemps mais tu m'as déjà beaucoup aidée et soutenue pour traverser deux étapes importantes. C'est, je l'espère, le début d'une belle collaboration. Sois assurée de toute ma reconnaissance. (Signé « Speedy »)

Merci à tous mes amis, de Grenoble ou d'ailleurs : Cécile et Aurore, ma Clauclau, mes supers compañeros de piso (Séverine, Xav et julien) et autres amis internes (Yannick, Damien, Nathalie, …), les amis du Gucem…. et tous les autres ! J'ai partagé de merveilleux moments avec vous tous ! J'espère bien que cela continuera !!!

Je souhaite témoigner ici toute mon amitié à Anthony et sa famille. Vous m'avez beaucoup apporté.

Merci à toute ma famille sans qui je n'aurais pu y arriver. Cela n'a pas toujours été facile. Je vous aime…Tout est là.

Et enfin, David, merci mille fois d'avoir toujours cru en moi. Merci pour ton soutien, merci d'avoir été là.

Liste des abréviations

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AI : Aspergillose invasive

CHU : Centre hospitalier universitaire

ECIL: European conference on infections in leukemia

EI: Endocardite infectieuse

IDSA: Infectious diseases society of America

IFI: Infection fongique invasive

T2A: Tarification à l'activité

Table des matières

Table des matières 8

Résumé 10

Abstract 11

Introduction 12

1. Patients et méthode 14

1.1 Protocole d'étude 14

1.2 Méthode d'analyse 16

2. Résultats 16

2.1 Description de la population 16

2.2 Evaluation de la pertinence de l'indication des prescriptions 19

Pertinence de l'initiation d'un traitement antifongique 19

Pertinence de la prescription en regard des recommandations par antifongique 20

Pertinence du traitement antifongique à la clôture du dossier 21

Facteurs de corrélation à la conformité 22

2.3 Conformité de l'administration 22

2.4 Alternative moins couteuse et bénéfice 24

3. Discussion 25

Conclusion 31

Tableau 1. Critères d'évaluation des indications des traitements antifongiques 32

Tableau 2. Caractéristiques sociodémographiques et médicales de l'ensemble des patients 34

Tableau 3. Caractéristiques cliniques de l'ensemble des patients lors de la première prescription du traitement antifongique 36

Tableau 4. Conformité de l'indication des antifongiques à l'initiation du traitement en regard des recommandations locales, AFSSAPS et IDSA 37

Figure 1. Pertinence et conformité des antifongiques à l'initiation du traitement 38
Figure 2. Pertinence et conformité des antifongiques à la clôture des dossiers 39
Figure 3. Résumé des points importants à améliorer 40
REFERENCES 41

Résumé

Objectif : L'objectif de cette étude était d'évaluer la pertinence et la conformité des prescriptions d'antifongiques systémiques en regard des recommandations locales, françaises, européennes et internationales les plus récentes au centre hospitalier universitaire (CHU) de Grenoble.

Patients et méthode : L'ensemble des prescriptions d'itraconazole, amphotéricine B liposomale, voriconazole, caspofungine, micafungine, posaconazole et anidulafungine a été évalué par un médecin infectiologue de façon prospective de février à octobre 2010. Les prescriptions de fluconazole ont été analysées sur une période de 15 jours.

Résultats et discussion : Deux-cent-huit patients ont bénéficié de 295 prescriptions d'antifongiques systémiques. La plupart d'entre eux présentaient au moins un facteur de risque d'infection fongique invasive, et en particulier une immunodépression. L'initiation d'un traitement antifongique, le choix de la molécule et la conformité d'administration (posologie, voie d'administration) ont été jugés pertinents dans 126 cas sur 208 (60,5%) lors de l'évaluation à l'initiation du traitement et dans 171 cas sur 295(58%) lors de l'évaluation à la clôture du dossier. Le nombre d'associations (9,4%) a diminué par rapport à l'étude menée au CHU de Grenoble en 2007 (16,3%). Les causes de non-pertinence les plus courantes étaient la prescription de caspofungine tandis que d'autres antifongiques tels que le fluconazole auraient suffi, la prescription d'associations, des modalités d'administration erronées (absence de dose de charge, doses et voie d'administration inadéquates). L'économie qui aurait pu être générée (traitements jugés inutiles et alternatives moins couteuses) représentait 18% du budget de dépenses des antifongiques en 2010 au CHU de Grenoble.

Conclusion : Une amélioration des prescriptions d'antifongiques a été mise en évidence par rapport à la précédente étude menée en 2007 au CHU de Grenoble [33]. Cependant, l'utilisation des antifongiques n'est pas encore optimale et de nouvelles actions de formation sont prévues.

Abstract

Objectives: The aim of this study was to assess adequacy and conformity of systemic antifungal drugs prescriptions in comparison with local, French, European and international recent guidelines in the Grenoble teaching hospital.

Patients and methods: Each prescription of itraconazole, liposomal amphotericin B, voriconazole, caspofungin, micafungin, posaconazole and anidulafungin made between February and October 2010 were reviewed by an infectious diseases specialist. Fluconazole prescriptions' were reviewed only for 15 days.

Results: Two hundred and eight patients received 295 systemic antifungal prescriptions. Most of them had at least one risk factor, and immunodeficiency was one of the most common. Antifungal treatment starting, molecules choice, administrations conformity (dosage, administration way) were appropriate in 126 cases on 208 (60.5%) at the treatment beginning evaluation and in 171 cases on 295 (58%) at the treatment ending evaluation. Antifungal combinations (9.4%) were less frequent than in the study carried out in Grenoble teaching hospital in 2007 (16.3%). Most common non-conformities encountered were use of caspofungin instead of others antifungal treatments like fluconazole, antifungal combinations prescription, administration modalities misguiding (loading dose lack, inadequate dosage or administration way). The economy that could have been generated (by considering inappropriate treatments and less expensive alternatives) represented 18% of the antifungal budget of 2010 in the Grenoble teaching hospital.

Conclusions: An improvement was highlighted in the antifungal prescriptions in comparison to the previous study led in 2007 in the Universitary Grenoble hospital [33]. However, the antifungal use is not optimal and further training is planned.

Introduction

Depuis les années 1980s, l'incidence et la prévalence des infections fongiques invasives (IFI) ont largement augmenté [1, 2]. Ces infections, pour la plupart liées aux soins, représentent des complications majeures [3], de plus en plus fréquentes, notamment chez les patients fragilisés [4] aussi bien adultes que pédiatriques [5-8].

L'immunodépression constitue le facteur de risque majeur des IFI. Ainsi, les patients porteurs de pathologies d'onco-hématologie (souvent neutropéniques), traités par médicaments immunosuppresseurs (chimiothérapies, corticoïdes, immunosuppresseurs …), ou ayant bénéficié d'une transplantation, d'une greffe de moelle et présentant une réaction du greffon contre l'hôte sont des cibles préférentielles. D'autres facteurs de risque ont été mis en évidence, comme la présence d'un cathéter veineux central, une hospitalisation prolongée en réanimation, une chirurgie profonde, une insuffisance rénale, la nutrition parentérale, etc... . Les IFI constituent donc une problématique transversale à l'échelle d'un hôpital [9, 10].

Le développement continu des stratégies thérapeutiques immunosuppressives entraine un accroissement de la fréquence des facteurs de risque, laissant à penser que l'incidence des IFI va continuer d'augmenter dans les prochaines années [11].

L'épidémiologie des IFI s'est considérablement modifiée au cours des dernières décennies [12]. *Candida albicans* et *Aspergillus fumigatus* restent les germes les plus fréquemment impliqués dans les IFI. Cependant, d'autres levures et champignons filamenteux pathogènes émergent : *Candida krusei*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Aspergillus niger*, mucorales, *fusarium sp*... [3, 13]. Le développement [12, 14] et la large utilisation de nouveaux antifongiques, plus efficaces [15] dans la prise en charge des IFI ainsi que la pression sélective

induite par la prescription de certains antifongiques en prophylaxie, apparaissent comme des facteurs contribuant à l'émergence de souches peu communes, et à des résistances [16, 17].

Les taux de morbidité et mortalité associés à ces IFI sont élevés [18-21]. Ainsi, le taux de mortalité varie de 40 à 70 % pour les candidoses invasives (CI) [22] et est supérieur à 40 % pour les aspergilloses invasives (AI) [23]. Ceci est responsable, entre autres, d'un allongement de la durée d'hospitalisation et de ce fait, d'une augmentation des coûts générés [15, 24, 25].

Dans ce contexte, les sociétés savantes d'infectiologie (nationale, européenne et internationale) sont amenées à modifier et à faire évoluer fréquemment les recommandations guidant la prescription des antifongiques [26-32].

En France, la plupart des antifongiques systémiques sont des médicaments onéreux dont le remboursement par l'assurance maladie (selon la tarification à l'activité T2A) impose une justification argumentée de chaque prescription. Dans le cadre d'un Contrat de Bon Usage, chaque établissement de santé (ES) est tenu d'évaluer les pratiques de prescription en regard de ces recommandations.

L'étude de la pertinence des prescriptions d'antifongiques a déjà fait l'objet de publications. Il s'agit dans la plupart des cas d'études rétrospectives, souvent restreintes à certains services ou à certaines infections. Par ailleurs, certains travaux ne se réfèrent qu'aux recommandations locales et/ou françaises [5, 19].

En 2007, une évaluation rétrospective de la pertinence des prescriptions de certains antifongiques systémiques (amphotéricine B dextrose et liposomale, caspofungine, voriconazole, posaconazole) a été réalisée au CHU de Grenoble. Elle a montré que 49,3 % des prescriptions d'antifongiques n'étaient pas optimales. Des actions de formation et de sensibilisation des prescripteurs avaient alors été mises en œuvre [33].

L'objectif de ce travail est d'évaluer la pertinence des prescriptions d'antifongiques systémiques au CHU de Grenoble trois ans après la précédente étude. Il a été effectué en tenant compte des dernières recommandations françaises, européennes et internationales et réalisé sous la forme d'un audit clinique multiservices prospectif.

1. Patients et méthode

1.1 Protocole d'étude

Notre établissement est un centre hospitalier universitaire de 2200 lits de court, moyen et long séjour réalisant en moyenne 575 000 journées d'hospitalisation annuelles.

Dans le cadre du Comité des Anti-Infectieux de l'établissement, nous avons réalisé une étude prospective d'observation de type revue de pertinence des soins de toutes les prescriptions d'antifongiques de février à octobre 2010. Les antifongiques suivants étaient concernés : fluconazole (Triflucan®), itraconazole, amphotéricine B liposomale (amB lip) et complexe lipidique (Ambisome®, Abelcet®), voriconazole (Vfend®), caspofungine (Cancidas®) , micafungine (Mycamine®), posaconazole (Noxafil®) et anidulafungine (Ecalta®).

Le fluconazole n'a été étudié que pendant une période de quinze jours pour des raisons de fréquence de prescription et d'effectifs.

Le recensement des prescriptions d'antifongiques a été réalisé par un enquêteur (interne en pharmacie), soit par requête informatique quotidienne pour les services informatisés, soit par suivi régulier (trois fois par semaine) pour les services dans lesquels la prescription n'était pas encore informatisée.

Pour chaque prescription, le recueil des données a été effectué à partir des dossiers informatique et papier (médical et infirmier) du patient et par interrogatoire des prescripteurs grâce à une grille de recueil, préalablement testée sur dix dossiers.

Les informations recueillies ont concerné les caractéristiques du patient (antécédents, facteurs de risque, immunodépression…), la situation clinique (motif d'hospitalisation, signes cliniques, radiologiques, équipement médical), l'historique des traitements antibiotiques et antifongiques (dans les 3 mois précédents l'inclusion dans l'étude), le traitement antifongique évalué (nature, posologie, voie d'administration, durée..) et les résultats biologiques, notamment mycologiques.

L'évaluation de la pertinence des indications et de la conformité des modalités de prescription a été réalisée par un médecin infectiologue à l'aune de grilles de critères prédéfinis (Tableau 1). Les renseignements notifiés concernaient le diagnostic retenu par l'infectiologue, une évaluation de la prescription initiale et des principaux changements, ainsi qu'une évaluation du traitement à la clôture du dossier.

Les critères de pertinence de prescription (indication, posologie, voie d'administration, durée du traitement) ont été établis pour chaque antifongique, à partir des recommandations locales (Tableau 1), nationales [26, 27], européennes [28-30] et américaines [31, 32]. Dans certaines situations ne répondant à aucun critère de la grille de recueil, l'évaluation s'appuyait sur les données scientifiques les plus récentes.

Enfin, lorsque cela était possible et pertinent, l'infectiologue a proposé une alternative thérapeutique de même efficacité et de coût moindre. Un calcul de l'économie qui aurait pu être générée a été obtenu en comparant le coût du traitement prescrit au coût du traitement proposé

par l'infectiologue. Il a été réalisé en tenant compte de la posologie journalière, de la durée de prescription ainsi que des tarifs des antifongiques au CHU de Grenoble.

1.2 Méthode d'analyse

Les variables ont été décrites par un indicateur de tendance centrale (moyenne ou proportion) et un indicateur de dispersion (écart-type ou intervalle de confiance à 95%). Les comparaisons ont été testées, en analyse uni variée, par le test du chi² pour les proportions et le test de Student pour les variables continues. Le seuil de signification des tests était de 0.05.

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel StatView 5.0 (Statview pour windows, SAS Institute Inc. Copyright©).

2. Résultats

2.1 Description de la population

Durant la période d'étude, 208 patients hospitalisés ont bénéficié de traitements antifongiques systémiques par fluconazole, itraconazole, amB lip, voriconazole, caspofungine, micafungine et posaconazole. Parmi ces patients, 41 ont reçu un traitement par fluconazole. Le nombre d'antifongiques prescrits par patient variait d'un seul à six antifongiques. Ainsi, 147 patients n'ont reçu qu'un seul antifongique, 44 ont reçu deux antifongiques différents, 13 ont reçu trois antifongiques, 3 ont reçu cinq antifongiques et un seul a reçu six antifongiques. Au total, 295 antifongiques ont donc été prescrits chez ces 208 patients.

Les patients étaient majoritairement de sexe masculin (59,1%) et âgés en moyenne de 54 ans [32 ; 77]. Ils étaient hospitalisés pour la plupart en hématologie (37%), en services de réanimation (13,9%), de pédiatrie (10,6%) mais également en moindre nombre dans d'autres

services tels que la pneumologie, la médecine interne ou encore la gériatrie. Les patients traités par fluconazole ne présentaient pas de caractères statistiquement différents des autres patients (Tableau 2).

Cent-quatre-vingt-dix patients (91,3%) présentaient au moins un facteur de risque d'IFI. Les facteurs de risque les plus fréquents étaient une exposition antérieure ou actuelle aux antibiotiques (92,3%), la présence d'un cathéter veineux central (71,2%), une pathologie hématologique ou néoplasique sous-jacente (68,8%) et l'immunodépression (67,8%)(Tableau 2).

Soixante-sept patients (32,2%) avaient reçu un traitement antifongique dans les semaines précédant la prescription évaluée, dont 47 (70,1%) traitements par fluconazole ou voriconazole. Par la suite, 24 d'entre eux ont reçu un antifongique azolé en dépit de cet antécédent de traitement.

La fièvre était le principal symptôme motivant une prescription d'antifongique. Pour autant, elle n'était présente que dans 53,4% des cas. Près d'un quart des patients présentait un tableau sévère (26,4%). La présentation pulmonaire (33,2%) était fréquemment associée à des signes radiologiques (25,5%). L'analyse parasitologique n'aidait à conforter le diagnostic que dans la moitié des cas, surtout pour les infections à levures (Tableau 3). Les mêmes tendances étaient observées pour les patients traités par fluconazole.

Sur les 208 traitements antifongiques instaurés, 67 correspondaient à un traitement curatif documenté (32,2%), 120 à un traitement curatif empirique (57,7%) et 21 à un traitement prophylactique (10,1%). Il s'agissait d'infections nosocomiales dans 81,3% des cas et communautaires dans 8,6% des cas.

Le diagnostic d'aspergillose a été retenu chez 47 patients (22,6%). La localisation pulmonaire était prédominante (80,8%). Le diagnostic de candidose a été retenu chez 83 patients (39,9%),

dont 57 atteints de candidose profonde (27,4%). Les candidoses digestives et candidémies constituaient les localisations privilégiées, respectivement 36,1% et 15,7%. Trois patients présentaient à la fois une aspergillose et une candidose (1,4%).

Cinquante-deux patients agranulocytaires fébriles (25%) ont été traités en empirique, 19 patients ont reçu un antifongique en prophylaxie (9,1%) ; parmi eux, sept étaient des patients d'hématologie. Enfin, huit patients ont été traités pour des infections causées par d'autres espèces fungiques (3,8%) ; on note trois infections à *mucor sp*. Dans deux cas, le diagnostic d'IFI n'a pas été établi. Enfin, le diagnostic de candidose invasive a été retenu chez 12 patients (29,3%) traités par fluconazole, la localisation digestive était le plus fréquente.

Dans l'ensemble, 112 patients ont vu leur état s'améliorer (53,8%), quatre patients leur état s'aggraver (1,9%) et 10 patients sont décédés (4,8%) dont quatre traités par fluconazole (40%). Les décès n'étaient pas liés au traitement antifongique.

Sur les 295 antifongiques prescrits, 30 ont entraîné des effets indésirables (10,2%) chez 28 patients (13,5%). Seize traitements antifongiques (53,4%) ont été à l'origine d'une mauvaise tolérance biologique (notamment hépatotoxicité et néphrotoxicité) et 14 (46,6%) à l'origine d'une mauvaise tolérance clinique à type de troubles de la vision, et/ou troubles digestifs. Trois traitements sur 41 (7,3%) par fluconazole ont entrainé une hépatotoxicité.

Parmi les 295 traitements prescrits, 267 étaient des monothérapies (90,5%), dont 105 par caspofungine (39,3%), 50 par voriconazole (18,7%), 48 par amphotéricine B liposomale (18%), 41 par fluconazole (15,4%), 18 par posaconazole (6,7%), 4 par micafungine (1,5%) et enfin 1 par itraconazole (0,4%). Vingt-huit traitements (9,4%) constituaient des associations, correspondant à 14 patients. Les associations étaient composées dans six cas d'amphotéricine B et voriconazole (42,8%), dans quatre cas de voriconazole et caspofungine (28,6%) puis un cas

d'amphotéricine B et caspofungine (7,1%), un cas d'amphotéricine B et posaconazole (7,1%), un cas de fluconazole et caspofungine (7,1%) et enfin, un cas de voriconazole et micafungine (7,1%). L'amphotéricine B était donc l'antifongique le plus impliqué dans ces associations (57,1%). Les associations n'étaient jamais prescrites en première intention, mais lorsque le ou les premiers traitements étaient inefficaces, entrainaient des effets indésirables ou lorsque de nouveaux résultats biologiques étaient obtenus. Sept ont été prescrites en service d'hématologie, trois en infectiologie, deux en pédiatrie, une en pneumologie, et une en cardiologie.

Sur l'ensemble des dossiers, seuls 33 avis spécialisés ont été donné par l'unité mobile d'infectiologie (15,9%).

2.2 Evaluation de la pertinence de l'indication des prescriptions

Au cours de cette étude une première évaluation des prescriptions a été réalisée à l'initiation du traitement (n =208 antifongiques) et une deuxième à la clôture du dossier (n = 295 antifongiques).

Pertinence de l'initiation d'un traitement antifongique

En regard des résultats microbiologiques et de la clinique dont disposait le prescripteur, le traitement antifongique initié a été jugé comme étant nécessaire par l'infectiologue chez 184 patients (88,4%) ; parmi lesquels 126 traitements (60,5%) étaient pertinents pour l'indication et conformes quant aux modalités d'administration. Le traitement n'était pas justifié chez 24 patients (11,5%) (Figure 1).

Pertinence de la prescription en regard des recommandations par antifongique

Sur l'ensemble des 295 antifongiques, le choix de la molécule a été considéré comme pertinent dans 222 cas (75,2%). Le premier antifongique était pertinent dans 152 cas (73%) ; le deuxième, dans 42 cas (68,8%) et le troisième, dans 16 cas (94,1%). Entre les prescriptions de première, deuxième et troisième intention, un délai de sept jours entre deux antifongiques n'a pas toujours été respecté.

Dans 46 cas (75.4%), un second antifongique a été prescrit alors que l'indication du premier antifongique était justifiée. Dans ces cas, la cause d'arrêt du premier antifongique était un échec du traitement, un effet indésirable, ou de nouveaux résultats microbiologiques. Par ailleurs, dans 15 cas (24,6%), lorsqu'un second antifongique était prescrit, l'indication du premier antifongique n'était pas justifiée. Il s'agissait la plupart du temps de caspofungine (11 cas (73.3%)).

La pertinence des prescriptions a été évaluée en regard de différentes recommandations : locales, AFSSAPS, IDSA [26, 27, 31, 32]. Le taux de pertinence moyen par antifongique était de 68,2% (IC 63,4-73) sans prendre en compte la micafungine et l'itraconazole. Ce taux passait à 54,7% (IC 41,6-67,8) en tenant compte de ces deux derniers antifongiques (Tableau 4).

Les recommandations de l'ECIL [28-30] ne concernent que les patients atteints de pathologies hématologiques (144 patients ayant reçu de 163 antifongiques). La conformité des traitements antifongiques à ce référentiel, a donc été considérée à part entière. Le taux de conformité moyen des antifongiques était de 86,2% (IC 71,4-100) sans tenir compte de la micafungine et de 71,9% (IC 41,3-100) avec cette dernière.

Concernant le posaconazole, un écart de conformité vis-à-vis des recommandations locales (68,4%) d'une part, et AFSSAPS, IDSA (47,4% dans les deux cas) d'autre part, était

expliqué par la prescription de cet antifongique dans des protocoles locaux de traitement préventif en post-greffe pulmonaire. Cette indication n'est pas validée au niveau de l'AFSSAPS ni de l'IDSA.

Par ailleurs, concernant les associations d'antifongiques, une seule a été considérée comme réellement pertinente ; il s'agissait d'une endocardite infectieuse (EI) à *Candida tropicalis* après échec de quarante-cinq jours de monothérapie par fluconazole, puis sept jours d'amB lip. Une autre association était peut-être pertinente, dans le cas d'une EI à *Candida parapsilosis*.

Les autres associations ont été considérées comme non pertinentes dans six cas (42,9%) et éventuellement discutables dans les six derniers cas (42.9%). Il s'agissait dans sept cas d'AI possibles ou probables (50%), dans deux cas, d'infections ou colonisations par des espèces atypiques (mucorales) (14%), dans deux autres cas, de traitement empirique de la fièvre en hématologie (14%) et enfin dans un cas, de septicémie à *Candida glabrata*.

Pertinence du traitement antifongique à la clôture du dossier

La clôture du dossier était définie par l'arrêt du traitement antifongique ou lorsque le patient sortait de l'hôpital. En considérant les données cliniques et microbiologiques, les recommandations et/ou les données scientifiques actuelles, l'expertise a conclu que 269 (91,2%) traitements initiés étaient justifiés parmi lesquels 171 (58%) étaient pertinents pour l'indication et conformes pour les modalités d'administration (Figure 2).

Les 25 patients dont l'initiation du traitement n'était pas justifiée au vu des données microbiologiques et cliniques (11,5%), n'ont reçu qu'un seul antifongique sauf dans un cas (deux antifongiques) ; quatre d'entre eux sont sortis de l'hôpital avec le traitement (16%).

Parmi les causes de non-conformité, les échinocandines étaient souvent prescrites en empirique alors qu'une prescription de fluconazole aurait suffi ou encore à la place du voriconazole chez des patients présentant une agranulocytose fébrile et des images pulmonaires évoquant une AI. Les associations étaient également une cause de non pertinence (sauf dans deux cas).

Facteurs de corrélation à la conformité

La pertinence de l'indication en regard des recommandations locales n'était pas associée au type d'antifongique (p = 0,18). Aucun antifongique n'était donc mieux prescrit qu'un autre en termes d'indication. De la même façon, la pertinence de mise en route d'un traitement antifongique n'était pas associée au service de prescription (p = 0, 053). Les seules nuances qui pouvaient être mentionnées concernaient d'une part, la large prescription de la caspofungine par le service d'hématologie dont moins de la moitié (44%) était justifiée ; d'autre part, la prescription inadaptée de micafungine.

On note enfin que le nombre de traitements non justifiés a varié de manière statistiquement significative au fur et à mesure de l'étude (p = 0,0392 sans prendre en compte les prescriptions de fluconazole et p < 0,0001 avec les prescriptions de fluconazole).

2.3 Conformité de l'administration

La posologie, la voie d'administration et le respect des interactions médicamenteuses étaient conformes aux recommandations pour 226 antifongiques (76,6%).

Concernant la posologie, hormis l'itraconazole (un seul traitement à la bonne posologie), les pourcentages de conformité étaient de 91,1% pour l'amB lip, suivi de 86,5% pour la caspofungine, 80% pour la micafungine, de 78,9% pour le posaconazole et de 60,7% pour le voriconazole. Quasiment la moitié des prescriptions de fluconazole (54,7%) n'était pas correcte

pour ce paramètre. La comparaison du nombre de prescriptions conformes quant à la posologie par antifongique confirme qu'il y a une différence significative entre les différentes molécules ($p<0.0001$). Les causes de non-conformité étaient le plus souvent un oubli de la dose de charge du premier jour pour le voriconazole et la caspofungine, ainsi qu'une posologie trop élevée pour le fluconazole. Le posaconazole, quant à lui était parfois prescrit à dose préventive au lieu de curative.

La voie d'administration du fluconazole et du voriconazole était correcte dans 78,6% et 70,5% des cas respectivement. Les cas de non-conformité étaient liés l'utilisation de la voie parentérale alors que la voie orale était possible.

Le suivi thérapeutique par dosage concerne particulièrement le voriconazole et le posaconazole. Il n'a été réalisé que dans trois cas sur huit traitements curatifs par posaconazole (37,5%) et dans 19 cas de traitement par voriconazole (31,1%).

Dans l'ensemble, le traitement n'a été réévalué à réception des résultats parasitologiques que dans 60 cas (28,8%) et dans 50 cas (24%) seulement entre le troisième et le cinquième jour de traitement. Une différence significative ($p = 0.0001$) a été mise en évidence entre les services concernant la réévaluation à réception des résultats parasitologiques (taux moyen de réévaluation 34,1% ; IC 19,8-48,4) ; à l'inverse, pour l'évaluation entre le troisième et le cinquième jour, il n'y avait pas de différence statistiquement significative d'un service à l'autre ($p = 0,0751$). Le taux moyen de réévaluation était de 26,5% (IC 16,2-36,8).

2.4 Alternative moins couteuse et bénéfice

Au cours de l'évaluation, l'expert a proposé, lorsque cela était indiqué, une alternative de traitement moins couteuse. Cela concernait 64 dossiers (30,7%).

Les principales propositions étaient la prescription de fluconazole à la place d'un autre antifongique ou en relais précoce, la prescription de voriconazole par voie orale à la place de l'amB lip ou de la caspofungine, l'utilisation de la voie orale notamment pour le voriconazole, ou encore la diminution de posologie (car non adéquate) du fluconazole. La caspofungine représente environ la moitié des prescriptions qui auraient permis une économie (46,8%).

D'autre part, dans l'ensemble, l'expertise a retenu une durée totale de traitement justifiée pour 120 patients (57,7%). Dans 38 cas (18,3%), il n'était pas possible de déterminer si la durée totale du traitement était correcte. Il s'agissait de dossiers pour lesquels les patients sortaient avec le traitement sans qu'une date d'arrêt ne soit précisée, ou bien en cas de décès du patient. La durée totale était non justifiée et la plupart du temps trop longue, pour 50 patients (24%). Sur l'ensemble des services, la durée totale était justifiée en moyenne dans 62,3% des cas (IC 51,3-73,3).

Le calcul a pris en compte les alternatives thérapeutiques, la durée de traitement qui aurait été adéquate et le coût des traitements jugés comme non justifiés lors de l'évaluation à la clôture des dossiers. L'économie qui aurait pu être générée s'élève à 255 000 euros environ. Ce calcul n'a pas tenu compte de l'économie générée par l'augmentation de la durée de séjour induite par une IFI.

3. Discussion

Cette étude montre une légère amélioration dans la prescription des antifongiques systémiques au CHU de Grenoble, en regard de la précédente étude menée en 2007 par la même équipe. La méthode prospective d'analyse que nous avons utilisée est cependant différente [33]. L'utilisation des traitements antifongiques est toutefois loin d'être optimale puisque seulement 58% des prescriptions ont été jugées globalement pertinentes (pour l'indication) et conformes (pour la posologie et la voie d'administration) en regard des recommandations locales. Des résultats similaires ont été mis en évidence dans la littérature. Ainsi, Raymond et al. retrouvaient une conformité globale des prescriptions d'antifongiques de 54 % (indication, posologie et modalités d'administration) [19]. Il s'agissait d'une étude rétrospective sur les seules prescriptions d'antifongiques de la liste T2A constituant un échantillon de taille inférieure à celle de notre étude. Une autre étude réalisée par Berthe et al. en 2010 sur des patients pédiatriques d'onco-hématologie a retrouvé un taux de conformité globale de 66 % [5]. Là encore, il s'agissait d'une approche rétrospective, seules étaient évaluées l'amB lip et la caspofungine. Enfin, le nombre de patients inclus était bien plus faible.

L'objectif principal de ce travail était d'évaluer l'indication de l'antifongique en regard des recommandations locales, nationales, européennes (pour les patients d'hématologie) et internationales. Le taux de pertinence moyen par antifongique s'est révélé relativement constant et globalement satisfaisant (68,2% (IC 63,4-73) vis-à-vis de l'ensemble des recommandations en dehors de celles de l'ECIL ; il passait à 54,7% (IC 41,6-67,8) avec la micafungine et l'itraconazole (Tableau 4). En considérant uniquement les recommandations de l'ECIL, le taux de pertinence par antifongique était de 86,2% (IC 71,4-100). Leroy et al. en 2008, puis Massanet et al. en 2010, ont réalisé des études portant sur des patients atteints de candidoses dans des services de réanimation [12, 34] ; ils ont montré des taux de conformité pour l'indication

comparables à ceux de la présente étude, d'environ 60 % pour les traitements initiés avant obtention des résultats mycologiques et de 60 et 70 % pour les traitements mis en place après identification des germes en cause . Il faut toutefois prendre en compte le fait d'une sélection très restrictive des échantillons (uniquement les candidoses invasives en réanimation), un nombre de patients plus faible et un recueil rétrospectif pour l'étude de Massanet et al.

En considérant les recommandations locales comme référence, il n'a pas été mis en évidence d'antifongique statistiquement mieux prescrit. Ceci constitue un point d'amélioration par rapport à l'étude de 2007, qui avait montré que l'amB lip était l'antifongique le mieux prescrit. Cela pourrait s'expliquer par le fait que les molécules qui étaient nouvelles à l'époque se trouvent mieux prescrites grâce à l'expérience de la pratique clinique [35] et à l'intégration des recommandations professionnelles avec le temps [5, 36]. La micafungine, quant à elle, est un des derniers antifongiques mis sur le marché. Elle n'a pas encore de place dans les recommandations locales de l'établissement mais a été prescrite à cinq reprises de façon jugée comme non pertinente par l'expert. Parmi les motifs de prescriptions relevés, le passage du laboratoire pharmaceutique a été cité deux fois. Quelques études montrent l'influence implicite des entretiens entre les laboratoires et les médecins et/ou internes en médecine selon la politique de l'établissement [37, 38].

La caspofungine était l'antifongique le plus prescrit (37,6%). En effet, cet antifongique présente un large spectre et surtout un profil de tolérance clinique et biologique excellent. Elle est donc utilisée avec un sentiment de sécurité et a été très souvent prescrite en empirique, parfois en dépit de la présence de signes radiologiques évoquant une AI, ou en hématologie chez des patients fébriles non neutropéniques ou encore après réception des résultats parasitologiques alors qu'une désescalade thérapeutique aurait été indiquée.

Concernant les associations d'antifongiques, lors de l'étude réalisée au CHU de Grenoble en 2007, Pavese et al. avaient considéré toutes les associations d'antifongiques (16,3%) comme non pertinentes et concluaient au manque de données concernant de telles pratiques [33]. La présente évaluation rapporte une fréquence moindre de ces associations (9,4%) et donc une évolution dans les pratiques de prescription des antifongiques. Parmi ces traitements, un seul a été jugé réellement pertinent et un autre éventuellement. Dans les deux cas, il s'agissait de patients atteints d'EI à levures (*C. tropicalis* et *C. parapsilosis*) ayant présenté de nombreuses intolérances médicamenteuses.

Les EI à *candida sp* sont parmi les quelques indications pour lesquelles l'IDSA recommande une association d'antifongiques par amphotéricine B/flucytosine. L'utilisation de la caspofungine est également à en discussion dans ce type d'indications. D'autre part, quelques cases reports relatent des évolutions favorables d'EI à *candida sp* après traitement par bithérapie antifongique et soulignent également la tendance à éviter le traitement chirurgical, conduisant parfois à utiliser une association d'antifongiques [39, 40].

Dans les autres cas (AI possibles ou probables, colonisations à germes atypiques, empirique sur fièvre en hématologie, septicémie à *c. glabrata*), les associations ont été jugées non pertinentes. Elles ont parfois été prescrites très rapidement, au bout de deux ou trois jours seulement de monothérapie.

Depuis 2007, d'autres études ont été réalisées, notamment pour des patients présentant des AI [41, 42]. Elles sont pour la plupart rétrospectives, et manquent de significativité par le faible effectif de l'échantillon ou par d'autres biais de méthodologie (groupes non comparables, durée de l'étude…).

Toutefois, dans une étude prospective randomisée, Caillot et al. ont montré 67% de réponses favorables chez des patients d'hématologie immunodéprimés présentant une AI prouvée ou probable traités par amB lip/caspofungine versus 27% (p = 0,028) chez les patients ayant reçu une monothérapie par amB lip haute dose [43]. Le taux de survie à 12 semaines était également plus élevé dans le groupe association. Il faut cependant tenir compte du faible nombre de patients, du fait que l'étude était dirigée en partie par un laboratoire commercialisant l'un des antifongiques et que le comparatif n'était pas le voriconazole, traitement de référence dans cette indication.

Enfin, un essai randomisé contrôlé double aveugle (NCT00531479) est actuellement en cours d'analyse (voriconazole versus voriconazole plus anidulafungine) en première ligne chez des patients d'hématologie présentant des AI pulmonaires prouvées, probables ou possibles. D'autres études prospectives et statistiquement puissantes seront encore nécessaires afin de valider l'intérêt des associations d'antifongiques.

Une des originalités de cette étude réside dans le fait qu'une première évaluation des prescriptions a été réalisée à l'initiation du traitement et une deuxième à la clôture du dossier. Les taux de conformité globale (indication, posologie et voie d'administration) étaient de 60,5% à l'initiation du traitement et de 58% à la clôture des dossiers. Pour seulement trois patients (1,4%), la conformité a été différente entre l'évaluation à l'initiation et celle à la clôture. Les taux de conformité étaient donc statistiquement comparables, ce qui signifie que les cliniciens disposaient dès l'initiation du traitement de toutes les données nécessaires à une prescription (ou non prescription) adéquate.

Les antifongiques représentent une classe thérapeutique à part. Les recommandations dans ce domaine sont nombreuses et évoluent assez rapidement. Des facteurs d'adhésion aux recommandations ont été mis en évidence, tels que leur adaptation locale [44], leur connaissance

(qui peut être liée à la politique organisationnelle et d'échange de l'établissement), leur acceptation par les praticiens entre autres [5, 36]. Certains auteurs reconnaissent d'ailleurs le manque d'adhésion de leur discipline aux différentes recommandations [12, 34].

Il apparait donc nécessaire de mettre à jour régulièrement les recommandations locales [19]. D'autre part, en ce qui concerne l'organisation à l'échelle de l'établissement, le CHU de Grenoble dispose d'une consultation mobile d'infectiologie (CMI). Au cours de l'étude, seuls 33 avis ont été demandés à la CMI (15,9%). Faire appel à la CMI semble représenter une solution pour les cas de patients complexes ou encore pour les services non habitués à ce type de médicaments par exemple. Une incitation à cette démarche devrait peut-être être rappelée.

Aucune différence dans la pertinence de prescription n'a cependant été mise en évidence entre les différents services. Il ne s'avère donc pas nécessaire de cibler certains services lors des actions à mener.

Enfin, un calcul très simple, de type minimisation des coûts, a été réalisé en tenant compte des traitements jugés comme inutiles et des alternatives moins coûteuses proposées par l'expert. En extrapolant ce montant sur une année, l'économie potentielle aurait représenté environ 18% du budget de dépenses des antifongiques s'élevant en 2010, à 2 103 548 euros au CHU de Grenoble. Cela correspond à environ 3,5 Equivalent Temps Plein en poste de praticien hospitalier [45].

Or, la plupart de ces antifongiques sont des molécules remboursées en sus de la T2A et leur prescription doit être encadrée. La prescription informatisée est un outil qui, dans une certaine mesure, contrôle la prescription de certains médicaments dont quelques antifongiques. En effet, le praticien doit justifier son indication pour pouvoir prescrire le médicament. Au vu du nombre de non-conformités relevées dans cette étude, une limite dans le filtre que représente le système informatique pourrait-être évoquée.

D’autres facteurs interviennent sur l’optimisation de la prescription. Tout d’abord, une différence significative (p <0,0001) de conformité de la posologie entre les différents antifongiques a été révélée, liée le plus souvent à un oubli de la dose de charge (voriconazole, caspofungine) ou une posologie trop importante (fluconazole). Le suivi thérapeutique, permettant une adaptation posologique du posaconazole et du voriconazole était assez peu réalisé (respectivement 37,5% et 31,1%). Concernant la voie d’administration, la voie orale aurait pu être plus fréquemment utilisée.

Il a ensuite, été mis en évidence sur l’ensemble des services, de faibles taux de réévaluation du traitement trois à cinq jours après son initiation (26,5% IC 16,2-36,8) et de réévaluation à réception des résultats parasitologiques (34,1% IC 19,8-48,4). La durée du traitement, quant à elle, n’était justifiée que dans 62,3% (IC 51,3-73,3) des cas en moyenne dans les services. Ces différents points peuvent constituer des axes d’amélioration à cibler. Parmi ceux-ci, une analyse pharmaceutique systématique des prescriptions permettrait de suivre certains aspects (notamment posologie, suivi thérapeutique, voie d’administration).

La présentation des résultats de l’étude ainsi que des actions de formation et de sensibilisation seront à nouveau mises en œuvre par le Comité des Anti-Infectieux auprès des cliniciens, internes en médecine et pharmacie en s’appuyant sur un document support (Figure 3).

L’expertise par un seul médecin est la principale limite de cette étude incluant une part de subjectivité sur le jugement. Le biais a cependant été limité par l’utilisation d’une grille d’évaluation élaborée par un groupe de travail. Ensuite, un effet Hawthorne s’est révélé statistiquement signicatif au cours de l’étude (p = 0,0392). En effet, le nombre de traitements non justifiés a varié au fur et à mesure de l’étude. Enfin, cette étude a porté sur un seul établissement. Ainsi, une extrapolation des résultats au-delà de l’établissement s’en trouverait limitée.

THESE SOUTENUE PAR : Laetitia FABIEN

TITRE : Evaluation de la pertinence des prescriptions d'antifongiques au centre hospitalier universitaire de Grenoble

Conclusion

L'objectif de cette étude prospective était d'évaluer la pertinence des prescriptions d'antifongiques systémiques au CHU de Grenoble en regard des recommandations locales, françaises, européennes et américaines les plus récentes. Deux-cent-huit patients ont bénéficié de 295 traitements antifongiques durant les huit mois de l'étude. Une évolution dans l'utilisation des antifongiques a été constatée par rapport à l'évaluation réalisée en 2007 par la même équipe, avec une tendance globale à l'intégration des recommandations, en particulier en ce qui concerne les associations d'antifongiques. Le manque de réévaluation du traitement, notamment à réception des résultats mycologiques, des durées de traitements ainsi que des modalités d'administration (posologie, voie d'administration) inadéquates ont été mises en évidence. Des actions de formation vont donc être renouvelées auprès de l'ensemble des praticiens. Outre le souci constant d'amélioration des pratiques de prescription, il s'agit d'un véritable enjeu de santé publique à tous les niveaux : qualité de soins des patients, impacts épidémiologique et économique.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 20/6/2011

LE DOYEN

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER U.F.R DE PHARMACIE GRENOBLE 1

Professeur Christophe RIBUOT

LE PRESIDENT DE LA THESE

Benoît ALLENET
MCU PH
Département de Pharmacie
Centre Hospitalier Universitaire
de Grenoble
N° 90767 - H
ballenet@chu-grenoble.fr

Docteur Benoit ALLENET

Tableau 1. Critères d'évaluation des indications des traitements antifongiques

Table 1. Evaluation criteria of antifungal treatment indications

---

Aspergillose invasive

Traitement de première intention: *voriconazole*

Alternative: *amphotéricine B liposomale*

Si échec : *caspofungine ou posaconazole*

Aspergillose pulmonaire chronique nécrosante

Traitement de première intention: *voriconazole*

Alternative : *caspofungine ou amphotéricine B liposomale*

Colonisation aspergillaire chez immunodéprimé

Traitement de première intention: *voriconazole* ou *amphotéricine B liposomale*

Candidose systémique invasive avant identification espèce

Sans neutropénie, ni critère de gravité, quelque soit la fonction rénale : *fluconazole* sauf si traitement antérieur par fluconazole, préférer alors *caspofungine*

Si neutropénie et fonction rénale normale : *fluconazole* sauf si traitement antérieur par fluconazole, préférer alors *caspofungine* ou *amphotéricine B liposomale*

Si neutropénie et insuffisance rénale : *caspofungine* ou *amphotéricine B liposomale*

Candidose systémique invasive après identification espèce

Si Candida fluconazole S : *fluconazole*

Si Candida fluconazole R ou DD : *caspofungine* ou *amphotéricine B liposomale voire voriconazole*

Candidose oropharyngée chez immunodéprimé

Traitement de première intention: *fluconazole*

Si échec : *caspofungine*

Traitement préemptif des candidoses invasives en réanimation : *caspofungine* ou *amphotéricine B liposomale*

Traitement empirique d'une neutropénie fébrile : *caspofungine* ou *amphotéricine B liposomale*

Prophylaxie en hématologie

Primaire des infections à candida sensible chez neutropénique : *fluconazole*

Primaire des IFI chez receveurs de cellules souches hématopoïétiques sous immunosuppresseurs haute dose pour GVH : *posaconazole*

Secondaire en cas de contre-indication ou d'échec d'un traitement antérieur par azolé : *caspofungine* en première intention, *amphotéricine B liposomale* ou *voriconazole* en deuxième intention

Prophylaxie chez patients greffés en pneumologie : *posaconazole*

Traitement et prévention autres infections fongiques

Mucormycose: *amphotéricine B liposomale*

Scedosoporium sp, Fusarium sp: voriconazole

Tableau 2. Caractéristiques sociodémographiques et médicales de l'ensemble des patients

Table 2. Sociodemographic and medical features of patients

Caractéristiques	**Nombre = 208**	**Pourcentage**
Sexe masculin	123	59,1
Age m (Θ)	54,8 (22,5)	
<15 ans	16	7,7
[15-45 ans[	36	17,3
[45-65 ans[	81	38,9
>= 65 ans	75	36,1
Unités d'hospitalisation		
Hématologie	77	37
Réanimation	29	13,9
Pédiatrie	22	10,6
Pneumologie	19	9,2
Médecine interne	17	8,2
Gériatrie	14	6,7
Maladies infectieuses	10	4,8
Chirurgie	8	3,8
Autres services	12	5,8
Facteurs de risque		
Exposition aux antibiotiques	192	92,3
Cathéter veineux central	148	71,2
Hémopathie/néoplasie	143	68,8
Immunodépression	141	67,8
Pathologie respiratoire chronique	40	19,2
Insuffisance rénale	38	18,3

Greffe (moelle osseuse, CSP, organes)	30	14,4
Diabète	30	14,4
Ethylisme chronique/cirrhose	23	11
Antécédent de réanimation dans les 3 mois	18	8,6
Nutrition parentérale	18	8,6
Chirurgie	13	6,3
Hémodialyse	12	5,8
Réaction du greffon contre l'hôte	11	5,6
Insuffisance cardiaque	10	4,8
Chirurgie digestive	7	3,4
Décès	10	4,8

Tableau 3. Caractéristiques cliniques de l'ensemble des patients lors de la première prescription du traitement antifongique

Table 3. Clinical features of all patients at the first antifungal treatment prescription

Caractéristiques à la première prescription	N=208	%
Signes cliniques		
Fièvre	111	53,4
Signes pulmonaires	69	33,2
Choc	55	26,4
Signes radiologiques	53	25,5
Examen parasitologique positif	110	52,9
Aspergillus sp	28	13,5
Candida sp	72	34,
Autres	10	4,8

Tableau 4. Conformité de l'indication des antifongiques à l'initiation du traitement en regard des recommandations locales, AFSSAPS et IDSA

Table 4. Indication conformity of antifungal at the treatment's beginning compared to local, AFSSAPS and IDSA guidelines

	Recommandations		
Nombre de prescriptions par antifongique	**Locales** %	**AFSSAPS** %	**IDSA** %
Fluconazole N = 42	73,8	69	66,7
Voriconazole N = 61	72,1	70,5	68,9
Posaconazole N = 19	68,4	47,4	47,4
Caspofungine N = 111	70,3	69,4	69,4
Mycafungine N = 5	20	20	/
AmB lip N = 56	82,2	78,6	69,6
Itraconazole N = 1	0	0	0

Figure 1. Pertinence et conformité des antifongiques à l'initiation du traitement

Figure 1. Treatments adequacy at the antifungal treatment's beginning

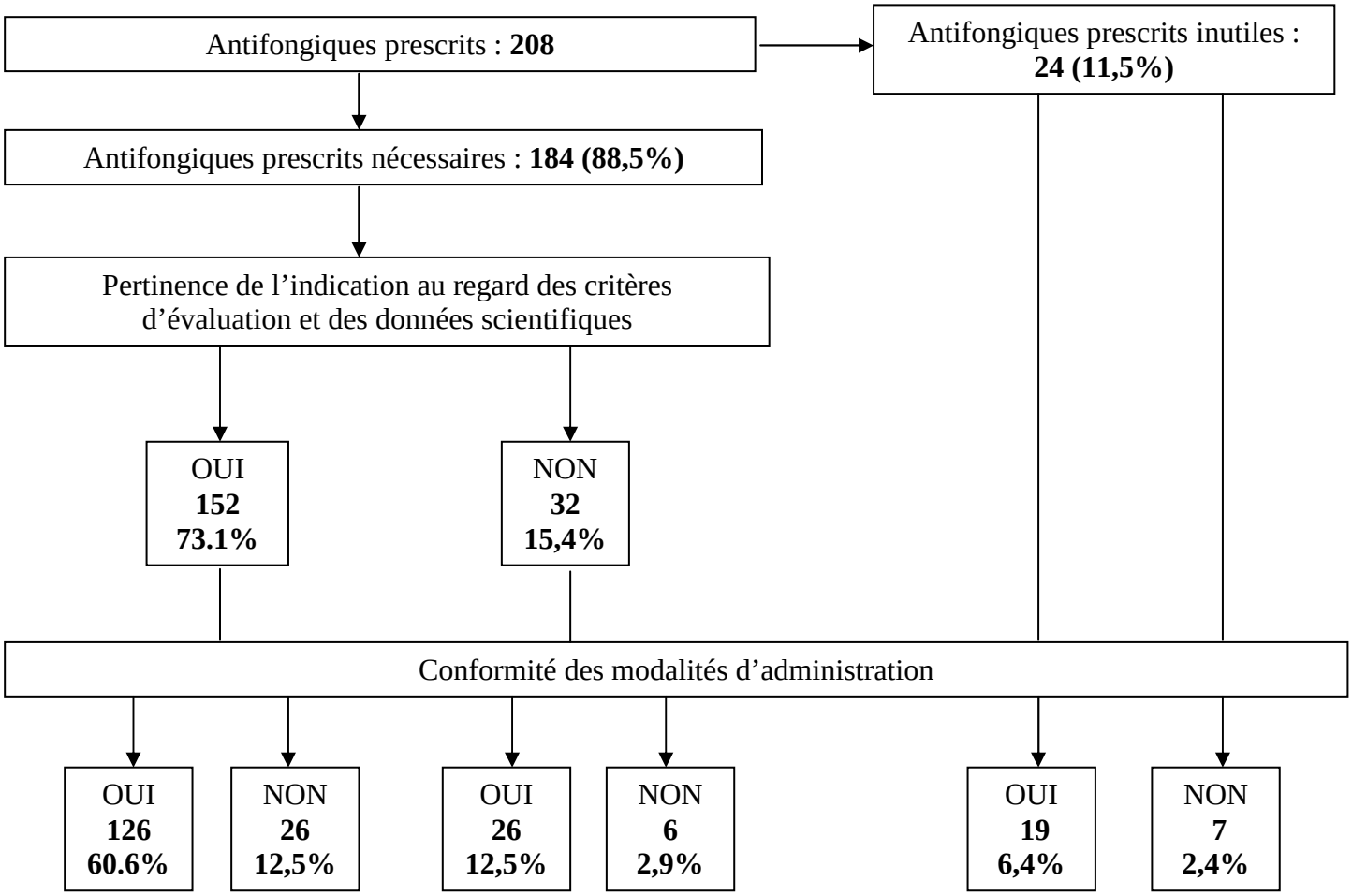


Figure 2. Pertinence et conformité des antifongiques à la clôture des dossiers

Figure 2. Treatments adequacy at the end of the antifungal treatment

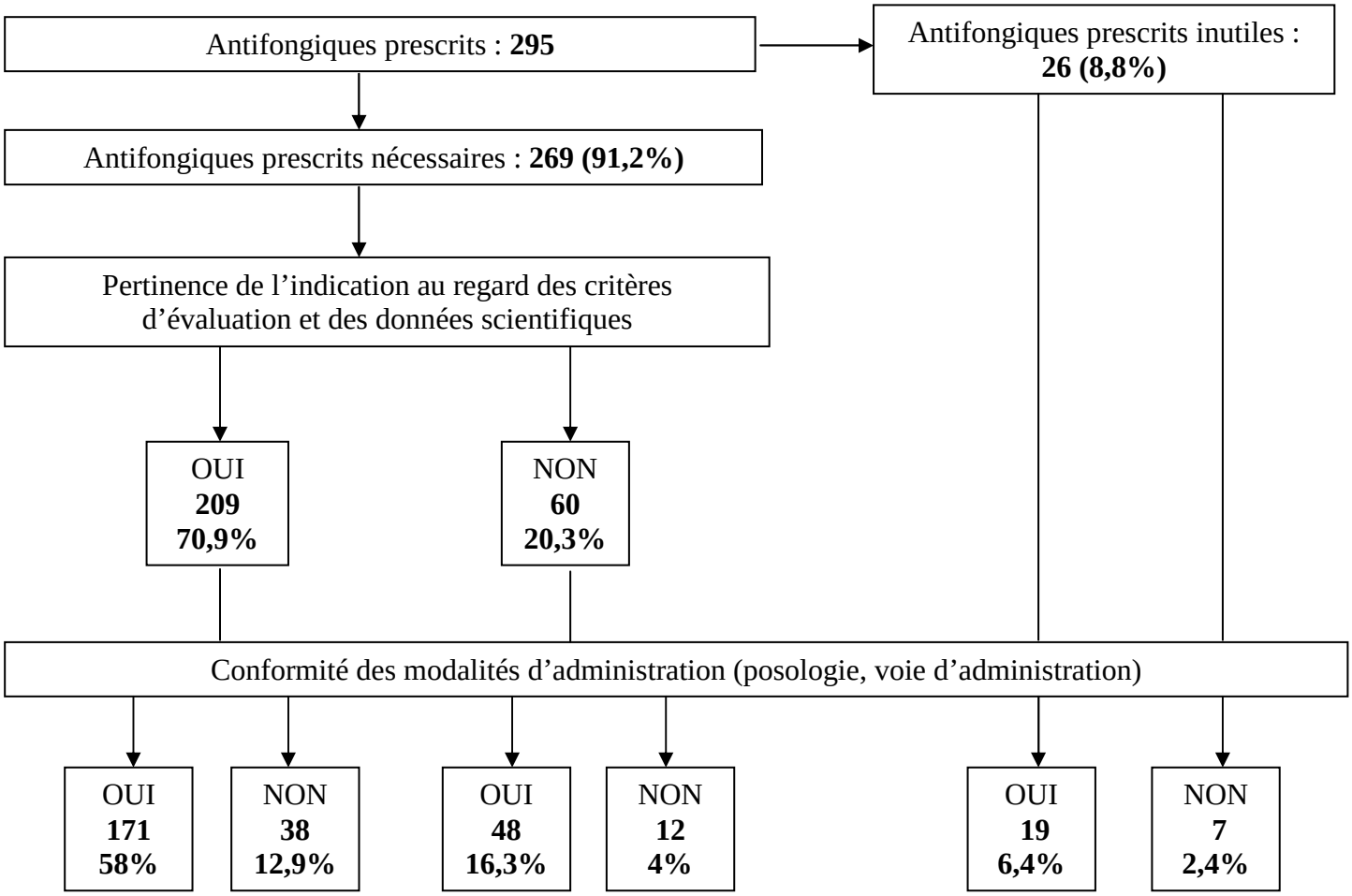


Figure 3. Résumé des points importants à améliorer

Figure 3. Summary of key points to improve

Comment améliorer les pratiques après ces résultats ?

Quelques points

1. Les indications des antifongiques sont le plus souvent justifiées.
2. Affiner le positionnement des différents antifongiques.

   Vigilance particulière concernant :

   - l'utilisation de la caspofungine, notamment en hématologie
   - la prescription d'associations d'antifongiques
3. Les nouveaux antifongiques : surveiller les contacts avec les laboratoires

   et leur influence.
4. Améliorer les modalités d'administration :

   - Dose de charge, posologie en général
   - Voie d'administration

   ⇨ Collaboration et intervention pharmaceutique
5. Réévaluer le traitement : penser à la désescalade voire l'arrêt de l'antifongique.
6. Faire appel aux structures d'aide à la prescription (Consultation Mobile Infectiologie).

REFERENCES

1. Wiro B. Stam, Franco Aversa, Ritesh N. Kumar, jeroen P. Jansen. Economic evaluation of caspofungin versus liposomal amphotericin B for empiric antifungal treatment in patients with neutropenic fever in Italy. Value Health. 2008 Sep-Oct;11(5)830-41.
2. Beck-Sague C, Jarvis WR. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980–1990. National Nosocomial Infections Surveillance System. J Infect Dis 1993;167:1247–51.
3. Gullo A. Invasive fungal infections: the challenge continues. Drugs. 2009;69 Suppl 1:65-73.
4. Awasthi AK, Jain A, Awasthi S, Ambast A, Singh K, Mishra V. Epidemiology and microbiology of nosocomial pediatric candidemia at a northern indian tertiary care hospital. Mycopathologia. 2011 May1.
5. Berthe A, Duclos A, Ray-Coquard I, Colin C, Bleyzac N. Evaluation de l'adhésion au référentiel Afssaps sur les antifongiques, en hémato-oncologie pédiatrique. Med Mal Infect. 2011 Jan;41(1):25-32.
6. Zaoutis Te, Heydon K, Chu JH, Walsh TJ, Steinbach WJ. Epidemiology, outomes, and costs of invasive aspergillosis in immunocompromised children in the United States. Pediatrics 2006;117(4):e711-6.
7. Lass-Flörl C. Invasive fungal infections in pediatric patients: a review focusing on antifungal therapy. Expert Rev Anti Infcet Ther. 2010 Feb;8(2):127-35.
8. Steinbach WJ. Epidemiology of invasive fungal infections in neonates and children. Clin Microbiol Infect. 2010 Sep;16(9):1321-7.

9. Vogeser M, Wanders A, Haas A, Ruckdeschel G. A four-year review of fatal Aspergillosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1999 Jan;18(1):42-5.
10. Vandewoude K, Blot S, Benoit D, Depuydt P, Vogelaers D, Colardyn F. Invasive aspergillosis in critically ill patients: analysis of risk factors for acquisition and mortality. Acta Clin Belg. 2004 Sep-Oct;59(5):251-7.
11. Perlroth J, Choi B, Spellberg B. Nosocomial fungal infections: epidemiology, diagnosis, and treatment. Med Mycol. 2007 Jun;45(4):321-46.
12. Massanet P, Corne P, Conseil M, et al. Traitements antifongiques des candidémies chez les patients non neutropéniques : évaluation des pratiques en réanimation. Med Mal Infect 2010 Nov;40(11):644-9.
13. Mor M, Gilad G, Kornreich L, Fisher S, Yaniv I, Levy I. Invasive fungal infections in pediatric oncology. Pediatr Blood Cancer. 2011 Jul1;56(7):1092-7.
14. Boucher HW, Groll AH, Chiou CC, Walsh TJ. Newer systemic antifungal agents: pharmacokinetics, safety and efficacy. Drugs 2004;64(18):1997-2020.
15. Hennen CR. Pharmacoeconomic evaluations of antifungal therapies. Curr Med Res Opin. 2009 Jul ;25(7) :1751-8.
16. De With K, Steib-Bauert M, Knoth H, et al. Hospital use of systemic antifungal drugs. BMC Clin Pharmacol. 2005 Feb 10;5(1):1.
17. Jean SS, Hsueh PR. Antimicrobial drug resistance in Taiwan. J Formos Med Assoc. 2011 Jan;110(1):4-13.
18. Lass-Flörl C. The changing face of epidemiology of invasive fungal disease in Europe. Mycoses. 2009 May;52(3):197-205.
19. Raymond S, Henon T, Grenouillet F, et al. Audit clinique des prescriptions d'antifongiques systémiques couteux au centre hospitalier universitaire de Besançon. Med mal Infect. 2009 Feb;39(2) :125-32.

20. Alangaden GJ. Nosocomial fungal infections: epidemiology, infection control, and prevention. Infect Dis Clin North Am. 2011 Mar;25(1):201-25.
21. Ruiz-Camps I, Aguado JM, Almirante B, et al. Guidelines for the prevention of invasive mould disease caused by filamentous fungi by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). Clin Microbiol Infcet. 2011 Apr;17 Suppl 2:1-24.
22. Tobar AE, Silva OF, Olivares CR, Gaete GP, Luppi NM. Invasive candidiasis in critically ill adult patient. Rev Chilena Infectol. 2011 Feb;28(1):41-9.
23. Ruiz-Camps I. Combination therapy for invasive aspergillosis. Enferm Infecc Microbiol clin. 2011 Mar;29 Suppl 2:38-42.
24. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Oragnization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis. 2008 Jun 15 ;46(12) :1813-21.
25. Des Champs-Bro B, Leroy-Cotteau A, Mazingue F, et al. Invasive fungal infections: epidemiology and analysis of antifungal prescriptions in onco-haematology. J Clin Pharm Ther. 2011 Apr;36(2):152-60.
26. Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte. Conférence de consensus commune SFAR, SPILF, SRLF. Réanimation 2004 ;13 :5-13.
27. Afssaps. Référentiel national de bon usage hors GHS antifongiques 2008. http://www.afssaps.fr/Dossiersthematiques/Tarification-a-l-activite-T2A-des medicaments/Antifongiques2
28. Herbrecht R, Flückiger U, Gachot B, Ribaud P, Thiebaut A, Cordonnier C. Antifungal therapy in leukemia patients 2009 Update of the ECIL 1 and ECIL 2 Guidelines. Third

European conference on infections in leukemia. September 25-26 2009. Juan-les-Pins. France.

29. Marchetti O, Cordonnier C, Calandra T. Empirical antifungal therapy 2009 Update of the ECIL 1 and ECIL 2 Guidelines. Third European conference on infections in leukemia. September 25-26 2009. Juan-les-Pins. France.
30. Maertens J, Frère P, Lass-Flörl C, Heinz W, Cornely O. Antifungal prophylaxis in leukemia patients 2009 Update of the ECIL 1 and ECIL 2 Guidelines. Third European conference on infections in leukemia. September 25-26 2009. Juan-les-Pins. France.
31. Walsh TJ, Anaissie TJ, Denning DW, et al. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. CID 2008:46.
32. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. CID 2009:48.
33. Pavese P, Ouachi Z, Vittoz JP, et al. Revue de pertinence des prescriptions des nouveaux antifongiques systémiques dans un hôpital universitaire. Med Mal Infect. 2007 Dec;37 Suppl 3:S223-8.
34. Leroy O, Mira JP, Montravers P, et al. Candidoses invasives en réanimation : analyse des traitements antifongiques au cours de l'enquête française Amarcand. Ann Fr Anesth Reanim. 2008 Dec;27(12):999-1007.
35. Jones MI, Greenfield SM, Bradley CP. Prescribing new drugs: qualitative study of influences on consultants and general practitioners. BMJ 2001;323:378–81.
36. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. JAMA 1999;282(15) :1458-65

37. Grande D, Frosch DL, Perkins AW, Kahn B. Effect of exposure to small pharmaceutical promotional items on treatment preferences. Arch Intern Med. 2009;169(9) :887-893.
38. Austad KE, Avorn J, Kesselheim AS. Medical students' exposure to and attitudes about the pharmaceutical industry: a systematic review. PLoS Med. 2011 May;8(5):e1001037.
39. Talarmin JP, Boutoille D, Tattevin P, Abgueguen P, Ansart S, Roblot F, Raffi F. *Candida* endocarditis : role of new antifungal agents. Mycoses. 2009 Jan;52:60-6.
40. Stripeli F, Tsolia M, Trapali Ch, Papaevangelou V, Vlachos E, Pasparakis D, Constantopoulos A. Successful medical treatment of *Candida* endocarditis with liposomal amphotericin B without surgical intervention. Eur J Pediatr 2008 167 :469-470.
41. Yilmaz D, Balkan C, Akin M, Karapinar B, Kavakli K. A rescue therapy with a combination of caspofungin and liposomal amphotericin B or voriconazole in children with haematological malignancy and refractory invasive fungal infections. Mycoses. 2011 May;54(3):234-42.
42. Mihu CN, Kassis C, Ramos ER, Jiang Y, Hachem RY, Raad II. Does combination of lipid formulation of amphotericin B and echinocandins improve outcome of invasive aspergillosis in hematological malignancy patients ? Cancer. 2010 Nov 15 ;116(22):5290-6
43. Caillot D, Thiébaut A, Herbrecht R, et al. Liposomal amphotericin B in combination with caspofungin for invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies: a randomized pilot study (Combistrat trial). Cancer 2007 Dec 15;110(12):2740-6.
44. Saillour-Glénisson F, Domecq S, Pouchadon ML, Jacques B, Sibé M. Analyse qualitative et quantitative des déterminants à l'application de recommandations

professionnelles (RP) par les médecins. Rev Epidémiol Santé Publique. 2008 Jul;56 Suppl 3 :S207-19.

45. Arrêté du 26 Octobre 2009 relatif aux émoluments, rémunérations ou indemnités des personnels médicaux exerçant leurs fonctions à temps plein ou à temps partiel dans les établissements publics de santé. JORF n°0258 du 6 novembre 2009 page 19170 texte n°12.
http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=DEBD994A5FF8BACC70E1E019EC4ACDA0.tpdjo06v_2?cidTexte=JORFTEXT000021238074&categorieLien=id

Faculté de Pharmacie de Grenoble



Serment

des

Apothicaires

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les moeurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Laetitia FABIEN

Titre : **Evaluation de la pertinence des prescriptions d'antifongiques au centre hospitalier universitaire de Grenoble**

Résumé

Objectif : L'objectif de cette étude était d'évaluer la pertinence et la conformité des prescriptions d'antifongiques systémiques en regard des recommandations locales, françaises, européennes et internationales les plus récentes au centre hospitalier universitaire (CHU) de Grenoble.

Patients et méthode : L'ensemble des prescriptions d'itraconazole, amphotéricine B liposomale, voriconazole, caspofungine, micafungine, posaconazole et anidulafungine a été évalué par un médecin infectiologue de façon prospective de février à octobre 2010. Les prescriptions de fluconazole ont été analysées sur une période de 15 jours.

Résultats et discussion : Deux-cent-huit patients ont bénéficié de 295 prescriptions d'antifongiques systémiques. La plupart d'entre eux présentaient au moins un facteur de risque d'infection fongique invasive, et en particulier une immunodépression. L'initiation d'un traitement antifongique, le choix de la molécule et la conformité d'administration (posologie, voie d'administration) ont été jugés pertinents dans 126 cas sur 208 (60,5%) lors de l'évaluation à l'initiation du traitement et dans 171 cas sur 295(58%) lors de l'évaluation à la clôture du dossier. Le nombre d'associations (9,4%) a diminué par rapport à l'étude menée au CHU de Grenoble en 2007 (16,3%). Les causes de non-pertinence les plus courantes étaient la prescription de caspofungine tandis que d'autres antifongiques tels que le fluconazole auraient suffi, la prescription d'associations, des modalités d'administration erronées (absence de dose de charge, doses et voie d'administration inadéquates). L'économie qui aurait pu être générée (traitements jugés inutiles et alternatives moins couteuses) représentait 18% du budget de dépenses des antifongiques en 2010 au CHU de Grenoble.

Conclusion : Une amélioration des prescriptions d'antifongiques a été mise en évidence par rapport à la précédente étude menée en 2007 au CHU de Grenoble [33]. Cependant, l'utilisation des antifongiques n'est pas encore optimale et de nouvelles actions de formation sont prévues.

Mots-clés : antifongiques, pertinence, évaluation des pratiques de prescription.

Jury : Dr ALLENET Benoît : Président de jury

Dr PAVESE Patricia : Directrice de thèse

Dr FORONI Luc

Dr LEBEAU Bernadette

Dr SPATH Hans Martin