

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



2^e ex

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année de soutenance: 2008

N° : 7017

**ETUDE DE LA PERTINENCE DES PRESCRIPTIONS DE
PIPERACILLINE-TAZOBACTAM
AU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE GRENOBLE**

**MEMOIRE DE DES PHARMACIE HOSPITALIERE ET THESE
PRESENTES POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT**

Delphine BOURNEAU

Née le 03 juillet 1980 à Vannes

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 30 juin 2008

Devant le jury composé de :

Président du jury : Mr le Professeur Jean CALOP

Membres :

Mme le Docteur PAVESE Patricia (directrice de thèse)

Mr le Docteur CROIZE Jacques

Mr le Docteur FORONI Luc

Mr le Professeur FRANÇOIS Patrice



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année de soutenance: 2008

N° :

**ETUDE DE LA PERTINENCE DES PRESCRIPTIONS DE
PIPERACILLINE-TAZOBACTAM
AU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE GRENOBLE**

***MEMOIRE DE DES PHARMACIE HOSPITALIERE ET THESE
PRESENTES POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT***

Delphine BOURNEAU

Née le 03 juillet 1980 à Vannes

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 30 juin 2008

Devant le jury composé de :

Président du jury : Mr le Professeur Jean CALOP

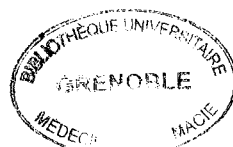
Membres :

Mme le Docteur PAVESE Patricia (directrice de thèse)

Mr le Docteur CROIZE Jacques

Mr le Docteur FORONI Luc

Mr le Professeur FRANÇOIS Patrice



UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur **Renée Grillot**
Vice-Doyenne : Mme **Edwige NICOLLE**

PROFESSEURS À L'UFR DE PHARMACIE

BAKRI	Abdelaziz	Pharmacie Galénique et industrielle, formulation et procédés pharmaceutiques (GRNR, INSERM E03 40)
BURMEISTER	Wilhelm	Physique (I.V.M.S)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (CHU)
DANEL	Vincent	SAMU-SMUR et Toxicologie (CHU)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Bio-Inorganique (D.P.M)
DROUET	Emmanuel	Immunologie / Microbiologie / Biotechnologie (I.V.M.S)
FAVIER	Alain	Biochimie (L.A.N)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	Renée	Parasitologie- Mycologie médicale (CHU)
MARIOTTE	Anne-Marie	Pharmacognosie (D.P.M)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M)
RIBUOT	Christophe	Physiologie / Pharmacologie (HP2)
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie (N.V.M.C)
WOUESSIDJEWÉ	Denis	Pharmacotechnie et vectorisation (D.P.M)

PROFESSEUR ASSOCIÉ (PAST)

CHAMPON	Bernard	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur **Renée Grillot**

Vice-Doyenne : Mme **Edwige NICOLLE**

MAITRES DE CONFÉRENCES DE PHARMACIE

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie - Mycologie (L.A.P.M/UMR CNRS 5163)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (CHU/ THEMAS TIMC-IMAG)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (INSERM E-0221 Bioénergétique Fondamentale et Appliquée)
BOUMENDJEL	Ahcène	Pharmacognosie (D.P.M)
BRETON	Jean	Biologie moléculaire / Biochimie (L.A.N)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique Structurale (I.V.M.S)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie et vectorisation (D.P.M)
COLLE	Pierre Emmanuel	Anglais
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique Economie santé (Lyon)
DEMEILLERS	Christine	Biochimie (N.V.M.C)
DESIRE	Jérôme	Chimie Bio-organique (D.P.M)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Virologie (I.B.S)
ESNAULT	Danielle	Chimie Analytique (D.P.M)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie et vectorisation (D.P.M)
GERMI	Raphaële	Microbiologie (I.V.M.S / CHU)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (N.V.M.C)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
KRIVOBOK	Serge	Botanique - Cryptogamie (L.E.C.A)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Organique (D.P.M)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie médicale (CHU/CIB)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.A.N)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SEVE	Michel	Biotechnologie (CHU /CRI IAB)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (I.V.M.S)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie Bio organique (D.P.M)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (D.P.M)

ENSEIGNANTS ANGLAIS : FITE Andrée et GOURBIER Laurence

POSTES D'ATER

½ ATER	RECHOUM Yassine	Immunologie
½ ATER	MESSAI Radja	Mathématiques
½ ATER	GLADE Nicolas	Biophysique
1 ATER	KHALEF Nawel	Pharmacie galénique et industrielle, formulation et procédés pharmaceutiques (GRNR, INSERM, E0340)
1 ATER	NZENGUE Yves	Biologie cellulaire
1 ATER	PEUCHMAUR Marine	Chimie organique

PROFESSEUR AGRÉGÉ (PRAG)

ROUTABOUL	Christel	Chimie Inorganique (D.P.M)
------------------	----------	----------------------------

Je dédicace cette thèse à

Mes parents pour tout l'amour que vous m'avez apporté, la confiance que vous m'avez accordée, votre présence, votre générosité et votre disponibilité au moindre appel. Merci Maman, Merci Papa de m'avoir donné la force de voir toujours plus loin.

Ma petite sœur, Virginie pour toute cette complicité que nous partageons, tes encouragements, ces moments de rire et de joie à venir.

Mes Grands Parents Paternels pour leurs encouragements, les moments partagés autour de ces tables si festives. Merci Papy, Merci Mamy d'être venus de si loin.

Mes Grands Parents Maternels avec lesquels j'ai partagé tant de choses et qui resteront toujours dans mes pensées les plus chères... .

Sébastien pour ta Patience, ton soutien, tes conseils durant cette période et dans la vie que nous partageons ensemble. Merci à toi, Mon Ange d'être si présent et si attentionné.

Je tiens à adresser mes remerciements aux membres du jury :

Au **Docteur Patricia Pavese**, d'avoir bien voulu lire ces quelques pages. Un grand merci pour tes remarques et questions constructives qui m'ont permis d'avancer dans ce manuscrit. Je te suis extrêmement et très sincèrement reconnaissante pour ton humanisme, ta disponibilité et ton soutien moral dans les périodes difficiles.

Au **Professeur Jean Calop**, pour avoir accepté de présider ce jury et m'avoir permis de travailler en étroite collaboration avec les internes et médecins au sein d'une unité clinique.

Au **Docteur Luc Foroni**, pour son soutien et ses conseils durant cette étude.

Au **Professeur Patrice François** et au **Docteur Jacques Croize**, pour avoir accepté de participer à ce jury.

De même, je souhaite remercier toutes les personnes qui ont participé et m'ont aidé à la réalisation de cette étude :

A **Jean-Philippe Vittoz** pour l'aide, en particulier dans l'analyse statistique, qu'il m'a apportée.

A tous les internes et externes en pharmacie qui ont pris du temps pour remplir les fiches de recueil, et qui m'ont été d'une grande aide. Je pense, particulièrement, à Chloé Gleitz et à Lydvine Raidelet.

Remerciements

A toute l'équipe des maladies infectieuses et tropicales ou 4^{ième} C's anatomy qui m'a tant apporté :

Merci au Pr Jean Paul Stahl, pour sa participation au comité de pilotage de cette étude,

Merci au Dr Brion, pour votre enseignement et vos histoires aussi brionnesques,

Merci à Olivier Epaulard, « THE BEST » des assistants,

Merci à Mélanie (petit escargot...), à Martine (la star des JNI de Marseille), à Marion (ou maion, maillon ou mayon), à Mapie, à Audrey (bon courage pour ton déménagement !!!), à Emilie, à Marie-Do, à Marie pierre (la tueuse du bad), à Sandrine (autour d'une prochaine soupe de poisson ?), à Joséphine, à Solange, à Framboise (notre népalienne), à Catherine (pour ce travail fait ensemble dans le service), à Karine, Florence et Laureline (les copines du shaman), à Pascale, à Rozen, à notre fée Morgane, à Céline, à Marie-Pierre, à Paule, à Isabelle, à Anne-Valérie, à Cédric, à Sandrine, à Autman (ou Hot Man), à Pascale (Merci Pascale Merci, Merci !!!!!), à Anne-Laure. Merci, Sincèrement Merci à tous pour vos sourires, votre bonne humeur et votre réconfort qui m'empêchent de partir à chaque semestre.

Merci à tous mes collègues internes : à Claire (pour toutes tes connaissances dont tu m'as fait profiter), à Sylvain (ou Sylvainus), à ma petite Caro (la mayonnaise prend !!!), à Aurélie (miss Comptoir des cotonniers), à Rado (notre malgache), à Lisounette (la fille qui louche d'un œil !!), à Alexouille (et son nodule palmaire !!!) et à Athan (allez je te prête mon épaupe !!!) avec qui j'ai passé et je passe de merveilleux moments.

Je profite de cette occasion pour remercier la **RHUMATO TEAM** en particulier, Philippe Gaudin, LOLO, Alexouille (et oui encore on ne peut plus se quitter), Marie M, Marie G, les infirmières avec lesquels j'ai passé 6 mois formidable.

Je remercie Isabelle, Yves, Fanny, Marion, Nathalie, Christophe, Madeleine et Clémence pour leur soutien tout au long de mes études.

Je remercie également Dominique et François Martin qui me font très plaisir à venir assister à cette présentation.

Je pense également à tous mes amis d'ici et ailleurs. Merci à Céline et François (pour votre gentillesse et votre générosité), à Emilie et Chris (qui ont quitté le monde des polaires), à Marylène (pour cette petite randonnée mémorable), à Anne (vive les marmottes du lauvitel), à Julien et Mathieu (promis on retournera aux 2 Alpes) et à ma petite MUMU (notre future titi parisienne). Merci à tous et à ceux que j'ai pu oublié, pour ces soirées de fou rire et de bonne humeur.

Enfin, je remercie tous mes collègues internes, externes, pharmaciens et préparateurs de Grenoble qui m'ont aidé durant cet internat. Un merci tout particulier à Marie-Jo pour ton écoute.

TABLE DES MATIERES

<u>LISTE DES TABLEAUX.....</u>	<u>11</u>
<u>LISTE DES FIGURES.....</u>	<u>11</u>
<u>LISTE DES ABREVIATIONS.....</u>	<u>12</u>
<u>INTRODUCTION.....</u>	<u>13</u>
<u>1 LA PROBLEMATIQUE.....</u>	<u>15</u>
<u>2 LES OBJECTIFS.....</u>	<u>19</u>
2.1 ETUDIER LES PRATIQUES DE PRESCRIPTIONS DE LA PIPERACILLINE-TAZOBACTAM ..	19
2.2 ANALYSER ECONOMIQUEMENT LES PRESCRIPTIONS ..	19
<u>3 POPULATION ET METHODE.....</u>	<u>20</u>
3.1 CONTEXTE DE L'ETUDE ..	20
3.2 SCHEMA DE L'ETUDE ..	23
3.3 POPULATION ETUDIEE.....	24
3.3.1 Les critères d'inclusion et d'exclusion.....	24
3.3.2 Identification des sujets ..	24
3.3.3 Nombre de sujets nécessaires.....	25
3.4 RECUEIL DES DONNEES ..	25
3.4.1 Le recueil des données.....	25
3.4.2 La fiche de recueil des données (ANNEXE 2) ..	26
3.5 EXPERTISE DES DONNEES ..	27
3.5.1 Revue de la pertinence de la piperacilline-tazobactam.....	27
3.5.2 Evaluation économique.....	27
3.6 METHODES STATISTIQUES ET SAISIE DES DONNEES.....	30
<u>4 RESULTATS.....</u>	<u>31</u>
4.1 LES DOSSIERS ..	31
4.2 CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ..	31
4.3 DIAGNOSTICS.....	34

4.4	PERTINENCE DES PRESCRIPTIONS	36
4.4.1	Pertinence de l'indication	36
4.4.2	Pertinence des associations de traitement	37
4.4.3	Pertinence de la réévaluation des dossiers à leur clôture	38
4.5	CONFORMITE DES MODALITES DE TRAITEMENTS	40
4.5.1	Conformité de la posologie et des voies d'administration	40
4.5.2	Conformité de la durée de traitement	40
4.6	ALTERNATIVES THERAPEUTIQUES MOINS COUTEUSES	40
4.7	FACTEURS ASSOCIES A LA CONFORMITE DES TRAITEMENTS	42
4.8	PERTINENCE DES PRESCRIPTIONS PAR POLE ET PAR INFECTION	43
5	<u>DISCUSSION</u>	<u>46</u>
5.1	RESUME DES PRINCIPAUX RESULTATS	46
5.2	UTILISATION TROP SYSTEMATIQUE DE LA PIPERACILLINE-TAZOBACTAM	47
5.3	NON SUIVI DES RECOMMANDATIONS LOCALES	49
5.4	REEVALUATION INSUFFISANTE DES PRESCRIPTIONS EN COURS DE TRAITEMENT	49
5.5	CONFORMITE COMPARATIVE DES PRESCRIPTIONS EN MEDECINE, CHIRURGIE ET REANIMATION	51
5.6	ACTIONS D'AMELIORATION	51
5.7	PERSPECTIVES	52
5.8	LIMITES DE L'ETUDE	53
	<u>CONCLUSION</u>	<u>54</u>
	<u>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u>	<u>56</u>
	<u>ANNEXES</u>	<u>60</u>
	ANNEXE 1 : NOMBRE DE PRESCRIPTIONS DE PIPERACILLINE-TAZOBACTAM SUR LA PERIODE DU 19 AU 22/12/2006	60
	ANNEXE 2 : FICHE DE RECUEIL DE DONNEES	61
	ANNEXE 3 : FICHE D'AIDE AU REMPLISSAGE DE LA FICHE DE RECUEIL DES DONNEES	66
	ANNEXE 4 : FICHE D'EXPERTISE DES DONNEES	68
	ANNEXE 5 : FICHE D'AIDE AU REMPLISSAGE DE LA FICHE D'EXPERTISE DE LA PRESCRIPTION	72



ANNEXE 6 : TABLEAU RECAPITULATIF DU GAIN ENGENDRE PAR LES ALTERNATIVES THERAPEUTIQUES MOINS COUTEUSES PROPOSEES	80
ANNEXE 7 : EPIDEMIOLOGIE DE LA RESISTANCE DE PSEUDOMONAS AERUGINOSA SUR LE CHU DE GRENOBLE DE 2002 A 2007.	88
ANNEXE 8 : EPIDEMIOLOGIE DE LA RESISTANCE DE PSEUDOMONAS AERUGINOSA SUR LE CHU DE GRENOBLE DE 2002 A 2007.	89
ANNEXE 9 : INTERVENTION EDUCATIVE PROPOSEE AUX SERVICES	90
<u>SERMENT DE GALIEN</u>	<u>99</u>

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Récapitulatif des pénicillines disponibles sur notre CHU	20
Tableau II : Récapitulatif des céphalosporines disponibles sur notre CHU.....	21
Tableau III : Récapitulatif des carbapénèmes disponibles sur notre CHU	21
Tableau IV : Caractéristiques socio-démographiques et médicales de la population	33
Tableau V : Diagnostic des infections retenues par l'expert	34
Tableau VI : Pertinence de la prescription de pipéracilline-tazobactam en fonction de l'indication	36
Tableau VII: Pertinence des prescriptions de pipéracilline-tazobactam en fonction de ses associations thérapeutiques.	38
Tableau VIII: Pertinence de la réévaluation des dossiers à leur clôture	39
Tableau IX: Conformité de la durée de traitement.....	40
Tableau X : Alternatives thérapeutiques moins coûteuses.....	41
Tableau XI: Pertinence des prescriptions en fonction de l'immunodépression.....	42
Tableau XII: Pertinence des prescriptions en fonction du traitement empirique.....	42
Tableau XIII: Pertinence des prescriptions par pôle	44
Tableau XIV: Pertinence des prescriptions par infection.....	45

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Répartition des diagnostics retenus par l'expert.....	35
---	----

LISTE DES ABREVIATIONS

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

BGN : Bacille Gram Négatif

BLSE : Béta-Lactamases à Spectre Etendu

CAI : Commission des Anti-Infectieux

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CLIN : Comité de Lutte des Infections Nosocomiales

CRP : Protéine-C Réactive

EPP : Evaluation des Pratiques Professionnelles

ESAC : European Surveillance of Antimicrobial Consumption

gr : gramme(s)

HAS : Haute Autorité de Santé

MAC : Médecine Aiguë Communautaire

N : Nombre

NA : Non Attribuable

ND : Non Déterminé

ONERBA : Observatoire National de l'Epidémiologie des Résistances Bactériennes aux Antibiotiques

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

Pôle Digestif-DUNE : pôle Digestif- Diabétologie-Urologie-Néphrologie-Endocrinologie

SAMR : *Staphylococcus Aureus* Méricillino-Résistant

SAMS : *Staphylococcus Aureus* Méricillino-Sensible

INTRODUCTION

La France est un pays où la consommation d'antibiotiques est forte. En 2005, d'après le réseau européen de surveillance de la consommation des antibiotiques (ESAC), celle-ci était le deuxième pays le plus consommateur d'antibiotiques après la Grèce [1]. Selon les derniers chiffres publiés par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), 30% des prescriptions d'antibiotiques sont inappropriées. Le plus souvent elles sont proposées pour des infections virales, essentiellement respiratoires et en Oto-Rhino-Laryngologie (ORL) [2]. Cette consommation excessive, en ville comme à l'hôpital, a donc contribué à augmenter la prévalence des résistances bactériennes. A ceci s'ajoute, une augmentation des effets indésirables, des coûts de traitement voire de la mortalité des patients infectés par des bactéries multi-résistantes. Devant ce constat inquiétant, la France a fait, de la maîtrise de l'antibiothérapie, une de ses priorités.

La commission des anti-infectieux (CAI), chargée de la politique antibiotique de notre établissement, fonctionne depuis plus de 10 ans au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Grenoble. Ce groupe de travail permet aujourd'hui :

- de coordonner la rédaction de protocoles locaux issus des référentiels nationaux, s'appliquant aux situations pathologiques les plus fréquentes, de les valider, les diffuser et d'en assurer la mise en œuvre,
- de mettre en place une ordonnance spécifique nominative pour certains antibiotiques, dont la prescription est réservée à des cliniciens référents,
- de décider et de coordonner la politique d'évaluation des pratiques. Ainsi de nombreux travaux ont été réalisés : audit des pratiques dans la prise en charge des pneumopathies en 2000, évaluation des prescriptions des fluoroquinolones en 2004,

des antifongiques en 2004 [3], évaluation de la conformité des prescriptions d'antibiotiques dans les infections urinaires de l'adulte en milieu hospitalier [4] et évaluation de la prescription des glycopeptides en 2006 (manuscrit soumis).

Etant donné que la pipéracilline-tazobactam représente le premier poste de dépenses pharmaceutiques en 2006 dans notre établissement au sein des antibiotiques, la CAI a décidé d'en faire son programme d'action en 2007 et d'étudier la pertinence des prescriptions de cet antibiotique sur notre CHU.

Dans un premier temps, nous avons expertisé les données recueillies sur la conformité et la pertinence des prescriptions en y apportant une dimension économique. Puis, dans un deuxième temps, nous avons transmis ces résultats et les actions correctives envisagées aux différentes unités. L'impact au long terme de cette action de formation restera à étudier dans un prochain travail.

1 La problématique

La pipéracilline-tazobactam est un antibiotique faisant parti de la classe des bêta-lactamines et plus précisément des uréidopénicillines associé à un inhibiteur de bêta-lactamases. Il est commercialisé en France sous le nom de Tazocilline®.

La posologie usuelle efficace de cet antibiotique par voie injectable est 4 grammes (gr) 3 fois par jour chez l'adulte et 2 gr 3 fois par jour chez l'enfant de plus de 12 ans. En cas d'insuffisance rénale (clairance à la créatinine ≤ 20 ml/min), la dose maximale recommandée est 4 gr 2 fois par jour chez l'adulte. Cette molécule a peu d'interactions médicamenteuses et est relativement bien tolérée [5].

Par cette association, la pipéracilline-tazobactam est active sur les Bacilles Gram Négatif (BGN) dont *Pseudomonas aeruginosa*, les Cocci Gram Positif (CGP) (*Staphylococcus Aureus* Méricillino Sensible ou SAMS et les bactéries du genre *Streptococcus*) et les bactéries anaérobies. Le *Staphylococcus Aureus* Méricillino Résistant ou SAMR, *Enterococcus faecium* et les bactéries intracellulaires sont naturellement résistantes à cet antibiotique. Il est donc, généralement prescrit en empirique dans le traitement des infections modérées à sévères, des patients hospitalisés [5]. Toutefois, *P.aeruginosa* et les entérobactéries deviennent de plus en plus résistantes à la pipéracilline-tazobactam. Chaque année, le Comité de Lutte des Infections Nosocomiales (CLIN) de notre établissement publie l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques au CHU de Grenoble (ANNEXES 7 et 8). Pour l'année 2007, 27% des souches de *P. aeruginosa*, 10% des entérobactéries et plus précisément 8% des souches d'*Escherichia coli*, 24% des souches de *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia sp* (hors Béta-Lactamases à Spectre Etendu ou BLSE) sont résistantes à cette molécule. Ces chiffres ne cessent d'accroître depuis 2002. On note une augmentation de 4% des souches d'*E.coli* et de 6% des souches de *P.aeruginosa* résistantes à la pipéracilline-tazobactam.

L'Observatoire National de l'Epidémiologie des Résistances Bactériennes aux Antibiotiques (ONERBA) lui, montrait que le taux de résistances des souches d'*E.coli* n'a pas évolué entre 1999 et 2002 (1% de résistances), alors que celui des souches de *P.aeruginosa* a augmenté de 3% entre 2001 et 2003 (de 6 à 9%). Comparés à ces mêmes dates, les taux de résistances bactériennes au CHU de Grenoble sont plus élevés.

Une équipe du CHU de Besançon a étudié 120 souches de *P.aeruginosa* entre 1999 et 2004 sur 6 CHU français [6]. Cette étude a montré que *P.aeruginosa* accumule les mécanismes de résistances contre les pénicillines et les céphalosporines. Il s'agit de la production de systèmes Mex AB-OprM, Mex CD-OprJ, Mex XY-OprM qui augmente l'efflux de la molécule, de la production de céphalosporinases (AmpC) et de BLSE (PER-1) [7]. Pour *E.coli*, la synthèse d'une BLSE, la CTX-M serait à l'origine de cette résistance [8]. Certains facteurs de risque, comme l'admission des patients dans une unité de réanimation, le transfert des patients d'une unité à l'autre, la durée d'hospitalisation, le nombre d'hospitalisation dans l'année et une antibiothérapie préalable (par pipéracilline-tazobactam, ou des céphalosporines à large spectre, ou vancomycine ou par des aminosides) contribuent à augmenter les taux de résistances à la pipéracilline-tazobactam [8; 9].

C'est dans ce contexte d'augmentation des résistances bactériennes aux antibiotiques que le plan antibiotique 2001-2005 a été mis en place par le ministère de la santé.

Ce dernier proposait une action autour de 7 axes :

- Axe n°1 : améliorer l'information,
- Axe n°2 : diffuser les outils pour aider les professionnels,
- Axe n°3 : améliorer le bon usage des antibiotiques à l'hôpital,
- Axe n°4 : améliorer les échanges d'informations entre la ville et l'hôpital,

- Axe n°5 : améliorer la formation,
- Axe n°6 : améliorer la surveillance conjointe des consommations des antibiotiques et de leurs résistances,
- Axe n°7 : améliorer la coordination nationale des actions.

Le bilan des ces actions est aujourd'hui contrasté. La France reste le deuxième pays européen le plus consommateur d'antibiotiques (100 millions de prescriptions par an dont 80% en ville et 20% à l'hôpital), malgré une nette diminution des antibiotiques en ville et à l'hôpital et une réduction de la proportion de SAMR et de pneumocoque à sensibilité diminuée par rapport à 2001. Parmi ces actions, on peut noter une meilleure surveillance des résistances bactériennes, une meilleure maîtrise des infections nosocomiales, la mise en place d'un guide par une méthode de calcul de consommation d'antibiotiques dans les établissements de santé et en médecine de ville et une action phare qui a marqué la population en terme de communication « Les antibiotiques, c'est pas automatique ».

Toutefois, les actions de formation (Axe n°3) et d'information (Axe n°1) des professionnels de santé, préconisé par le plan n'ont pu être concrétisés. Devant ce bilan mitigé, une deuxième phase du plan a été initié : le plan antibiotique 2007-2010 [2].

Celui s'articule également autour de 7 axes :

- Axe n°1 : améliorer la formation médicale initiale et continue ainsi que l'information aux prescripteurs,
- Axe n°2 : améliorer les actions vers le grand public et les professionnels de la petite enfance,
- Axe n°3 : intégrer la politique des antibiotiques dans une gestion plus globale du risque infectieux et des médicaments (prévention vaccinale, mesures d'hygiène...),

- Axe n°4 : améliorer les connaissances des résistances aux antibiotiques dans les établissements de santé par des actions de formation et d'information,
- Axe n°5 : recueillir, analyser et transmettre les informations concernant les résistances bactériennes et les consommations d'antibiotiques à nos prescripteurs français et au réseau européen,
- Axe n°6 : communiquer et valoriser les actions et les résultats obtenus dans le cadre de ce plan,
- Axe n°7 : promouvoir la recherche.

Notre projet d'étude de la pertinence de la pipéracilline-tazobactam rentre donc bien dans la logique du projet de santé publique proposé par le Ministère de la santé, de la jeunesse et des sports. En effet, celui-ci répond aux axes n° 1, 3 du plan 2001-2005 et les axes n°1, 5, 6 du plan 2007-2010 relatifs au bon usage des antibiotiques, à la formation médicale continue, à l'analyse des consommations d'antibiotiques et à la publication des résultats obtenus sous forme d'article.

2 Les objectifs

2.1 Etudier les pratiques de prescriptions de la pipéracilline-tazobactam

L'objectif principal de cette étude était l'évaluation de la conformité des indications et des modalités de prescription de la pipéracilline-tazobactam au CHU de Grenoble par rapport aux recommandations locales et nationales.

2.2 Analyser économiquement les prescriptions

L'objectif secondaire était une étude de minimisation des coûts c'est-à-dire une étude comparative entre la pipéracilline-tazobactam et une alternative thérapeutique moins coûteuse (lorsque cela était possible).

3 Population et méthode

3.1 Contexte de l'étude

L'étude a été menée au sein de 19 départements de soins aigus (médecine, chirurgie et réanimation) de l'hôpital universitaire de Grenoble (France) dont la capacité est de 2244 lits. Il compte environ 100 000 hospitalisations annuelles.

Les bêta-lactamines disponibles sur notre établissement sont répertoriées dans les tableaux ci-dessous en 3 catégories : les pénicillines, les céphalosprines et les carbapénèmes. (Tableau I, Tableau II, Tableau III)

Tableau I: Récapitulatif des pénicillines disponibles sur notre CHU

Dénomination commune internationale	Nom commercial
Benzylpénicilline	PENICILLINE G®
Benzathine-benzylpénicilline	EXTENCILLINE®
Oxacilline	BRISTOPEN®
Cloxacilline	ORBENINE®
Amoxicilline	CLAMOXYL®
Amoxicilline-acide clavulanique	AUGMENTIN®
Ticarcilline-acide clavulanique ¹	CLAVENTIN®
Mezlocilline	BAYPEN®
Pipéracilline	PIPERACILLINE®
Pipéracilline-tazobactam¹	TAZOCILLINE®

¹ β-lactamine faisant l'objet d'une dispensation nominative

Tableau II : Récapitulatif des céphalosporines disponibles sur notre CHU

Dénomination commune internationale	Nom commercial
Céfazoline	CEFAZOLINE®
Céfotaxime	CEFOTAXIME®
Ceftriaxone	CEFTRIAZONE®
Ceftazidime ¹	FORTUM®
Cefpodoxime	ORELOX®
Cefoxitine	CEFOXITINE®
Céfipime ¹	AXEPIM®
Cefpirome ¹	CEFROM®
Cefamandole	CEFAMANDOLE®

¹β-lactamine faisant l'objet d'une dispensation nominative

Tableau III : Récapitulatif des carbapénèmes disponibles sur notre CHU

Dénomination commune internationale	Nom commercial
Imipénem ¹	TIENAM®
Méropénème ¹	MERONEM®
Ertapénem ¹	INVANZ®

¹β-lactamine faisant l'objet d'une dispensation nominative

Comme il est mentionné dans les tableaux I, II et III, certaines bêta-lactamines font l'objet d'une prescription nominative dans l'établissement. Ces prescriptions sont informatisées pour

environ 85% des lits au moment du recueil. Dans les autres cas, elles sont rédigées manuellement sur une ordonnance spécifique.

Les recommandations locales concernant la pipéracilline-tazobactam sont réparties par pathologie. Elles ont été établies par des spécialistes en maladies infectieuses, en collaboration avec la CAI et sont disponibles sur le réseau intranet de l'établissement. Par ailleurs, notre centre hospitalier dispose d'une consultation mobile en infectiologie qui permet à tout prescripteur d'avoir l'avis spécialisé d'un infectiologue. La CAI effectue chaque année des actions d'Evaluation des Pratiques Professionnelles (EPP) en collaboration avec l'unité d'évaluation hospitalière. En 2007, une revue de pertinence concernant la pipéracilline-tazobactam a été choisie pour les raisons suivantes :

- premier poste de dépense médicamenteux de notre établissement au sein des antibiotiques,
- antibiotique prescrit dans la plupart des unités de soin,
- prescription séniorisée en médecine, chirurgie et en réanimation.

Le comité de pilotage, chargé de cette étude, était composé de 6 membres :

- deux médecins du service des maladies infectieuses et tropicales,
- un médecin du département de veille sanitaire- unité de qualité et d'évaluation médicale,
- un statisticien du département de veille sanitaire,
- un pharmacien,
- un interne en pharmacie.

Le comité de pilotage était chargé :

- de valider les étapes d'élaboration du projet,
- de sélectionner les référentiels nationaux où figurent l'utilisation de la pipéracilline-tazobactam relatifs à la prise en charge des péritonites communautaires avec mise en jeu direct du pronostic vital immédiat, des péritonites nosocomiales de l'adulte, des agranulocytoses longues, des agranulocytoses courtes avec signe de gravité, des pneumopathies nosocomiales tardives à *P.aeruginosa* et des infections urinaires nosocomiales,
- de sélectionner les indications nationales et internationales reconnues pertinentes et les non-indications de la pipéracilline-tazobactam qui serviront au remplissage de la fiche d'expertise des prescriptions, en collaboration avec la CAI, (ANNEXE 4) [10; 11; 12; 13; 14; 15; 16; 17; 18]
- de veiller au bon déroulement général du projet au sein des différentes unités,
- de valider les résultats des différentes étapes de l'étude, en coopération avec la CAI.

3.2 Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude transversale qui se déroule sous la forme d'une enquête prospective d'observation des prescriptions de pipéracilline-tazobactam, entre le 1^{ier} février et le 15 mars 2007.

Dans un premier temps, nous avons collecté toutes les initialisations de traitement de pipéracilline-tazobactam.

Dans un deuxième temps, nous avons recueilli les données nécessaires pour l'étude au sein des unités d'hospitalisations concernées, à partir des dossiers médicaux, infirmiers et de

l'interrogatoire des prescripteurs. Nous avons donc obtenu les données médicales du patient, son parcours hospitalier, son bilan biologique, ses résultats d'imagerie médicale et son traitement dans le service.

Dans un troisième temps, une expertise de la conformité des comportements médicaux a été réalisée par un médecin infectiologue.[18; 19; 20; 21; 22; 23]

3.3 Population étudiée

3.3.1 Les critères d'inclusion et d'exclusion

Les patients présentant les critères suivants étaient inclus :

- adultes (âgés de plus de 15 ans et 3 mois), quel que soit le sexe, ou
- enfants y compris les nouveaux nés, quel que soit le sexe,
- hospitalisés dans les services de court-séjour Médecine-Chirurgie-Obstétrique (pédiatrie et gériatrie incluses) et dans les services de réanimation moyen et long séjour,
- pour lesquels un traitement par pipéracilline-tazobactam a été initié entre le 5 février 2007 et le 15 mars 2007,
- quelle que soit la pathologie et sa gravité,
- quelle que soit la durée d'hospitalisation.

Les patients hospitalisés à l'hôpital sud étaient exclus.

3.3.2 Identification des sujets

Toutes les prescriptions nominatives sont recueillies dans le département de Pharmacie. Un pharmacien détecte chaque nouvelle prescription nominative, qu'elle soit informatique (CristalNet 2005 pour Windows) ou manuelle. Les prescriptions manuelles sont recueillies

quotidiennement par la pharmacie centrale et les prescriptions informatiques sont collectées par l'interne en pharmacie chargé de l'étude. Chaque nouveau traitement entraîne l'ouverture d'un dossier.

Deux prescriptions séparées par plus de 8 jours constituent deux traitements distincts et font donc l'objet de deux dossiers [24].

3.3.3 Nombre de sujets nécessaires

Pour le calcul du nombre de sujets nécessaires, nous avons dans un premier temps évalué le nombre de prescriptions de pipéracilline-tazobactam sur la période du 19 au 22/12/2006 (ANNEXE 1). En 5 jours, 26 prescriptions ont été recensées.

Le nombre de sujets nécessaire a été estimé à 100.

L'évaluation devra porter sur 100 prescriptions et durer à priori 1 mois.

3.4 Recueil des données

3.4.1 Le recueil des données

Tout signalement d'un nouveau traitement par pipéracilline-tazobactam, donne lieu à un premier recueil des données à J3 (en attente des résultats bactériologiques). Cette collecte est réalisée par un interne en pharmacie.

Le recueil des données est complété à J10, en particulier par l'antibiogramme et la durée du traitement. En cas de poursuite du traitement pour une période supérieure à 10 jours, d'autres collectes sont prévues sur un rythme hebdomadaire. Les recueils de données sont réalisés jusqu'à la clôture du dossier même si ces derniers dépassent la durée prévue de l'étude.

3.4.2 La fiche de recueil des données (ANNEXE 2)

La grille de recueil des données est remplie à partir des informations du dossier médical (informatisé ou papier), du dossier infirmier et après interview des prescripteurs.

Elle comporte les éléments suivants :

- nom et fonction du prescripteur, service d'hospitalisation, recours à un avis spécialisé,
- parcours hospitalier du patient,
- données médicales du patient (âge, sexe, poids, antécédents médicaux, allergies, grossesse, diagnostic principal, données cliniques, historique des antibiothérapies, présence de matériel),
- bilan biologique (créatininémie, hémogramme, transaminases, Protéine C Réactive ou CRP),
- résultats radiographiques,
- données bactériologiques (examen direct, culture et antibiogramme),
- données pharmacologiques concernant la pipéracilline-tazobactam (posologie, adaptation).

Un champ final libre a permis d'obtenir des renseignements complémentaires.

Un document d'aide au remplissage a été rédigé pour permettre d'homogénéiser la collecte des données, en particulier sur les allergies, l'immunodépression, les bactéries multi résistantes, le parcours hospitalier, les éléments importants de l'anamnèse, la motivation du prescripteur et les éléments cliniques pertinents du jour de la prescription (ANNEXE 3). Nous

avons, en effet, fait appel à différentes personnes (internes et externes en pharmacie) pour remplir ces grilles.

3.5 Expertise des données

3.5.1 Revue de la pertinence de la pipéracilline-tazobactam

L'évaluation des pratiques a été réalisée par un médecin infectiologue. Chaque fiche de recueil était expertisée. Les données ont été anonymisées, pour que l'expert puisse évaluer la conformité des prescriptions en aveugle.

La fiche d'évaluation a permis d'évaluer les indications et les modalités de prescription à J0, J3, J10 et à la fin du traitement si ce dernier durait plus de 10 jours. Un traitement était considéré comme « pertinent » s'il répondait aux recommandations locales (indication, mono- ou bithérapies nécessaires) et « conforme » s'il répondait aux modalités de prescription (posologie, modalités d'administration adéquates, durées de traitement adaptées et réévaluation de la prescription à J3).

L'expertise a été effectuée à l'aide d'une liste de recommandations thérapeutiques précédemment établie et validée par le comité de pilotage (ANNEXE 5). Cette liste fait notamment apparaître les indications, les non indications, les associations possibles, les posologies et les référentiels locaux relatifs à la pipéracilline-tazobactam validés par la CAI.

3.5.2 Evaluation économique

Au cours de l'évaluation, l'expert infectiologue pouvait proposer une alternative thérapeutique (mono- ou bithérapie) moins coûteuse (s'il le jugeait possible). L'unique poste de dépense considéré pour cette étude était le prix d'acquisition d'un flacon ou d'un comprimé. Les autres postes de dépense (temps infirmier passé à préparer, à administrer le

produit, le matériel et les ressources utilisés, le coût lié à la prise en charge et au traitement des effets secondaires éventuels) n'ont pas été comptabilisés.

Le prix d'acquisition pris en compte dans l'étude, résulte du prix négocié entre le CHU de Grenoble et l'industrie pharmaceutique pour l'année 2007.

Dans un premier temps, nous avons calculé le coût engendré par la prescription de pipéracilline-tazobactam (ATB 1). Si celui-ci était associé à un ou plusieurs antibiotiques, nous prenions également en considération le coût engendré par ces traitements (ATB 2, 3...).

La méthode de calcul utilisée est la suivante :

nombre de jours d'antibiotique × nombre de flacons utilisés par jour × prix négocié d'1 flacon
ou d'1 comprimé=**ATB 1**

nombre de jours d'antibiotique × nombre de flacons utilisés par jour × prix négocié d'1 flacon
ou d'1 comprimé=**ATB 2**

nombre de jours d'antibiotique × nombre de flacons utilisés par jour × prix négocié d'1 flacon
ou d'1 comprimé=**ATB 3**

$$\text{TOTAL ATB} = \text{ATB1} + \text{ATB2} + \text{ATB3} + \dots$$

Dans un deuxième temps, nous avons calculé le coût engendré par la prescription de l'alternative thérapeutique proposée, en tenant compte de la durée de traitement jugée optimale par l'expert. La même méthode de calcul a été utilisée :

nombre de jours d'antibiotique × nombre de flacons utilisés par jour × prix négocié d'1 flacon
ou d'1 comprimé=**ATV 1**

nombre de jours d'antibiotique × nombre de flacons utilisés par jour × prix négocié d'1 flacon
ou d'1 comprimé=**ATV 2**

nombre de jours d'antibiotique × nombre de flacons utilisés par jour × prix négocié d'1 flacon
ou d'1 comprimé=ATV 3

$$\text{TOTAL ATV} = \text{ATV1} + \text{ATV2} + \text{ATV3} + \dots$$

Puis par différence, TOTAL ATB - TOTAL ATV, nous avons obtenu le gain en euros qui aurait pu être engendré pour chaque dossier si la notion de coût faisait partie des critères de choix d'une antibiothérapie.

Voici un exemple, dossier N°1:

Traitement prescrit durant 8 jours : pipéracilline-tazobactam (ATB 1) 4gr 3 fois/J
+ amikacine (ATB 2) 1gr/J

$$\text{ATB 1} = 8 \times 3 \text{ flacons utilisés par jour} \times 13,68 \text{ euros} = 328,32 \text{ euros}$$

$$\text{ATB 2} = 8 \times 1 \text{ flacon utilisé par jour} \times 3,57 \text{ euros} = 28,56 \text{ euros}$$

$$\text{TOTAL ATB} = \text{ATB1} + \text{ATB2} = 356,88 \text{ euros}$$

Alternative thérapeutique envisagé durant 8 jours : ceftriaxone (ATV 1) 1gr/J
+ ornidazole (ATV 2) 500mg 3/J IV
+ amikacine (ATV 3) 1gr/J

$$\text{ATV 1} = 8 \times 1 \text{ flacon utilisé par jour} \times 0,61 \text{ euros} = 4,88 \text{ euros}$$

$$\text{ATV 2} = 8 \times 3 \text{ flacons utilisés par jour} \times 2,45 \text{ euros} = 58,80 \text{ euros}$$

$$\text{ATV 3} = 8 \times 1 \text{ flacon utilisé par jour} \times 3,57 \text{ euros} = 28,56 \text{ euros}$$

$$\text{TOTAL ATV} = \text{ATV1} + \text{ATV2} + \text{ATV3} = 92,24 \text{ euros}$$

$$\text{Gain engendré} = \text{TOTAL ATB} - \text{TOTAL ATV} = 356,88 - 92,24 = 264,64 \text{ euros}$$

3.6 Méthodes statistiques et saisie des données

Les données des fiches de recueil et d'expertise ont été saisies sur le logiciel EXCEL.

L'analyse statistique effectuée sur le logiciel STATA 6.0 a permis :

- La description des variables qualitatives par pourcentage,
- La description des variables quantitatives par la moyenne,
- L'analyse des différences de prescription par rapport aux référentiels en fonction des caractéristiques à l'aide du Test de Khi2 de Pearson pour les proportions et du test T de Student pour les moyennes.

Le seuil de significativité retenu pour l'ensemble des tests était $\alpha=5\%$.

4 Résultats

4.1 Les dossiers

105 dossiers ont été recueillis durant la période de l'étude de 6 semaines. 4 ont été secondairement exclus ; ceux-ci n'étaient pas assez complets pour pouvoir en faire une expertise correcte. L'analyse a donc porté sur 101 dossiers.

4.2 Caractéristiques de la population

Les caractéristiques socio-démographiques et médicales de la population sont représentées dans le Tableau IV. On retiendra en particulier :

- Les patients, dont la majorité (92 dossiers) ont plus de 35 ans, étaient âgés en moyenne de 59 ans (écart type=19,9) et étaient le plus souvent des hommes (66%). Notre étude concerne donc, une population adulte homogène,
- Parmi les prescriptions analysées, 35 provenaient du pôle digestif-Diabétologie Urologie Néphrologie Endocrinologie (DUNE) (35%) dont 15 en Hépatogastroentérologie (15%) et 14 en Chirurgie digestive (14%), 27 provenaient du pôle Médecine Aigüe et Communautaire (MAC) (27%) dont 12 en Pneumologie (12%) et 8 en Maladies infectieuses et tropicales (8%) et 22 provenaient du pôle Cancérologie (22%) dont 16 en Hématologie (16%) et 6 en Oncologie (6%). Les autres dossiers correspondent à des patients de diverses unités de chirurgie, incluant la chirurgie urologique (3%), la chirurgie thoracique (1%), la chirurgie cardiaque (1%), la chirurgie maxillo-faciale (1%) et la chirurgie de la main (1%) ainsi que diverses unités de médecine, incluant notamment la gériatrie (2%), la pédiatrie (1%), les urgences (2%) et la réanimation déchocage (1%),

- La majorité des patients présentaient de la fièvre (67%) au moment de la prescription,
- Les patients présentaient un ou plusieurs facteurs de risque d'infection à savoir une hospitalisation dans les 3 derniers mois (54 dossiers ; 53%), un état d'immunodépression (35 dossiers ; 35%) et la présence d'un matériel implanté (14 dossiers ; 14%),
- La durée moyenne de traitement était de 8 jours avec un minimum de 1 jour et un maximum de 43 jours,
- L'arrêt du traitement était motivé dans 43 dossiers par la fin du traitement (43%), dans 13 dossiers par la présence de nouveaux résultats bactériologiques (13%), dans 13 dossiers par le décès du patient (13%), dans 11 dossiers par une inefficacité du traitement (11%) et dans 13 dossiers par une sortie du patient en soins de suite médicalisés avec un traitement par pipéracilline-tazobactam(13%),
- 25 prescriptions étaient des monothérapies (25%) et parmi les bithérapies voire parfois des trithérapies, les molécules associées étaient des fluoroquinolones (44 dossiers ; 44%) et des aminosides (10 dossiers ; 10%),
- Les 2 posologies majoritairement utilisées étaient 12 gr par jour (89 dossiers ; 88%) et 8 gr par jour (9 dossiers ; 9%). 12 gr par jour était la posologie habituelle de la pipéracilline-tazobactam chez le sujet normo-rénal et 8 gr chez le sujet insuffisant rénal,
- Les prescriptions étaient le plus souvent empiriques (79 dossiers ; 78%).

Tableau IV : Caractéristiques socio-démographiques et médicales de la population

Caractéristiques	Nombre (<i>Nombre total</i> <i>N=101</i>)	Pourcentage %
<i>Sexe</i>		
Masculin	67	66%
<i>Age m (σ)</i>		
	59 ans (19.9)	
<i>Services d'hospitalisation principaux</i>		
Hématologie	16	16 %
Hépto-gastroentérologie	15	15 %
Chirurgie digestive	14	14 %
Pneumologie	12	12 %
Maladies infectieuses et tropicales	8	8 %
Oncologie	6	6 %
<i>Facteurs de risque d'infection</i>		
Hospitalisation dans les 3 derniers mois	54	53 %
Immunodépression	35	35 %
Matériel implanté	14	14%
<i>Durée moyenne de traitement</i> (<i>m= 8 jours ; mini=1 jour ; maxi= 43 jours</i>)		
1 jour	12	12 %
2 à 5 jours	33	33 %
6 à 10 jours	20	20 %
Plus de 10 jours	23	23 %
Sortie avec traitement	13	13 %
<i>Nature du traitement</i>		
Traitement empirique	79	78 %
Traitement documenté	22	22 %
<i>Motivation d'arrêt du traitement</i>		
Fin de traitement	43	43 %
Nouveaux résultats bactériologiques	13	13 %
Décès	13	13 %
Inefficacité de traitement	11	11 %
Sortie du patient	13	13 %

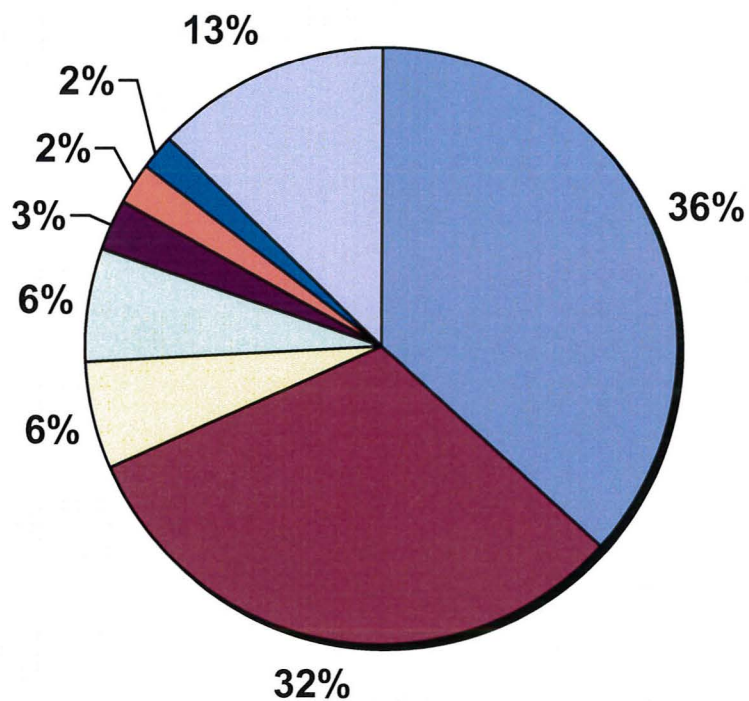
4.3 Diagnostics

Les principaux diagnostics retenus par l'expert étaient des infections digestives (37 dossiers ; 37%), des infections pulmonaires (32 dossiers ; 32%) et des agranulocytoses fébriles (6 dossiers ; 6%). Dans 6% des cas (6 dossiers), le patient ne présentait pas d'infection. Au terme de l'étude, 70 infections (69%) étaient considérées comme nosocomiales. (Tableau V et Figure 1)

Tableau V : Diagnostic des infections retenues par l'expert

	N	%
Digestive	37	37%
<i>dont Digestive</i>	26	29%
<i>dont Digestive + Choc septique</i>	6	3%
<i>dont Digestive + Pulmonaire</i>	3	3%
<i>dont Digestive + Infection de site opératoire</i>	1	1%
<i>dont Digestive + Bactériémie</i>	1	1%
Pulmonaire	32	32%
<i>dont Pulmonaire</i>	26	26%
<i>dont Pulmonaire + Urinaire</i>	2	2%
<i>dont Pulmonaire + Agranulocytose fébrile</i>	1	1%
<i>dont Pulmonaire + Choc septique</i>	1	1%
<i>dont Pulmonaire + Bactériémie</i>	1	1%
<i>dont Pulmonaire + Infection de site + Bactériémie</i>	1	1%
Agranulocytose fébrile	6	6%
Cutanée et tissus mous	3	3%
Infection de site opératoire	2	2%
Agranulocytose fébrile + Bactériémie	2	2%
Urinaire / MST	1	1%
Infection de cathéter	1	1%
Fièvre sans point de départ	1	1%
Bactériémie	1	1%
Médiastinite	1	1%
Antibioprofylaxie	1	1%
Urinaire + Choc septique	1	1%
Urinaire + Bactériémie	1	1%
Urinaire + Agranulocytose fébrile + Bactériémie	1	1%
Infection de cathéter + Agranulocytose fébrile	1	1%
Infection de cathéter + Bactériémie	1	1%
Cutanée + Infection de site opératoire	1	1%
Cutanée + Infection osseuse	1	1%
<i>Pas d'infection</i>	6	6%
TOTAL	101	100%

Figure 1: Répartition des diagnostics retenus par l'expert



■ infection digestive	■ infection pulmonaire
■ agranulocytose fébrile	■ pas d'infection
■ infection cutanée et tissu mou	■ infection du site opératoire
■ agranulocytose fébrile et bactériémie	■ divers

4.4 Pertinence des prescriptions

4.4.1 Pertinence de l'indication

Parmi les 101 prescriptions expertisées, une antibiothérapie était justifiée dans 92% des cas (N=93 dossiers).

A J0, le choix de la pipéracilline-tazobactam était pertinent dans 70% des cas (N=71 dossiers) selon les recommandations établies par le comité de pilotage (ANNEXE 5). L'indication de la molécule était conforme au référentiel local dans 67,5%.

A J3, la prescription de la molécule n'était justifiée que dans 51% des cas (N= 40 dossiers).

L'indication était conforme au référentiel local dans 62,5% des cas (Tableau VI).

Ainsi à J3, 19% des dossiers ne voient pas leur prescription réévaluée.

Tableau VI : Pertinence de la prescription de pipéracilline-tazobactam en fonction de l'indication

A J0	N	%
Oui certainement	46	46%
Oui peut-être	25	25%
Sous Total Oui	71	70%
<i>Dont conforme référentiel</i>	48	67,5%
Non probablement	16	16%
Non certainement	6	6%
Sous Total Non	22	22%
Antibiothérapie injustifiée	8	8%
TOTAL	101	100%
A J3	N	%
Oui certainement	25	32%
Oui peut-être	15	19%
Sous Total Oui	40	51%
<i>Dont conforme référentiel</i>	25	62,5%
Non probablement	23	29%
Non certainement	10	13%
Sous Total Non	33	42%
Antibiothérapie injustifiée	5	6%
TOTAL	78	100%
<i>Patient sorti de l'étude Tazocilline®</i>	23	

Les erreurs les plus fréquentes étaient l'utilisation de la pipéracilline-tazobactam non recommandée en première intention et des erreurs de spectre. Nous pouvons citer parmi nos cas traités par pipéracilline-tazobactam des initiations de traitement:

- en l'absence d'infection,
- pour des prélèvements colonisés par la flore microbienne,
- pour des patients porteurs de SAMR,
- pour des infections communautaires non compliquées (appendicite, infection du liquide d'ascite, pneumopathie, cystite, pancréatite aiguë lithiasique, abcès hépatique...),
- pour une aplasie « future » lors d'un premier séjour hospitalier,
- pour des colites à *Clostridium difficile*,
- dans le cas d'hémocultures positives à CGP évoquant *Streptococcus*.

Certains traitements étaient poursuivis à défaut :

- devant une fièvre persistante,
- pour des prélèvements positifs à BGN non BLSE, ou à SAMS, ou à *P.aeruginosa* intermédiaire/ résistant ou à *Stenotrophomonas maltophilia* résistant à cet antibiotique,
- pour des prélèvements négatifs au bout de 3 séries d'hémocultures.

4.4.2 Pertinence des associations de traitement

Parmi les 101 dossiers, une monothérapie par pipéracilline-tazobactam était prescrite dans 25% des cas (N= 25 dossiers). Parmi les 76 prescriptions restantes, une bithérapie était

constatée dans 61% (N= 61 dossiers), une trithérapie dans 14% (N=14 dossiers) et une quadrithérapie dans 1% des prescriptions (N= 1 dossier).

A J0, 11% des associations (N=8 dossiers) n'étaient pas justifiées.

La pertinence de l'association de la pipéracilline-tazobactam avec une autre molécule passe de 58% à J0 à 44% à J3 (Tableau VII).

Tableau VII: Pertinence des prescriptions de pipéracilline-tazobactam en fonction de ses associations thérapeutiques.

A J0	N	%
Oui certainement	23	30%
Oui peut-être	21	28%
Sous Total Oui	44	58%
Non probablement	6	8%
Non certainement	2	3%
Sous Total Non	8	11%
Association mais ttt injustifié	21	28%
Evaluation impossible	3	4%
TOTAL	76	100%
<i>Pas d'association</i>	25	
A J3	N	%
Oui certainement	13	21%
Oui peut-être	14	23%
Sous Total Oui	27	44%
Non probablement	2	3%
Non certainement	1	2%
Sous Total Non	3	5%
Association mais ttt injustifié	31	51%
Evaluation impossible	0	0%
TOTAL	61	100%
<i>Pas d'association</i>	25	
<i>Association mais patient sorti</i>	15	

4.4.3 Pertinence de la réévaluation des dossiers à leur clôture

A la clôture des dossiers, le traitement par pipéracilline-tazobactam est réévalué à la réception des résultats bactériologiques dans 20% des cas (N= 14 dossiers). Entre 24 et 48h, c'est-à-dire

en fonction de l'évolution clinique et biologique du patient, le traitement par pipéracilline-tazobactam est lui réévalué dans 28% des cas (N= 27 dossiers) (Tableau VIII).

L'expert n'a pu apprécier la pertinence de 34 dossiers à leur clôture, pour les raisons suivantes :

- les prélèvements n'étaient pas effectués dans l'unité d'hospitalisation,
- les prélèvements n'étaient pas envoyés au laboratoire d'analyse de bactériologie,
- le patient était décédé dans les 24 premières heures ou avant réception des résultats bactériologiques,
- le traitement par pipéracilline-tazobactam était arrêté avant réception des résultats,
- la durée de traitement était inférieure à 24h.

Ce sont ces raisons qui ont justifié le caractère « non applicable » des prescriptions.

Tableau VIII: Pertinence de la réévaluation des dossiers à leur clôture

A réception des résultats	N	%
Oui	14	20%
Non	57	80%
TOTAL	71	100%
<i>Non applicable</i>	30	
Entre 24 et 48 h	N	%
Oui	27	28%
Non	70	72%
TOTAL	97	100%
<i>Non applicable</i>	4	

4.5 Conformité des modalités de traitements

4.5.1 Conformité de la posologie et des voies d'administration

La voie d'administration (intraveineuse continue ou discontinue) était conforme dans 100% des cas (N=101 dossiers).

Les posologies étaient appropriées dans 91% des cas (N= 92 dossiers). Les principales erreurs concernaient la non-adaptation des posologies à l'insuffisance rénale.

4.5.2 Conformité de la durée de traitement

La durée de traitement était conforme dans 58% des cas (N=39 dossiers) (Tableau IX).

Dans la plupart des cas, cette durée était trop longue.

Lorsque l'expert ne pouvait apprécier la justification de la durée de traitement, le caractère « non applicable » était sélectionné. Il s'agissait des cas où la prescription d'antibiotiques ou de piperacilline-tazobactam n'était pas justifiée initialement ou de ceux où la durée de traitement n'était pas indiquée dans le dossier.

Tableau IX: Conformité de la durée de traitement

	N	%
Oui	39	58%
Non	28	42%
TOTAL	67	100%
<i>Non applicable</i>	34	

4.6 Alternatives thérapeutiques moins coûteuses

Parmi les 101 prescriptions, 51 % présentaient une alternative thérapeutique moins coûteuse à J0 et 40 % à J3.

Les traitements non évaluables passent de 29% à J0 à 45% à J3 (Tableau X). Dans 29 % des cas à J0 (N=29 dossiers) et 45% à J3 (N=38 dossiers), l'expert n'a pu proposer une alternative

thérapeutique moins coûteuse car une antibiothérapie ne se justifiait pas initialement. Dans d'autres cas, c'est la prescription de pipéracilline-tazobactam qui ne se justifiait pas ou plus.

Tableau X : Alternatives thérapeutiques moins coûteuses

A J0	N	%
Oui	51	51%
Non	20	20%
Traitement non évaluable	30	29%
TOTAL	101	100%
A J3	N	%
Oui	31	40%
Non	12	15%
Traitement non évaluable	35	45%
TOTAL	78	100%
<i>Patient sorti de l'étude Tazocilline®</i>	23	

Les alternatives thérapeutiques moins coûteuses sont exprimées dans l'ANNEXE 6. Cette dernière décrit le coût associé, la différence de coût ainsi que le montant total induit par la pipéracilline-tazobactam en prenant en compte les durées de traitement optimales. Pour évaluer ceci, nous avons pris en compte les 51 dossiers de J0 qui présentaient une alternative thérapeutique moins coûteuse. Pour 38 de ces dossiers (31 alternatives thérapeutiques moins coûteuses possibles de J3 et 7 patients sortis de l'étude), nous avons pu évaluer la totalité du traitement mais, pour 13 d'entre eux cette évaluation économique n'a pu se faire que de J0 à J3. Ces 13 dossiers n'étaient plus évaluables à J3 car la prescription de pipéracilline-tazobactam n'était plus justifiée. Ce n'était plus alors une alternative thérapeutique qu'il aurait fallu proposer mais une autre antibiothérapie sans pipéracilline-tazobactam.

D'après le tableau récapitulatif des gains engendrés par les alternatives thérapeutiques proposées (ANNEXE 6), il est possible de voir dans un premier temps, que la ticarcilline-acide-clavulanique, molécule moins onéreuse présentait une efficacité clinique équivalente

puis dans un second temps que ces substitutions aurait permis une économie totale de 7975 euros, soit 42,5 % du coût total de ces prescriptions.

4.7 Facteurs associés à la conformité des traitements

La prescription de pipéracilline-tazobactam était plus conforme à J0 chez les patients présentant une immunodépression ($p=0,01$). Pour cette catégorie de patient, la pertinence était évaluée à 42% (Tableau XI).

Tableau XI: Pertinence des prescriptions en fonction de l'immunodépression

	Prescription justifiée à J0	Prescription injustifiée à J0	Total
Avec immunodépression	30 42%	5 17%	35 35%
Sans immunodépression	41 58%	25 83%	66 65%
Total	71 100%	30 100%	101 100%

De même, la prescription de pipéracilline-tazobactam était plus conforme à J0 lorsque la prescription était empirique ($p<0,01$). En situation empirique, la pertinence était évaluée à 86% (Tableau XII).

Tableau XII: Pertinence des prescriptions en fonction du traitement empirique

	Prescription justifiée à J0	Prescription injustifiée à J0	Total
Empirique	61 86%	18 60%	79 78%
Documentée	10 14%	12 40%	22 22%
Total	71 100%	30 100%	101 100%

La pertinence des prescriptions était indépendante des caractères socio-démographiques et cliniques des patients ($p>0,05$). La pertinence des prescriptions n'était pas meilleure en fonction du sexe, de l'âge, du service d'hospitalisation, du diagnostic retenu par l'expert, des

facteurs de risque d'infection, de la fonction rénale et du recours à un avis spécialisé (24 dossiers soit 24%).

4.8 Pertinence des prescriptions par pôle et par infection

Notre centre hospitalier est organisé en pôle. Le pôle cancérologie regroupe l'hématologie, l'onco-hématologie et l'oncologie. Le pôle digestif-DUNE est principalement représenté par les services d'hépatogastroentérologie et les services de chirurgie digestive. Le pôle MAC est principalement constitué de la pneumologie, du service des maladies infectieuses et tropicales et du service de réanimation médicale.

Les résultats de la pertinence des prescriptions de pipéracilline-tazobactam par infection et par pôle dans notre étude ne pouvait montrer qu'une tendance ($p > 0.05$) : tendance qu'il faudrait confirmer sur un échantillon plus important.

A J0, les prescriptions de pipéracilline-tazobactam étaient davantage justifiées dans le pôle cancérologie (86%) que dans le pôle MAC (63%) et le pôle digestif-DUNE (60%). Il en est de même à J3. Le pourcentage de prescriptions injustifiées était plus important dans le pôle digestif-DUNE (54%) que dans le pôle MAC (50%) ou que dans le pôle cancérologie (33%).

Entre J0 et J3, on pouvait observer une augmentation de 19% de prescriptions injustifiées dans le pôle cancérologie, de 14% dans le pôle digestif-DUNE et de 13% dans le pôle MAC (Tableau XIII).

Tableau XIII: Pertinence des prescriptions par pôle

	Prescription justifiée à J0	Prescription injustifiée à J0	Total
Cancérologie	19 86%	3 14%	22 100%
DUNE	21 60%	14 40%	35 100%
MAC	17 63%	10 37%	27 100%
Autres	14 82%	3 18%	17 100%
Total	71 70%	30 30%	101 100%

	Prescription justifiée à J3	Prescription injustifiée à J3	Total
Cancérologie	12 67%	6 33%	18 100%
DUNE	12 46%	14 54%	26 100%
MAC	10 50%	10 50%	20 100%
Autres	6 43%	8 57%	14 100%
Total	40 51%	38 49%	78 100%

La majorité des infections traitées par pipéracilline-tazobactam dans le pôle digestif-DUNE étaient des infections digestives et dans le pôle MAC, des infections pulmonaires.

Nous avons donc voulu étudier la pertinence des prescriptions en fonction de ces 2 types d'infection. A J0, les prescriptions étaient d'avantage justifiées dans une infection pulmonaire (78%) que dans une infection digestive (71%). Ces résultats se confirmaient à J3. Les prescriptions étaient moins pertinentes dans une infection digestive (53 %) que dans une infection pulmonaire (35%).

Entre J0 et J3, on pouvait observer une augmentation de 14% des prescriptions injustifiées pour une infection digestive et de 13% pour une infection pulmonaire (Tableau XIV).

Tableau XIV: Pertinence des prescriptions par infection

	Prescription justifiée à J0	Prescription injustifiée à J0	Total
Digestive	24 71%	10 39%	34 100%
Pulmonaire	25 78%	7 22%	32 100%
Autre	22 81%	13 19%	27 100%
Total	71 70%	30 30%	101 100%

	Prescription justifiée à J3	Prescription injustifiée à J3	Total
Digestive	14 47%	16 53%	30 100%
Pulmonaire	17 65%	9 35%	26 100%
Autre	9 41%	13 59%	22 100%
Total	40 51%	38 49%	78 100%

5 Discussion

5.1 Résumé des principaux résultats

Cette étude a porté sur 101 dossiers. La plupart de ces patients avaient un facteur de risque d'immunodépression.

71% de nos prescriptions se répartissaient principalement sur 7 services : l'hématologie, l'hépatogastroentérologie, la chirurgie digestive, la pneumologie, les maladies infectieuses et tropicales, la réanimation médicale et l'oncologie. Ceci explique la répartition des infections les plus fréquentes : les infections digestives, pulmonaires et les agranulocytoses fébriles.

Ces résultats montraient à la fois des points positifs et des points nécessitant des améliorations. En terme d'indication, la prescription de piperacilline-tazobactam était satisfaisante ; à J0, elle était pertinente dans 70% des cas. De même, les posologies et les voies d'administration étaient le plus souvent conformes aux référentiels.

Toutefois, à J0, 1 prescription sur 2 présentait une alternative thérapeutique moins coûteuse. La piperacilline-tazobactam était donc prescrite d'emblée sans tenir compte de l'aspect économique (7975 € d'économie possible soit 42,5 % du coût total de ces prescriptions) et des référentiels médicaux disponibles sur notre établissement. Le taux de conformité à ces référentiels aurait pu être meilleure : 67,5% à J0 et 62,5% à J3. Cette diminution de conformité entre J0 et J3 était probablement liée à un défaut de réévaluation de la prescription en cours du traitement. Ceci se confirmait avec d'autres paramètres. Entre J0 et J3, 14% des prescriptions ne voyaient pas le principe d'association thérapeutique rediscuté, 19% ne voyaient pas leurs indications réévaluées, et 42% des durées de traitement n'étaient pas précisées. Ces prescriptions n'étaient pas modifiées à la réception des résultats de l'antibiogramme et ne prenaient que partiellement en compte l'état clinique et biologique du

patient dans les 24 et 48 premières heures du traitement. Ceci explique que les prescriptions de pipéracilline-tazobactam aient été plus pertinentes en situation empirique. L'immunodépression était également un facteur associé à une meilleure conformité du traitement. Ceci peut s'expliquer par l'usage pertinent de la pipéracilline-tazobactam par le pôle cancérologie dans les agranulocytoses fébriles chez les patients chimiothérapés. D'après nos résultats, à J0 comme à J3, le pôle cancérologie (hématologie, oncohématologie et oncologie) présentait la meilleure conformité pour l'utilisation de la pipéracilline-tazobactam.

5.2 Utilisation trop systématique de la pipéracilline-tazobactam

Dans cette étude, la pipéracilline-tazobactam est utilisée en 1^{ère} intention, de façon trop systématique. Ceci peut s'expliquer par le large spectre que couvre cette molécule et qui permet de rassurer le prescripteur. De plus, la pipéracilline-tazobactam étant une des dernières pénicillines mises sur le marché, elle donne probablement l'impression d'une meilleure efficacité. La ticarcilline-acide clavulanique, une carboxypénicilline, est beaucoup moins prescrite. Ces deux molécules appartiennent pourtant à la même classe. Elles ont la même efficacité sur les pathologies digestives notamment. La seule différence concerne *Pseudomonas aeruginosa* et les BGN à BLSE [25; 26]. D'après les études épidémiologiques des résistances bactériennes publiées 1 fois par an par notre CLIN, nous observons, en 2007, sur le CHU de Grenoble 44% des souches de *P.aeruginosa* résistantes à la ticarcilline-acide clavulanique et 27% à la pipéracilline-tazobactam. Pour *E.coli*, nous remarquons 18% de résistance à la ticarcilline-acide clavulanique et 8% à la pipéracilline-tazobactam (ANNEXES 7 et 8). Ceci justifie, donc, de choisir préférentiellement la pipéracilline-tazobactam pour les patients d'hématologie très fortement exposés à la flore hospitalière. Par contre, les patients présentant une infection communautaire, par exemple digestive, ne justifient pas le même genre de traitement. Une méconnaissance de l'écologie locale et du spectre exact de la

pipéracilline-tazobactam participe, ainsi, à la prescription abusive de cet antibiotique. Aux Etats-Unis, une étude menée en 2004, sur 494 hôpitaux montrait que dans 198 d'entre eux (40%), les cliniciens prescrivait des antibiotiques sans connaître leurs résistances dans leur propre établissement. Les tableaux de résistances locales bactériennes n'étaient pas édités et/ou publiés et/ou mises à jour annuellement [27; 28]. D'autres études ont montré que les prescripteurs ont tendance à penser que les molécules récentes sont plus efficaces que les anciennes et risquent donc de les utiliser dans de mauvaises indications [3; 29]. Ce comportement médical et ce manque de connaissances sont probablement, à revoir dans notre établissement.

L'analyse économique confirme l'importance d'évaluer le rapport coût-efficacité de la nouvelle molécule prescrite, avant toute prescription. Contrairement aux pays nordiques [30], les prescripteurs choisissent un médicament avant tout pour l'effet qu'ils en attendent, puis sur les effets indésirables et enfin sur le prix [3]. C'est ce qui est également décrit au Pays-Bas dans l'étude de Denig et al [31]. La décision du prescripteur repose donc d'abord et éthiquement sur le rapport efficacité-risque mais doit tenir compte des dépenses engendrées par le traitement [29]. Dans notre étude, 51 dossiers (50%) auraient pu bénéficier d'une alternative thérapeutique moins coûteuse. Parmi ces 51 dossiers, la ticarcilline-acide clavulanique, molécule de même efficacité clinique et moins onéreuse, aurait pu être prescrite dans 45 dossiers. Si le facteur coût avait été pris en compte dans le choix des prescripteurs, ceci aurait généré une économie de 7975 euros soit 42,5% du montant total des prescriptions pertinentes. Ce sont ces chiffres qu'il faudra exposer dans nos séances de formation continue pour sensibiliser au mieux nos prescripteurs. De plus, la présence pharmaceutique au sein d'un service clinique pourrait sensibiliser le prescripteur aux coûts des antibiotiques. Ce concept, particulièrement développé aux Etats-Unis et au Canada a déjà montré tout son intérêt dans plusieurs publications. La formation apportée au pharmacien clinicien lui permet

d'actualiser ces connaissances dans le domaine, de mieux cibler ces interventions pharmaceutiques concernant l'antibiothérapie et de réaliser des économies [32; 33; 34].

5.3 Non suivi des recommandations locales

Malgré la facilité d'accès aux différentes procédures, 37,5% des prescriptions ne sont pas conformes aux référentiels locaux dès J0 du traitement ; ce qui pose la question de la diffusion et de l'application des référentiels médicaux [35]. Cette diffusion informatisée sur notre réseau intranet ne semble pas être optimale pour 4 raisons : soit les prescripteurs ne connaissent pas l'existence de ces référentiels, soit ils n'ont pas connaissance de l'accès à ces référentiels ou trouvent cet accès peu convivial, soit ils les connaissent mais sous estiment les méfaits d'une antibiothérapie non adaptée, soit les standards de soins peuvent être ressentis comme une perte d'autonomie par certains cliniciens [4; 36]. Ces référentiels disponibles sur intranet, élaborés par un groupe de travail multidisciplinaire ne suffisent pas à améliorer les connaissances des recommandations et des protocoles [4]. Une formation de proximité dans les services concernés par cette mauvaise utilisation de la pipéracilline-tazobactam paraît donc nécessaire.

5.4 Réévaluation insuffisante des prescriptions en cours de traitement

Contrairement à l'étude de Antoine TL et al [18] sur les connaissances et les comportements médicaux vis-à-vis de la pipéracilline-tazobactam, notre étude ne fait pas ressortir des problèmes majeurs d'indication de traitement mais des problèmes de réévaluation de traitement à J3. La réévaluation systématique d'un traitement probabiliste ou non s'appuyant sur des arguments cliniques et biologiques, qui devraient être faites, est peu réalisée [37]. 80% de nos prescriptions de pipéracilline-tazobactam à J3 ne sont pas simplifiées, stoppées ou mises à jour à réception des résultats de l'antibiogramme. Ce principe de réévaluation, à

réception des résultats, consistant à arrêter un ou plusieurs antibiotiques et à changer de molécule n'est pas correctement appliqué. Les recommandations professionnelles de la HAS (Haute Autorité de Santé) [38; 39], lié au bon usage des antibiotiques mentionnent bien à J3 le possible élargissement du spectre, le changement éventuel d'antibiotique à spectre équivalent, le principe de désescalade et le bien fondé du maintien des associations. Ces principes de prescriptions d'antibiothérapie n'étant pas respectés dans notre étude, la pertinence de l'usage de la pipéracilline-tazobactam est donc diminuée. C'est ce qui est également décrit par l'étude de Montay et al [40] sur 100 prescriptions d'antibiotiques dans une unité de réanimation. Une désescalade d'antibiotiques a eu lieu dans 4 cas alors que 18 auraient pu en bénéficier.

Le principe de réévaluation de la durée de traitement, consistant à prendre en compte un traitement empirique ou documenté, une infection nosocomiale ou communautaire n'est également pas correctement appliqué. A ce propos, l'HAS recommande une attention particulière à la durée utile de l'administration des antibiotiques, une réévaluation à J3, J10 et une justification du bien fondé de l'antibiothérapie si celle-ci doit se prolonger au-delà de 10 jours [38]. Dans notre étude, la non-conformité de la durée de traitement concerne 42% des dossiers. Elle était souvent jugée trop longue. Cet élément a également participé à diminuer la pertinence de prescriptions de la pipéracilline-tazobactam.

Par manque de temps, par anxiété du prescripteur ou par oubli d'arrêt de traitement, ce conflit entre l'intérêt individuel et collectif contribue à augmenter la prévalence aux résistances bactériennes et à mettre en danger la communauté. Même si les CLIN produisent 1 fois par an (dans notre établissement) des tableaux de résistances bactériennes (ANNEXES 7 et 8), l'impact écologique n'est pas assez pris en compte lors des prescriptions. Il est probable que la diffusion de ces tableaux au sein des unités de soins ne soit pas satisfaisante.

Pour améliorer ces points, 3 solutions peuvent être proposées : un renforcement de la consultation mobile en infectiologie, des formations de proximité et la présence d'un pharmacien dans les services cliniques.

5.5 Conformité comparative des prescriptions en médecine, chirurgie et réanimation

Une étude d'observation de l'utilisation des antibiotiques en milieu hospitalier suisse, montrait que le pourcentage de traitements inappropriés s'élevait à 34% dans les services de médecine et à 58% dans les services de chirurgie [41]. Une autre étude récente menée en Espagne dans un service de réanimation portait sur la prise en charge des pneumopathies nosocomiales. Les auteurs ont observé que 244 patients recevaient une antibiothérapie à large spectre. 94 d'entre eux (39%) auraient pu bénéficier d'un antibiotique à spectre plus étroit après identification du germe. Le principe de désescalade n'a été appliqué que pour 56 patients (60%) alors que les antibiotiques à large spectre ont été poursuivis pour les 38 patients restants (40%). 40% des prescriptions n'étaient donc pas pertinentes [28; 42]. Si on s'en tient à ces études, le manque de temps, la gestion de pathologies lourdes et invasives, le caractère d'urgence des chirurgies et des réanimations diminuent la pertinence des prescriptions d'antibiotiques et expliquent les meilleurs résultats du pôle cancérologie.

5.6 Actions d'amélioration

Pour diffuser ces résultats, la CAI envisage une formation sur site. Cette formation doit être pratique sous forme de power-point et de courte durée (30 minutes) (ANNEXE 9). D'après l'étude de Saurel et al [43], c'est l'intervention sur site d'un « leader d'opinion », expert dans le domaine qui apparaît être la plus performante. Les formateurs devront rapporter l'impact écologique (résistances) et économique du mésusage de la pipéracilline-tazobactam sur notre CHU. Nous nous servirons des résultats obtenus service par service, pour retenir l'attention

des prescripteurs. Les grands axes du bon usage de la pipéracilline-tazobactam en terme d'indication, de réévaluation de traitement, de posologie et de durée de traitement seront ensuite déclinés. Comme le décrit Rybak [44], le succès de ces interventions réduit non seulement les taux de résistance aux antibiotiques mais également la mortalité, la morbidité et le coût. Cette intervention au sein du service, permettra également de montrer aux prescripteurs, les méthodes d'accès aux différentes procédures sur intranet.

5.7 Perspectives

A la fin de chaque intervention éducative et au terme de l'étude, nous pourrions évaluer à court et moyen terme, l'impact de ces formations sur la pertinence des prescriptions de pipéracilline-tazobactam sur notre CHU. Ce qui pourra faire l'objet d'une prochaine étude, car il semblerait qu'une intervention ponctuelle soit limitée dans le temps [36].

De plus, le plan hôpital 2001-2005 et 2007-2010, fait apparaître une demande d'informatisation des prescriptions déjà bien ancrée depuis plus de 5 ans. Il serait alors envisageable d'alerter informatiquement le prescripteur à J3, à J10 puis à un rythme hebdomadaire. Ce message mentionnerait la nécessité de réévaluer le traitement antibiotique en fonction de l'antibiogramme et de l'état clinique du patient, voire bloquerait la prescription à J3.

Enfin, de nombreuses études [33; 45; 46; 47] ont montré que la conformité des prescriptions dans les services bénéficiant d'une présence pharmaceutique paraissait meilleure. Les services de chirurgie et de réanimation de notre établissement ne disposent pas de pharmacien. Une étude menée à l'Hôpital Saint Antoine à Paris en 2001 [32] a mesuré l'impact d'un pharmacien clinicien dans un service de chirurgie digestive. Les principales interventions pharmaceutiques consistaient à adapter les posologies, à substituer par des thérapeutiques moins coûteuses, à arrêter des traitements non-essentiels et à effectuer des relais de la voie

intraveineuse en voie orale. L'économie globale générée a été calculée à la valeur moyenne de 4973 euros sur 6 mois. La satisfaction des chirurgiens était évaluée à 7/10 avec une volonté de continuer le programme à 8,5/10. De même, en réanimation pédiatrique aux Etats-Unis [34], les mêmes interventions pharmaceutiques ont permis une meilleure prise en charge du patient en terme de qualité de soins (diminution de la morbidité, de la mortalité et de la durée de séjour) et d'économie de santé (1977 dollars en 6 mois). D'après ces études, la présence pharmaceutique dans les services de chirurgie et de réanimation pourrait être envisagée.

5.8 Limites de l'étude

Les limites de notre étude tiennent d'abord au fait que les dossiers n'ont été expertisés que par un seul médecin. Cette expertise était parfois difficile au vu de la complexité de certaines situations cliniques. Le jugement porté sur les prescriptions a pu comporter une part de subjectivité.

Contrairement à l'étude multicentrique de Antoine TL et al [18] sur les connaissances et les comportements médicaux vis-à-vis de la pipéracilline-tazobactam, notre étude ne s'est déroulée que sur un seul établissement ; ce qui limite la validité externe de nos résultats. L'extrapolation de ces derniers sur d'autres établissements français est ainsi difficile à réaliser.

Malgré l'excellent accueil et les échanges interactifs dans les services, les prescripteurs ayant été informés, au préalable, par courrier du déroulement de l'étude, ont pu se montrer plus vigilants dans leur prescription de pipéracilline-tazobactam durant cette période. Nous avons d'ailleurs observé en milieu d'étude, une moindre fréquence des prescriptions de cette molécule.

THESE SOUTENUE PAR : Delphine BOURNEAU

TITRE : Etude de la pertinence des prescriptions de pipéracilline-tazobactam au centre hospitalier universitaire de Grenoble

CONCLUSION

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer, sur notre établissement la pertinence et la conformité des indications et des modalités de prescription de la pipéracilline-tazobactam par rapport aux recommandations locales et nationales. Pour cela, nous avons mené une étude prospective sur 6 semaines, dans les services de notre hôpital universitaire. Chaque prescription de pipéracilline-tazobactam a fait l'objet d'une collecte des données réalisée à partir des informations du dossier médical, du dossier infirmier et après interview des prescripteurs. Ces prescriptions ont été évaluées, a posteriori, par un expert en regard de critères fondés sur l'autorisation de mise sur le marché, les données scientifiques actuelles et les recommandations nationales. Cette étude a donc porté sur 101 dossiers. Les infections digestives, pulmonaires et les agranulocytoses fébriles étaient les pathologies les plus fréquemment rencontrées. Initialement, l'indication d'un traitement antibiotique et le choix de la pipéracilline-tazobactam étaient pertinents dans 71 dossiers (70%). A J3, ce choix était pertinent dans 40 dossiers (51%). Les causes principales de non pertinence étaient l'utilisation trop systématique de la molécule, une non-conformité des référentiels locaux et une réévaluation insuffisante de l'indication en cours de traitement. Il en est de même concernant l'évaluation de la durée de traitement et des associations thérapeutiques. Nous avons également observé que les prescriptions provenant d'un service de médecine étaient plus pertinentes que celles d'un service de chirurgie et de réanimation. Pour 51 prescriptions jugées pertinentes, il aurait été possible d'utiliser une stratégie thérapeutique moins coûteuse de même efficacité clinique ; ceci aurait pu générer une économie de 42,5 % du coût total de

ces prescriptions. Ces résultats incitent à une politique d'optimisation de l'utilisation de la pipéracilline-tazobactam sur notre établissement sous la forme d'une intervention éducative sur site par « un leader d'opinion » dont nous pourrions évaluer l'impact dans une prochaine étude.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le 13/06/08

LE DOYEN


Professeure Renée GRILLOT



Pr Jean CALOP
Pôle Pharmacie
Pav. Moidieu CHU de Grenoble
38700 La TRONCHE

LE PRESIDENT DE LA THESE



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] European surveillance of antimicrobial consumption. Final scientific report :february 2004-April 2007. 2007
- [2] Ministère de la santé, de la jeunesse et des sports. Plan antibiotique 2007-2010: proposition du comité de suivi pour la deuxième phase du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques. 2007
- [3] PAVESE P.OUACHI Z.VITTOZ J. P., et al. [Adequacy of new systemic antifungal agents prescriptions in a teaching hospital]. *Med Mal Infect*, 2007, **37 Suppl 3**: S223-8.
- [4] SAUREL N.PAVESE P.BOYER L., et al. [Adequacy of antibiotic therapy to guidelines for urinary tract infection in hospital]. *Med Mal Infect*, 2006, **36**: 369-74.
- [5] GIN A.DILAY L.KARLOWSKY J. A.WALKTY A.RUBINSTEIN E.ZHANEL G. G. Piperacillin-tazobactam: a beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combination. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2007, **5**: 365-83.
- [6] HOCQUET D.BERTHELOT P.ROUSSEL-DELVALLEZ M., et al. *Pseudomonas aeruginosa* may accumulate drug resistance mechanisms without losing its ability to cause bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, **51**: 3531-6.
- [7] ZARAKOLU P.METAN G.GURKAN AYDIN N.ALTUN B.HASCELİK G.AKOVA M. [The frequency of PER-1 type extended spectrum beta-lactamases in nosocomial isolates of *Pseudomonas aeruginosa*]. *Mikrobiyol Bul*, 2007, **41**: 363-7.
- [8] RODRIGUEZ-BANO J.NAVARRO M. D.ROMERO L., et al. Bacteremia due to extended-spectrum beta -lactamase-producing *Escherichia coli* in the CTX-M era: a new clinical challenge. *Clin Infect Dis*, 2006, **43**: 1407-14.
- [9] HARRIS A. D.PERENCEVICH E.ROGHMANN M. C.MORRIS G.KAYE K. S.JOHNSON J. A. Risk factors for piperacillin-tazobactam-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalized patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, **46**: 854-8.
- [10] ALLAOUCHICHE B BRU JP, CAILLON J, DARDEL P, DUPON M, FRESARD A, GARO B, KEROUREDAN V, LE CHEVALIER B, LECOMPTE T, LECOMTE F, LEROY O, MAL H, MENTEC H, POTEL G, SAUX P. ANTIBIOGARDE. Association des Auteurs d'Antibiogarde.CLERMONT-FERRAND, 2006.
- [11] BAZIN C. BEAUCAIRE G., BECQ-GIRAUDON B., BERNARD L., BESNIER JM., BEYTOUT J., BOUCHAUD O. POPI. Vivactis Plus Ed. Paris, 2006.
- [12] FUNG H. B.CHANG J. Y.KUCZYNSKI S. A practical guide to the treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Drugs*, 2003, **63**: 1459-80.

- [13] GLASMACHER A.VON LILIENFELD-TOAL M.SCHULTE S.HAHN C.SCHMIDT-WOLF I. G.PRENTICE A. An evidence-based evaluation of important aspects of empirical antibiotic therapy in febrile neutropenic patients. *Clin Microbiol Infect*, 2005, **11 Suppl 5**: 17-23.
- [14] BODMANN K. F. Current guidelines for the treatment of severe pneumonia and sepsis. *Chemotherapy*, 2005, **51**: 227-33.
- [15] BANERJEE D. and STABLEFORTH D. The treatment of respiratory pseudomonas infection in cystic fibrosis: what drug and which way? *Drugs*, 2000, **60**: 1053-64.
- [16] ORRETT F. A. Nosocomial infections in an intensive care unit in a private hospital. *West Indian Med J*, 2002, **51**: 21-4.
- [17] GLASMACHER A, VON LILIENFIELD-TOAL M. An evidence based review of the available antibiotic treatment options for neutropenic patient and a recommendation for treatment guidelines. *Int J infect dis*, 2006, **10 suppl 2**: S9-S16.
- [18] ANTOINE T. L.CURTIS A. B.BLUMBERG H. M., et al. Knowledge, attitudes, and behaviors regarding piperacillin-tazobactam prescribing practices: results from a multicenter study. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2006, **27**: 1274-7.
- [19] SUNENSHINE R. H.LIEDTKE L. A.JERNIGAN D. B.STRAUSBAUGH L. J. Role of infectious diseases consultants in management of antimicrobial use in hospitals. *Clin Infect Dis*, 2004, **38**: 934-8.
- [20] ANSARI F.GRAY K.NATHWANI D., et al. Outcomes of an intervention to improve hospital antibiotic prescribing: interrupted time series with segmented regression analysis. *J Antimicrob Chemother*, 2003, **52**: 842-8.
- [21] OWENS R. C., JR. and RICE L. Hospital-based strategies for combating resistance. *Clin Infect Dis*, 2006, **42 Suppl 4**: S173-81.
- [22] WILCOX M. H.FREEMAN J.FAWLEY W., et al. Long-term surveillance of cefotaxime and piperacillin-tazobactam prescribing and incidence of *Clostridium difficile* diarrhoea. *J Antimicrob Chemother*, 2004, **54**: 168-72.
- [23] GENDEL I.AZZAM Z. S.BRAUN E.LEVY Y.KRIVVOY N. Antibiotic utilization prevalence: prospective comparison between two medical departments in a tertiary care university hospital. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2004, **13**: 735-9.
- [24] SINGER M. V.HAFT R.BARLAM T.ARONSON M.SHAFER A.SANDS K. E. Vancomycin control measures at a tertiary-care hospital: impact of interventions on volume and patterns of use. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1998, **19**: 248-53.
- [25] ROLAND R. K.MENDES R. E.SILBERT S.BOLSONI A. P.SADER H. S. In vitro antimicrobial activity of piperacillin/tazobactam in comparison with other broad-spectrum beta-lactams. *Braz J Infect Dis*, 2000, **4**: 226-35.

- [26] LISTER P. D. Beta-lactamase inhibitor combinations with extended-spectrum penicillins: factors influencing antibacterial activity against enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. *Pharmacotherapy*, 2000, **20**: 213S-218S; discussion 224S-228S.
- [27] ERNST E. J. DIEKEMA D. J. BOOTSMILLER B. J., et al. Are United States hospitals following national guidelines for the analysis and presentation of cumulative antimicrobial susceptibility data? *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2004, **49**: 141-5.
- [28] EBERT S. C. Factors contributing to excessive antimicrobial prescribing. *Pharmacotherapy*, 2007, **27**: 126S-130S.
- [29] JONES M. I. GREENFIELD S. M. BRADLEY C. P. Prescribing new drugs: qualitative study of influences on consultants and general practitioners. *Bmj*, 2001, **323**: 378-81.
- [30] WATKINS C. TIMM A. GOOBERMAN-HILL R. HARVEY I. HAINES A. DONOVAN J. Factors affecting feasibility and acceptability of a practice-based educational intervention to support evidence-based prescribing: a qualitative study. *Fam Pract*, 2004, **21**: 661-9.
- [31] DENIG P. HAAIJER-RUSKAMP F. M. ZIJSLING D. H. How physicians choose drugs. *Soc Sci Med*, 1988, **27**: 1381-6.
- [32] KAUSCH C. TAN SEAN P, BOELLE P-Y, PAYE F, BEAUSSIER M, PARC R, PRUGNAUD J-L, TILLEUL P Economic consequences and acceptance of a clinical pharmacist in a surgery ward. *Journal de Pharmacie Clinique*, 2005, **24**: 90-7.
- [33] KUCUKARSLAN S. N. PETERS M. MLYNAREK M. NAFZIGER D. A. Pharmacists on rounding teams reduce preventable adverse drug events in hospital general medicine units. *Arch Intern Med*, 2003, **163**: 2014-8.
- [34] KRUPICKA M. I. BRATTON S. L. SONNENTHAL K. GOLDSTEIN B. Impact of a pediatric clinical pharmacist in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med*, 2002, **30**: 919-21.
- [35] LABARERE J. FOURNY M. ARNOULD J., et al. [Management of acute community-acquired pneumonia in a health centre. Assessment of 101 cases using the retrospective clinical audit method.]. *Presse Med*, 2003, **32**: 1841-8.
- [36] Agence Nationale d'Accréditation et Evaluation en Santé. Efficacité des méthodes de mise en oeuvre des recommandations médicales. 2000
- [37] HUAULT G. Conduite de l'utilisation des antibiotiques en milieu hospitalier. *Médecine thérapeutique / Pédiatrie*, 2002, **5**: 17-24.
- [38] Agence Nationale d'Accréditation et Evaluation en Santé. Le bon usage des antibiotiques à l'hôpital : recommandations pour maîtriser le développement de la résistance bactérienne. 1996
- [39] Haute Autorité de Santé. Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé. Avril 2008

- [40] MONTAY V.ALFANDARI S.SENNEVILLE E., et al. [Evaluation of prescription of antibiotics in an intensive care unit]. *Presse Med*, 1998, **27**: 700-4.
- [41] BUGNON-REBER. Etude d'observation de l'utilisation des antibiotiques en milieu hospitalier Suisse romand.Th D Méd, GENEVE; 2004
- [42] ALVAREZ-LERMA F.ALVAREZ B.LUQUE P., et al. Empiric broad-spectrum antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in the intensive care unit: a prospective observational study. *Crit Care*, 2006, **10**: R78.
- [43] SAUREL N. Efficacité d'interventions éducatives pour améliorer la qualité des prescriptions d'antibiotiques dans les infections urinaires nosocomiales et communautaires de l'adulte au CHU de Grenoble.Th D Pharm, LYON; 2005
- [44] RYBAK M. J. Antimicrobial stewardship. *Pharmacotherapy*, 2007, **27**: 131S-135S.
- [45] CABELGUENNE D SOURTY A, MEUNIER F, BEAUPERE P, BERT A, PITTEL-BUTTEZ MA Comment concilier pharmacie clinique et évaluation des pratiques professionnelles : exemple de la démarche des équipes médicales et pharmaceutiques des prisons de Lyon. *Journal de Pharmacie Clinique*, 2007, **26**: 158-65.
- [46] Plus de pharmacien à l'hôpital : pourquoi et comment? Bulletin de l'ordre. 2003
- [47] VON GUNTEN V.AMOS V.SIDLER A. L.BENEY J.TROILLET N.REYMOND J. P. Hospital pharmacists' reinforcement of guidelines for switching from parenteral to oral antibiotics: a pilot study. *Pharm World Sci*, 2003, **25**: 52-5.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Nombre de prescriptions de piperacilline-tazobactam sur la période du 19 au 22/12/2006

Service/code UF	Patient	Informatisé(I) / papier(P)	Arrêt/en cours
Hématologie 5°C (3350)	C m	I	En cours (début le 22/12/06)
	I r	I	En cours (début le 03/12/06)
	S c	I	En cours (début le 19/12/06)
Hématologie 5°B (3370)	D r	I	En cours (début le 18/12/06)
	R j	I	Arrêt (début le 19/12/06-arrêt le 22/12/06)
Hépatogastroentérologie (3540)	C r	I	Arrêt (début le 08/12/2006-arrêt le 21/12/06)
Oncologie médicale (3690)	B s	I	En cours (début le 22/12/06)
Maladies infectieuses 4°C (3730)	B a	I	En cours (début le 22/12/06)
	G k	I	En cours (début le 19/12/06)
	R j	I	En cours (début le 21/12/06)
Cardiologie B (3780)	J r	I	Arrêt (début le 13/12/06-arrêt le 19/12/06)
Réanimation médicale (3790)	A k	P	Pas d'infos (début le 19/12/06)
	D s	P	Pas d'infos (début le 19/12/06)
	G d	P	Pas d'infos (début le 20/12/06)
	K j	P	Pas d'infos (début le 19/12/06)
	L p	P	Pas d'infos (début le 20/12/06)
	T n	P	Pas d'infos (début le 19/12/06)
URC (3830)	B r	P	En cours (début le 18/12/06)
Réanimation cardio-vasculaire (8280)	O p	P	En cours (début le 22/12/06)
Pneumologie onco thoracique 4°D (9370)	D j	I	Arrêt (début le 21/12/06-arrêt le 21/12/2006)
	M l	I	En cours (début le 12/12/06)
Chimiothérapie oncologie (9562)	B a	I	En cours (début le 15/12/06)
Chimiothérapie hématologie (9592)	T a	I	En cours (début le 14/12/06)
Chirurgie digestive 12°C (9689)	C c	P	En cours
	MC s	P	En cours
	T j	P	En cours

ANNEXE 2 : Fiche de recueil de données

Revue de pertinence de la prescription de la Tazocilline®

Fiche de recueil

PATIENT

Sexe : M F

Date de naissance :/...../.....

Poids : kg

• **Antécédents :**

- Cancer Insuffisance respiratoire chronique Cirrhose
 Diabète Insuffisance cardiaque congestive Insuffisance rénale
 Autres :

• **Allergies ?**

- Oui (préciser) :
 Non

• **Présence d'un matériel implanté (prothèse, pace-maker) au moment de l'infection ?**

- Oui (préciser) :
 Non

• **Immunodépression ?**

- Oui (préciser) :
 Non

• **Port d'une bactérie multi-résistante ?**

- Oui (préciser) :
 Non

• **Hospitalisation ou antibiothérapie dans les 3 derniers mois ?**

- Oui (préciser motif et date de sortie) :
 Non

✂ -----

N°fiche :

Patient

Enquêteur :

N° d'hospitalisation:

Date du recueil :/...../.....

Nom :

Prénom :

Changement de service (nom et date) :

Service prescripteur :

HOSPITALISATION ACTUELLE

Motif d'hospitalisation :

.....

Provenance :

- Domicile
- Transfert (autre hôpital ou autre service) :
- Institution
- Autre :

Anamnèse (texte libre) :

.....

.....

.....

.....

.....

.....

ANTIBIOTHERAPIE

1. Historique des prescriptions antibiotiques (3 dernières modifications de traitement précédant la prescription actuelle) :

Molécule(s)	Date de début	Date de fin	Voie d'administration	Posologie (dose et fréquence)
/...../...../...../.....		
/...../...../...../.....		
/...../...../...../.....		

2. Date de prescription de la Tazocilline® :/...../.....

3. Recours à un avis spécialisé le jour de la 1^{ière} prescription ? Oui
 Non

ANTIBIOTHERAPIE

4. Motivations du prescripteur :

- Motif de mise en route/modification d'une antibiothérapie (y compris les résultats microbiologiques disponibles au moment de la prescription) :

.....

.....

.....

.....

.....

- Motif de choix de la Tazocilline® :

.....

.....

.....

5. Eléments cliniques le jour de la prescription

- Fièvre ?

Oui : Température maximale dans les 24h précédant la prescription : °C
Date de début :/...../.....

Non

- Douleurs ?

Oui : préciser localisation.....

Non

• Tension artérielle systolique minimale : mmHg

• Fréquence cardiaque maximale : /min

• Fréquence respiratoire maximale : /min

- Troubles neurologiques ?

Oui : convulsions agitation coma

Non

- Equipement au moment de la prescription :

Sonde Cathéter périphérique Cathéter central

Chambre implantable Drain Autre :

- Autres symptômes :

.....

.....

ANNEXE 3 : Fiche d'aide au remplissage de la fiche de recueil des données

Fiche d'aide au remplissage de la fiche de recueil

1. Pour la partie patient

- Allergies :
si oui préciser si β lactamines ou autres médicaments
- Immunodépression :
préciser si patient VIH +, greffé sous immunosuppresseur, patient atteint de cancer sous chimiothérapie ou pas antibiothérapie au long cours, corticothérapie
- Port d'une bactérie multi-résistante :
Liste des BMR :

-*Staphylocoques aureus* résistant à la méticilline (SARM)

-*Staphylocoques aureus* résistant à la méticilline et de sensibilité diminuée aux glycopeptides (GISA)

-Entérobactéries résistantes aux céphalosporines 3^{ième} génération ou entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre élargi (ERC ou BLSE), soit *K. pneumoniae*, *Enterobacter* sp., *E. coli*, *P. mirabilis*, *Serratia* sp., *M. morgani* (C3G orales et injectables : céfixime, Oroken® ; céfotaxime, Claforan® ; ceftriaxone, Rocéphine® ; ceftazidime, Fortum® ; cefsulodine, Pyocéfal® ; céfépime, Axépim® ; cefpirome, Cefrom®)

-Entérocoques résistants à la vancomycine (ERV)

-*Pseudomonas aeruginosa* résistants à la ceftazidime (PARC)

-*Acinetobacter baumannii* multirésistant aux β -lactamines

- Hospitalisation dans les 3 derniers mois comprend des structures comme des hôpitaux, des cliniques, des institutions médicalisées, des centres de désintoxication, des maisons de convalescence et des maisons de retraite.

2. Pour la partie hospitalisation actuelle

Dans l'anamnèse, il s'agit de décrire les événements cliniques, biologiques et/ou les images médicales qui ont amené le patient à être hospitalisé en vue d'orienter le diagnostic final.

3. Pour la partie antibiothérapie

5. Motivations du prescripteur :

Pour le motif de mise en route/modification d'une antibiothérapie ou motif de choix de la Tazocilline® faire un interrogatoire du prescripteur.

6. Eléments cliniques le jour de la prescription

- Est considéré comme fièvre une température supérieur à 37.5°C
- Tension artérielle systolique minimale : donner la plus basse de la journée
- Fréquence cardiaque maximale : donner la plus haute de la journée
- Fréquence respiratoire maximale : donner la plus rapide de la journée

ANNEXE 4 : Fiche d'expertise des données

Code expert :
 Date d'expertise :/...../

**Revue de pertinence de la prescription de la
 Tazocilline®**

Fiche d'évaluation de la prescription

EVALUATION DE L'ANTIBIOTHERAPIE INITIALE

Antibiothérapie : Empirique Documentée

Nature de l'infection :

- | | | |
|--|---|---|
| <input type="checkbox"/> urinaire / MST | <input type="checkbox"/> ostéoarticulaire | <input type="checkbox"/> infection de cathéter |
| <input type="checkbox"/> digestive | <input type="checkbox"/> pulmonaire | <input type="checkbox"/> cutanée et tissus mous |
| <input type="checkbox"/> méningée | <input type="checkbox"/> cardiaque | <input type="checkbox"/> infection de site opératoire |
| <input type="checkbox"/> ORL | <input type="checkbox"/> infection de la face | <input type="checkbox"/> agranulocytose fébrile |
| <input type="checkbox"/> fièvre sans point de départ | | |
| <input type="checkbox"/> Autre : | | |

Infection : Communautaire Nosocomiale

• L'antibiothérapie est-elle justifiée compte tenu des données microbiologiques et /ou cliniques disponibles au moment de la prescription ?

- Oui certainement Oui peut-être Non probablement Non certainement

Commentaires :

Evaluation de la prescription initiale, à J0

• La prescription de la Tazocilline® est-elle justifiée en ce qui concerne l'indication ?

- Oui certainement Oui peut-être Non probablement
 Non certainement Non applicable

Commentaires :

Si oui, cette prescription est-elle conforme à un référentiel local ? Oui Non

- Y a t'il d'autres alternatives thérapeutiques possibles moins coûteuses ?

Oui Non NA

Si oui, lesquels ?
.....

Si non, quel est le traitement proposé ?
.....

- En cas d'association, le principe de l'association est-il justifié ?

Oui certainement Oui peut-être Non probablement
 Non certainement Non applicable

Commentaires :
.....

Evaluation de la prescription à J 3

- La prescription de la Tazocilline® est-elle justifiée en ce qui concerne l'indication ?

Oui certainement Oui peut-être Non probablement
 Non certainement Non applicable

Commentaires :
.....

Si oui, cette prescription est-elle conforme à un référentiel local ? Oui Non

- Y a t'il d'autres alternatives thérapeutiques possibles moins coûteuses ?

Oui Non NA

Si oui, lesquels ?
.....

Si non, quel est le traitement proposé ?.....
.....

- En cas d'association, le principe de l'association est-il justifié ?

Oui certainement Oui peut-être Non probablement
 Non certainement Non applicable

Commentaires :
.....

• La posologie (dose et fréquence) de la Tazocilline® est elle adaptée au contexte physiopathologique (patient normorénal ou non) ?

- Oui certainement Oui peut-être Non probablement Non certainement

Commentaires :
.....
.....

• Les modalités d'administration (IV discontinu, PSE, IV) sont elles justifiées?

- Oui certainement Oui peut-être Non probablement Non certainement

EVALUATION A LA CLOTURE DU DOSSIER

1. Diagnostic final retenu :

- infection : urinaire / MST ostéoarticulaire infection de cathéter
 digestive pulmonaire cutanée et tissus mous
 méningée cardiaque infection de site opératoire
 ORL infection de la face agranulocytose fébrile
 fièvre sans point de départ
 autre :

2. L'indication de la Tazocilline® est-elle confirmée ?

- Oui certainement Oui peut-être Non probablement Non certainement

Commentaires :
.....
.....

3. Le traitement a-t-il été réévalué à la réception des résultats bactériologiques ?

- Oui Non NA

4. Le traitement a-t-il été réévalué entre H48 et H72?

- Oui Non NA

5. La durée totale du traitement est-elle justifiée?

- Oui Non NA

ANNEXE 5 : Fiche d'aide au remplissage de la fiche d'expertise de la prescription

1. Dans la partie évaluation de l'antibiothérapie initiale

Evaluation de la prescription à J0 et à J3

- La prescription est-elle justifiée en ce qui concerne l'indication ?
Il faut se reporter à la liste des indications-non indications de la Tazocilline® validées avec les posologies respectives :

Liste des indications reconnues comme pertinentes

Situations cliniques	TT de 1 ^{ère} intention	TT de 2d intention	Durée
1-Pneumopathie nosocomiale d'inhalation à BGN et anaérobie	piperacilline-tazobactam /ticarcilline-ac.clavulanique ou Cef tazidine /céfépime +ornidazole	imipénem	7-14 J
2-Pneumopathie infectieuse chez le patient neutropénique	ceftazidine / piperacilline-tazobactam /ticarcilline-ac.clavulanique +ciprofloxacine/ amikacine ±voriconazole (si <i>aspergillus</i>) ±glycopeptide	imipénem/cefpirome /céfépime +amikacine/ciprofloxacine +capsosfungine/amphoB liposomale (si <i>aspergillus</i>) ±glycopeptide	Non Documenté (ND)
3-Pneumonie aigüe communautaire sévère chez le sujet âgé avec comorbidités	céfotaxime /ceftriaxone / Amoxicilline-ac.clavulanique + lévofloxacine/ciprofloxacine /ofloxacine ou si <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (sujet BPCO) piperacilline-tazobactam /ticarcilline-ac.clavulanique /céfépime/imipénème /ceftazidime +aminoside +macrolide/fluoroquinolone	→ piperacilline-tazobactam /ticarcilline-ac.clavulanique	7 à14 J

4-Pneumopathie à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> chez un patient atteint de la mucoviscidose	aminoside + piperacilline-tazobactam / ticarcilline-ac.clavulanique ou fluoroquinolones + piperacilline-tazobactam /ticarcilline-ac.clavulanique/ céfépime	aminoside +méronem/impénem	ND
5-Abcès pulmonaire	amoxicilline-ac.clavulanique +drainage à discuter	piperacilline-tazobactam /ticarcilline-ac.clavulanique ou imipénem ou clindamycine +aminoside/quinolone systémique (si allergie aux β - lactamines)	ND
6-Pleurésie purulente	amoxicilline-ac.clavulanique ou amoxicilline seule (si pneumocoque) ou ceftriaxone +ornidazole +drainage impératif	piperacilline-tazobactam /ticarcilline-ac.clavulanique ou imipénem ou clindamycine +aminoside/quinolone systémique (si allergie aux β - lactamines) ou si pneumocoque ceftriaxone/cefotaxime ou glycopeptides (si allergie aux β -lactamines)	ND
7-Plaies traumatiques -fractures ouvertes avec signes infectieux loco-régionaux	amoxicilline-ac.clavulanique	piperacilline-tazobactam /ticarcilline-ac.clavulanique ou aminoside /clindamycine +quinolone systémique (si allergie aux β -lactamines)	10-15J

8-Gangrène gazeuse à point de départ digestif	pipéracilline-tazobactam /ticarcilline-ac.clavulanique	péni A+clindamycine ou impénem ou si allergie aux β-lactamines Clindamycine+aminoside	15-21J
9-Dermohypodermite bactérienne nécrosante fasciite nécrosante sur les membres et la région cervico faciale	péni A+clindamycine ou amoxicilline-ac.clavulanique	pipéracilline-tazobactam /ticarcilline-ac.clavulanique ±aminoside ou impénem ou si infections nosocomiales pipéracilline-tazobactam /ticarcilline-ac.clavulanique ±vancomycine ou si allergie β-lactamines clindamycine/vancomycine +nitroimidazolé ±aminoside	15-21J
10-Dermohypodermite bactérienne nécrosante fasciite nécrosante sur le thorax, l'abdomen et le périnée	pipéracilline-tazobactam /ticarcilline-ac.clavulanique +nitro-imidazolé ±amikacine si Idpé	imipénem ±aminoside ou si infections nosocomiales pipéracilline-tazobactam /ticarcilline-ac.clavulanique ±vancomycine Ou si allergie β-lactamines clindamycine/vancomycine +nitroimidazolé ±aminoside	15-21J
11-Arthrite septique à <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ceftazidime/céfépime +Amikacine Ou ceftazidime/céfépime +ciprofloxacine	pipéracilline-tazobactam /ticarcilline-ac.clavulanique +amikacine /fosfomycine ou par voie orale ciprofloxacine	4 à 6 se
12-Ostéite et spondylodiscite à <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ceftazidime/céfépime +Amikacine ou ceftazidime/céfépime +ciprofloxacine	pipéracilline-tazobactam /ticarcilline-ac.clavulanique +amikacine /fosfomycine ou par voie orale ciprofloxacine	6se à 3 mois

13-Infection sur matériel d'ostéosynthèse à <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ceftazidime/céfépime +Amikacine ou ceftazidime/céfépime +ciprofloxacine/fosfomycine	pipéracilline-tazobactam /ticarcilline-ac.clavulanique +amikacine /fosfomycine ou par voie orale ciprofloxacine	6se à 3 mois
14-Sigmoïdite diverticulaire (non perforée)	amoxicilline-ac.clavulanique ou céfotaxime/ceftriaxone +nitro-imidazolé	En cas de situations sévères, pipéracilline-tazobactam /ticarcilline-ac.clavulanique +aminoside ou si allergie β-lactamines clindamycine +aminoside/quinolone systémique ertapénem/imipénem	ND
15-Cirrhose hépatique avec PNN>100/mm ³ dans l'ascite	cefotaxime/ceftriaxone	pipéracilline-tazobactam /ticarcilline-ac.clavulanique ±ofloxacine	7J
16-Péritonite communautaire	céfotaxime/ceftriaxone +nitro-imidazolé ±aminoside (si situations sévères)	Amoxicilline-ac.clavulanique +gentamicine ou pipéracilline-tazobactam /ticarcilline-ac.clavulanique ou si allergie β-lactamines Clindamycine + quinolone systémique/aminoside ou si situations sévères Imipénem+aminoside Ertapénem	5-7J
17-Péritonite post-opératoire nosocomiale	pipéracilline-tazobactam /ticarcilline-ac.clavulanique +aminoside ou imipénem+aminoside	Selon microbiologie et écologie locale	ND

18-Cholécystite aigüe avec péritonite	céfotaxime/ceftriaxone +nitro-imidazolé	si situations sévères pipéracilline-tazobactam /ticarcilline-ac.clavulanique +aminoside si allergie β-lactamines quinolone systémique+clindamycine	8J
19-Appendicite perforée chez un enfant	ceftriaxone+métronidazole ou amoxicilline- ac.clavulanique/aminoside ou cefotaxime+ornidazole	pipéracilline-tazobactam /ticarcilline-ac.clavulanique	ND
20-Angiocholite	céfotaxime/ceftriaxone +nitro-imidazolé	si situations sévères pipéracilline-tazobactam /ticarcilline-ac.clavulanique +aminoside + nitro imidazolé si allergie β-lactamines quinolone systémique+nitro imidazolé	8J
21-Abcès hépatique chez un autochtone	amoxicilline-ac.clavulanique	si situations sévères pipéracilline-tazobactam /ticarcilline-ac.clavulanique ±aminoside si allergie β-lactamines impénem ou quinolone systémique+clindamycine ±aminoside	21J
22-Neutropénie+fièvre isolée à haut/ bas risque de sévérité infectieuse avec persistance/ réapparition de la fièvre et aggravation clinique, progression du sepsis (échec à 48-72h)	ceftazidime/ pipéracilline-tazobactam / ticarcilline-ac.clavulanique +amikacine ±vancomycine (si gravité septique)	Si insuffisance rénale ciprofloxacine à la place d'amikacine	ND

23-Choc septique d'origine nosocomiale	ceftazidime +amikacine +vancomycine ou imipénem+vancomycine ou pipéracilline-tazobactam /ticarcilline-ac.clavulanique +vancomycine	céfépime/ pipéracilline-tazobactam /ticarcilline-ac.clavulanique +amikacine/ciprofloxacine +vancomycine/linézolide si allergie β -lactamines vancomycine/linézolide +ciprofloxacine +aminoside	ND
24-Infection liée au cathéter ac choc septique et sd bactériémique	gentamicine +vancomycine	céfépime/ pipéracilline-tazobactam / ticarcilline-ac.clavulanique +amikacine/ciprofloxacine +vancomycine/linézolide si allergie β -lactamines vancomycine/linézolide +ciprofloxacine +aminoside	ND
25-Pyélonéphrite aigüe nosocomiale ou uropathie (<i>Enterobactéries, Pseudomonas aeruginosa, Enterococcus, Serratia, acinobacter</i>)	ceftazidime +amikacine/gentamicine ciprofloxacine	ciprofloxacine/ pipéracilline-tazobactam / ticarcilline-ac.clavulanique /imipénem +amikacine/gentamicine	14-21J
26-Infections diarrhéiques à <i>Clostridium difficile</i>	metronidazole /ornidazole	vancomycine (par voie orale) ou cefotaxime/ pipéracilline-tazobactam / ticarcilline-ac.clavulanique	ND
27-Angine érythémato-pultacée	amoxicilline	pipéracilline-tazobactam / ticarcilline-ac.clavulanique	ND
28-Otite moyenne aigüe	amoxicilline-ac.clavulanique /cefopodoxime	pipéracilline-tazobactam / ticarcilline-ac.clavulanique	ND

➤ Posologies usuelles (chez le patient adulte normoréal) :

Pénicilline G, Pénicilline G® : 50 000 à 100 000 UI/ kg/jour en 3 à 4 fois (par voie IM ou IV)
 Amoxicilline,clamoxy® : 15 à 20mg/kg/jour en 3 prises (par voie orale), 2 à 12g/jour en 3 prises (par voie IV)
 Amoxicilline-ac.clavulanique,augmentin® : 1g 2 fois par jour (par voie orale),1g 2 à 4 fois par jour(par voie IV)
 Tazocilline®, **pipéracilline-tazobactam** : 4g 3 fois par jour (par voie IV)
 Ticarcilline-ac.clavulanique,claventin® : 12 à 15 par jour en 3 à 6 fois (par voie IV)
 Ceftazidime,fortum® : 3 g par jour en 3 fois (voie IV)
 Cefotaxime,claforan® : 3à 4g par jour (voie IV) en 3 fois
 Ceftriaxone,rocéphine® : 1g par jour (maxi 2g) en 1 fois (voie IV)
 Céfépime,axévim® : 2 à 6g par jour en 2 ou 3 injections (voie IV)
 Cefpirome,céfrom® : 2 à4 g par jour en 2 injections (voie IV)
 Imipénem,tienam® : 1à 2 g par jour en 3 à 4 perfusions (voie IV)
 Ertapénem,invanz® : 1g/jour (par voie IV)
 Méropénème,méronem® : 1.5g à 3g par jour en 3 injections (voie IV)
 Amikacine,amiklin® : 15 mg /kg/jour en 1 à 3 injections (par voie IM)
 Gentamicine,gentamicine® : 3 mg/kg/jour en 2 à 3 injections (par voie IM)
 Clindamycine,dalacine® : 2.4 g à 2.7g par jour en 3 à 4 fois (par voie orale IV et IM)
 Fosfomycine,fosfocine® : 100 à 200mg/kg /jour en 2 à 3 perfusions
 Vancomycine,vancocine® : 1 à 2g par jour en 3 à 4 prises (par voie orale),30 mg/kg/jour en 2 à 4 perfusions (voie IV)
 Teicoplanine,targocid® : 6 mg/kg toutes les 12h pendant 1 à 4 jours puis 6 mg/kg/jour en 1 injection IV (si infections sévères), 6 mg/kg/jour pendant 1 jour puis 3 mg/kg/jour en 1 injection IV (si infections à gravité moyenne).
 Ciprofloxacine,ciflox® : 500mg à 1g par jour (par voie orale), 200 à 400mg 2 à 3 fois par jour (par voie IV)
 Lévofloxacine,tavanic® : 500mg 2 fois par jour (par voie IV)
 Linezolid,zyvoxid® : 600 mg 2 fois par jour (voie orale et IV)
 Metronidazole,flagyl® : 1 à 1.5 g par jour en 3 fois (par voie orale ou IV)
 Ornidazole,tibéral® : 1 à 1.5 g par jour en 3 fois (par voie orale ou IV)

Liste des non indications

1. alternative thérapeutique lors d'une allergie à la pénicilline
2. Infection, colonisation pour lesquelles le germe documenté est résistant à la Tazocilline®
3. pneumonie communautaire sans complications
4. infection urinaire communautaire
5. pancréatite non compliquée
6. infection intra-abdominale de sévérité moyenne à modérée

- si oui cette prescription est-elle conforme au référentiel local ?
 Le référentiel local présent sur cristal net V-doc est le suivant :

Chez le patient adulte normorénal :

- Traitement des péritonites communautaires avec mise en jeu direct du pronostic vital immédiat (choc septique et/ou syndrome de défaillance multiviscérale motivant une prise en charge en réanimation) en monothérapie 4g 3 fois par jour pendant 5 à 15 jours ou en bithérapie 4g 3 fois par jour pendant 2 à 5 jours avec un aminoside (15mg /kg /J).
- Traitement des péritonites nosocomiales chez l'adulte soit 4g 3 fois en voie intraveineuse lente pendant 1 à 10 jours.
- Traitement des agranulocytoses longues (sup à 7 jours) et /ou signes de gravité dans une agranulocytose courte en bithérapie soit 4g 3 fois par jour avec un aminoside (15mg /kg /J).
- Traitement des pneumonies nosocomiales tardives supérieurs à 7 jours à *Pseudomonas aeruginosa* si intubation supérieur à 5 jours et/ou antibiothérapie préalable, et/ou maladie pulmonaire sous jacente en bithérapie soit 4g 3 fois par jour avec un aminoside (15mg /kg /J) soit 4g 3 fois par jour avec la ciprofloxacine (200mg 2 fois /J) pendant 14 à 21 jours.

ANNEXE 6 :

Tableau récapitulatif du gain engendré par les alternatives thérapeutiques moins coûteuses proposées

N° dossier	Traitement étudié	Coût induit en €	Alternatives proposées	Coût induit en €	Gain de l'alternative en €
1	Tazocilline® 4gr 3*/J + Amikacine® 1gr/J Durée=8J	356.88	Ceftriaxone® 1gr/J+ Tiberal® 500mg 3/J IV+ Amiklin® 1gr/J Durée=8J	92.24	264.64
2	Tazocilline® 4gr 3*/J Durée=2J	82.08	Claventin® 5gr 3* /J Durée=2J	56.34	25.74
3	Tazocilline® 4gr 3*/J + Ciflox® 400mg 2*/J IV Durée=11J Tazocilline® 4gr 3*/J + Ciflox ®500mg 2*/J PO Durée=5J	1019.10	Claventin® 5gr 3* /J + Ciflox® 500mg 2*/J PO Durée=16J	468	551.1
4	Tazocilline® 4gr 3*/J Durée=2J	82.08	Claventin® 5gr 3* /J Durée=2J	56.34	25.74
28	Tazocilline® 4gr 3*/J + Oflocet® IV 200mg*2/jour Durée=8J	366.56	Ceftriaxone® 1 gr/J+ Amiklin® 1gr/J Durée=2J Oflocet® 200mg*2/J PO Durée=19J	19,76	346.8

Annexes

N° dossier	Traitement étudié	Coût induit en €	Alternatives proposées	Coût induit en €	Gain de l'alternative en €
6	Tazocilline® 4gr 3*/J + Ciflox ®400mg 2*/J IV Durée=2J	147	Claventin® 5gr 3* /J + Ciflox® 400mg 2*/J IV Durée=2J	121.26	25.74
7	Tazocilline® 4gr 3*/J + Amikacine® 750 mgr/J Durée=9J	394.56	Ceftriaxone® 1gr/J+ Tiberal® 500mg 3/J IV Durée=9J	71.64	322.92
8	Tazocilline® 4gr 3*/J + Ciflox® 500mg 2*/J PO Durée=15J	631.8	Claventin® 5gr 3* /J + Ciflox® 500mg 2*/J PO Durée=2J Claventin® 5gr* 3 /J Durée=13J	281.7	350.1
9	Tazocilline® 4gr 3*/J + Ciflox ®500mg 2*/J PO Durée=14J	589.68	Claventin® 5gr 3* /J Durée=10J	394.38	195.3
13	Tazocilline® 4gr 3*/J + Ciflox ®500mg 2*/J PO + Colimycine® 1MUI 2*/J Durée=15J	668.70	Rocephine® 1gr/J+ Oflocet 200mg 2*/J PO Durée=10J	6.61	662.09
14	Tazocilline® 4gr 3*/J Durée=1J Tazocilline® 4gr 3*/J + Vancomycine® 1.5gr 2*/j + Gentamicine® 240mg/j Durée=1J	92.52	Fortum 1gr*3/J Durée=2J	29.88	62.64

Annexes

N° dossier	Traitement étudié	Coût induit en €	Alternatives proposées	Coût induit en €	Gain de l'alternative en €
17	Tazocilline® 4gr 3*/J Durée=9J	369.36	Claventin® 5gr 3* /J Durée=9J	253.53	115.83
19	Tazocilline® 4gr 3*/J + Ciflox ®500mg 2*/J PO Durée=1J	42.12	Claventin® 5gr 3* /J + Ciflox® 500mg 2*/J PO Durée=1J	29.25	12.87
21	Tazocilline® 4gr 3*/J Durée=2J	82.08	Claventin® 5gr 3* /J Durée=2J	56.34	38.61
22	Tazocilline® 4gr 3*/J + Amikacine® 1gr/J Durée=2J	89.22	Claventin® 5gr 3* /J Durée=2J	56.34	32.88
23	Tazocilline® 4gr 3*/J + Gentamicine® 240mg/j Durée=2J	82.88	Claventin® 5gr 3* /J Durée=2J	56.34	26.54
25	Tazocilline® 4gr 3*/J + Ciflox ®200mg 2*/J IV Durée=2J	118.84	Claventin® 5gr 3* /J Durée=2J	56.34	62.5
26	Tazocilline® 4gr/J + Oflocet® IV 200mg/jour Durée=7J Tazocilline® 4gr/J + Ciflox ®500mg /J PO Durée=7J	212.03	Claventin® 3gr /J Durée=14J	136.08	75.95

Annexes

N° dossier	Traitement étudié	Coût induit en €	Alternatives proposées	Coût induit en €	Gain de l'alternative en €
29	Tazocilline® 4gr 3*/J + Ciflox ®500mg 2*/J PO Durée=10J	421.20	Claventin® 5gr 3* /J Durée=10J	281.7	139.5
31	Tazocilline® 4gr 3*/J + Amiklin® 750mgr/J + Oflocet® IV 200mg 2*/j Durée=1J Tazocilline® 4gr3*/J Durée=10J	459.02	Claventin® 5gr 3* /J Durée=11J	309.87	149.15
32	Tazocilline® 4gr 3*/J + Ciflox® 400mg 2*/J IV Durée=6J Tazocilline 4gr 3*/J + Ciflox® 500mg 2*/J PO Durée=8J	777.96	Claventin® 5gr 3* /J Durée=14J	394.38	383.58
33	Tazocilline® 4gr 3*/J + Ciflox ® 200mg 2*/J IV Durée= 3J	178.26	Claventin® 5gr 3* /J Durée=3J	84.51	93.75
34	Tazocilline® 4gr 3*/J + Colimycine 2MUI 2*/J Durée=15J	689.40	Fortum 2gr*3/J Durée=15J	544.95	144.45
36	Tazocilline® 4gr 3*/J + Gentamicine® 80mg/j Durée=6J	247.44	Claventin® 5gr 3* /J Durée=6J	169.02	78.42

Annexes

N° dossier	Traitement étudié	Coût induit en €	Alternatives proposées	Coût induit en €	Gain de l'alternative en €
39	Tazocilline® 4gr 3*/J Durée=17J	697.68	Claventin® 5gr 3* /J Durée=17J	478.89	218.79
40	Tazocilline® 4gr 3*/J + Ciflox 200mg 2/J IV Durée= 10J Tazocilline® 4gr 3*/J Durée=6J	840.44	Claventin® 5gr 3* /J Durée=16J	469.5	370.94
41	Tazocilline® 4gr 3*/J + Ciflox ® 400mg 2*/J IV Durée=2J	147	Claventin® 5gr 3* /J Durée=2J	56.34	90.66
47	Tazocilline® 4gr 3*/J Durée=2J	82.08	Claventin® 5gr 3* /J Durée=2J	56.34	25.74
49	Tazocilline® 4gr 3*/J + Ciflox ® 200mg 2*/J IV Durée= 11J	653.62	Claventin® 5gr 3* /J Durée=11J	309.87	343.75
54	Tazocilline® 4gr 3*/J Durée=5J	205.20	Claventin® 5gr 3* /J Durée=5J	140.85	64.35
57	Tazocilline® 4gr 3*/J Durée=2J	82.08	Claventin® 5gr 3* /J Durée=2J	56.34	25.74

Annexes

N° dossier	Traitement étudié	Coût induit en €	Alternatives proposées	Coût induit en €	Gain de l'alternative en €
59	Tazocilline 4gr 2*/J + Ciflox 500mg /J PO + Flagyl 500 mg 3*/J PO Durée=11J Tazocilline 4gr 2*/J + Ciflox 500mg /J PO Durée=6J	479.25	Claventin® 3gr 2* /J Durée=17J	243.1	236.15
61	Tazocilline® 4gr 3*/J Durée=7J	287.46	Claventin® 5gr 3* /J Durée=7J	197.19	90.27
58	Tazocilline® 4gr 3*/J + Ciflox ® 400mg 2*/J IV Durée=1J	73.50	Claventin® 5gr 3* /J + Ciflox® 400mg 2*/J IV Durée=1J	60.63	12.87
68	Tazocilline® 4gr 3*/J Durée=14J	574.56	Claventin® 5gr 3* /J Durée=14J	394.80	179.76
71	Tazocilline® 4gr 3*/J + Ciflox ®500mg 2*/J PO Durée=2J	84.24	Claventin® 5gr 3* /J Durée=2J	56.34	27.9
72	Tazocilline® 4gr 3*/J Durée=5J	205.20	Claventin® 5gr 3* /J Durée=5J	140.85	64.35
73	Tazocilline® 4gr 3*/J + Ciflox ®500mg 2*/J PO Durée=18J	758.16	Claventin® 5gr 3* /J Durée=14J	394.38	363.78

Annexes

N° dossier	Traitement étudié	Coût induit en €	Alternatives proposées	Coût induit en €	Gain de l'alternative en €
76	Tazocilline® 4gr 3*/J Durée=4J Tazocilline® 4gr 3*/J + Ciflox ®200mg 2*/J IV Durée= 4J	401.84	Claventin® 5gr 3* /J Durée=8J	225.36	176.48
78	Tazocilline® 4gr 3*/J + Ciflox ® 200mg 2*/J IV Durée= 2J	118.84	Claventin® 5gr 3* /J Durée=2J	56.34	71.74
80	Tazocilline® 4gr 3*/J + Ciflox ® 200mg /J IV Durée=16 J	803.68	Claventin® 5gr 3* /J Durée=14J	394.38	409.3
83	Tazocilline® 4gr 3*/J + Oflocet® PO 200mg*2/jour Durée=11J	458.04	Claventin® 5gr 3* /J Durée=11J	309.87	148.17
84	Tazocilline® 4gr 3*/J Durée=17J	697.68	Claventin® 5gr 3* /J Durée=17J	478.89	218.79
87	Tazocilline® 4gr3*/J + Ciflox® 200mg 2*/J Durée=6J Tazocilline® 4gr3*/J + Ciflox® 200mg 2*/J + Vancomycine® 2gr/J + Tienam® 500mg *4/j + Cancidas® 50mg /J Durée=2J	1566.12	Claventin® 5gr 3* /J + Ciflox® 200mg 2*/J IV + Cancidas 50mg/J Durée=8J	1348.48	217.64

Annexes

N° dossier	Traitement étudié	Coût induit en €	Alternatives proposées	Coût induit en €	Gain de l'alternative en €
92	Tazocilline® 4gr 3*/J + Ciflox ®500mg 2*/J PO +Flagyl 500mg 3*/J PO Durée=2J	85.14	Claventin® 5gr 3* /J + Ciflox® 500mg 2*/J PO Durée=2J	58.50	26.64
94	Tazocilline® 4gr 3*/J + Flagyl 500mg 3*/J PO Durée=2J	82.98	Claventin® 5gr 3* /J Durée=2J	56.34	26.64
96	Tazocilline® 4gr 3*/J + Ciflox ®500mg 2*/J PO Durée=8J	336.96	Claventin® 5gr 3* /J + Ciflox® 500mg 2*/J PO Durée=8J	234	102.96
97	Tazocilline® 4gr 4*/J + Ciflox® 200mg 2*/J Durée=4J	294	Claventin® 5gr 3* /J + Ciflox® 200mg 2*/J IV Durée=2J Claventin® 5gr 3* /J Durée=2J	149.44	12.87
102	Tazocilline® 4gr 3*/J + Amikacine® 750mgr/J Durée=1J	43.84	Claventin® 5gr 3* /J + Amikacine® 750mgr/J Durée=1J	30.97	12.87
104	Tazocilline® 4gr 3*/J + Ciflox ®200mg 2*/J IV Durée= 2J	118.84	Claventin® 5gr 3* /J Durée=2J	56.34	62.5
105	Tazocilline® 4gr3*/J + Ciflox® 200mg 2*/J Durée=6J	356.52	Claventin® 5gr 3* /J + Ciflox® 200mg 2*/J IV Durée=6J	279.3	77.22
Total	Traitement étudié	18735.72 €	Alternatives proposées	10760.43€	7975.29€

ANNEXE 7 : Epidémiologie de la résistance de *Pseudomonas aeruginosa* sur le CHU de Grenoble de 2002 à 2007. Données issues du réseau CLIN en pourcentage

	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Ticarcilline	35	34	45	38	40	41
Timentin	34	34	46	41	42	44
Tazocilline	21	21	25	23,5	26	27
Imipénème	23	24	23	24	28	33
Céfépime	31	32	37	35	34	36
Ceftazidime	19	18	25	22	23	25
Gentamicine	61	58	36	30	26	27
Tobramycine	22	19	22	23	19	18
Nétilmicine	39	40	42	47	39	32
Amikacine	27	26	25	21	23	27
Ciprofloxacine	32	31	38	33	29	31
Fosfomycine	57	43	45	58	45	27

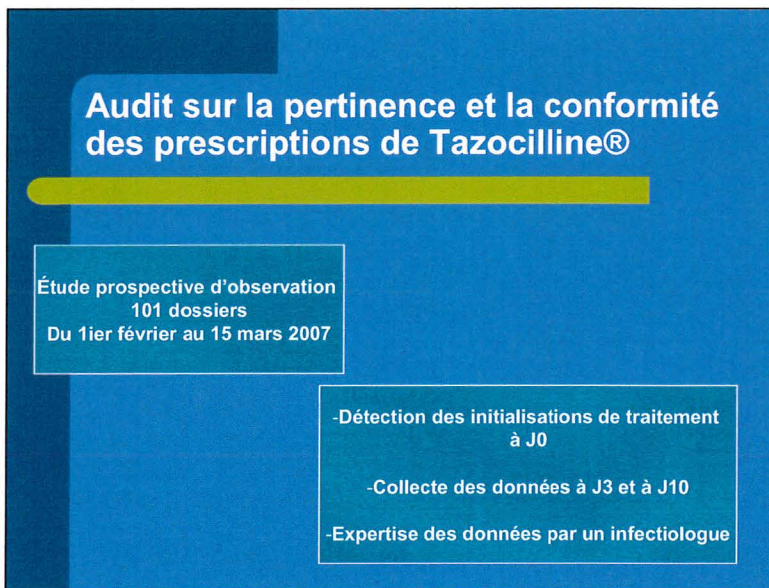
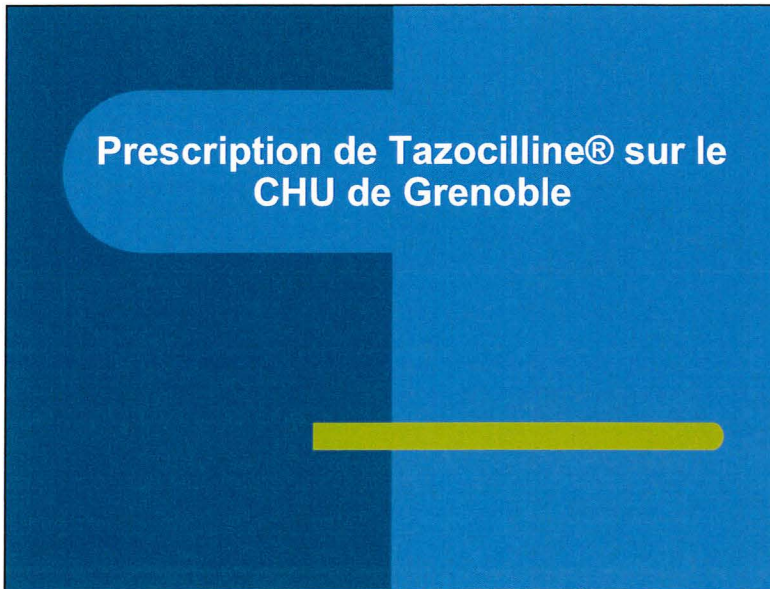
TIMENTIN® = ticarcilline-acide-clavulanique

TAZOCILLINE® = pipéracilline-tazobactam

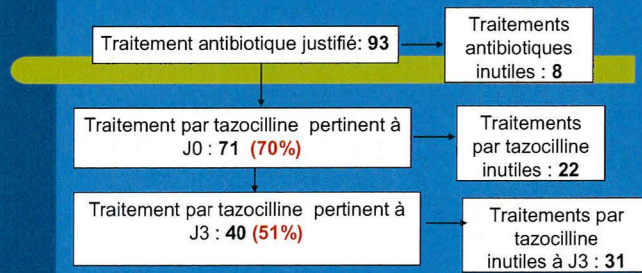
ANNEXE 8 : Epidémiologie de la résistance d' *Escherichia coli* sur le CHU de Grenoble de 2002 à 2007. Données issues du réseau CLIN en pourcentage

	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Amoxicilline	49	57	50	53	58	55
Amoxicilline + A.C.	30	29	21	25	30	35
Ticarcilline	45	44	47	47	49	50
Ticarcilline + A.C.	12	12	13	15	17	18
Tazocilline	4	4	4	4	7	8
Imipénème	0,1	0	0	0,07	0	0,2
Céfotaxime	0,6	1,4	1,6	2,3	3	4
Gentamicine	4	5,6	4,8	4,5	5	8
Tobramycine	3,7	5,7	5,3	5,4	6	5
Nétilmicine	1,8	4,5	4,6	4,3	5	3
Amikacine	0,4	1,2	1,3	1,7	1	1
Cotrimoxazole	25	22	23	25	23	26
Acide nalidixique	16	17	18	20	21	24
Fluoroquinolones	8	10	12	13	19	21
Fosfomycine	0,9	0,1	0,4	0,8	1	1

ANNEXE 9 : Intervention éducative proposée aux services



Pertinence des prescriptions



À J0, conformité au référentiel local = 48%
 À J3, conformité au référentiel local = 32%

La pertinence de la prescription est significativement meilleure lorsque la patient souffre d'une immunodépression ($p=0,01$) et lorsqu'elle est empirique ($p<0,01$)

Pertinence des prescriptions

- **La pertinence des associations**

⇒ 58% à J1 et 44% à J3
 Une monothérapie paraissait justifiée dès J3

- **A la clôture des dossiers**

⇒ tt réévalué à réception des résultats bactériologiques dans 20% des cas (N= 14 dossiers)
 ⇒ tt réévalué entre 24 et 48h dans 28% des cas (N= 27 dossiers)

Conformité des prescriptions

- **Voie d'administration** (intraveineuse continue ou discontinue)
⇒ conforme dans 100% des cas (N=101 dossiers)
- **Posologies**
⇒ 92 conformes/ 101 prescriptions
9% d'erreur = non-adaptation des posologies à l'insuffisance rénale.
- **Durée de traitement**
⇒ 39 conformes/ 67 prescriptions
42% d'erreur

Principales erreurs

- **Prescription d'emblée de la Tazocilline®**
⇒ Claventin ® = même efficacité clinique et moins onéreuse
sauf sur *Pseudomonas aeruginosa* et BGN à BLSE

Une économie de 7915 euros soit 42,5% des prescriptions pertinentes aurait pu être générée
- ⇒ prescrit en l'absence d'infection, pour des infections SAMR ou à streptocoque, infections communautaires (appendicite, infection du liquide d'ascite, pneumopathie, cystite, pancréatite aiguë lithiasique, abcès hépatique)
- **Non-conformité aux référentiels locaux**
Réseau intranet, V-DOC, classeur jaune, commission des anti-infectieux

Principales erreurs

- **Réévaluation insuffisante des indications de traitement à J3 (antibiogramme et état clinique patient), J10, voire plus si trait.>10 jours**
 - ⇒ pas d'arrêt dvt fièvre persistante, dvt 3 séries d'hémocultures, pour des prélèvements positifs à BGN non BLSE, ou à SAMS, ou à *Pseudomonas aeruginosa* intermédiaire/ résistant à cet antibiotique ou à *Stenotrophomonas maltophilia* résistant
- **Réévaluation insuffisante de durée de traitement**
 - ⇒ souvent trop longue
- **Réévaluation insuffisante du bien fondé du maintien des associations thérapeutiques**

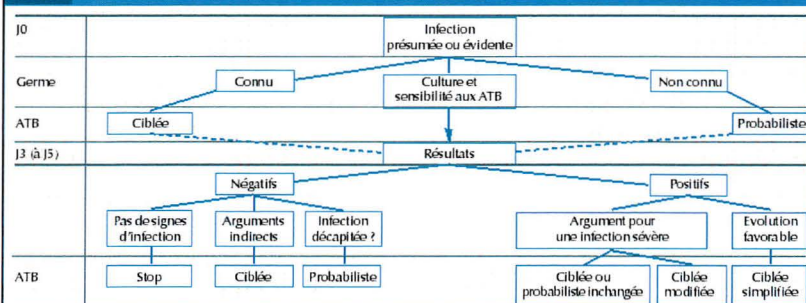
Epidémiologie de la résistance de *P. aeruginosa* CHUG 2002 – 2007- données du CLIN

	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Ticarcilline	35	34	45	38	40	41
Timentin	34	34	46	41	42	44
Tazocilline	21	21	25	23,5	26	27
Imipénème	23	24	23	24	28	33
Céfépime	31	32	37	35	34	36
Ceftazidime	19	18	25	22	23	25
Gentamicine	61	58	36	30	26	27
Tobramycine	22	19	22	23	19	18
Nétilmicine	39	40	42	47	39	32
Amikacine	27	26	25	21	23	27
Ciprofloxacine	32	31	38	33	29	31
Fosfomycine	57	43	45	58	45	27

Epidémiologie de la résistance de *E. coli* CHUG 2002 – 2007- données du CLIN

	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Amoxicilline	49	57	50	53	58	55
Amoxicilline + A.C.	30	29	21	25	30	35
Ticarcilline	45	44	47	47	49	50
Ticarcilline + A.C.	12	12	13	15	17	18
Tazocilline	4	4	4	4	7	8
Imipénème	0,1	0	0	0,07	0	0,2
Céfotaxime	0,6	1,4	1,6	2,3	3	4
Gentamicine	4	5,6	4,8	4,5	5	8
Tobramycine	3,7	5,7	5,3	5,4	6	5
Nétilmicine	1,8	4,5	4,6	4,3	5	3
Amikacine	0,4	1,2	1,3	1,7	1	1
Cotrimoxazole	25	22	23	25	23	26
Acide nalidixique	16	17	18	20	21	24
Fluoroquinolones	8	10	12	13	19	21
Fosfomycine	0,9	0,1	0,4	0,8	1	1

Principales erreurs



Huault G. Conduite de l'utilisation des antibiotiques en milieu hospitalier. Médecine thérapeutique/Pédiatrie 2002,5;17-24

Résultats de votre pôle

Un peu de bactériologie..... Spectre d'action de la Tazocilline®

- Sensible :
 - BGN dont *P.aeruginosa*
 - *Enterococcus faecalis*
 - Streptocoque
 - Anaérobies
- Résistance
 - SAMR
 - *Enterococcus faecium*
 - *Legionella*
 - Intracellulaires
- Modérément sensible :
 - SAMS

Prise en charge des pneumopathies nosocomiales à *Pseudomonas aeruginosa* tardives

- Tt de référence :
Tazocilline® 4 grX 3/j IV
Amikacine ® (15mg /kg /J)
pdt 10 jours
ou
Tazocilline® 4 grX 3/j IV avec
Ciprofloxacin ® (200mg 2 fois /J)
pendant 14 à 21 jours.

Prise en charge des péritonites communautaires avec signes de gravité

- Agents étiologiques :
Entérobactéries, Pneumocoque, Entérocoque,
Anaérobies, *P. aeruginosa*, BGN
- TT de référence :
Tazocilline® 4 gr X 3/j IV pdt 10 jours
associé Gentamicine ® 3 mg/kg/j pdt 3 jours

Prise en charge des péritonites nosocomiales

- Agents étiologiques :

Entérobactéries, pneumocoque, entérocoque, anaérobies, *P. aeruginosa*, BGN (hors BLSE) ou BGN à BLSE

- TT de référence :

Tazocilline® 4 grX 3/j IV pdt 10 jours

Prise en charge des agranulocytoses longues et/ou des agranulocytoses courtes + signes de gravité

- Agents étiologiques:

Entérobactéries multirésistantes, *P.Aeruginosa*, SAMR, Streptocoques

- Tt de référence:

Tazocilline® 4 gr X 3/j IV
associé à l'Amikacine ® (15mg /kg /J) et à la vancomycine IV 30 mg/kg/J

Prise en charge des infections urinaires nosocomiales

- Agents étiologiques :

Entérobactéries, entérocoque, P. aeruginosa, S.aureus, Acinetobacter baumannii, Serratia marcescens

- TT de référence :

Tazocilline® 4 gr X 3/j IV
associé à Ofloset® (200mg 2 fois/J) ou Ciflox® iv
(400mg 2 fois/J)

Conclusions

- Éviter la prescription de Tazocilline® lors d'infections communautaires sans signe de gravité
« **La réévaluation entre la 24e h et la 72e h** permet:
- d'apprécier l'évolution clinique,
- d'obtenir les données microbiologiques,
- de s'assurer de la preuve ou non d'une infection et de sa nature bactérienne.

Cette réévaluation est essentielle au bon usage, en particulier dans le cadre des antibiothérapies probabilistes. »

HAS 31 mai 2008



SERMENT DE GALIEN

Faculté de Pharmacie de Grenoble



Serment des Apothicaire



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 mœurs et favoriser des actes criminels.

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



THESE SOUTENUE PAR : Delphine BOURNEAU

TITRE : Etude de la pertinence des prescriptions de pipéracilline-tazobactam sur le centre hospitalier universitaire de Grenoble

RESUME

Cette étude prospective a permis d'évaluer la pertinence et la conformité des prescriptions de pipéracilline-tazobactam selon les recommandations locales et nationales. Durant 6 semaines, pour tout patient hospitalisé dans notre centre hospitalier, chaque initialisation de traitement par pipéracilline-tazobactam a fait l'objet d'une collecte de données à partir du dossier médical, du dossier infirmier et après interview des prescripteurs. Ces prescriptions ont été évaluées, a posteriori selon les recommandations locales et nationales. Cette étude a porté sur 101 dossiers. Les infections digestives, pulmonaires et les agranulocytoses fébriles étaient les pathologies les plus fréquemment rencontrées. Les causes principales de non pertinence étaient l'utilisation trop systématique de la spécialité, le non-suivi des référentiels locaux et une réévaluation insuffisante des prescriptions en cours de traitement. 19% des indications de traitement et 14% des associations thérapeutiques n'étaient pas rediscutées entre J0 et J3. 42% des durées de traitement étaient incorrectes. De même, les prescriptions d'un service de médecine étaient plus pertinentes que celles d'un service de chirurgie et de réanimation. Pour 51 prescriptions jugées pertinentes, une stratégie thérapeutique moins coûteuse, de même efficacité clinique aurait pu être prescrite; ceci aurait généré une économie de 42,5 % du coût total de ces prescriptions. Ces résultats incitent à une politique d'optimisation de l'utilisation de la pipéracilline-tazobactam sur notre établissement sous la forme d'une intervention éducative sur site par « un leader d'opinion ».

MOTS-CLES : pertinence, évaluation des pratiques de prescriptions, évaluation des pratiques professionnelles, pipéracilline-tazobactam

COMPOSITION DU JURY :

Mr le Professeur Jean CALOP (président du jury)
Mme le Docteur PAVESE Patricia (directrice de thèse)
Mr le Docteur CROIZE Jacques
Mr le Docteur FORONI Luc
Mr le Professeur FRANCOIS Patrice

DATE DE SOUTENANCE : le 30 juin 2008

COORDONNEE DE L'AUTEUR : 25, rue du Vercors- 38000 Grenoble

DBourneau@chu-grenoble.fr