

Impact d'une rupture d'approvisionnement de Piperacilline-Tazobactam sur la consommation des antibactériens et la prise en charge des pneumonies au centre hospitalier de l'université de Montréal

Matthieu Beuvelet

▶ **To cite this version:**

Matthieu Beuvelet. Impact d'une rupture d'approvisionnement de Piperacilline-Tazobactam sur la consommation des antibactériens et la prise en charge des pneumonies au centre hospitalier de l'université de Montréal. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02301893

HAL Id: dumas-02301893

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02301893

Submitted on 25 Oct 2019

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

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

UFR de Pharmacie
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
BIBLIOTHÈQUES UNIVERSITAIRES Grenoble Alpes
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
Grenoble INP

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 SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.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/juridique/droit-auteur
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2019

IMPACT D'UNE RUPTURE D'APPROVISIONNEMENT DE PIPERACILLINE-TAZOBACTAM SUR LA CONSOMMATION DES ANTIBACTERIENS ET LA PRISE EN CHARGE DES PNEUMONIES AU CENTRE HOSPITALIER DE L'UNIVERSITE DE MONTREAL

MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE PHARMACIE HOSPITALIERE

Conformément aux dispositions du décret N° 90-810 du 10 septembre 1990, tient lieu de

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLÔME D'ÉTAT

Matthieu BEUVELET

[Données à caractère personnel]

MÉMOIRE SOUTENU PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 27/09/2019

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. Pierrick BEDOUCH, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (Tuteur universitaire)

Membres :

Mme Anita ANG, Docteur en pharmacie (Directrice de thèse)

M. Etienne BRUDIEU, Docteur en pharmacie

M. Mathieu BOULIN, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les mémoires ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2019

IMPACT D'UNE RUPTURE D'APPROVISIONNEMENT DE PIPERACILLINE-TAZOBACTAM SUR LA CONSOMMATION DES ANTIBACTERIENS ET LA PRISE EN CHARGE DES PNEUMONIES AU CENTRE HOSPITALIER DE L'UNIVERSITE DE MONTREAL

MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE PHARMACIE HOSPITALIERE

Conformément aux dispositions du décret N° 90-810 du 10 septembre 1990, tient lieu de

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLÔME D'ÉTAT

Matthieu BEUVELET

[Données à caractère personnel]

MÉMOIRE SOUTENU PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 27/09/2019

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. Pierrick BEDOUCH, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (Tuteur universitaire)

Membres :

Mme Anita ANG, Docteur en pharmacie (Directrice de thèse)

M. Etienne BRUDIEU, Docteur en pharmacie

M. Mathieu BOULIN, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les mémoires ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Michel SEVE**

Vice-doyen et Directrice des Etudes :
Mme Christine DEMEILLIERS

Année 2019 - 2020

ENSEIGNANTS – CHERCHEURS

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
PU-PH	ALLENET	BENOIT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MAST	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055
PU-PH	BEDOUCH	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2, Inserm U1042
MAST	BELLET	BEATRICE	-
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	IAB – CRI INSERM U823
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042
PU	BURMEISTER	WIM	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309
Professeur Emerite	CALOP	JEAN	
MCF	CAVAILLES	PIERRE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCU-PH	CHANOINE	SEBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
MCU -PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-
PU	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF Emérite	DELETRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON
MCF	DEMEILLERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
PU-PH	FAURE	PATRICE	HP2 – INSERM U1042

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042
PRCE	FITE	ANDREE	-
MCU-PH	GARNAUD	CECILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF Emerite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 – INSERM U1042
Professeure Emérite	GRILLOT	RENEE	-
MCF Emérite	GROSSET	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-
AHU	MAZET	ROSELINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	MELO DI LIMA	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553
AHU	MINOVES	MELANIE	HP2 – INSERM U1042
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	PLUCHART	HELENE	TIMC-IMAG – UMR 5525 CNRS, ThEMAS
MCF	RACHIDI	WALID	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042
PAST	RIEU	ISABELLE	-
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	
PU-PH	SEVE	MICHEL	LBFA – INSERM U1055
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	WOUESSIDJEWE	DENIS	DPM – UMR 5063 CNRS

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire
ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
CRI : Centre de Recherche INSERM
CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institute for Advanced Biosciences
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
MAST : Maitre de Conférences Associé à Temps Partiel
MCF : Maitre de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement

REMERCIEMENTS

Au Pr Pierrick Bedouch,

Pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse, pour votre soutien au cours de mon internat et votre appui dans ce projet canadien.

Au Dr Anita Ang,

Je te remercie sincèrement d'avoir accepté d'encadrer ce travail après m'avoir si bien accueilli au sein de l'équipe du CAUdAC. Merci pour ta bienveillance, pour tout ce que j'ai pu découvrir sur la pharmacie hospitalière canadienne et pour ces bons moments, frais et neigeux passés en ta compagnie.

Au Dr Etienne Brudieu,

J'ai apprécié travailler avec toi au cours de mon internat, et je sais que les problématiques entourant la gestion des pénuries ne te sont pas étrangères. Je te remercie donc d'avoir accepté de juger ce travail.

Au Pr Mathieu Boulin,

J'ai eu le plaisir de te côtoyer au cours de mes études et je suis très heureux que tu aies accepté de juger ce travail. Je te remercie grandement pour ton aide et ton soutien considérable dans la réalisation de ce projet.

Aux pharmaciens et préparateurs en pharmacie du CHU de Grenoble, qui ont accompagné mes débuts d'interne en pharmacie. Vous avez contribué à faire de cette période grenobloise une très belle aventure.

A Isabelle, Sophie et Anne,

Merci pour votre formidable accueil, votre gentillesse, et tout ce que vous mettez en œuvre pour rendre les semestres au sein de votre équipe aussi agréables qu'intéressants.

A Xavier,

Pour cette année très formatrice à tes côtés, pour tout ce que tu m'as appris et pour la confiance et l'amitié que tu m'as témoignées.

A Catherine,

Pour tous ces bons moments passés à tes côtés et nos grandes discussions culinaires.

A Pascaline et Valérie,

Pour votre confiance, votre soutien et votre disponibilité tout au long de mes derniers mois d'internat.

Au Canada,

Terre d'accueil, le temps (trop court) d'un hiver, où j'ai eu la chance de rencontrer des personnes formidables, et de réaliser cette étude.

Au CAUdAC et aux pharmaciens du CHUM,

Eve, Marie-Pierre, Alexandre, Victor, Annie et Philippe pour votre accueil et votre gentillesse. J'ai pris beaucoup de plaisir à vous côtoyer pendant ces 6 mois.

Sandra, pour ton énergie, ta bonne humeur au quotidien, et ton aide précieuse dans la réalisation de cette étude.

France, pour ton amitié et ton hospitalité exceptionnelle au sein de ta belle famille. Tu as grandement contribué à rendre cette expérience inoubliable.

Pierre-Louis, pour tous ces bons moments passés en ta compagnie, pour ta grande gentillesse et ton humour. Merci beaucoup pour tout ce que tu m'as fait découvrir sur le Québec et m'avoir accueilli dans ta famille.

A toute la gang de BSP,

Pour m'avoir accueilli à bras ouverts, appris à faire des baluchons, et pour toutes ces excellentes soirées passées en votre compagnie.

Katou, pour avoir accepté de partager Simon pendant ces 6 mois et m'avoir dédié une chambre dans ta maison.

A mes cointernes et amis,

Bastien, Antoine, Facile, Romain, Camille, Béné, Jerem, TG, GVG, Aurélie, Laurine, Marie, Guillaume, Clémence, qui avez rythmés mon internat. Merci pour tous ces bons moments. Sans vous, ces années auraient eu bien moins de saveur.

Aux Michel,

Pour tous ces instants où nous nous sommes tirés vers le haut et parce que je suis maintenant, définitivement, le chef des Michel.

A Michel, pour tous ces moments où il était 5h du matin.

A Francis,

Pour cette longue et belle amitié, parfois lointaine mais toujours présente.

A Totom,

Membre émérite de la team Autun, pour tous ces bons moments passés ensemble, notre coloc éphémère, le fish on et les victoires au challenge.

A Pradou et Aude,

Pour ma légion d'honneur et votre passion inconditionnelle pour l'ornithologie.

Pradou, pour ce combat de tous les instants, que tu mènes avec ferveur, afin de démontrer que les blagues les plus courtes ne sont pas toujours les meilleures.

A Anaïs,

Pour cette belle complicité à chacune de nos retrouvailles.

A Rider, Sauz, Darley, Xav', et les autres poids plume dijonnais,

Pour tous ces moments de réflexion intense à vos côtés, le Nobel ne doit plus être très loin

A Jon,

Pour nos innombrables passions communes, et ce mythique bar londonien où l'histoire retiendra que tu es entré le premier …

A Bob, Fomp et Reda,

Pour m'avoir accompagné à chaque âge de cette aventure pharmaceutique.

Bob, pour toutes tes bonnes idées qui ne le sont jamais vraiment et cet esprit de compétition qui transforme le moindre challenge en finale olympique.

Fomp, pour cette belle complicité née sur les bancs de la faculté et qui est restée « the same ».

Reda, pour toutes ces belles années en binôme, cette grande amitié qui se poursuit et tous ces tapis vendus.

Il y aurait beaucoup à dire, et c'est loin d'être fini !

A tous ceux qui m'ont un jour assisté, merci beaucoup, ne changez rien.

A celle qui m'a accompagnée depuis toujours, sans qui tout serait allé beaucoup trop vite, et qui aura à jamais une place dans mon coffre.

A Janine et Michel,

Pour votre confiance tout au long de mes études, votre générosité et les bons moments passés ensembles.

A Mélissa,

Qui me suit et me supporte depuis sa naissance. Une tâche ô combien difficile, mais rondement menée.

A mes parents,

Pour votre soutien pour avoir toujours cru en moi. La réussite de mes études est aussi la vôtre, alors Merci.

A Marine,

Merci pour ta contribution dans la team. Merci de rendre chaque jour un peu plus beau, plus drôle et plus intéressant. L'aventure ne fait que commencer et avec toi à mes côtés, le Graal ne devrait pas être trop dur à trouver.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES TABLEAUX 11

LISTE DES FIGURES 12

ABREVIATIONS 13

INTRODUCTION 15

PARTIE 1 : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES 18

1. Les Ruptures d'approvisionnement 18

1.1. Définitions 18

1.2. Evolution 19

1.3. Impact 20

1.3.1. Sur les patients 20

1.3.2. Sur l'organisation des soins 21

1.4. Causes principales 22

1.5. Lutte contre les pénuries 24

1.5.1. Amérique du Nord 24

1.5.2. Europe 25

2. Antibiogouvernance 26

2.1. Historique et définition 26

2.2. Organisation et rôle du pharmacien 27

2.3. Antibiogouvernance et pneumonie 28

3. Pipéracilline-tazobactam 31

3.1. Définition et spectre d'activité 31

3.2. Pharmacocinétique 33

3.3. Indications et posologies usuelles 34

3.4. Impact d'une rupture d'approvisionnement de pipéracilline-tazobactam 36

3.4.1. Sur la consommation en antibactérien 36

3.4.2. Sur l'incidence des diarrhées associées à C. difficile et des résistances bactériennes 37

4. Pneumonies 38

4.1. Définitions 38

4.1.1. Pneumonies acquises en communauté 38

4.1.2. Pneumonies nosocomiales 39

4.1.3. Pneumonies d'inhalation 40
4.2. Place de pipéracilline-tazobactam dans la stratégie thérapeutique 40
4.2.1. Pneumonie acquise en communauté 41
4.2.2. Pneumonie nosocomiale 41
4.2.3. Pneumonie d'inhalation 42

PARTIE II : IMPACT D'UNE RUPTURE D'APPROVISIONNEMENT DE PIPERACILLINE-TAZOBACTAM 43

1. Objectifs 44

2. Matériels et méthodes 44

2.1. Définition de la population d'étude 45
2.2. Mode de sélection des sujets 45
2.3. Définition des variables 47
2.3.1. Paramètres d'évaluation 47
2.3.2. Caractéristiques de la population d'étude 48
2.3.3. Variables confondantes 49
2.4. Méthode de collecte des données 50
2.5. Analyse des données 51

3. Résultats 52

3.1. Impact sur la consommation des antibactériens au CHUM 52
3.1.1. Consommation de pipéracilline-tazobactam 52
3.1.2. Consommation des autres familles d'antibiotiques 53
3.1.3. Consommation d'antibactériens à large spectre et à haut risque d'infections à C. difficile 58
3.2. Impact sur la prise en charge des pneumonies au CHUM 59
3.2.1. Description de la population 60
3.2.2. Prise en charge des pneumonies 61

4. Discussion 65

4.1. Consommation des antibactériens 65
4.2. Prise en charge des pneumonies 68

CONCLUSION 72

BIBLIOGRAPHIE 73

ANNEXES 85

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I *- Posologies recommandées de Pipéracilline-tazobactam chez l'adulte normorénal selon les indications de traitement, en France et au Canada 35*

Tableau II *- Critères d'inclusion/exclusion des patients dans l'étude.....47*

Tableau 3 *- Description de la population d'étude.....60*

Tableau 4 *– Description de la prise en charge des pneumonies.....63*

Tableau 5 *– Description de la population et de la prise en charge des pneumonies acquises en communauté (hors aspiration).....64*

LISTE DES FIGURES

Figure 1 *- Evolution du nombre de pénuries de médicaments aux Etats-Unis (26).....20*

Figure 2 *- Nombre de pénuries de médicaments aux Etats-Unis entre 2005 et 2010 (24)....21*

Figure 3 *- Structures chimiques de Pipéracilline et Tazobactam (84).....32*

Figure 4 *- Evolution de la consommation totale d'antibactériens et de Pipéracilline-tazobactam par rapport à la période n-1 .....53*

Figure 5 *- Evolution de la consommation des Céphalosporines et des C3G par rapport à la période n-1 .....54*

Figure 6 *- Evolution de la consommation de Ceftazidime et Ceftriaxone par rapport à la période n-1 .....55*

Figure 7 *- Evolution de la consommation des Quinolones par rapport à la période n-1 .....56*

Figure 8 *- Evolution de la consommation individuelle des Quinolones par rapport à la période n-1 .....57*

Figure 9 *- Evolution de la consommation des Carbapénèmes et de Méropénème par rapport à la période n-1.....58*

Figure 10 *- Evolution de la consommation des antibactériens à large spectre et à haut risque d'infections à C. difficile par rapport à la période n-1.....59*

Figure 11 *- Evolution du taux d'utilisation des principaux antibactériens dans la prise en charge des pneumonies au CHUM 62*

ABREVIATIONS

ASHP : American Society of Health-System Pharmacists

ATC : Anatomie, Thérapeutique et Chimique

C3G : Céphalosporines de 3ème génération

CAUdAC : Comité pour l'Amélioration de l'Utilisation des Antimicrobiens au CHUM

CDAD : *Clostridium difficile* associated diarrhea

CDC : Centers for Disease Control and Prevention

CHUM : Centre Hospitalier de l'Université de Montréal

ClCr : Clairance de la créatinine

DOT : Days of therapy

EAHP : European Association of Hospital Pharmacists

EMA : European Medicines Agency

ERV : Entérocoque résistant à la vancomycine

FDA : Food and Drug Administration

ICD-10 : International Classification of Diseases – 10th revision

IDSA : Infectious Diseases Society of America

INESSS : Institut National d'Excellence en Santé et en Service Sociaux

LOS : Length of stay

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAC : Pneumonie acquise en communauté

PIDS : Pediatric Infectious Diseases Society

PLP : Protéines liant les pénicillines

PN : Pneumonie nosocomiale

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

SHEA : Society for Healthcare Epidemiology of America

INTRODUCTION

La gestion et la prévention des ruptures d'approvisionnement ou pénuries de médicaments sont aujourd'hui considérées par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) comme des enjeux majeurs de santé publique à l'échelle internationale (1).

Même si ces problèmes, aux causes multiples, sont susceptibles de concerner tous les types de médicaments, les antibiotiques, notamment injectables, sont systématiquement cités parmi les classes thérapeutiques les plus touchées par ces ruptures d'approvisionnement. Lors de pénuries, les prescripteurs sont régulièrement contraints de modifier leurs choix d'antimicrobiens (2).

Ces pénuries, en plus d'avoir un impact sur les prescripteurs et l'organisation des soins hospitaliers (3), ont également un impact majeur sur la santé des patients (4) et le bon usage des antibiotiques. En effet, le mésusage des antibiotiques contribue largement au développement de microorganismes résistants (5) qui représentent une véritable menace pour la santé des patients (6). On estime que les résistances aux antibiotiques pourraient être responsables de 10 millions de morts dans le monde d'ici 2050 (7).

Le développement de nouveaux antibactériens étant limité (8), la gestion des pénuries et du bon usage des antibiotiques est plus que jamais primordiale.

Vers la fin des années 1980, les premières lignes directrices apparaissent pour encadrer le bon usage des antibiotiques (9) et préserver leur efficacité pour les générations futures en limitant l'émergence de pathogènes résistants (10). Au fil des

années, ces recommandations se sont précisées pour donner naissance aux programmes de bon usage des antibiotiques ou programmes d'antibiogouvernance.

Ces programmes, coordonnés par des équipes pluridisciplinaires (11) visent à garantir et suivre l'usage optimal des antibactériens en prévenant leur mésusage et le développement de résistances et d'infections à *Clostridium difficile*. Les équipes hospitalières en charge de l'antibiogouvernance sont donc particulièrement bien placées pour gérer efficacement les pénuries d'antibiotiques et limiter leurs conséquences au niveau de l'environnement microbien et de la santé des patients (12).

Au Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), d'après les résultats de l'étude GLOBAL-PPS, (13) portant sur l'utilisation des antibiotiques et la résistance bactérienne dans les hôpitaux, 49% des patients adultes hospitalisés recevaient des antibiotiques en 2018 et les pneumonies représentaient le principal diagnostique (28,6%).

Cela souligne la nécessité d'anticiper les pénuries des antibiotiques les plus utilisées à l'échelle de l'établissement, afin d'assurer une prise en charge optimale des patients.

Selon la même étude, l'antibactérien majoritairement utilisé (30%) pour traiter les cas de pneumonie était pipéracilline-tazobactam. Cet antibiotique à large spectre d'activité contre les microorganismes aérobies et anaérobies à Gram négatif et positif est indiqué dans le traitement de nombreuses infections (14).

Plusieurs études ont cherché à mesurer l'impact d'une pénurie de pipéracilline-tazobactam sur la prise en charge des patients, sur l'environnement bactérien, et sur l'utilisation des autres antibactériens. D'après Barber et al. une rupture

d'approvisionnement de pipéracilline-tazobactam n'aurait pas d'impact sur la mortalité ou la durée d'hospitalisation des patients mais augmenterait l'utilisation de méropénème, un antibiotique à large spectre très important, qu'il convient de préserver, pour les traitement d'infections à bactéries Gram négatif (15). L'étude de King et al. montre une augmentation de l'utilisation de plusieurs antibactériens, dont le méropénème ainsi qu'une augmentation des résistances bactériennes (16).

Plusieurs études ont également mis en évidence une autre conséquence négative des pénuries de pipéracilline-tazobactam. En effet, les modifications d'utilisation des antibactériens entraîneraient une augmentation de l'incidence des diarrhées à *Clostridium difficile* (CDAD) (17,18).

Cependant, d'après Cunha et al. ces pénuries pourraient également avoir des effets bénéfiques, notamment en termes de suivi des recommandations et d'utilisation appropriée des antibiotiques (19).

Une rupture d'approvisionnement de pipéracilline-tazobactam s'est produite en 2017, impactant le CHUM et obligeant l'équipe d'antibiogouvernance à établir des recommandations spécifiques pour limiter l'utilisation de cet antibactérien.

Du fait de l'importance de l'utilisation de pipéracilline-tazobactam au CHUM, et notamment dans le traitement des pneumonies, notre étude vise à étudier l'impact de cette rupture d'approvisionnement sur la consommation des antibactériens et sur le suivi des recommandations de prise en charge des pneumonies au CHUM.

PARTIE 1 : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

1. Les Ruptures d'approvisionnement

1.1. Définitions

La définition d'une rupture d'approvisionnement ou d'une pénurie de médicaments diffère selon les pays, les professionnels de santé et les acteurs de la chaîne d'approvisionnement du médicament (20). En 2015, une étude identifiait dans la littérature jusqu'à 26 définitions différentes (21).

En France, la loi désigne une rupture d'approvisionnement comme « l'incapacité pour une pharmacie d'officine ou une pharmacie à usage intérieur définie, de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures » (22).

Pour Santé Canada, elle se définit comme "une situation dans laquelle un titulaire de l'autorisation relative à une drogue est incapable de répondre à la demande pour cette drogue. Les pénuries de drogues peuvent comprendre les interruptions temporaires ou la cessation permanente de la production et de la distribution d'une drogue" (23).

Aux Etats-Unis, La FDA (Food and Drug Administration) définit quant à elle une rupture d'approvisionnement en médicament comme « une situation lors de laquelle les provisions de toutes les versions d'un médicament cliniquement interchangeable, régi par la FDA, sont inadéquates pour répondre à la demande actuelle ou projetée » (24).

Une étude qualitative réalisée en 2015 auprès de pharmaciens hospitaliers européens propose de définir une pénurie, comme une situation dans laquelle les besoins actuels ou prévisionnels à l'échelle d'un patient ne peuvent être satisfaits de façon adéquate (25).

1.2. Evolution

Dès le début des années 2000, la FDA commence à recenser et suivre l'impact et l'évolution de ce phénomène (26). Suite à l'explosion du nombre de médicaments en pénurie aux Etats-Unis dans les années 2010-2011 (Figure 1), des procédures ont été mises en place afin de prévenir et gérer ce problème (27). Si ces mesures ont, dans un premier temps, eu un impact positif sur le nombre de ruptures d'approvisionnement signalées (28), elles n'ont pas réussi à prévenir une nouvelle augmentation importante en 2017 (26).

En 2011, la FDA estimait à 105 jours le temps moyen et 62,5 le temps médian de résolution des ruptures d'approvisionnement des médicaments essentiels (24).

Outre leur nombre grandissant, la durée importante des pénuries de médicaments représente une source d'inquiétude pour la santé publique.

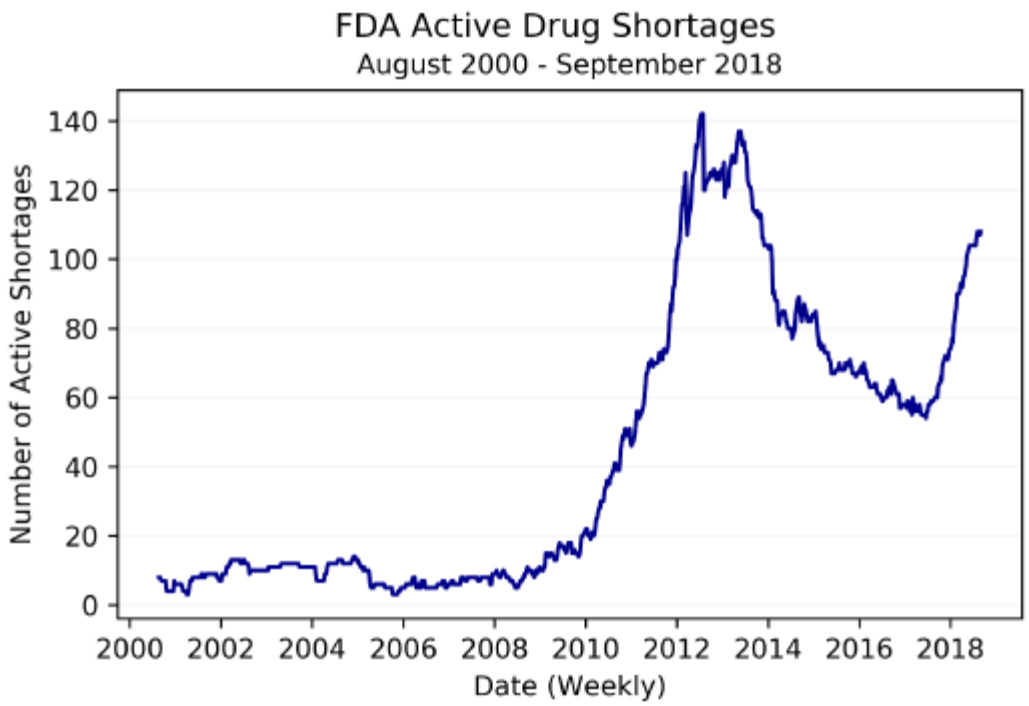


Figure 1 *- Evolution du nombre de pénuries de médicaments aux Etats-Unis (26)*

1.3. Impact

1.3.1. Sur les patients

Les pénuries ont un impact majeur sur la durée et la qualité de vie des patients (29). En effet, elles imposent de substituer des médicaments habituels et efficaces par des traitements alternatifs pouvant avoir une efficacité moindre (30) ou un risque plus élevé d'effets indésirables (2,20,30,31). Elles sont également associées à un retard de prise en charge (31,32), une augmentation du risque d'erreur médicamenteuse (3,20,31,32) et une diminution de l'adhésion thérapeutique des patients (31).

Si l'impact en santé publique est jugé si important, c'est notamment parce que les médicaments stériles injectables (33,34) tels que les anti-cancéreux (25,34,35), les

antibiotiques (25,34), et les médicaments d'urgence ou de prise en charge de la douleur (36) sont les plus concernés par ces ruptures d'approvisionnement.

En 2010, sur la totalité des pénuries recensées par la FDA, 74% concernaient des médicaments stériles injectables avec une augmentation constante de ce pourcentage sur les années précédentes (Figure 2).

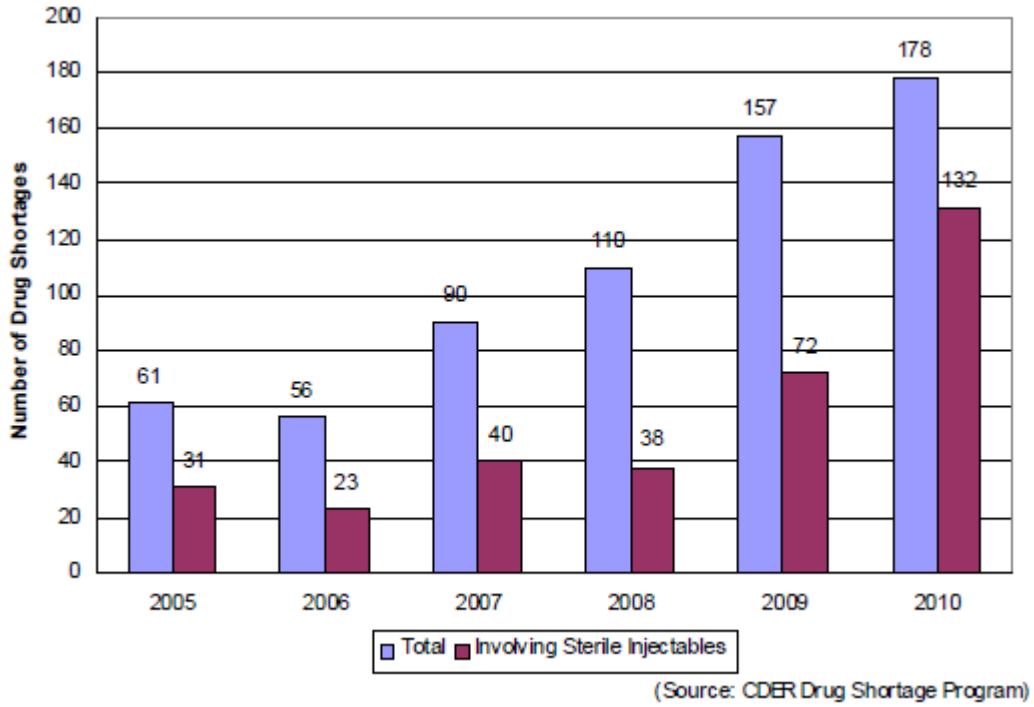


Figure 2 *- Nombre de pénuries de médicaments aux Etats-Unis entre 2005 et 2010 (24)*

1.3.2. Sur l'organisation des soins

Bien qu'il existe des disparités entre hôpitaux à l'échelle européenne et internationale (37), la gestion de ces ruptures tend à augmenter le coût de la prise en charge des patients (32).

Dans un sondage réalisé en 2015 auprès de pharmaciens hospitaliers européens, 30% des répondants indiquaient que les pénuries s'accompagnaient toujours ou souvent d'une augmentation des coûts pour les hôpitaux, des coûts en personnel et de l'utilisation de médicaments alternatifs plus onéreux. Plus de la moitié des répondants (59%) estimaient également que ces situations représentaient une source d'anxiété modérée à importante pour le personnel. Au total, le temps passé par les pharmaciens hospitaliers pour la gestion des ruptures d'approvisionnement était estimé à 12,8h par semaine (25).

Aux Etats-Unis, un sondage similaire estimait en 2011 que la gestion des pénuries demandait aux pharmaciens et préparateurs en pharmacie, une médiane de 9h et 8h par semaine respectivement, représentant un surcoût annuel estimé à 216 millions de dollars (3).

Un impact important peut également être attendu sur le fonctionnement des hôpitaux, du fait des reports ou annulations d'opérations chirurgicales ou des transferts de patients vers des centres où le traitement est disponible (4,38).

1.4. Causes principales

De nombreux facteurs, prévisibles ou non, et à différents niveaux de la chaîne d'approvisionnement peuvent être à l'origine de ces pénuries de médicaments (32).

Un rapport européen établi en 2013, (39) reprend les différentes causes responsables de rupture d'approvisionnement de médicaments et conforte celles énoncées par l'ASHP (American Society of Health-System Pharmacists) dans ses lignes directrices

de 2009 relatives à la gestion des pénuries de médicaments dans les établissements de santé (32) et par la FDA en 2011 (24).

Ainsi, les principales causes identifiées aux Etats-Unis par la FDA en 2011, sont :

- Liées à la qualité de fabrication (43%), qui touchent principalement les médicaments injectables (45% contre 32% pour les non-injectables) (24)
- Les retards de production ou d'acheminement (15%)
- Les pénuries en matières premières (14%).

Dans une moindre mesure d'autres causes peuvent être responsables de pénuries de médicaments :

- Décisions commerciales (8%) : arrêt, rationalisation ou interruption de la production ou de la commercialisation
- La perte d'un site de production (5%) : catastrophes naturelles (ouragans George et Maria à Porto Rico en 1998 et 2017) (32)
- L'augmentation de la demande (4%) : nouvelle indication, changement de pratiques, épidémies
- Problèmes au niveau du conditionnement et de l'étiquetage (2%)

Enfin, 9% des causes restaient inconnues.

En 2012, les trois causes principales représentaient 91% (contre 72% en 2011) des situations responsables de ruptures d'approvisionnement (40).

Les médicaments injectables seraient particulièrement touchés par les défauts qualité du fait de leur plus grande complexité de fabrication (41,42).

1.5. Lutte contre les pénuries

De nombreuses autorités de santé et associations de professionnels se sont emparées de la problématique afin de diminuer le nombre et l'impact des ruptures d'approvisionnement.

1.5.1. Amérique du Nord

La FDA publiait en 2013 un plan de prévention et de lutte contre les pénuries de médicaments établissant le besoin d'une communication renforcée entre fabricants et autorités de santé et celui d'une action à long terme sur les causes des ruptures (27).
Au Canada, le gouvernement a publié en 2017 un guide encadrant la déclaration précoce des pénuries de médicaments par les industriels (43). Ce document définit une pénurie comme la situation où le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament ne peut répondre entièrement et/ou en temps opportun aux commandes de ses clients canadiens. Ces pénuries doivent alors être déclarées rapidement afin que les différentes parties prenantes puissent prévenir et gérer au mieux les conséquences de ces incidents et protéger la santé et la sécurité des canadiens. Ce guide s'accompagne d'un document à destination du grand public, détaillant les rôles et responsabilités des différents acteurs clés du circuit du médicament, ainsi que les stratégies et outils existant pour lutter contre ces ruptures d'approvisionnement (44). Les rôles du pharmacien hospitalier y sont d'optimiser la gestion des médicaments pour les patients et d'en assurer l'approvisionnement. En période de rupture, il a la charge, en concertation avec les équipes médicales, d'élaborer des stratégies de conservation ou d'identifier des alternatives

thérapeutiques pour les patients (44). Au Québec notamment, l'article 17 de la loi sur la pharmacie du Québec, modifiée par la loi 41 permet au pharmacien de « substituer au médicament prescrit, en cas de rupture d'approvisionnement complète au Québec, un autre médicament de même sous-classe thérapeutique » (45).

1.5.2. Europe

Dans un communiqué (46), l'EAHP (European Association of Hospital Pharmacists) appelle les autorités et gouvernements européens à agir pour prévenir ces pénuries, rappelant les résultats de son enquête réalisée auprès des pharmaciens hospitaliers d'Europe, concernant les ruptures d'approvisionnement. La grande majorité des répondants (91,8%) estimaient que les pénuries représentaient un obstacle à une bonne prise en charge des patients (47).

En 2019, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a publié deux documents, à destination de l'industrie pharmaceutique pour faciliter la détection et la notification précoce des ruptures auprès des autorités compétentes (48), et à destination des autorités européennes, afin d'établir des bonnes pratiques de communication auprès du public (patients et professionnels de santé) (49).

Au niveau national, la France a récemment élaboré une feuille de route comportant 28 actions pour améliorer la qualité et la transparence de l'information à tous les niveaux, agir sur l'ensemble du circuit du médicament, renforcer la coordination nationale et européenne et mettre en place une nouvelle gouvernance nationale afin de lutter contre les pénuries de médicaments (50).

2. Antibiogouvernance

2.1. Historique et définition

Le terme « Antimicrobial Stewardship » ou antibiogouvernance est apparu dans la littérature, aux Etats-Unis au milieu des années 1990 (51), puis en Europe quelques années plus tard (52). Ce terme a été inventé devant la nécessité d'utiliser les antibiotiques de façon appropriée, lorsqu'ils sont nécessaires, et d'éviter leur utilisation lorsqu'ils ne sont pas utiles (51).

Avant cela, des lignes directrices ont été proposées par l'IDSA (Infectious Diseases Society of America) en 1988 pour aider les hôpitaux à mettre en place des politiques de suivi de l'utilisation des antibiotiques, dans le but de garantir l'accès des patients aux meilleurs traitements antibiotiques possibles, réduire l'émergence de pathogènes résistants et contrôler les coûts (9).

L'IDSA et la SHEA (Society for Healthcare Epidemiology of America) s'associent ensuite en 1997 pour établir des recommandations quant à la prévention des résistances aux antibiotiques (53), puis en 2007 pour établir les bases du développement de programmes d'antibiogouvernance (54). Elles définissent alors ces programmes comme « l'ensemble des activités visant à utiliser le bon antibiotique, au bon dosage, avec la bonne voie d'administration et la bonne durée de traitement » (54).

Cette définition a ensuite été précisée dans une publication conjointe de ces deux sociétés et de la PIDS (Pediatric Infectious Diseases Society) en 2012 (55) et réutilisée

en 2016 dans les dernières recommandations de l'IDSA et de la SHEA relatives à la mise en place d'un programme d'antibiogouvernance (56).

Ainsi l'antibiogouvernance se définit par des interventions coordonnées visant à améliorer et mesurer le bon usage des antibiotiques en conseillant la meilleure thérapie antibiotique utilisable, en terme de dosage, durée et voie d'administration (55,56).

Depuis son apparition, l'utilisation du terme « antimicrobial stewardship » s'est largement répandue et de nombreuses définitions ont vu le jour, au point qu'il est parfois difficile de bien délimiter les tâches qui relèvent du domaine de l'antibiogouvernance de celles qui n'en font pas partie (10). Néanmoins, l'objectif principal des programmes d'antibiogouvernance ou de bon usage des antibiotiques est clair : préserver les antibiotiques existant et à venir, afin de maintenir un accès à des thérapies efficaces aux patients qui en ont besoin, aujourd'hui, et dans le futur (10,53,56,57).

2.2. Organisation et rôle du pharmacien

Les programmes de bon usage des antibiotiques sont habituellement coordonnés par des équipes pluridisciplinaires (11), regroupant spécialistes des maladies infectieuses, pharmaciens hospitaliers et microbiologistes (54,58,59).

Au centre hospitalier de l'université de Montréal, le comité d'antibiogouvernance ou Comité pour l'Amélioration de l'Utilisation des Antimicrobiens au CHUM (CAUdAC) est co-présidé par un microbiologiste et un pharmacien et composé de quatre

pharmaciens, quatre microbiologistes, deux médecins exerçant dans les unités de soins intensifs et une infirmière.

Le pharmacien y a un rôle prépondérant (60) en ce qui concerne l'optimisation des traitements, la formation du personnel médical et le suivi du bon usage des antibiotiques (61–63). D'après Bessesen et al. les programmes d'antibiogouvernance ayant un pharmacien dédié sont d'ailleurs associés à un meilleur taux de respect des recommandations (96,8%) que les programmes qui n'en ont pas (87%, $p<0.002$) (64) et à une diminution de l'émergence de résistances (65).

De plus, les pharmaciens intégrés dans ces équipes sont idéalement placés pour gérer efficacement les ruptures d'approvisionnement d'antibiotiques et limiter leur impact, en optimisant l'utilisation de ces médicaments ou en la restreignant au profit d'alternatives thérapeutiques (66,67).

2.3. Antibiogouvernance et pneumonie

L'impact des interventions d'antibiogouvernance sur les patients hospitalisés pour une pneumonie acquise en communauté (PAC) a été étudié dans une étude multicentrique de Foolad et al. Ces interventions (éducation et audits) étaient associées à une augmentation du suivi des recommandations de 5,6% à 42% ($p<0.001$) et à une réduction de la durée médiane de traitement de 9 à 6 jours ($p<0.001$) (68). D'après Bond et al. ces interventions étaient également associées à une diminution de la durée d'antibiothérapie de 11 à 9 jours ($p=0.04$) ainsi qu'à un meilleur suivi des recommandations de traitement 25% à 55% ($p = 0.04$) pour les pneumonies acquises

en communauté non-sévères (69). De même, Avdic et al. ont démontré une réduction de la durée médiane d'antibiothérapie de 10 à 7 jours ($p<0.001$) (70) qui perdure jusqu'à 3 mois après l'interruption de ces interventions (71).

Une autre étude, de Gordon et al. a également mis en évidence une diminution de la durée de séjour des patients (72). Or, la durée d'hospitalisation est le facteur le plus influent sur le coût de prise en charge des PAC (73). En 2009 aux Etats-Unis, une réduction d'un jour de la durée d'hospitalisation pour PAC représentait une économie de près de 2500 $ (74).

Les programmes d'antibiogouvernance ont donc une place importante dans la gestion des pneumonies afin d'optimiser le traitement anti-infectieux et d'améliorer la prise en charge des patients (75).

Une publication de Viassus et al. reprend les différents points clés sur lesquels peut agir l'antibiogouvernance pour améliorer la prise en charge des pneumonies acquises en communauté :

- La désescalade antibiotique

Bien que les traitements antimicrobiens empiriques soient fréquemment nécessaires afin de contrôler rapidement l'infection, l'utilisation d'antibiotiques à large spectre peut avoir des effets collatéraux tels que l'apparition de CDAD, de résistances, ou l'augmentation des coûts de prise en charge. La désescalade, pratique importante dans les programmes d'antibiogouvernance, consiste à ajuster le traitement antibiotique empirique initial selon le résultat des cultures microbiologiques et le profil

de résistance des microorganismes pathogènes. Cela se traduit par la diminution du nombre d'antibactériens utilisés et la réduction de leur spectre d'activité (76).

Une étude observationnelle menée au Japon sur plus de 11000 patients atteints de PAC a évalué l'utilité et la sécurité des pratiques de désescalade comparées à la poursuite du traitement par des antibiotiques à large spectre. La désescalade a démontré une non-infériorité en termes de mortalité à 15 jours et mortalité intra-hospitalière. Cependant, aucune différence significative n'a été relevée concernant la durée d'hospitalisation ou le coût de la prise en charge (77).

- Diminution de la durée de traitement

Cette approche est également susceptible de réduire la durée de séjour des patients, et donc les risques associés à un séjour prolongé, ainsi que l'impact financier sur les systèmes de santé (76).

Cependant, malgré les efforts des comités d'antibiogouvernance et les lignes directrices émises par de nombreuses associations, Mandel et al. estiment que la réduction des durées de traitement antibiotiques reste un enjeu majeur, souffrant du manque d'adhésion de nombreux centres à travers le monde (78).

- Passage d'une antibiothérapie de la voie intraveineuse à orale

Ce changement de voie d'administration, opéré dès que les patients sont cliniquement stables, vise à réduire la durée d'hospitalisation, le coût de la prise en charge ainsi que le risque d'infections nosocomiales (76).

Une méta-analyse grecque portant sur 1219 patients a notamment démontré qu'un passage précoce à la voie orale était aussi efficace que la poursuite d'une thérapie intraveineuse en termes de succès thérapeutique, de mortalité et de récurrence des PAC. En outre, il s'accompagnait d'une diminution significative du nombre d'effets indésirables liés aux médicaments ainsi que de la durée d'hospitalisation des patients (79).

- Suivi des recommandations d'antibiothérapie empirique

Le manque d'adhésion aux lignes directrices émises par les sociétés savantes et reposant sur des preuves scientifiques est un problème majeur pour les programmes d'antibiogouvernance (76), associé, selon les études, à une augmentation de la mortalité (80,81), des sepsis, des insuffisances rénales, ainsi que des durées d'antibiothérapie parentérale et d'hospitalisation (81).

3. Pipéracilline-tazobactam

3.1. Définition et spectre d'activité

Pipéracilline-tazobactam est un antibiotique injectable, composé de l'association d'une β-lactamine, la pipéracilline et d'un inhibiteur de β-lactamase, le tazobactam (figure 3).

La pipéracilline est une uréidopénicilline ayant une activité antibactérienne contre différentes bactéries Gram négatifs ou positifs, aérobies ou anaérobies (82). Comme les autres β-lactamines, elle va se fixer à des enzymes permettant la formation de la paroi cellulaire, les protéines de liaison à la pénicilline (PLP). Elle exerce ainsi une

activité bactéricide, en inhibant la formation du septum et la synthèse de la paroi bactérienne (14).

Le tazobactam, ayant une affinité faible pour les PLP, ne possède pas d'activité antibactérienne intrinsèque (83) mais permet de protéger la pipéracilline de l'action destructrice des β-lactamases et ainsi élargir le spectre d'activité aux organismes producteurs de β-lactamases comme les staphylocoques, certaines entérobactéries ou encore *Haemophilus influenzae* et *Pseudomonas aeruginosa* (84).

Cet antibactérien à spectre d'action large couvre la plupart des espèces bactériennes impliquées en pathologie humaine (85), bien que, comme les autres combinaisons β-lactamines / inhibiteur de β-lactamase, cet antibactérien ne soit pas actif contre les *Staphyloccocus aureus* résistants à la méthicilline (SARM) (84).

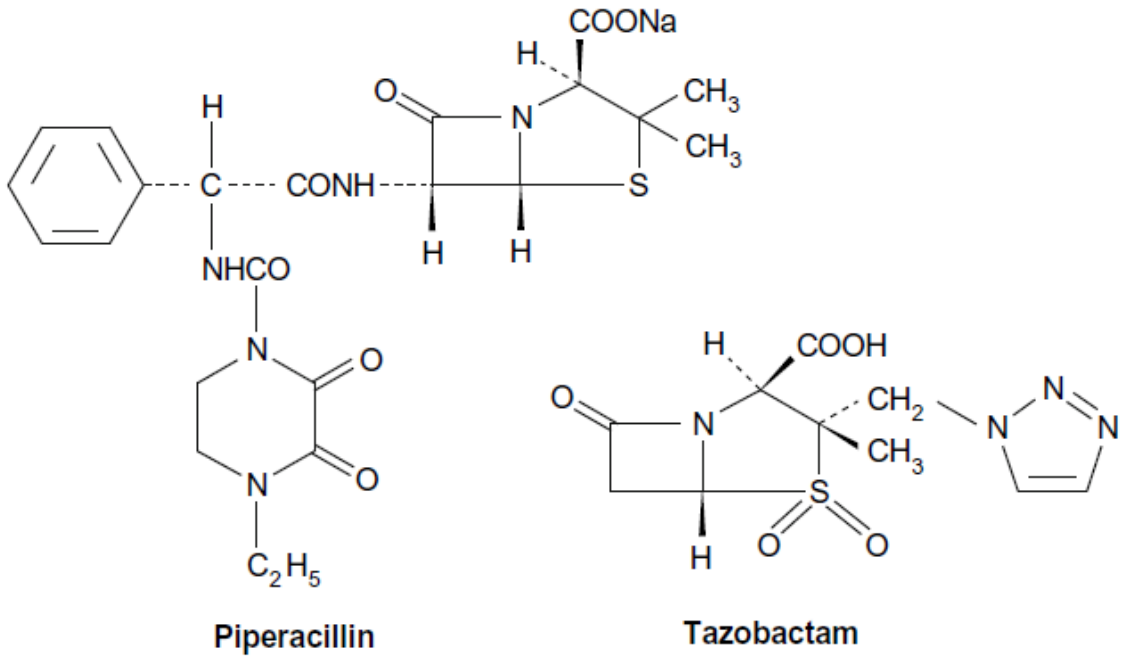


Figure 3 *- Structures chimiques de Pipéracilline et Tazobactam (84)*

3.2. Pharmacocinétique

La monographie du produit indique que l'absorption de pipéracilline et tazobactam est rapide, avec des concentrations maximales atteintes dès la fin des 30 minutes de perfusion intraveineuse recommandées (14).

La distribution s'effectue elle aussi rapidement, dans les 30 minutes suivant la fin de la perfusion (86). Les deux molécules, hydrophiles et faiblement liées aux protéines plasmatiques (30%), sont largement distribuées dans les tissus et les liquides biologiques (14,82), à l'exception du liquide céphalorachidien (14).

La pipéracilline est transformée en un métabolite déséthylé faiblement actif alors que le tazobactam est transformé en métabolite inactif (82). Ces molécules et leurs métabolites sont ensuite majoritairement éliminés par voie rénale sous forme inchangée (14) avec une demi-vie d'élimination d'environ 1h (87). D'après Sorgel et al. 50% à 60% de la dose administrée chez l'adulte serait éliminée par excrétion rénale (88).

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, les concentrations plasmatiques ainsi que les temps de demi-vie se trouvent augmentés (82), nécessitant d'adapter la posologie à la fonction rénale (14).

3.3. Indications et posologies usuelles

Pipéracilline-tazobactam est notamment indiqué dans le traitement :

- Des pneumonies communautaires sévères ou nosocomiales, y compris acquises sous ventilation mécanique
- Des infections urinaires compliquées
- Des infections intra-abdominales compliquées
- Des infections compliquées de la peau et des tissus mous (89)

Ce médicament peut également être utilisé dans la prise en charge des sepsis (90) ou des patients neutropéniques avec fièvre (89).

En Amérique du Nord, trois dosages sont disponibles : 2g/0,25g, 3g/0,375g, 4g/0,5g (pipéracilline/tazobactam) (14). En France, seulement deux dosages sont commercialisés (2g/0,25g et 4g/0,5g) (89).

Ainsi, bien que la dose journalière administrée reste la même, le schéma posologique chez l'adulte diffère entre le Canada où la posologie quotidienne habituelle est de 3g/0,375g toutes les 6 heures (14) et la France où elle est de 4g/0,5g toutes les 8 heures (91).

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) rédigé par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament, recommande différentes posologies en fonction de l'indication. Elles sont reprises dans le tableau I.

Tableau I *- Posologies recommandées de Pipéracilline-tazobactam chez l'adulte normorénal selon les indications de traitement, en France et au Canada*

	Canada [14]	**France** [91]
4g/0,5g toutes les 8 heures	• Infections intra-abdominales	• Infections urinaires • Infections intra-abdominales • Infections peau et tissus mous
4g/0,5g toutes les 6 heures	• Traitement empirique des pneumonies nosocomiales (en association avec un aminoside)	• Pneumonies sévères • Patients neutropéniques fiévreux
3g/0,375g toutes les 6 heures	• Infections urinaires • Infections peau et tissus mous	X

En cas d'insuffisance rénale, le RCP recommande d'adapter les posologies en fonction de la clairance de la créatinine (ClCr).

En France, la dose maximale suggérée est de 4g/0,5g toutes les 8 heures lorsque la ClCr est inférieure à 40mL/min et de 4g/0,5g toutes les 12 heures si la ClCr est inférieure à 20mL/min (91).

Au Canada, les posologies recommandées chez l'insuffisant rénal vont varier en fonction de l'indication de traitement. Ainsi, pour une ClCr inférieure à 40mL/min, la

posologie recommandée est 3g/0,375g toutes les 6 heures pour une pneumonie nosocomiale et de 2g/0,25g toutes les 6 heures pour les autres indications. En cas de ClCr inférieure à 20mL/min, la posologie recommandée est de 2g/0,25g toutes les 6 heures en cas de pneumonie nosocomiale et toutes les 8 heures dans les autres indications (14).

3.4. Impact d'une rupture d'approvisionnement de pipéracilline-tazobactam

3.4.1. Sur la consommation en antibactérien

D'après King et al. les pénuries d'antibiotiques à large spectre comme pipéracilline-tazobactam se traduisent par l'augmentation de l'utilisation d'autres antibactériens. Dans cette étude réalisée aux Etats-Unis, les auteurs ont noté une augmentation importante de la consommation de méropénème (+96%) et de certaines céphalosporines de 3ème génération, céfépime (+97,9%), ceftazidime (+87,5%) et ceftriaxone (+30,1%) durant une rupture d'approvisionnement en pipéracilline-tazobactam apparue en 2002. Les auteurs ont alors estimé qu'il était impératif de comprendre ces changements afin de mettre en place des politiques et protocoles permettant d'optimiser l'utilisation des antibactériens (16).

Barber et al. ont confirmé cette tendance lors d'une pénurie de pipéracilline-tazobactam en 2015 avec une augmentation de 111% de la consommation en méropénème (15). En revanche des résultats contradictoires concernant la pénurie de 2002 ont été rapportés par Mendez et al. En effet dans cette étude la consommation

de méropénème avait augmenté plus légèrement (+18%) et, si la consommation de céfépime avait bien augmenté (+64%), celle de ceftazidime était resté relativement stable (+5%) alors que celle de ceftriaxone avait diminué (-29%). Contrairement à l'étude de King et al. une très nette augmentation de la consommation de lévofloxacine avait également été trouvée (+78%) (92).

3.4.2. Sur l'incidence des diarrhées associées à *C. difficile* et des résistances bactériennes

D'après Mendez et al. les changements de consommation d'antibactériens ont entrainé une diminution significative du taux de CDAD et un taux stable d'infections à entérocoques résistants à la vancomycine (ERV). Les auteurs estimaient que cette réduction de CDAD était liée à la diminution d'utilisation de ceftriaxone et l'augmentation de l'utilisation de lévofloxacine (92).

Des résultats différents ont été décrits dans d'autres études. Dans celle de King et al. la fréquence des ERV retrouvés avait doublé durant la période de pénurie alors que les taux de CDAD restaient relativement stables (16).

Au cours de la même rupture d'approvisionnement, une autre étude rapportait une augmentation des taux de CDAD, associée à l'augmentation de l'utilisation des céphalosporines (17).

Il a par ailleurs déjà été démontré que l'utilisation de pipéracilline-tazobactam au lieu de céfotaxime était associée à une diminution des taux de CDAD. Cependant, le

bénéfice ne serait perceptible qu'à condition de contrôler et limiter les prescriptions de céphalosporines (93).

4. Pneumonies

D'après l'OMS, les pneumonies sont la première cause infectieuse de mortalité chez l'enfant, représentant 15% du nombre total de décès d'enfants de moins de 5 ans (94). Chez l'adulte, avec 3 millions de décès dans le monde en 2016, elles sont la maladie transmissible la plus mortelle. Elles représentent la quatrième cause de mortalité dans le monde, et la sixième cause pour les pays à revenu élevé (95).

4.1. Définitions

La pneumonie est caractérisée par une inflammation aiguë des poumons, causée par une infection (96–98). Ces infections peuvent être d'origine virale, bactérienne ou fungique (99). On distingue les pneumonies acquises en communauté (PAC) de celles acquises en milieu hospitalier, dites nosocomiales (PN) (97).

4.1.1. Pneumonies acquises en communauté

Les PAC sont des infections respiratoires basses (100) acquises en milieu extrahospitalier ou survenant dans les 48 heures suivant l'admission du patient (101).

Les bactéries sont les principales causes de pneumonies chez l'adulte et, parmi elles, *Streptococcus pneumoniae* est le microorganisme le plus fréquemment responsable

de PAC. D'autres bactéries peuvent également être mises en cause telles que *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* ou des germes atypiques comme *Chlamydophila pneumoniae* et *Legionella spp*. (101,102). Les virus respiratoires, influenza en tête, sont également des causes communes de pneumonie (103). Une méta-analyse de Burk et al. estime notamment que les infections virales sont responsables de 24,5% des PAC (104). Enfin, d'après Waterer et al. l'étiologie des PAC chez les adultes est susceptible de varier selon les pays (105). Au Canada, d'après l'INESSS (Institut National d'Excellence en Santé et en Service Sociaux du Québec), 20 à 40% des PAC nécessitent une prise en charge hospitalière (106).

4.1.2. Pneumonies nosocomiales

Les PN sont définies comme des pneumonies acquises à l'hôpital et survenant plus de 48 heures après l'admission du patient (107). Elles comprennent notamment les pneumonies acquises sous ventilation mécanique, définies comme des pneumonies survenant au moins 48 heures après intubation endotrachéale (108).

D'après l'IDSA, les PN représentent la première cause d'infections acquises à l'hôpital et sont associées à une mortalité élevée ainsi qu'à une augmentation de la durée d'hospitalisation (107). Dans une méta-analyse de 2013, comparant la fréquence des infections à pathogènes résistants entre les PN et les PAC, les PN étaient associées à un risque significativement plus élevé d'infections à *P.aeruginosa*, entérobactéries ou *S.aureus* résistants à la méthicilline (SARM) ($p<0.001$) (109).

Les principaux pathogènes responsables de PN sont d'ailleurs les bactéries aérobies gram négatif comme *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp*. ainsi que les cocci gram positif comme *Staphylococcus aureus* ou *Streptococcus spp.* (108).

4.1.3. Pneumonies d'inhalation

Ces pneumonies, également appelées pneumonies d'aspiration sont définies par l'inhalation de contenu gastrique ou oropharyngé colonisé par des bactéries, dans le larynx ou les voies aériennes inférieures (110). Ces pneumonies surviennent principalement chez les patients ayant une altération de conscience, des troubles de la déglutition ou des vomissements (111). Les principales bactéries mises en cause sont d'origine oropharyngée et le traitement antibiotique lorsque nécessaire doit donc prendre en compte les bactéries anaérobies (110,112).

4.2. Place de pipéracilline-tazobactam dans la stratégie thérapeutique

Dans la plupart des cas, le traitement initial des pneumonies est empirique et doit prendre en compte les facteurs de risques des patients et les agents pathogènes susceptibles d'être responsables de ces pneumonies (103).

4.2.1. Pneumonie acquise en communauté

L'IDSA recommande l'utilisation de fluoroquinolone ou d'une association de β-lactamine et macrolide en première ligne de traitement empirique des PAC nécessitant une hospitalisation (103). L'étude de Musher et al. rapporte que ces choix thérapeutiques entraînent une guérison chez près de 90% des patients atteins de PAC de sévérité moyenne à modérée (113). Ainsi, il est généralement recommandé d'utiliser une céphalosporine de 3ème génération comme ceftriaxone, en association avec un macrolide comme azithromycine. L'utilisation des fluoroquinolones respiratoires, lévofloxacine ou moxifloxacine représentent une bonne alternative lorsque le patient ne peut pas recevoir l'association β-lactamine plus macrolide, notamment en cas d'allergie aux pénicillines (103,114,115). Pipéracilline-tazobactam sera indiqué, en association avec ciprofloxacine ou lévofloxacine, si une infection par *Pseudomonas* est suspectée (103).

4.2.2. Pneumonie nosocomiale

Dans une interprétation des guidelines 2016 de l'IDSA, Kumar et al. recommandent l'utilisation empirique d'un antibiotique actif sur *P. aeruginosa*, tel que pipéracilline-tazobactam pour le traitement des pneumonies nosocomiales, sans risque de SARM (116). En cas de risque d'infection à SARM il est alors recommandé d'associer cet antibiotique à un traitement spécifique tel que vancomycine ou linézolide (107,116). En cas d'allergie aux pénicillines, il est recommandé de remplacer les β-lactamines anti-*Pseusomonas* par des fluoroquinolones respiratoires (107).

4.2.3. Pneumonie d’inhalation

Du fait de la nécessité d’avoir une thérapie efficace contre les bactéries anaérobies orales et les pathogènes entériques à gram négatif, pipéracilline-tazobactam apparaît comme un choix d’antibiotique adéquat (103,112).

PARTIE II : IMPACT D'UNE RUPTURE D'APPROVISIONNEMENT DE PIPERACILLINE-TAZOBACTAM

Une rupture d'approvisionnement de pipéracilline-tazobactam a touché le centre hospitalier de l'université de Montréal du 15 décembre 2017 au 22 février 2018. Cette pénurie a obligé le comité pour l'amélioration de l'utilisation des antimicrobiens au CHUM à communiquer cette situation aux prescripteurs de l'établissement et à mettre en place des mesures restrictives concernant l'utilisation de pipéracilline-tazobactam.

Conformément aux lignes directrices de l'IDSA (103,116), le CAUdAC a donc émis des recommandations basées sur l'antibiogramme cumulatif du CHUM, qui renseigne sur l'écologie bactérienne et les profils de résistances aux antibiotiques.

Afin de préserver les quantités restantes de cet antibactérien durant la période de pénurie, et limiter son utilisation aux cas qui le nécessitaient, le CAUdAC a mis en place une surveillance accrue des ordonnances de pipéracilline-tazobactam et proposé des alternatives thérapeutiques aux infections communes au CHUM (Annexe 1). Concernant la prise en charge des pneumonies acquises en communauté, le premier choix restait la combinaison ceftriaxone plus azithromycine. En cas de nécessité de couverture anaérobique, le métronidazole était indiqué. Concernant les pneumonies nosocomiales, la première ligne conseillée, en l'absence de facteurs de risque d'infections à *Pseudomonas* était ceftazidime ou moxifloxacine. En cas de

suspicion de *Pseudomonas*, le choix se portait sur ceftazidime ou méropénème (si infection très sévère).

1. Objectifs

L'objectif de cette étude est de mesurer l'impact d'une rupture d'approvisionnement de pipéracilline-tazobactam à l'échelle d'un établissement de santé comme le CHUM. Pour ce faire, deux critères spécifiques sont considérés : la consommation des antibactériens et le taux de suivi des recommandations de prise en charge des pneumonies.

Les objectifs secondaires sont dans un premier temps de mesurer l'évolution de l'utilisation des antibiotiques associés à un risque élevé de diarrhée à *C. difficile*, et des antibiotiques à large spectre. Dans un second temps, l'effet de cette pénurie sur la durée d'hospitalisation et la mortalité intra-hospitalière des patients traités pour une pneumonie est évalué.

2. Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective quasi-expérimentale de type avant/après avec groupe contrôle. L'intervention était définie comme la rupture d'approvisionnement de pipéracilline-tazobactam annoncée par le service de la pharmacie du CHUM aux prescripteurs de l'établissement le 15 décembre 2017. L'impact a été évalué sur la période de cette pénurie, c'est-à-dire jusqu'au 22 février 2018 (période n). Les données relatives aux deux groupes témoins correspondant à une période pré-intervention

(n-1) et à une période post-intervention (n+1) ont été collectées respectivement sur les périodes du 15 décembre 2016 au 22 février 2017 et du 15 décembre 2018 au 22 février 2019.

2.1. Définition de la population d'étude

La population d'étude était composée des patients adultes (à partir de 18 ans), ayant reçu un traitement antibactérien pour la prise en charge d'une pneumonie au CHUM.

D'autre part, l'ensemble des dispensations d'antibactériens à usage systémique (correspondants au code J01 de la classification ATC de l'OMS) (117) au cours des périodes d'études ont également été collectées.

2.2. Mode de sélection des sujets

Les patients inclus étaient les patients adultes ayant reçu au moins un antibactérien au CHUM dans le cadre d'un traitement de pneumonie, au cours des périodes d'études :

- Groupe n-1 (avant la rupture) : période du 15 décembre 2016 au 22 février 2017
- Groupe n (pendant la rupture) : période du 15 décembre 2017 au 22 février 2018
- Groupe n+1 (après la rupture) : période du 15 décembre 2018 au 22 février 2019

La liste des patients traités pour une pneumonie durant ces périodes a été recueillie via le service des archives du CHUM, d'après la classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes de l'OMS (ICD-10) (118). Au sein

de cette classification, seuls les patients dont l'hospitalisation comportait l'un des codes du chapitre X (codes J00 à J99), relatif aux pathologies du système respiratoire, ont été analysés.

Au sein de cette liste, les patients n'étaient inclus dans l'étude que s'ils avaient reçu un traitement antibactérien et qu'une mention de pneumonie ou de suspicion de pneumonie apparaissait dans leur dossier médical numérisé. Les patients étaient ensuite exclus si ce traitement avait débuté en dehors des périodes d'études ou à l'extérieur du CHUM (aggravation d'une pathologie traitée en ambulatoire ou transfert d'un patient sous antibiothérapie d'un autre établissement hospitalier vers le CHUM). De même, les patients étaient exclus si le diagnostic de pneumonie survenait dans un contexte d'infections concomitantes déjà sous thérapie antibactérienne, ou de conditions particulières pouvant orienter le choix du traitement et/ou favoriser l'utilisation d'antibiotiques à spectres larges (sepsis, grands brûlés, fibroses kystiques). Ces différents critères d'inclusion et d'exclusion sont résumés dans le tableau II.

Tableau II *- Critères d'inclusion/exclusion des patients dans l'étude*

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
• Âge ≥ 18 ans • Ayant reçu au moins un antibactérien lors d'une hospitalisation • Mention de pneumonie ou suspicion de pneumonie par un médecin, dans le dossier médical	• Antibiothérapie débutée à l'extérieur du CHUM ou en dehors des périodes d'études • Infections concomitantes à la pneumonie • Grands brûlés, sepsis, fibrose kystique

2.3. Définition des variables

2.3.1. Paramètres d'évaluation

Les paramètres primaires étaient d'une part, le taux de conformité aux recommandations internes. Ce paramètre correspondant au nombre de patients traités pour une pneumonie et dont le traitement antibactérien empirique de 1ère intention était conforme à l'algorithme défini par le CAUdAC (Annexe 2).

Les paramètres d'évaluation secondaires étaient la LOS (Lenght Of Stay) ou durée d'hospitalisation, la mortalité intra-hospitalière, l'utilisation d'antibiotiques à large spectre et d'antibactériens à haut risque de *C. difficile*.

D'autre part, la consommation globale d'antibactérien à l'échelle du CHUM était mesurée via le paramètre de DOT (Days Of Therapy), correspondant à la somme des

jours pendant lesquels un patient reçoit un traitement antimicrobien, ajusté pour 1000 jours de présence. En effet, la mesure et le suivi de la consommation des antibiotiques étant une des mission essentielle des programmes d'antibiogouvernance (119), l'IDSA recommande, pour ce faire, de recourir à la mesure de DOT (120). La consommation a ainsi été recueillie :

- Pour chaque antibactérien
- Par familles antibiotiques : quinolones, céphalosporines, carbapénèmes
- Pour les antibiotiques à large spectre
- Pour les antibiotiques à haut risque de *C. difficile*

La liste des antibactériens considérés comme ayant un large spectre d'activité était basée sur celle établie au CHUM par le CAUdAC lors de précédentes études et comportait les céphalosporines de 3ème génération ou plus (C3G), les carbapénèmes, les fluoroquinolones et pipéracilline-tazobactam.

Les antibactériens considérés comme étant associés à un risque élevé d'infection à *Clostridium difficile* ont été déterminés selon les résultats des méta-analyses de Brown et al. et de Slimings et al. c'est-à-dire céphalosporines, carbapénèmes, fluoroquinolones et clindamycine (121,122).

2.3.2. Caractéristiques de la population d'étude

Les caractéristiques de la population d'étude (patients traités pour une pneumonie) ont été recueillies. Il s'agissait de l'âge, du sexe et des comorbidités des patients. Ces variables pronostiques du traitement antibactérien, au même titre que l'unité dans

laquelle le patient était hospitalisé lors de l'initiation de traitement, visaient à vérifier la comparabilité des groupes d'études.

L'âge, en année, des patients au moment de leur hospitalisation recueillie était celui renseigné au moment de l'admission par les équipes soignantes.

L'évaluation des comorbidités à elle été faite selon l'index de comorbidités développé par Charlson et al. en 1986 (123) puis actualisé par Quan et al. en 2010 (124). Cet index pondéré selon l'âge, permettant d'attribuer un score aux comorbidités ayant un impact sur la mortalité, est un outil fiable, validé et couramment utilisé en recherche clinique pour prédire la survie à 10 ans (123–125).

2.3.3. Variables confondantes

Les variables susceptibles d'avoir un impact sur le suivi des recommandations, outre la communication encadrant la rupture d'approvisionnement en pipéracilline-tazobactam et le rappel des recommandations et alternatives thérapeutiques envisageables, sont l'intervention du CAUdAC dans le dossier d'un patient et la présence d'un pharmacien clinicien dans l'unité de soin.

En effet, le CAUdAC intervient régulièrement dans les dossiers de patients sous antibiothérapie afin d'optimiser et conseiller au prescripteur le bon usage des antibiotiques. Ainsi, son intervention pourrait favoriser le suivi des recommandations et, une augmentation de son activité due à la pénurie pourrait entraîner une augmentation du taux de respect des recommandations.

De même, le pharmacien présent dans l'unité de soin accompagne l'équipe soignante dans le suivi et la prise en charge du patient, de son entrée à sa sortie d'hospitalisation. Ainsi, un meilleur suivi des recommandations pourrait être attendu dans les services bénéficiant de la présence d'un pharmacien en comparaison avec les autres services.

Ces variables confondantes sont néanmoins contrôlées. En effet, le CAUdAC intervient principalement une fois l'antibiothérapie débutée, et notre étude vise à évaluer la prescription initiale. L'impact attendu de l'activité de suivi des patients du CAUdAC est donc limité. D'autre part, la présence d'un pharmacien dans l'unité où le traitement a été initié a été relevée afin de prendre en compte cette variable.

L'ensemble des paramètres mesurés sont décrits en annexe.

2.4. Méthode de collecte des données

Une liste de patients traités pour une pneumonie (ICD X codes J00 à J99) au cours des périodes d'études a été générée par le service des archives. L'éligibilité des patients a ensuite été évaluée, selon les critères définis, en analysant leur dossier numérisé, via le logiciel OACIS™ (TELUS Health). Pour les patients présentant les critères d'inclusion, les informations nécessaires à l'étude ont ensuite été collectées à partir de ce même logiciel.

Afin d'uniformiser la procédure, ces données ont été collectées en utilisant REDCap (Research Electronic Data Capture), une plateforme en ligne sécurisée permettant la création de formulaires de recueil de données ainsi que l'exportation anonymisée des données collectées (126,127).

Les formulaires créés ont permis le recueil :

- Des données descriptives (sexe, âge, LOS, décès intra-hospitalier) ainsi que le calcul de l'index de Charlson en fonction des comorbidités renseignées.
- Des données relatives à la prise en charge antibactérienne de la pneumonie, comme par exemple, le type de pneumonie, le nombre et le nom des antibactériens utilisés, la conformité du traitement par rapport aux recommandations, ou encore la présence d'un pharmacien dans l'unité.

Ces formulaires sont disponibles en annexe.

D'autre part, pour l'évaluation de la consommation global d'antibactériens au CHUM les DOT pour 1000 jour de présence correspondant aux trois périodes d'études ont été directement extraites grâce au logiciel Nosokos™ (Nosotech). Les DOT représentent la somme des jours au cours desquels un antimicrobien spécifique a été administré à des patients.

2.5. Analyse des données

Les variables qualitatives ont été présentées sous forme de proportions et comparées entre les différents groupes en utilisant un test du khi-deux ou khi-carré (χ^2).

Les variables quantitatives ont, elles, été exprimées par leur moyenne et écart-type puis comparées entre les groupes via des tests de Mann-Whitney (Mann-Whitney U Test) et de student (T-Test).

Ces tests ont été réalisés de façon bilatérale, en considérant un risque de première espèce alpha égal à 0,05 (α = 5%) et un seuil de significativité inférieur à 0,05 ($p<0,05$).

D'autre part, l'impact de la pénurie sur la consommation en antibactériens a été évalué selon le pourcentage d'évolution de la DOT pour 1000 jours de présence de chaque antibactériens. Les antibiotiques ont également été groupés selon leur famille (quinolones, céphalosporines, carbapénèmes) et selon des caractéristiques correspondantes aux paramètres d'études, large spectre d'activité et associés à un risque élevé d'infection à *C. difficile*.

3. Résultats

3.1. Impact sur la consommation des antibactériens au CHUM

3.1.1. Consommation de pipéracilline-tazobactam

Durant la rupture d'approvisionnement de pipéracilline-tazobactam, malgré une augmentation de la consommation totale en antibactérien de 6% par rapport à l'année précédente, l'utilisation de cet antibiotique a diminué de 46%.

Sur la période n+1, la consommation des antibactériens reste globalement similaire à la période n, avec une DOT passant de 748 à 756 (+1%). Celle de pipéracilline-tazobactam, en revanche, augmente de 112% par rapport à la période de rupture, ce qui représente une augmentation de 15% par rapport à la période n-1 (Figure 4).

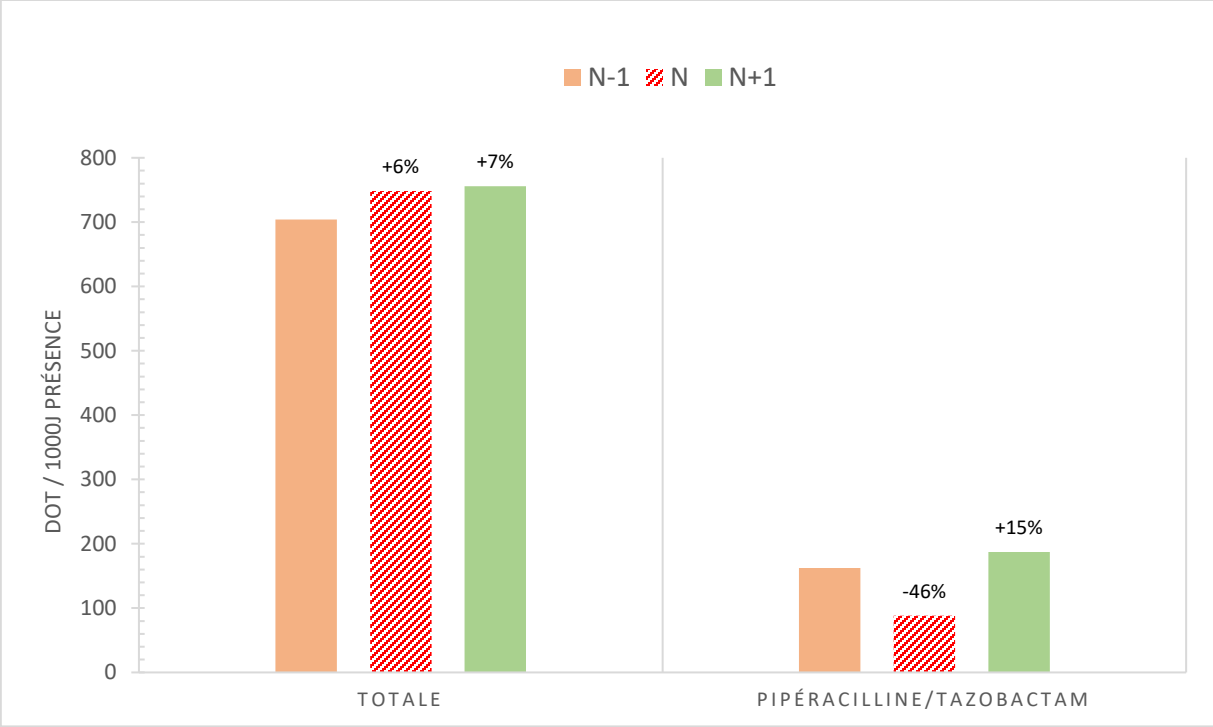


Figure 4 *- Evolution de la consommation totale d'antibactériens et de Pipéracilline-tazobactam par rapport à la période n-1*

3.1.2. Consommation des autres familles d'antibiotiques

- Céphalosporines

L'utilisation de cette classe d'antibiotiques a augmenté de 39% durant la rupture de pipéracilline-tazobactam. Elle a ensuite diminué de 22% sur la période n+1 par rapport à la période n, et restait 9% plus élevée que sur la période n-1 (Figure 5).

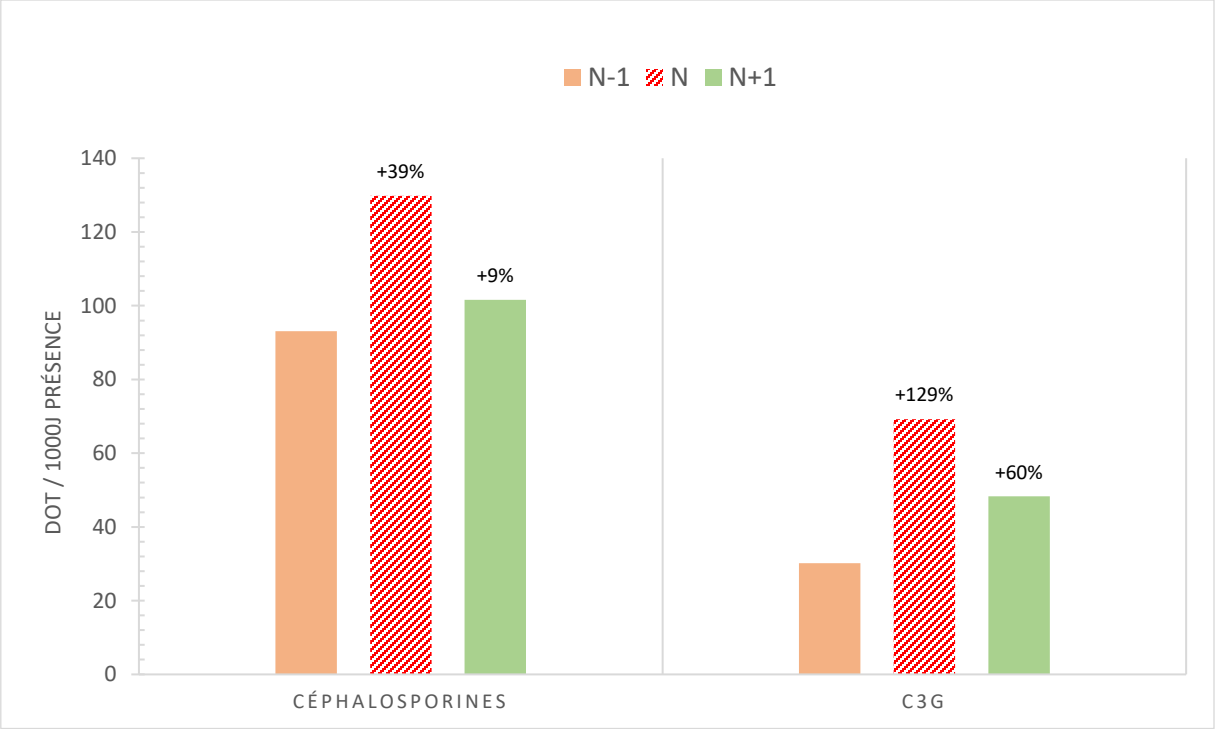


Figure 5 *- Evolution de la consommation des Céphalosporines et des C3G par rapport à la période n-1*

L'évolution de la consommation des céphalosporines est principalement due à l'utilisation des céphalosporines de 3ème génération (C3G) telles que ceftriaxone et ceftazidime. Les DOT de ces deux antibactériens ont respectivement évolué de 15 à 42,6 (+184%) puis 26 (-39%) et de 14 à 24,4 (+74%) puis 18,6 (-24%). Leur utilisation au cours de la période n+1 reste supérieure à celle de la période n-1 (Figure 6).

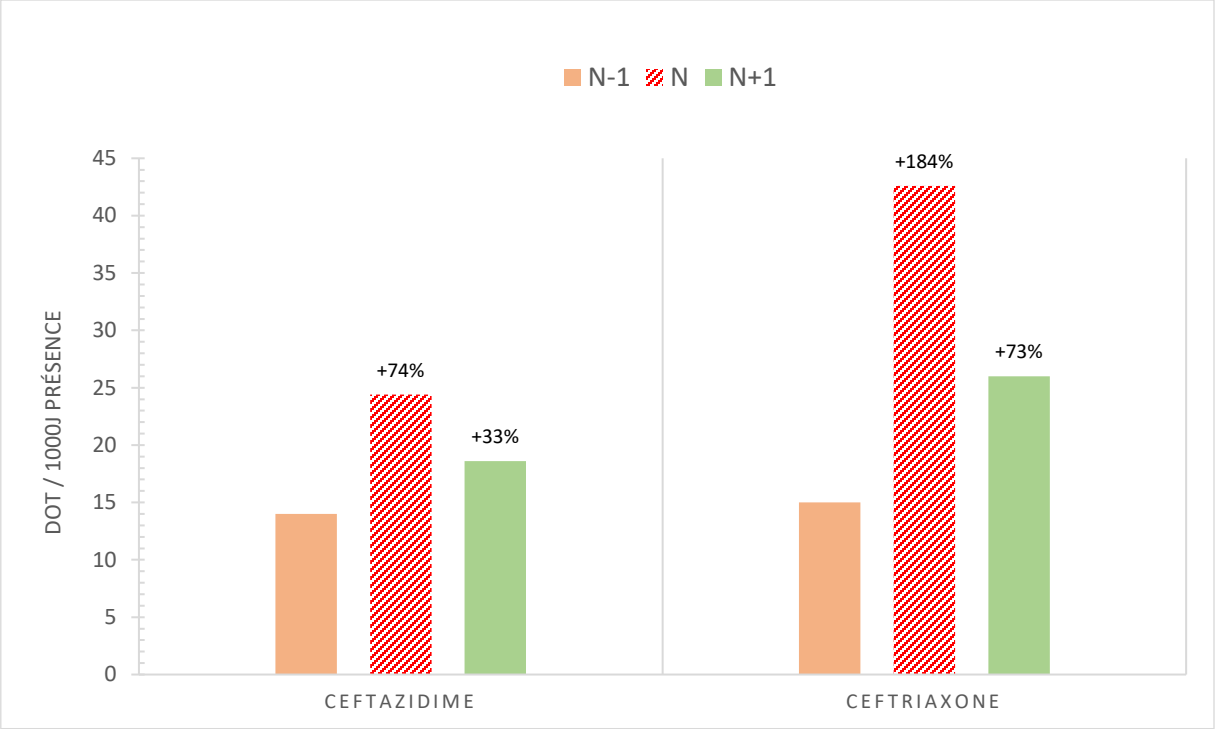


Figure 6 *- Evolution de la consommation de Ceftazidime et Ceftriaxone par rapport à la période n-1*

- <u>Fluoroquinolones</u>

Leur utilisation a légèrement diminué durant la rupture, passant de 106,7 à 101,3 (-5%) et cette tendance s'est confirmée sur l'année suivante avec une nouvelle diminution de 13%. Au total la consommation de ces antibiotiques aura diminué de 17% sur la période n+1 par rapport à la période n-1 (Figure 7).

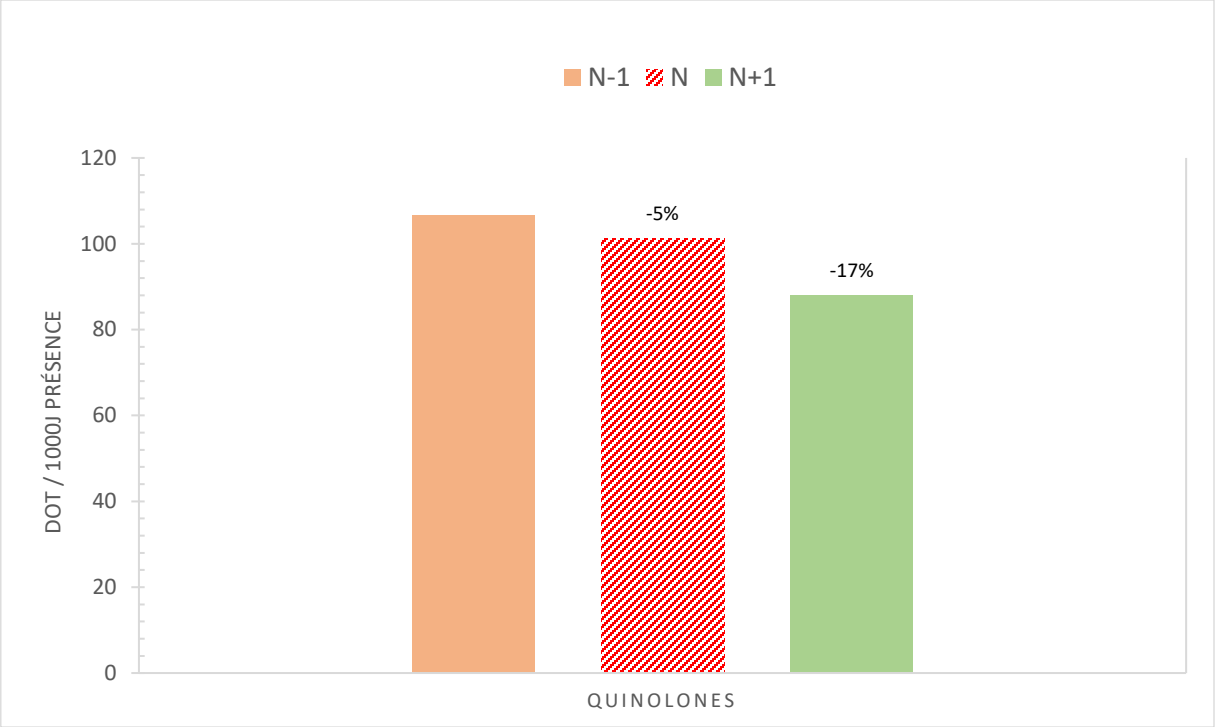


Figure 7 *- Evolution de la consommation des Quinolones par rapport à la période n-1*

Si une diminution d'utilisation a bien été relevée pour ciprofloxacine et moxifloxacine, ce n'est en revanche pas le cas pour lévofloxacine dont la consommation a cru de 81% pendant la rupture avant de diminuer de 8% l'année après. Par rapport à la période n-1 la DOT de cet antibactérien est passée de 8,8 à 14,7 soit une augmentation de 67% (Figure 8).

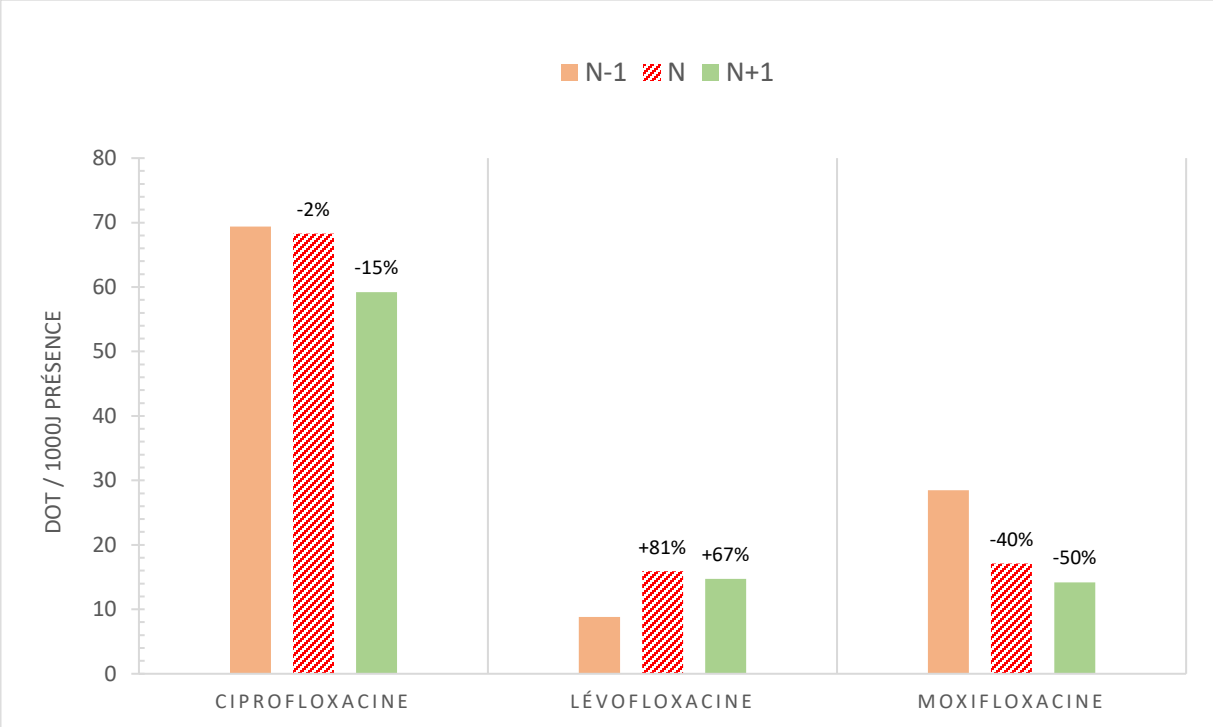


Figure 8 *- Evolution de la consommation individuelle des Quinolones par rapport à la période n-1*

- <u>Carbapénèmes</u>

Leur consommation a presque doublé durant la rupture passant de 63,8 à 122,9 (+93%). L'année suivante, cette consommation diminuait de 40% mais restait 16% plus élevée que lors de la période n-1 (Figure 9).

La même évolution a été notée pour chacun des antibiotiques composant cette famille, mais ertapénème et imipenème étaient bien moins utilisés que méropénème. Ainsi la consommation de méropénème était passée de 55,4 à 106,2 (+92%) durant la rupture puis 66,9 (-37%) l'année suivante (Figure 9).

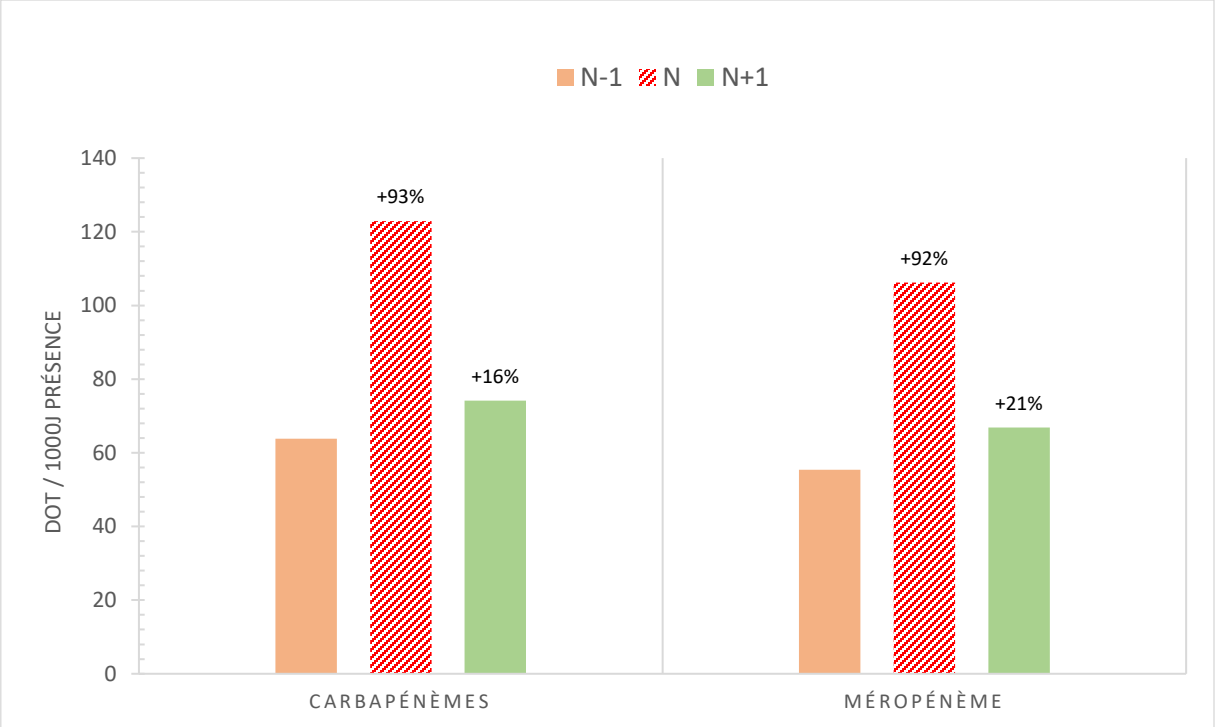


Figure 9 *- Evolution de la consommation des Carbapénèmes et de Méropénème par rapport à la période n-1*

3.1.3. Consommation d'antibactériens à large spectre et à haut risque d'infections à *C. difficile*

La consommation d'antibactériens à large spectre, dont fait partie pipéracilline-tazobactam, a augmenté de façon constante, +5% pendant la rupture et +4% l'année suivante. Ainsi leur utilisation était supérieure de 10% lors de la période n+1 par rapport à la période n (Figure 10).

L'utilisation d'antibiotiques à haut risque d'infections à *C. difficile* a, elle, augmentée de 33% lors de la pénurie pour ensuite revenir, l'année suivante au même niveau qu'avant la rupture (Figure 10).

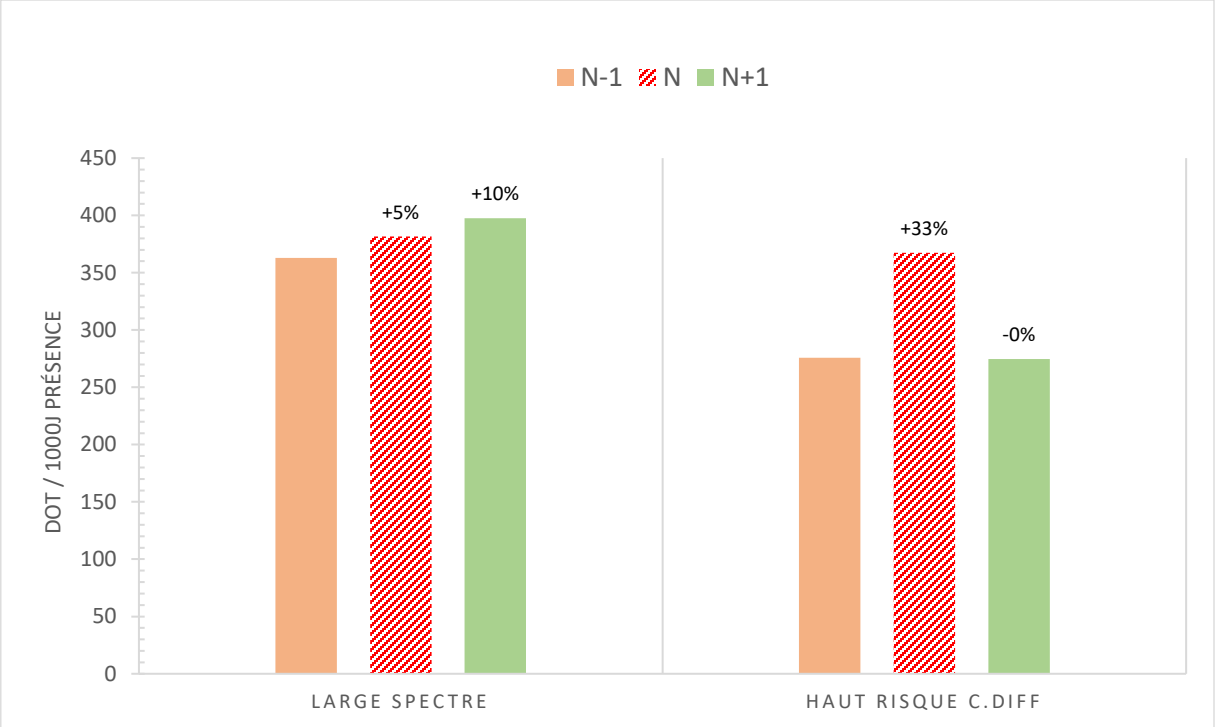


Figure 10 *- Evolution de la consommation des antibactériens à large spectre et à haut risque d'infections à C. difficile par rapport à la période n-1*

3.2. Impact sur la prise en charge des pneumonies au CHUM

Au total, 1881 patients ont été identifiés par le service des archives (700 dans le groupe n-1, 567 dans le groupe n, et 614 dans le groupe n+1). Parmi ceux-ci, 348 patients correspondaient aux critères d'inclusion dans le groupe n-1, 316 dans le groupe n et 222 dans le groupe n+1.

L'ensemble des patients du groupe n+1 n'ont pas pu être analysés pour des raisons logistiques. Seuls 481 dossiers ont été analysés et 222 patients inclus.

3.2.1. Description de la population

Les valeurs descriptives telles que l'âge, le sexe, le score de Charlson caractérisant les comorbidités des patients ou encore le taux de patients suspectés d'être allergique aux pénicillines, sont réunis dans le tableau 3.

Les groupes n-1 et n étaient comparables et les patients du groupe n+1 étaient significativement plus jeunes et présentaient un score de comorbidité plus élevé que ceux du groupe n. Le taux d'allergie aux pénicillines était similaire dans chacun des groupes.

De plus la présence d'un pharmacien clinicien dans l'unité était également similaire dans les trois groupes.

Tableau 3 *- Description de la population d'étude*

	N-1 n = 348	N n = 316	N+1 n=222	P value N / N-1	 N+1 / N	 N+1 / N-1
Âge, années moyenne (écart-type)	70,10 (14,95)	70,99 (14,24)	68,40 (15,38)	*0,432*	0,044	*0,190*
Homme, %	55,7	54,7	52,3	*0,796*	*0,568*	*0,414*
Index de Charlson moyenne (écart-type)	4,95 (2,35)	5,21 (2,40)	6,10 (3,49)	*0,149*	*<0,001*	*<0,001*
Allergie aux pénicillines ,%	7,8	7,6	11,3	*0,937*	*0,146*	*0,157*

3.2.2. Prise en charge des pneumonies

Le diagnostic principal dans les trois groupes était la pneumonie acquise en communauté, et des phénomènes d'inhalation étaient suspectés dans 15% à 22% des cas ($p > 0,05$). La stratégie de traitement antibiotique reposait majoritairement sur une monothérapie (81,3%) avant la pénurie et les principaux antibiotiques étaient pipéracilline-tazobactam (52,3%), moxifloxacine (25,6%). Azithromycine était utilisé dans 89,2% des associations antibiotiques.

En comparaison, pendant la période de rupture d'approvisionnement de pipéracilline-tazobactam, une monothérapie était initiée dans 54,4% des cas ($p<0,05$) et pipéracilline-tazobactam représentait 18,4% des traitements prescrits ($p<0,05$). L'antibiotique majoritairement utilisé était ceftriaxone (33,9% versus 4,6% $p<0,05$). Une augmentation significative ($p<0,05$) de méropénème est également à signaler (14,6% vs. 2,3%) alors que moxifloxacine était utilisé pour 13,3% des traitements. Azithromycine était utilisé dans 82,6% des poly-thérapies antibiotiques.

Sur la période n+1, pipéracilline-tazobactam représentait à nouveau l'antibactérien le plus utilisé, dans 46,4% des pneumonies. Ceftriaxone était utilisé dans 25,2% des cas, moxifloxacine 10,8% et méropénème 5% (Figure 11).

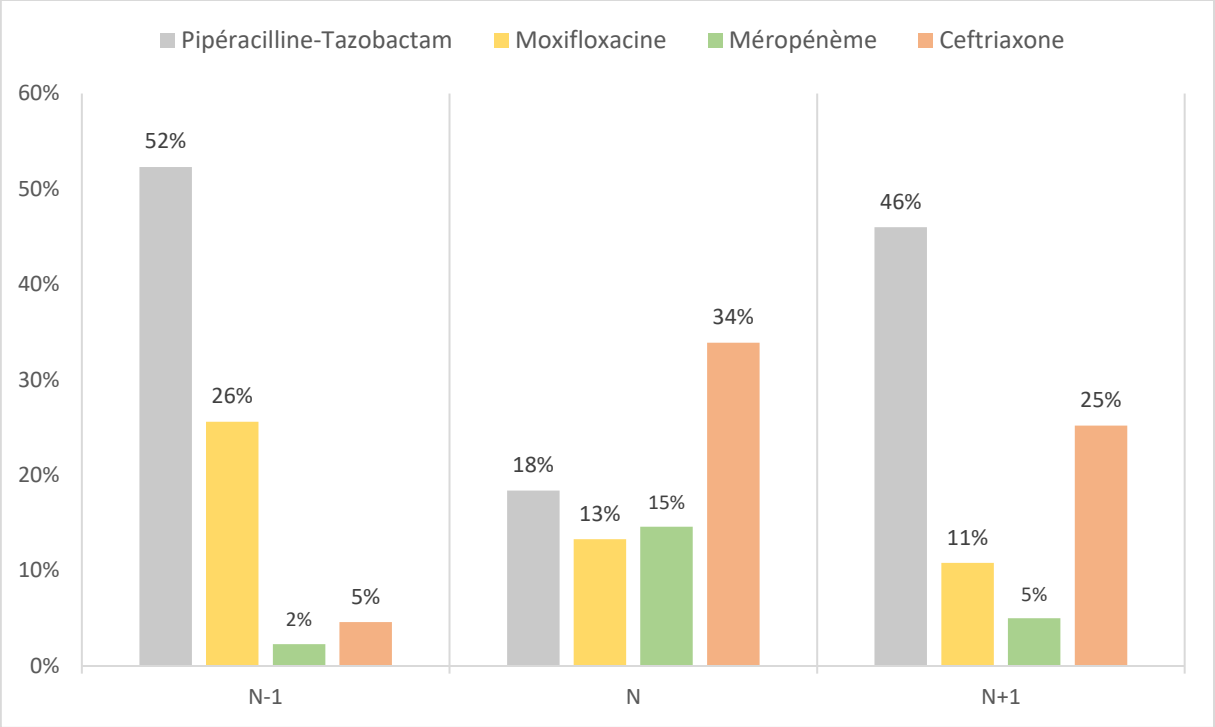


Figure 11 *- Evolution du taux d'utilisation des principaux antibactériens dans la prise en charge des pneumonies au CHUM*

Au total, le traitement a été jugé conforme aux recommandations internes dans 31,9% des cas sur la période n-1 et 46,2% sur la période n ($p<0,05$). L'année suivant la rupture de pipéracilline-tazobactam, le traitement a été jugé conforme dans 40,1% des cas (significativement différent par rapport à n-1 mais pas par rapport à n) (Tableau 4).

Tableau 4 *– Description de la prise en charge des pneumonies*

	N-1 n = 348	N n = 316	N+1 n=222	P value N / N-1	 N+1 / N	 N+1 / N-1
Pneumonie acquise en communauté, %	80,2	82,9	87,4	*0,364*	*0,155*	0,025
Aspiration %	17,6	15,6	22,2	*0,364*	*0,076*	*0,094*
Monothérapie antibactérienne, %	81,3	54,4	48,2	*<0,001*	*0,154*	*<0,001*
Pipéracilline-Tazobactam, %	52,3	18,4	46,4	*<0,001*	*<0,001*	*0,169*
Hospitalisation, jours moyenne (écart-type)	13,31 (14,9)	12,72 (13,5)	14,03 (16,17)	*0,594*	*0,311*	*0,590*
Décès intra-hospitalier, %	14,9	14,4	15,0	*0,889*	*0,839*	*0,980*
Conformité de traitement, %	31,9	46,2	40,1	*<0,001*	*0,159*	0,046

Sur la sous-population des patients pris en charge pour une PAC (hors aspiration), soit 230 et 221 patients pour les périodes n-1 et n, le taux d'utilisation de pipéracilline-tazobactam diminue de 45,2% à 9,5% ($p<0,05$) des cas sur la période de pénurie. Sur cette même période, le taux de conformité de traitement passe lui de 13,5% à 48,9% ($p<0,05$). L'ensemble des données concernant cette sous-population sont détaillées dans le tableau 5.

Tableau 5 *– Description de la population et de la prise en charge des pneumonies acquises en communauté (hors aspiration)*

	N-1 n = 230	N n = 221	N+1 n=151	P value N / N-1	 N+1 / N	 N+1 / N-1
Âge, années moyenne (écart-type)	69,20 (14,8)	71,38 (13,88)	69,37 (15,2)	*0,109*	*0,189*	*0,915*
Homme, %	51,7	51,3	51,0	*0,897*	*0,979*	*0,887*
Index de Charlson moyenne (écart-type)	4,79 (2,25)	5,44 (2,46)	6,30 (3,47)	0,004	0,005	*<0,001*
Allergie aux pénicillines ,%	7,9	6,0	10,6	*0,446*	*0,113*	*0,356*
Monothérapie antibactérienne, %	74,3	47,1	37,7	*<0,001*	*0,075*	*<0,001*
Pipéracilline-Tazobactam, %	45,2	9,5	37,7	*<0,001*	*<0,001*	*0,149*
Hospitalisation, jours moyenne (écart-type)	9,78 (8,29)	9,90 (12,3)	9,91 (8,76)	*0,901*	*0,994*	*0,882*
Décès intra-hospitalier, %	10,0	11,8	11,4	*0,886*	*0,806*	*0,695*
Conformité de traitement, %	13,5	48,9	37,1	*<0,001*	0,025	*<0,001*

Concernant les critères secondaires, la durée d'hospitalisation et le taux de décès intra-hospitalier sont comparables dans les 3 groupes. En outre, aucune évolution notable n'a été identifiée concernant l'utilisation d'antibiotiques à large spectre pour la prise en charge des pneumonies, contrairement à celle des antibiotiques à haut risque d'infection à *C. difficile*. En effet une augmentation significative de leur utilisation a été retrouvée entre n-1 et n avant de diminuer significativement au cours de la période n+1.

4. Discussion

Notre étude a montré qu'une rupture d'approvisionnement de pipéracilline-tazobactam, l'antibactérien le plus utilisé au CHUM, tend à augmenter la consommation d'antibactériens à large spectre et à haut risque d'infections à *C. difficile*. Outre cette tendance, cette pénurie a également eu un impact positif sur le suivi des recommandations de traitement des pneumonies.

4.1. Consommation des antibactériens

L'IDSA et les CDC (Centers for Disease Control and Prevention) recommandent de mesurer la consommation des antibiotiques en utilisant préférentiellement la DOT par rapport à la DDD recommandée par l'OMS (56,128). Ces deux méthodes standardisées permettent le suivi de la consommation des antibiotiques au sein d'un établissement ainsi que la comparaison inter-établissement. La mesure des DOT a l'avantage de ne pas être impactée par les ajustements de doses et d'être utilisable en population adulte et pédiatrique (56). Elle a cependant tendance à surestimer l'utilisation des traitements administrés plusieurs fois par jour et est difficile à mesurer sans dossiers informatisés (120). Ainsi la consommation de pipéracilline-tazobactam a pu être surestimée dans cette étude.

Notre étude aura permis d'objectiver l'augmentation de l'utilisation des carbapénèmes perçue par les membres du CAUdAC lors de leur activité quotidienne. La préservation et le bon usage de ces antibiotiques sont des enjeux majeurs des programmes d'antibiogouvernance (129). En effet, ils sont souvent considérés comme la dernière

ligne de défense contre des pathogènes difficiles à traiter, tels que *Pseudomonas aeruginosa*, notamment dans les unités de soins intensifs (130). Cet enjeu est d'autant plus présent au CHUM où la sensibilité des spécimens de *P. aeruginosa* isolés est de l'ordre de 70% sur l'ensemble des services, et 52% dans les unités de soins intensifs (hors patients mucoviscidose).

Outre l'augmentation de la consommation en méropénème (+92%), notre étude a mis en évidence celle des céphalosporines de 3ème génération (+129%) et la diminution de l'utilisation des fluoroquinolones (-5%) lors d'une pénurie de pipéracilline-tazobactam. Ces résultats sont en accord avec les études menées par King et al. et Barber et al. notamment concernant l'évolution de la consommation de méropénème (+96% et +111% respectivement) (15,16).

Concernant les C3G, ceftazidime étant une alternative de choix pour la prise en charge des infections à *Pseudomonas aeruginosa*, il n'est pas illogique de voir son utilisation augmenter lors d'une pénurie de pipéracilline-tazobactam, bien qu'elle soit ici plus importante que dans la littérature (92,131). Ceftriaxone, du fait de son spectre d'activité, représente une alternative intéressante dans le traitement de la plupart des infections, lorsqu'elle est associée à un autre antibiotique, couvrant les bactéries anaérobies comme métronidazole (+22% durant la pénurie) ou les bactéries atypiques comme azithromycine notamment (+49% durant la pénurie). Son utilisation est d'ailleurs recommandée en première ligne du traitement des PAC en association avec azithromycine. Ces infections étant prédominantes au CHUM, une augmentation de cet antibiotique était donc attendue. Les résultats, dans la littérature, sont cependant discordants puisque l'étude de Mendez et al. rapportait une diminution de son

utilisation (92), contrairement à celle de King et al. ou une augmentation de 30% était rapportée (16).

Sur l'année n+1, à l'exception des fluoroquinolones, la consommation des principaux antibiotiques à large spectre (pipéracilline-tazobactam, carbapénèmes et céphalosporines de 3ème génération) était supérieure à la période n-1. La diminution de consommation des fluoroquinolones, malgré l'augmentation de la consommation globale d'antibiotiques, pourrait être la conséquence de l'action du CAUdAC. Celui-ci visant à limiter leur utilisation, lorsque des alternatives existent, afin de limiter l'émergence de résistances et l'apparition des effets indésirables inhérents à cette classe d'antibactériens.

L'impact de cette pénurie sur les infections à *C. difficile* n'a pas été évalué en mesurant l'incidence de ces infections comme dans l'étude de Mendez et al (92). Cependant l'augmentation de la prescription d'antibiotiques associés à un haut risque d'infections à *C. difficile* (carbapénèmes, céphalosporines, fluoroquinolones, clindamycine) montrée dans notre étude rejoint les résultats de l'étude réalisée sur 88 hôpitaux américains par Gross et al. (18).

La préservation des antibiotiques à large spectre et la prévention des infections à *Clostridium difficile* sont deux missions importantes des programmes d'antibiogouvernance (55,56). La pénurie de pipéracilline-tazobactam étudiée ayant conduit à une augmentation globale de la consommation d'antibiotiques à large spectre et de ceux associés à un haut risque d'infections à C. difficile, la vigilance des équipes d'antibiogouvernance devra redoubler afin de limiter les impacts des pénuries et de s'assurer de l'utilisation appropriée de ces antibiotiques.

4.2. Prise en charge des pneumonies

La taille des échantillons n-1 et n était suffisante pour comparer le taux de conformité de la prise en charge antibactérienne des pneumonies avant, et pendant la pénurie de pipéracilline-tazobactam, avec une puissance satisfaisante de 90%.

Cette pénurie a permis de réduire l'utilisation de pipéracilline-tazobactam dans la prise en charge des pneumonies, notamment les PAC, au profit de l'association ceftriaxone plus azithromycine et ainsi d'améliorer le respect des lignes directrices internes du CHUM. Cependant, cette réduction s'est également accompagnée d'une augmentation du recours au méropénème sur la période n, en ligne avec les modifications observées à l'échelle de l'établissement.

La conformité de traitement sur la période n+1 a donc été supérieure à celle de la période n-1, malgré l'augmentation de la consommation générale en pipéracilline-tazobactam. Cela peut s'expliquer en partie par la diminution significative entre n-1 (74,3%) et n+1 (37,7%) du recours à une monothérapie antimicrobienne pour la prise en charge des PAC. L'augmentation, entre n-1 et n+1, de l'utilisation de ceftriaxone plus azithromycine dans le traitement de ces PAC tend par ailleurs à valider cette hypothèse.

De plus, sur l'ensemble des trois périodes, il est intéressant de noter une diminution de l'utilisation de moxifloxacine en première ligne. Cela démontre également un meilleur suivi des recommandations générales de prise en charge des pneumonies. En effet, selon l'algorithme émis par le CAUdAC cet antibiotique devrait être utilisé en

cas de pneumonie d'aspiration, ou d'allergie aux pénicillines. Or ces deux facteurs sont restés constants dans les trois groupes étudiés.

Ces résultats concordent avec ceux de l'étude de Cunha et al. qui avaient également montré en 2016 qu'une rupture de pipéracilline-tazobactam pouvait avoir des bénéfices inattendus se traduisant par une utilisation plus appropriée des antibiotiques (19).

L'évolution de la prise en charge des pneumonies n'a par ailleurs pas eu d'impact direct sur la qualité de prise en charge des patients puisque la mortalité intra-hospitalière et la durée de séjour sont restées inchangées sur les différentes périodes d'études.

Concernant la sous-population des patients pris en charge pour une PAC, l'utilisation de pipéracilline-tazobactam avait largement diminué entre la période n-1 (45,2%) et la période n (9,5%), augmentant significativement la conformité de traitement de 13,5% à 48,9%. Bien que les patients du groupe n présentaient plus de comorbidités (caractérisés par un index de Charlson plus élevé), que ceux du groupe n-1, aucune différence n'a été montré sur la durée d'hospitalisation ou le taux de décès intra-hospitaliers. Bien que la conformité de traitement diminue ensuite sur la période n+1, elle reste significativement plus élevée que sur la période n-1. L'utilisation de pipéracilline-tazobactam, en ligne avec les observations à l'échelle du CHUM a ensuite augmenté sur la période n+1. Cette augmentation peut être due au profil des patients du groupe n+1, qui présentaient plus de comorbidités que sur les autres périodes.

L'observation en sous-population des patients pris en charge pour PAC a permis de comparer nos résultats à ceux de la littérature. Ainsi, durant la période de rupture, le taux de conformité par rapport aux recommandations (48,9%) concorde avec celui

rapporté dans l'étude de Hagen et al. Dans cette étude réalisée au Danemark, 44% des pneumonies d'origine communautaire étaient prise en charge selon les recommandations internes (132). Dans une autre étude, Gattarello et al. retrouvaient un taux de compliance aux recommandations de l'IDSA de 30,6% (133).

Notre étude a également mis en évidence l'efficacité des mesures restrictives des programmes d'antibiogouvernance. En effet, du fait de la rupture d'approvisionnement en pipéracilline-tazobactam et de la nécessité de préserver les stocks restants, le CAUdAC a mis en place des mesures restreignant l'utilisation de cet antibactérien aux situations le nécessitant. Les mesures restrictives, par opposition aux mesures persuasives ciblant l'ensemble des antibiotiques pour en optimiser l'utilisation (134), visent à diminuer l'utilisation, les coûts et l'émergence de résistances liées à un antibiotique spécifique (135,136). D'après Mehta et al. ces méthodes seraient plus efficaces par ailleurs que les mesures persuasives pour diminuer l'utilisation des antibiotiques et de la durée d'hospitalisation (137).

Notre étude a montré, quant à elle, que les mesures restrictives ont permis d'améliorer la compliance des prescripteurs aux lignes directrices de traitement des pneumonies au CHUM.

Cependant, cette restriction d'utilisation a conduit à l'augmentation de l'utilisation d'antibiotiques associées à un risque élevé d'infections à *C. difficile*, dans la prise en charge des pneumonies, ainsi qu'à l'échelle du CHUM. Ce constat rejoint celui de l'étude de Rahal et al. évaluant la restriction de l'utilisation des céphalosporines pour la diminution des *Klebsiella sp*. résistants, mettant en évidence un effet indésirable de ces mesures restrictives. En effet, la restriction des céphalosporines avait eu pour

conséquence, outre la diminution des résistances de *Klebsiella sp*., l'augmentation de l'incidence des souches de *P. aeruginosa* résistants à l'imipenème (138).

L'adhésion aux recommandations internes a donc augmenté de façon significative au cours de la période de pénurie, du fait notamment de la restriction d'utilisation de pipéracilline-tazobactam et de l'action du CAUdAC. Cependant la prise en charge empirique des pneumonies au CHUM ne correspondait, que dans moins d'un cas sur deux, aux lignes directrices établies par le CAUdAC.

Si les mesures restrictives sont efficaces pour préserver l'usage d'un antibiotique à large spectre comme pipéracilline-tazobactam, elles peuvent cependant s'accompagner d'effets délétères et ne suffisent pas pour atteindre des taux élevés de respect des recommandations. Il sera donc nécessaire de poursuivre le suivi des pratiques de prescriptions d'antibactériens et de leur associer des interventions persuasives.

CONCLUSION

Les ruptures d'approvisionnement touchent majoritairement les médicaments injectables, les médicaments à visée oncologique et les antibiotiques. Du fait de l'importance des médicaments concernés et de leur augmentation croissante, les pénuries représentent aujourd'hui un enjeu majeur de santé publique. Le pharmacien hospitalier a toute sa place, au sein d'équipes pluridisciplinaires, dans la gestion et la prise en charge de ces pénuries, en vue de limiter les conséquences néfastes pour les patients.

Une pénurie de pipéracilline-tazobactam survenue en 2017 au Canada a obligé le CAUdAC, le comité d'antibiogouvernance, composé de pharmaciens et d'infectiologues, à mettre en place des recommandations spécifiques afin de préserver cet antibiotique à large spectre et proposer des alternatives thérapeutiques efficaces. Cet antibactérien étant le plus utilisé habituellement à l'échelle de l'établissement ainsi que dans le traitement des pneumonies, il était donc nécessaire d'objectiver et de mesurer les impacts d'une telle pénurie sur l'utilisation des autres antibactériens et la prise en charge des patients souffrant de pneumonie.

Les consommations d'antibactériens au CHUM pendant la rupture d'approvisionnement de pipéracilline-tazobactam (n), mesurées via l'indicateur des DOT (days of therapy) rapportés à 1000 jours de présence, ont donc été comparées à celles mesurées durant la même période sur l'année précédente (n-1) et l'année suivante (n+1). La prise en charge des patients atteints de pneumonie a également été comparée sur ces mêmes périodes.

Ainsi les restrictions d'utilisation de pipéracilline-tazobactam, induites par cette pénurie, ont entraîné d'une part l'augmentation de l'utilisation de certains antibiotiques à large spectre et associés à un haut risque d'infections à C. difficile, tels que les carbapénèmes et les céphalosporines de 3ème génération. D'autre part, ces mêmes restrictions ont eu un impact positif sur le suivi des recommandations de traitement des pneumonies, sans altérer la qualité de la prise en charge des patients.

Cette étude aura permis de mettre en évidence l'efficacité des mesures restrictives comme outils à disposition des équipes d'antibiogouvernance afin d'améliorer l'utilisation des antibiotiques. Il serait intéressant de communiquer ces résultats aux prescripteurs concernés puis d'analyser par le biais d'une étude prospective, si cela renforce l'impact des mesures persuasives mis en place par le CAUdAC et permet d'améliorer encore le taux de conformité des traitements antibiotiques.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le : 17/06/19

LE DOYEN

Michel SEVE

Pour le Président
et par délégation
Le Doyen de Pharmacie
Pr. Michel SEVE

LE DIRECTEUR DE THESE :

LE TUTEUR UNIVERSITAIRE :

Pr Pierrick BEDOUCH
Pharmacien PU-PH
Responsable de Pôle
Pôle Pharmacie
CHU GRENOBLE ALPES
N° ordre de section : 120414-H
N° RPPS : 10001813269

BIBLIOGRAPHIE

1. Bulletin of the World Health Organization [En ligne]. WHO. Shortages of medicines: a complex global challenge; [cité le 16 juill 2019]. Disponible: https://www.who.int/bulletin/volumes/90/3/11-101303/en/

2. Gundlapalli AV, Beekmann SE, Graham DR, Polgreen PM, Infectious Diseases Society of America's Emerging Infections Network. Perspectives and concerns regarding antimicrobial agent shortages among infectious disease specialists. Diagn Microbiol Infect Dis. mars 2013;75(3):256-9.

3. Kaakeh R, Sweet BV, Reilly C, Bush C, DeLoach S, Higgins B, et al. Impact of drug shortages on U.S. health systems. Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm. 1 oct 2011;68(19):1811-9.

4. Institute For Safe Medication Practices [En ligne]. Special Issue: Drug shortages: National Survey Reveals High Level of Frustration, Low Level of Safety; [cité le 7 juill 2019]. Disponible: https://www.ismp.org/resources/special-issue-drug-shortages-national-survey-reveals-high-level-frustration-low-level

5. Garau J, Nicolau DP, Wullt B, Bassetti M. Antibiotic stewardship challenges in the management of community-acquired infections for prevention of escalating antibiotic resistance. J Glob Antimicrob Resist. 1 déc 2014;2(4):245-53.

6. Akpan MR, Ahmad R, Shebl NA, Ashiru-Oredope D. A Review of Quality Measures for Assessing the Impact of Antimicrobial Stewardship Programs in Hospitals. Antibiotics [En ligne]. 13 janv 2016 [cité le 18 juill 2019];5(1). Disponible: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4810407/

7. Review on Antimicrobial Resistance. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations [En ligne]. [cité le 18 juill 2019]. Disponible: https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf

8. WHO. Antibacterial agents in clinical development [En ligne]. 2017 [cité le 14 juill 2019]. Disponible: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258965/WHO-EMP-IAU-2017.11-eng.pdf;jsessionid=0187FB869C261AD3C9435F62AA06F034?sequence=1

9. Marr JJ, Moffet HL, Kunin CM. From the Infectious Diseases Society of America Guidelines for Improving the Use of Antimicrobial Agents in Hospitals: A Statement by the Infectious Diseases Society of America. J Infect Dis. 1 mai 1988;157(5):869-76.

10. Dyar OJ, Huttner B, Schouten J, Pulcini C. What is antimicrobial stewardship? Clin Microbiol Infect. 1 nov 2017;23(11):793-8.

11. Septimus EJ, Owens RC. Need and potential of antimicrobial stewardship in community hospitals. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. août 2011;53 Suppl 1:S8-14.

12. Gundlapalli AV, Beekmann SE, Graham DR, Polgreen PM. Antimicrobial Agent Shortages: The New Norm for Infectious Diseases Physicians. Open Forum Infect Dis [En ligne]. 23 avr 2018 [cité le 3 juill 2019];5(4). Disponible: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5917774/

13. Global PPS [En ligne]. Antimicrobial Consumption and Resistance; [cité le 4 août 2019]. Disponible: http://www.global-pps.com/ourproject/

14. Pfizer. Monographie de produit - Tazocin [En ligne]. [cité le 4 août 2019]. Disponible: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00025015.PDF

15. Barber KE, Bell AM, Travis King S, Parham JJ, Stover KR. Impact of piperacillin-tazobactam shortage on meropenem use: implications for antimicrobial stewardship programs. Braz J Infect Dis. 1 nov 2016;20(6):631-4.

16. King ST, Barber KE, Parham JJ, Stover KR. Shifts in antimicrobial consumption and infection rates before and during a piperacillin/tazobactam shortage. J Glob Antimicrob Resist. 2017;11:111-3.

17. Alston WK, Ahern JW. Increase in the rate of nosocomial Clostridium difficile-associated diarrhoea during shortages of piperacillin-tazobactam and piperacillin. J Antimicrob Chemother. mars 2004;53(3):549-50.

18. Gross AE, Johannes RS, Gupta V, Tabak YP, Srinivasan A, Bleasdale SC. The Effect of a Piperacillin/Tazobactam Shortage on Antimicrobial Prescribing and Clostridium difficile Risk in 88 US Medical Centers. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 août 2017;65(4):613-8.

19. Cunha CB. Antimicrobial Stewardship Programs: Principles and Practice. Med Clin North Am. sept 2018;102(5):797-803.

20. Bogaert P, Bochenek T, Prokop A, Pilc A. A Qualitative Approach to a Better Understanding of the Problems Underlying Drug Shortages, as Viewed from Belgian, French and the European Union's Perspectives. PloS One. 2015;10(5):e0125691.

21. De Weerdt E, Simoens S, Casteels M, Huys I. Toward a European definition for a drug shortage: a qualitative study. Front Pharmacol [En ligne]. 30 oct 2015 [cité le 3 juill 2019];6. Disponible: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4626567/

22. Décret n° 2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain. 2012-1096 28 sept 2012.

23. Santé Canada [En ligne]. Pénuries de drogues au Canada; 9 mai 2014 [cité le 29 juill 2019]. Disponible: https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/penuries-medicaments.html

24. FDA. A Review of FDA's Approach to Medical Product Shortages [En ligne]. 2011. Disponible: https://www.ipqpubs.com/wp-content/uploads/2012/02/FDA_drug_shortages_report.pdf

25. Pauwels K, Simoens S, Casteels M, Huys I. Insights into European drug shortages: a survey of hospital pharmacists. PloS One. 2015;10(3):e0119322.

26. Duke. FDA drug shortages presentation [En ligne]. [cité le 13 juill 2019]. Disponible: https://healthpolicy.duke.edu/sites/default/files/atoms/files/duke-fda_drug_shortages_presentation_slides__0.pdf

27. Strategic plan for preventing and mitigating drug shortages [En ligne]. [cité le 3 juill 2019]. Disponible: https://www.fda.gov/media/86907/download

28. Jensen V. Preventing and mitigating drug shortages - FDA's and manufacturers' roles [En ligne]. [cité le 31 juill 2019]. Disponible: https://www.fda.gov/media/97255/download

29. Drug shortages roundtable: Minimizing the impact on patient care. Am J Health Syst Pharm. 1 juin 2018;75(11):816-20.

30. Shortages of cancer drugs in the USA. Lancet Oncol. 1 avr 2011;12(4):313.

31. Rider AE, Templet DJ, Daley MJ, Shuman C, Smith LV. Clinical dilemmas and a review of strategies to manage drug shortages. J Pharm Pract. juin 2013;26(3):183-91.

32. Fox ER, Birt A, James KB, Kokko H, Salverson S, Soflin DL. ASHP Guidelines on Managing Drug Product Shortages in Hospitals and Health Systems. Am J Health Syst Pharm. 1 août 2009;66(15):1399-406.

33. Dill S, Ahn J. Drug shortages in developed countries--reasons, therapeutic consequences, and handling. Eur J Clin Pharmacol. déc 2014;70(12):1405-12.

34. IMS-IHI. Drug Shortages Report Final [En ligne]. [cité le 14 juill 2019]. Disponible: http://eyeonfda.com/wp-content/uploads/2011/11/IMS-IHI-Drug-Shortages-Report-Final.pdf

35. Barlas S. Severe drug shortages impose heavy costs on hospital pharmacies: senate bill might help … or not. P T Peer-Rev J Formul Manag. mai 2011;36(5):242-302.

36. Ventola CL. The Drug Shortage Crisis in the United States. Pharm Ther. nov 2011;36(11):740-57.

37. Videau M, Chemali L, Stucki C, Saavedra-Mitjans M, Largana S, Guerin A, et al. Drug Shortages in Canada and Selected European Countries: A Cross-Sectional, Institution-Level Comparison. Can J Hosp Pharm. févr 2019;72(1):7-15.

38. Alspach JG. The Drug Shortage What Critical Care Nurse Readers Report. Crit Care Nurse. 10 janv 2012;32(5):11-3.

39. An Evaluation of Medicines Shortages in Europe with a more in-depth review of these in France, Greece, Poland, Spain, and the United Kingdom [En ligne]. [cité le 4 juill 2019]. Disponible: https://www.eaepc.org/images/pdf/evaluation.pdf

40. Research C for DE and. Drug Shortages Infographic. FDA [En ligne]. 2 sept 2019 [cité le 31 juill 2019]; Disponible: http://www.fda.gov/drugs/drug-shortages/drug-shortages-infographic

41. Woodcock J, Wosinska M. Economic and technological drivers of generic sterile injectable drug shortages. Clin Pharmacol Ther. févr 2013;93(2):170-6.

42. Pauwels K, Huys I, Casteels M, Simoens S. Drug shortages in European countries: a trade-off between market attractiveness and cost containment? BMC Health Serv Res. 26 sept 2014;14(1):438.

43. Guide pour la déclaration de pénuries et de cessations de la vente de drogues [En ligne]. [cité le 16 juill 2019]. Disponible: https://www.drugshortagescanada.ca/files/GUI%200120%20Guide%20de%20declaration%20de%20penuries%20et%20cessation%20de%20vente%20de%20drogues.pdf

44. Boîte à outils multilatérale pour mieux comprendre les interventions aux pénuries de médicaments au Canada et en accroître la transparence [En ligne]. [cité le 16 juill 2019]. Disponible: https://www.drugshortagescanada.ca/files/MSSC_Toolkit_FR_Final.pdf

45. Loi sur la pharmacie [En ligne]. RLRQ c P-10. Disponible: http://legisquebec.gouv.qc.ca/fr/ShowDoc/cs/P-10

46. EHAP. Position paper on medicines shortages [En ligne]. 2019 [cité le 8 juill 2019]. Disponible: http://www.eahp.eu/sites/default/files/eahp_position_paper_on_medicines_shortages_june_2019.pdf

47. Miljković N, Gibbons N, Batista A, Fitzpatrick RW, Underhill J, Horák P. Results of EAHP's 2018 Survey on Medicines Shortages. Eur J Hosp Pharm. 4 févr 2019;ejhpharm-2018-001835.

48. Guidance on detection and notification of shortages of medicinal products for Marketing Authorisation Holders in the Union [En ligne]. [cité le 8 juill 2019]. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guidance-detection-notification-shortages-medicinal-products-marketing-authorisation-holders-mahs_en.pdf

49. Good practice guidance for communication to the public on medicines' availability issues [En ligne]. [cité le 8 juill 2019]. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practice-guidance-communication-public-medicines-availability-issues_en.pdf

50. Lutter contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments en France - Feuille de route 2019-2022 [En ligne]. [cité le 16 juill 2019]. Disponible: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/31142_dicom_pe_nurie_de_me_dicamentsv8.pdf

51. McGowan JE, Gerding DN. Does antibiotic restriction prevent resistance? New Horiz Baltim Md. août 1996;4(3):370-6.

52. Gould IM. Stewardship of antibiotic use and resistance surveillance: the international scene. J Hosp Infect. 1 déc 1999;43:S253-60.

53. Shlaes DM, Gerding DN, John JF, Craig WA, Bornstein DL, Duncan RA, et al. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. sept 1997;25(3):584-99.

54. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. Clin Infect Dis. 15 janv 2007;44(2):159-77.

55. Fishman N, America S for HE of, America IDS of, Society PID. Policy Statement on Antimicrobial Stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS). Infect Control Hosp Epidemiol. avr 2012;33(4):322-7.

56. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 2016;62(10):e51-77.

57. Dyar OJ, Obua C, Chandy S, Xiao Y, Stålsby Lundborg C, Pulcini C. Using antibiotics responsibly: are we there yet? Future Microbiol. 1 août 2016;11(8):1057-71.

58. Plachouras D, Iosifidis E, Europäisches Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten. Proposals for EU guidelines on the prudent use of antimicrobials in humans [En ligne]. 2017 [cité le 18 juill 2019]. Disponible: https://doi.org/10.2900/9621

59. Commission Européenne. Lignes directrices de l'UE pour une utilisation prudente des antimicrobiens en santé humain [En ligne]. 2017 [cité le 24 juill 2019]. Disponible: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52017XC0701(01)&from=EN

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

61. Gilchrist M, Wade P, Ashiru-Oredope D, Howard P, Sneddon J, Whitney L, et al. Antimicrobial Stewardship from Policy to Practice: Experiences from UK Antimicrobial Pharmacists. Infect Dis Ther. sept 2015;4(Suppl 1):51-64.

62. Garau J, Bassetti M. Role of pharmacists in antimicrobial stewardship programmes. Int J Clin Pharm. oct 2018;40(5):948-52.

63. Haute Autorité de Santé [En ligne]. Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé; [cité le 24 juill 2019]. Disponible: https://www.has-sante.fr/jcms/c_665169/fr/strategie-d-antibiotherapie-et-prevention-des-resistances-bacteriennes-en-etablissement-de-sante

64. Bessesen MT, Ma A, Clegg D, Fugit RV, Pepe A, Goetz MB, et al. Antimicrobial Stewardship Programs: Comparison of a Program with Infectious Diseases Pharmacist Support to a Program with a Geographic Pharmacist Staffing Model. Hosp Pharm. juin 2015;50(6):477-83.

65. DiazGranados CA. Prospective audit for antimicrobial stewardship in intensive care: impact on resistance and clinical outcomes. Am J Infect Control. août 2012;40(6):526-9.

66. Griffith MM, Patel JA, Sutton SH, Bolon MK, Esterly JS, Gross AE, et al. Prospective Approach to Managing Antimicrobial Drug Shortages. Infect Control Hosp Epidemiol. juill 2012;33(7):745-52.

67. Hsueh K, Reyes M, Krekel T, Casabar E, Ritchie DJ, Jafarzadeh SR, et al. Effective Antibiotic Conservation by Emergency Antimicrobial Stewardship During a Drug Shortage. Infect Control Hosp Epidemiol. mars 2017;38(3):356-9.

68. Foolad F, Huang AM, Nguyen CT, Colyer L, Lim M, Grieger J, et al. A multicentre stewardship initiative to decrease excessive duration of antibiotic therapy for the treatment of community-acquired pneumonia. J Antimicrob Chemother. 01 2018;73(5):1402-7.

69. Bond SE, Boutlis CS, Yeo WW, Miyakis S. Impact of an antimicrobial stewardship intervention on appropriateness of prescribing for community-acquired pneumonia in an Australian regional hospital. Intern Med J. 2017;47(5):582-5.

70. Avdic E, Cushinotto LA, Hughes AH, Hansen AR, Efird LE, Bartlett JG, et al. Impact of an antimicrobial stewardship intervention on shortening the duration of therapy for community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. juin 2012;54(11):1581-7.

71. Li DX, Ferrada MA, Avdic E, Tamma PD, Cosgrove SE. Sustained Impact of an Antibiotic Stewardship Intervention for Community-Acquired Pneumonia. Infect Control Hosp Epidemiol. oct 2016;37(10):1243-6.

72. Gordon K, Stevens R, Westley B, Bulkow L. Impact of an antimicrobial stewardship program on outcomes in patients with community-acquired pneumonia admitted to a tertiary community hospital. Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm. 1 juin 2018;75(11 Supplement 2):S42-50.

73. Carratalà J, Garcia-Vidal C, Ortega L, Fernández-Sabé N, Clemente M, Albero G, et al. Effect of a 3-step critical pathway to reduce duration of intravenous antibiotic therapy and length of stay in community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. Arch Intern Med. 25 juin 2012;172(12):922-8.

74. Kozma CM, Dickson M, Raut MK, Mody S, Fisher AC, Schein JR, et al. Economic benefit of a 1-day reduction in hospital stay for community-acquired pneumonia (CAP). J Med Econ. 1 déc 2010;13(4):719-27.

75. Hurst JM, Bosso JA. Antimicrobial stewardship in the management of community-acquired pneumonia. Curr Opin Infect Dis. avr 2013;26(2):184-8.

76. Viasus D, Vecino-Moreno M, Hoz JMDL, Carratalà J. Antibiotic stewardship in community-acquired pneumonia. Expert Rev Anti Infect Ther. 3 avr 2017;15(4):351-9.

77. Yamana H, Matsui H, Tagami T, Hirashima J, Fushimi K, Yasunaga H. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial therapy in community-acquired pneumonia. J Infect. 1 oct 2016;73(4):314-25.

78. Mandell LA. Community-acquired pneumonia: An overview. Postgrad Med. août 2015;127(6):607-15.

79. Athanassa Z, Makris G, Dimopoulos G, Falagas ME. Early Switch to Oral Treatment in Patients with Moderate to Severe Community-Acquired Pneumonia. Drugs. 1 déc 2008;68(17):2469-81.

80. Mortensen EM, Restrepo M, Anzueto A, Pugh J. Effects of guideline-concordant antimicrobial therapy on mortality among patients with community-acquired pneumonia. Am J Med. 15 nov 2004;117(10):726-31.

81. McCabe C, Kirchner C, Zhang H, Daley J, Fisman DN. Guideline-concordant therapy and reduced mortality and length of stay in adults with community-acquired pneumonia: playing by the rules. Arch Intern Med. 14 sept 2009;169(16):1525-31.

82. Bryson HM, Brogden RN. Piperacillin/Tazobactam. Drugs. 1 mars 1994;47(3):506-35.

83. Schoonover LL, Occhipinti DJ, Rodvold KA, Danziger LH. Piperacillin/tazobactam: a new beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combination. Ann Pharmacother. mai 1995;29(5):501-14.

84. Perry CM, Markham A. Piperacillin/Tazobactam: An Updated Review of its Use in the Treatment of Bacterial Infections. Drugs. 1999;57(5):805-43.

85. HAS. Tazocilline, sortie de la réserve hospitalière - 2004 [En ligne]. [cité le 10 août 2019]. Disponible: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2ebat_tazocilline.pdf

86. Daniel KP, Krop LC. Piperacillin-Tazobactam: a new beta-lactam-beta-lactamase inhibitor combination. Pharmacotherapy. avr 1996;16(2):149-62.

87. Occhipinti DJ, Pendland SL, Schoonover LL, Rypins EB, Danziger LH, Rodvold KA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of two multiple-dose piperacillin-tazobactam regimens. Antimicrob Agents Chemother. nov 1997;41(11):2511-7.

88. Sörgel F, Kinzig M. The chemistry, pharmacokinetics and tissue distribution of piperacillin/tazobactam. J Antimicrob Chemother. 1 janv 1993;31(suppl_A):39-60.

89. HAS. Avis de la commission de transparence - Tazocilline [En ligne]. 2016 [cité le 12 août 2019]. Disponible: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14903_TAZOCILLINE_PIS_RI_Avis2_CT14903.pdf

90. Stanford health care antimicrobial dosing reference guide [En ligne]. 2017 [cité le 12 août 2019]. Disponible: http://med.stanford.edu/bugsanddrugs/dosing-protocols/_jcr_content/main/panel_builder/panel_0/download/file.res/SHC%20ABX%20Dosing%20Guide%202019-02-01.pdf

91. Base de données publique des médicaments [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit - TAZOCILLINE 4 g/0,5 g, poudre pour solution pour perfusion; 25 mars 2019 [cité le 12 août 2019]. Disponible: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60445784&typedoc=R

92. Mendez MN, Gibbs L, Jacobs RA, McCulloch CE, Winston L, Guglielmo BJ. Impact of a Piperacillin-Tazobactam Shortage on Antimicrobial Prescribing and the Rate of Vancomycin-

Resistant Enterococci and Clostridium difficile Infections. Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther. 2006;26(1):61-7.

93. Wilcox MH, Freeman J, Fawley W, MacKinlay S, Brown A, Donaldson K, et al. Long-term surveillance of cefotaxime and piperacillin–tazobactam prescribing and incidence of Clostridium difficile diarrhoea. J Antimicrob Chemother. 1 juill 2004;54(1):168-72.

94. Organisation mondiale de la Santé [En ligne]. Pneumonie; [cité le 17 août 2019]. Disponible: https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia

95. World Health Organization [En ligne]. The top 10 causes of death; [cité le 17 août 2019]. Disponible: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death

96. Édition professionnelle du Manuel MSD [En ligne]. Revue générale des pneumonies - Troubles pulmonaires; [cité le 17 août 2019]. Disponible: https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-pulmonaires/pneumonie/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-des-pneumonies

97. Ameli.fr [En ligne]. Pneumonie : définition et facteurs de risque; [cité le 17 août 2019]. Disponible: https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/pneumonie/definition-facteurs-risque

98. Mackenzie G. The definition and classification of pneumonia. Pneumonia [En ligne]. 22 août 2016 [cité le 16 août 2019];8. Disponible: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5471962/

99. National Heart, Lung, and Blood Institute [En ligne]. Pneumonia; [cité le 17 août 2019]. Disponible: https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/pneumonia

100. Broulette J, Yu H, Pyenson B, Iwasaki K, Sato R. The Incidence Rate and Economic Burden of Community-Acquired Pneumonia in a Working-Age Population. Am Health Drug Benefits. 2013;6(8):494-503.

101. Brar NK, Niederman MS. Management of community-acquired pneumonia: a review and update. Ther Adv Respir Dis. 1 févr 2011;5(1):61-78.

102. Lee JS, Giesler DL, Gellad WF, Fine MJ. Antibiotic Therapy for Adults Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review. JAMA. 9 févr 2016;315(6):593-602.

103. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. Clin Infect Dis. 1 mars 2007;44(Supplement_2):S27-72.

104. Burk M, El-Kersh K, Saad M, Wiemken T, Ramirez J, Cavallazzi R. Viral infection in community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc. juin 2016;25(140):178-88.

105. Waterer G. Community-acquired Pneumonia: A Global Perspective. Semin Respir Crit Care Med. 13 déc 2016;37(06):799-805.

106. INESSS. Guide d'usage optimal des antibiotiques dans la pneumonie acquise en communauté chez l'adulte [En ligne]. 2017 [cité le 10 juill 2019]. Disponible: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/CDM/UsageOptimal/Guides-serieI/Guide_Pneumo_Web.pdf

107. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clin Infect Dis. 1 sept 2016;63(5):e61-111.

108. Shebl E, Gulick PG. Nosocomial Pneumonia. Dans: StatPearls [En ligne]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing; 2019 [cité le 17 août 2019]. Disponible: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535441/

109. Chalmers JD, Rother C, Salih W, Ewig S. Healthcare-associated pneumonia does not accurately identify potentially resistant pathogens: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. févr 2014;58(3):330-9.

110. Chatellier D, Chauvet S, Robert R. Pneumopathies d'inhalation. Réanimation. 1 juin 2009;18(4):328-33.

111. Édition professionnelle du Manuel MSD [En ligne]. Pneumopathie et pneumonie d'inhalation - Troubles pulmonaires; [cité le 17 août 2019]. Disponible: https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-pulmonaires/pneumonie/pneumopathie-et-pneumonie-d-inhalation

112. CHU de Québec. Guide de traitement de la pneumonie nosocomiale et d'aspiration chez l'adulte [En ligne]. [cité le 17 août 2019]. Disponible: https://www.chudequebec.ca/getmedia/817ce4c0-ae5c-44eb-bd16-83b815658c48/bulletin_27_traitement_pneumonie_nosocomiale_et_daspiration_aulte.aspx

113. Musher DM, Thorner AR. Community-Acquired Pneumonia. N Engl J Med. 23 oct 2014;371(17):1619-28.

114. Ruhe J, Mildvan D. Does empirical therapy with a fluoroquinolone or the combination of a β-lactam plus a macrolide result in better outcomes for patients admitted to the general ward? Infect Dis Clin North Am. mars 2013;27(1):115-32.

115. Thiessen K, Lloyd AE, Miller MJ, Homco J, Gildon B, O'Neal KS. Assessing guideline-concordant prescribing for community-acquired pneumonia. Int J Clin Pharm. 1 août 2017;39(4):674-8.

116. Kumar ST, Yassin A, Bhowmick T, Dixit D. Recommendations From the 2016 Guidelines for the Management of Adults With Hospital-Acquired or Ventilator-Associated Pneumonia. P T Peer-Rev J Formul Manag. déc 2017;42(12):767-72.

117. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology [En ligne]. ATC/DDD Index 2019; [cité le 19 août 2019]. Disponible: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=J01&showdescription=yes

118. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems [En ligne]. WHO. ICD-10 Version: 2016; [cité le 19 août 2019]. Disponible: https://icd.who.int/browse10/2016/en

119. Morris AM. Antimicrobial Stewardship Programs: Appropriate Measures and Metrics to Study their Impact. Curr Treat Options Infect Dis. 2014;6(2):101-12.

120. Polk RE, Fox C, Mahoney A, Letcavage J, MacDougall C. Measurement of Adult Antibacterial Drug Use in 130 US Hospitals: Comparison of Defined Daily Dose and Days of Therapy. Clin Infect Dis. 1 mars 2007;44(5):664-70.

121. Brown KA, Khanafer N, Daneman N, Fisman DN. Meta-Analysis of Antibiotics and the Risk of Community-Associated Clostridium difficile Infection. Antimicrob Agents Chemother. 1 mai 2013;57(5):2326-32.

122. Slimings C, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired Clostridium difficile infection: update of systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother. avr 2014;69(4):881-91.

123. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40(5):373-83.

124. Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. Am J Epidemiol. 15 mars 2011;173(6):676-82.

125. de Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity. a critical review of available methods. J Clin Epidemiol. mars 2003;56(3):221-9.

126. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. J Biomed Inform. avr 2009;42(2):377-81.

127. Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernandez M, O'Neal L, et al. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. J Biomed Inform. juill 2019;95:103208.

128. Centers for Disease Control and Prevention. National Healthcare Safety Network (NHSN). Surveillance for antimicrobial use and antimicrobial resistance options. Protocols: Antimicrobial use and resistance (AUR) module [En ligne]. 2015 [cité le 2 sept 2019]. Disponible: https://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/11pscAURcurrent.pdf

129. Johnk SR, Grindeland CJ, Leedahl DD, Carson PJ, Leedahl ND. Impact of a multicenter stewardship-targeted carbapenem justification requirement on the use of carbapenems in 23 hospitals. JACCP J Am Coll Clin Pharm. 1 févr 2019;2(1):53-7.

130. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. JAMA. 2 déc 2009;302(21):2323-9.

131. Plüss-Suard C, Pannatier A, Ruffieux C, Kronenberg A, Mühlemann K, Zanetti G. Changes in the Use of Broad-Spectrum Antibiotics after Cefepime Shortage: a Time Series Analysis. Antimicrob Agents Chemother. 1 févr 2012;56(2):989-94.

132. Hagen TL, Hertz MA, Uhrin GB, Dalager-Pedersen M, Schønheyder HC, Nielsen H. Adherence to local antimicrobial guidelines for initial treatment of community-acquired infections. Dan Med J. juin 2017;64(6).

133. Gattarello S, Ramírez S, Almarales JR, Borgatta B, Lagunes L, Encina B, et al. Causes of non-adherence to therapeutic guidelines in severe community-acquired pneumonia. Rev Bras Ter Intensiva. mars 2015;27(1):44-50.

134. Cosgrove SE, Seo SK, Bolon MK, Sepkowitz KA, Climo MW, Diekema DJ, et al. Evaluation of postprescription review and feedback as a method of promoting rational antimicrobial use: a multicenter intervention. Infect Control Hosp Epidemiol. avr 2012;33(4):374-80.

135. Buising KL, Thursky KA, Robertson MB, Black JF, Street AC, Richards MJ, et al. Electronic antibiotic stewardship--reduced consumption of broad-spectrum antibiotics using a computerized antimicrobial approval system in a hospital setting. J Antimicrob Chemother. sept 2008;62(3):608-16.

136. Pakyz AL, Oinonen M, Polk RE. Relationship of Carbapenem Restriction in 22 University Teaching Hospitals to Carbapenem Use and Carbapenem-Resistant Pseudomonas aeruginosa. Antimicrob Agents Chemother. mai 2009;53(5):1983-6.

137. Mehta JM, Haynes K, Wileyto EP, Gerber JS, Timko DR, Morgan SC, et al. Comparison of prior authorization and prospective audit with feedback for antimicrobial stewardship. Infect Control Hosp Epidemiol. sept 2014;35(9):1092-9.

138. Rahal JJ, Urban C, Horn D, Freeman K, Segal-Maurer S, Maurer J, et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial Klebsiella. JAMA. 14 oct 1998;280(14):1233-7.

ANNEXES

Notes d'informations aux médecins concernant la rupture d'approvisionnement de pipéracilline-tazobactam

CHUM
Centre hospitalier de l'Université de Montréal

MISE À JOUR -- NOTE

Destinataires : Tous les médecins, médecins résidents et pharmaciens du CHUM

Date : Le 24 janvier 2018

Objet : **Rupture d'approvisionnement de pipéracilline-tazobactam (Tazocin)**

Nous voulons vous aviser que la pipéracilline-tazobactam par voie intraveineuse est en rupture de stock. Le CHUM possède présentement une petite réserve qui nous amène à devoir à implanter des mesures visant à limiter l'utilisation de cet antibiotique.

Stratégies à utiliser :

- Utiliser une thérapie empirique probabiliste alternative (voir tableau ci-joint) qui prend en compte les données de l'antibiogramme cumulatif récemment publié
- Évaluer les allergies aux antibiotiques
- Dé-escalade le plus rapidement possible de la couverture antibiotique en fonction de l'évolution clinique ou les résultats de culture
- Limiter la durée de la thérapie au minimum requis

Pour l'instant, nous ne modifions pas les recommandations de l'antibioprophylaxie chirurgicale.

De plus, une surveillance accrue des ordonnances de pipéracilline-tazobactam ainsi que des autres antibiotiques anti-*Pseudomonas* sera effectuée par l'équipe du CAUdAC. Pour toute information, conseil ou commentaire, veuillez communiquer avec le microbiologiste-infectiologue de garde à la rotation CAUdAC (faire signaler via le centre des messages). Le tableau 1 est aussi disponible sur l'intranet du CHUM dans l'onglet CAUdAC.

Ces mesures prennent effet immédiatement. Nous espérons un retour à la normale dans l'approvisionnement d'ici la **fin février 2018**. Bien sûr, nous vous tiendrons au courant des mises à jour dans ce dossier.

Merci de votre collaboration,

Anita Ang, pharmacienne, CAUdAC
Jeannie Medeiros Charbonneau, pharmacienne, CAUdAC
Dr Philippe Morency-Potvin, microbiologiste-infectiologue, co-président du CAUdAC
Stéphane Roux, pharmacien, co-président du CAUdAC
Dr Patrice Savard, microbiologiste-infectiologue, officier de prévention des infections

CAUdAC – Départements de pharmacie et de microbiologie-infectiologie

Département de pharmacie
Téléphone : (514) 890-8008 poste 36163
Télécopieur : (514) 412-7381

Tableau. Alternative à la pipéracilline-tazobactam dans les infections communes au CHUM

	Première ligne*	Avec facteurs de risque pour *Pseudomonas**	Commentaires
Pneumonie nosocomiale	Ceftazidime Moxifloxacine	Ceftazidime Meropenem (infection très sévère, hôtes immunosupprimés, instabilité, choc, colonisation préalable)	• Le premier choix pour une pneumonie acquise en communauté demeure la combinaison ceftriaxone + azithromycine • Couverture des atypiques et SARM selon le jugement clinique • Couverture anaérobique avec métronidazole si indiqué Considérer ajout d'un aminoside selon les facteurs de risque de résistance (ESBL, Amp C, etc.)
Infection urinaire compliquée	Ceftriaxone Ampicilline + tobramycine	Ceftazidime Meropenem (infection très sévère, hôtes immunosupprimés, instabilité, choc, colonisation préalable)	• Étant donné les taux de résistance au CHUM, la ciprofloxacine n'est pas recommandée en traitement empirique • Couverture anaérobique avec métronidazole si indiqué • Couverture SARM et *Enterococcus* avec vancomycine si indiqué Considérer ajout d'un aminoside selon les facteurs de risque de résistance (ESBL, Amp C, etc.)
Infection intra-abdominale	Ceftriaxone + métronidazole Ciprofloxacine + métronidazole (seulement infection non sévère)	Ceftazidime + métronidazole Meropenem (infection très sévère, hôtes immunosupprimés, instabilité, choc, colonisation préalable)	• Couverture SARM et *Enterococcus* avec vancomycine si indiqué Considérer ajout d'un aminoside selon les facteurs de risque de résistance (ESBL, Amp C, etc.)
Infection de pied diabétique modérée à sévère	Ceftriaxone + métronidazole	Ceftazidime + métronidazole Meropenem (infection très sévère, hôtes immunosupprimés, instabilité ou choc, colonisation préalable)	• Couverture SARM avec vancomycine si indiqué Considérer ajout de ciprofloxacine selon les facteurs de risque de résistance (ESBL, Amp C, etc.)
Neutropénie fébrile		Ceftazidime + tobramycine Meropenem (infection très sévère, instabilité ou choc, colonisation préalable de germes résistants)	• Couverture SARM avec vancomycine si indiqué Couverture anaérobique avec métronidazole selon la présentation clinique

* Ces suggestions visent à offrir une **stratégie de remplacement** à la pipéracilline-tazobactam lorsque celle-ci était indiquée. Les recommandations usuelles pour le traitement des infections restent valables. Les informations présentées ne remplacent pas le jugement clinique d'un professionnel de la santé. Veuillez vous référer au guide d'ajustement des antibiotiques en insuffisance rénale pour les doses.

Département de pharmacie
Téléphone : (514) 890-8008 poste 36163
Télécopieur : (514) 412-7381

CHUM
Centre hospitalier
de l'Université de Montréal

CAUdAC
Comité pour l'amélioration de l'utilisation
des antimicrobiens au CHUM

NOTE

Destinataires : Tous les médecins, médecins résidents et pharmaciens du CHUM

Date : Le 22 février 2018

Objet : **Disponibilité de la pipéracilline-tazobactam (Tazocin)**

Nous voulons vous aviser que la pipéracilline-tazobactam par voie intraveineuse est à nouveau disponible sans limitation au CHUM. Les mesures restreignant son utilisation ne sont plus en vigueur à partir de maintenant.

Cependant, le Comité pour l'amélioration de l'utilisation des antimicrobiens au CHUM (CAUdAC) incite à utiliser la pipéracilline-tazobactam seulement lorsqu'elle est indiquée selon les lignes directrices et le type d'infection. Quelques exemples d'indications où des alternatives à la pipéracilline-tazobactam devraient être utilisées en première intention sont présentés dans le tableau en annexe.

Par ailleurs les stratégies suivantes doivent être poursuivies :
- Évaluer les allergies aux antibiotiques
- Désescalade rapide en fonction de l'évolution clinique et des résultats de culture
- Limiter la thérapie au minimum requis

Pour toute information, conseil ou commentaire, veuillez communiquer via le centre des messages avec le microbiologiste-infectiologue de garde à la rotation CAUdAC.

Merci de votre collaboration.

Anita Ang, pharmacienne, CAUdAC
Jeannie Medeiros Charbonneau, pharmacienne, CAUdAC
Dr Philippe Morency-Potvin, microbiologiste-infectiologue, co-président du CAUdAC
Stéphane Roux, pharmacien, co-président du CAUdAC
Catherine Proulx, pharmacienne, CAUdAC
Dr Patrice Savard, microbiologiste-infectiologue, officier de prévention des infections

CAUdAC – Départements de pharmacie et de microbiologie-infectiologie

Département de pharmacie
Téléphone : (514) 890-8008 poste 36163
Télécopieur : (514) 412-7381

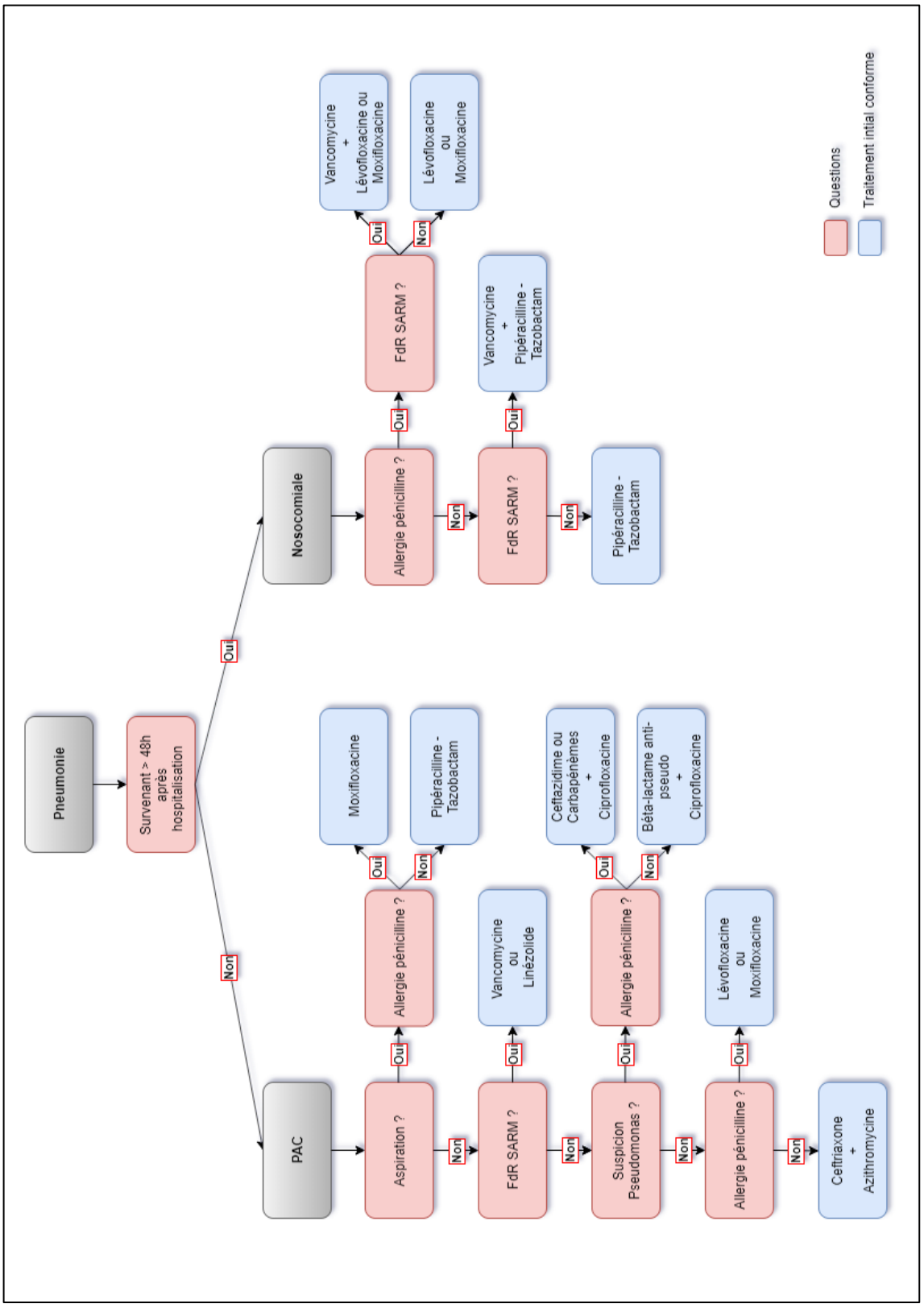
Tableau. Exemples d'alternatives à la pipéracilline-tazobactam pour certaines infections au CHUM

Indication	Antibiotiques de première intention
Pneumonie acquise en communauté	Ceftriaxone + azithromycine ou moxifloxacine
Infection de pied diabétique modéré à sévère	Ceftriaxone + métronidazole
Arthrite septique avec prothèse	Ceftriaxone + métronidazole
Infection intra-abdominale légère à modérée	Ceftriaxone + métronidazole

Les informations présentées ne remplacent pas le jugement clinique d'un professionnel de la santé. Veuillez vous référer au guide d'ajustement des antibiotiques en insuffisance rénale pour les doses.

Département de pharmacie
Téléphone : (514) 890-8008 poste 36163
Télécopieur : (514) 412-7361

Algorithme de prise en charge des pneumonies bactériennes



Définition des paramètres

Paramètre	Définition	Objectif
DESCRIPTION DES PATIENTS		
Période d'étude	N-1 (15/12/2016 au 22/02/2017) N (15/12/2017 au 22/02/2018) N+1 (15/12/2018 au 22/02/2019)	Identification du patient
Numéro de dossier du patient	Numéro de dossier attribué lors de l'admission à l'hôpital. Précédé de la lettre correspondant au site d'hospitalisation (S ou N ou H).	Identification du patient pour accès dossier OACIS
Initiales du patient	Premières lettres des prénoms suivies des premières lettres des noms	Identification du patient
Sexe du patient	Sexe du patient à la naissance Féminin ou Masculin	Description de la population d'étude
Date et heure du début de l'hospitalisation	Moment de l'arrivée du patient dans un service du CHUM (y compris urgences) Format AAAA-MM-JJ HH :MM	Calcul de la durée d'hospitalisation
Date et heure du congé de l'hôpital	Moment de la fin de l'hospitalisation du patient (départ notifié dans le dossier) Format AAAA-MM-JJ HH :MM	Calcul de la durée d'hospitalisation
Allergie aux pénicillines	Identifiée ou suspectée dans le dossier du patient	Description de la population d'étude
Présence d'un pharmacien clinicien sur l'unité	Patient hospitalisé dans un service bénéficiant d'un pharmacien dédié	Facteur confondant

COMORBIDITES		
Âge du patient	Âge en année, au moment de l'admission du patient	Description de la population d'étude
Antécédent d'infarctus du myocarde	Renseigné dans le dossier du patient	Calcul du score de Charlson
Insuffisance cardiaque	Identifiée comme telle par le médecin, dans le dossier du patient	Calcul du score de Charlson
Pathologie vasculaire périphérique	Claudication intermittente, pontage artériel périphérique, gangrène, insuffisance artérielle aiguë, anévrysme non traité > 6 cm	Calcul du score de Charlson
Antécédent d'AVC ou AIT ou ICT	Accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire ou ischémie cérébrale transitoire parmi les antécédents du patient	Calcul du score de Charlson
Démence	Déficit cognitif chronique	Calcul du score de Charlson
Maladie pulmonaire chronique	Maladie pulmonaire obstructive chronique ou asthme	Calcul du score de Charlson
Connectivite	Identifiée par le médecin, dans le dossier du patient	Calcul du score de Charlson
Ulcère gastro-intestinal	Ulcère nécessitant un traitement	Calcul du score de Charlson

Atteinte hépatique	Une atteinte légère comprend les cirrhoses sans hypertension portale (HTP) et les hépatites chroniques. Une atteinte modérée à sévère correspond à une atteinte hépatique avec HTP et/ou saignement de varices	Calcul du score de Charlson
Diabète	Distinction entre diabète non compliqué et compliqué (= avec atteinte d'un organe). Exclusions des patients qui ne reçoivent pas de traitement médicamenteux (diète seule)	Calcul du score de Charlson
Hémiplégie	Paralysie (hémiplégie ou paraplégie)	Calcul du score de Charlson
Insuffisance rénale chronique	Dialyse, transplantation, créatinine sérique ≥ 265µmol/L ou syndrome urémique	Calcul du score de Charlson
Tumeur solide	Distinction entre tumeur, localisée au niveau d'un organe et initialement traitée dans les 5 dernières années, et tumeur métastatique	Calcul du score de Charlson
Leucémie	Leucémie myéloïde ou lymphoïde, chronique ou aiguë	Calcul du score de Charlson
Lymphome	Tous types de lymphome, incluant myélome et macroglobulinémie de Waldenström	Calcul du score de Charlson
VIH	Identifié par le médecin, dans le dossier du patient	Calcul du score de Charlson
Charlson Score	Score de comorbidités estimant la probabilité de survie à 10 ans, largement utilisé dans les études longitudinales, permettant de contrôler un biais de confusion	Calcul du score de Charlson

DONNEES CLINIQUES		
Type de pneumonie	Communautaire si acquise en dehors d'un établissement de soin, ou < 48h après une hospitalisation. Nosocomiale si survient > 48h après hospitalisation	Décrire la population d'étude et permettre des études en sous-groupe
Pneumonie d'aspiration	Suspicion de macro-aspiration au dossier du patient par le médecin	Décrire la population d'étude et permettre des études en sous-groupe
DONNEES CLINIQUES		
Nombre d'antibactériens administrés	Lors de la première prescription d'antibactériens, au cours de l'hospitalisation du patient	Évaluation qualitative du traitement reçu
Nom du, ou des antibactériens administrés	Lors de la première prescription d'antibactériens, au cours de l'hospitalisation du patient	Évaluation qualitative du traitement reçu
DONNEES CLINIQUES		
Durée d'hospitalisation	Durée en jour (2 décimales)	Objectif secondaire
Décès à l'hôpital	Décès, toutes causes confondues, au cours de l'hospitalisation étudiée	Objectif secondaire
Utilisation d'un antibactérien à large spectre	Céphalosporines de 3ème génération ou supérieure, carbapénèmes, fluoroquinolones, pipéracilline-tazobactam	Objectif secondaire
Utilisation d'un antibactérien à haut risque d'infection à *C.difficile*	Céphalosporines, carbapénèmes, fluoroquinolones, clindamycine	Objectif secondaire
Conformité du traitement	Traitement empirique conforme, suivant l'algorithme de prise en charge des pneumonies	Objectif principal

Formulaires de recueil de données

Confidential

Données descriptives

Record ID _____

Description patients

Période d'étude
- ◯ Période N-1
- ◯ Période N
- ◯ Période N+1

Numéro de dossier du patient
_____
(Précédé de la lettre correspondant à l'un des trois sites du CHUM (H, N ou S))

Initiales du patient
_____
(Première lettre des prénoms suivi des premières lettres des noms)

Sexe du patient
- ◯ Féminin
- ◯ Masculin

(Sexe du patient à la naissance)

Date et heure du début de l'hospitalisation
_____
(Visite)

Date et heure du congé de l'hôpital
_____
(Observations infirmières)

Décès à l'hôpital
- ◯ Oui
- ◯ Non

(Décès au cours de l'hospitalisation étudiée)

Durée d'hospitalisation
_____

Comorbidités

Âge du patient
_____
(Âge du patient lors de son hospitalisation)

Score âge
_____

Antécédent d'infarctus du myocarde
- ◯ Non
- ◯ Oui

Insuffisance cardiaque
- ◯ Non
- ◯ Oui

Pathologie vasculaire périphérique	◯ Non ◯ Oui (incluant anévrysme aortique > 6 cm)
Antécédent d'AVC ou d'AIT / ICT	◯ Non ◯ Oui
Démence	◯ Non ◯ Oui
Maladie pulmonaire chronique	◯ Non ◯ Oui (Dont asthme)
Connectivite	◯ Non ◯ Oui
Antécédent d'ulcère gastro-intestinal	◯ Non ◯ Oui (Nécessitant un traitement)
Atteinte hépatique	◯ Aucune ◯ Légère (hépatite chronique ou cirrhose sans HTP) ◯ Modérée à Sévère
Diabète	◯ Non ◯ Non compliqué ◯ Atteinte organique
Hémiplégie ou paraplégie	◯ Non ◯ Oui
Insuffisance rénale chronique modérée à sévére	◯ Non ◯ Oui (Greffés ou créat > 264µmol/L ou syndrôme urémique)
Tumeur solide	◯ Non ◯ Localisée (ttt initial ≤ 5 ans) ◯ Métastatique
Leucémie	◯ Non ◯ Oui (Tous types, aiguës ou non)
Lymphome	◯ Non ◯ Oui
VIH	◯ Non ◯ Oui
Charlson Score	_____ (Quan et al. 2010)

Pneumonie

Record ID	_____
Données cliniques	
Type de pneumonie	◯ Communautaire ◯ Nosocomiale (Nosocomiale si survenant > 48h après hospitalisation)
Une pneumonie d'aspiration est-elle suspectée ?	◯ Oui ◯ Non (Indication claire dans le dossier patient)
Patient porteur de SARM ?	◯ Oui ◯ Non (< 3 mois)
Une pneumonie due à Pseudomonas sp. est-elle suspectée ?	◯ Oui ◯ Non (Indication claire dans le dossier patient)
Traitement antibiotique	
Nombre d'antibactériens prescrits	◯ 1 ◯ 2 ◯ 3 ◯ > 3 (Lors de la 1ère prescription d'ATB)
Nom de l'antibactérien 1	(Nom en DCI)
Nom de l'antibactérien 2	(Nom en DCI)
Nom de l'antibactérien 3	(Nom en DCI)
Nom de l'antibactérien 4	(Nom en DCI)
Nom de l'antibactérien 5	(Nom en DCI)
Fréquence d'administration Pipéracilline - Tazobactam	◯ q4h ◯ q6h ◯ q8h
Nombre de dose de pipéracilline-tazobactam administrée	_____
Durée de traitement tazo	_____ (en jour)

Unité de soins	◯ Urgences ◯ Soins intensifs ◯ Unité médicale ◯ Unité chirurgicale (Unité dans laquelle le traitement antibiotique a été débuté)

Microbiologie

Un prélèvement bactérien en lien avec la pneumonie a-t-il été effectué ?	◯ Oui ◯ Non
Type de prélèvement	☐ Lavage broncho-alvéolaire ☐ Expectorations ☐ Sécrétions bronchiques ☐ Antigènes urinaires ☐ Autres
Croissance bactérienne sur un des prélèvement ?	◯ Oui ◯ Non
Nombre de bactéries identifiées	◯ 1 ◯ 2 ◯ 3 ◯ > 3
Bactérie 1	◯ Streptococcus pneumoniae ◯ Haemophilus influenzae ◯ Staphylococcus aureus ◯ Pseudomonas aeruginosa ◯ Klebsiella pneumoniae ◯ Legionella pseudophila ◯ Mycobacterium tuberculosis ◯ Acinetobacter sp. ◯ Entérobactérie ◯ Chlamydia pneumoniae ◯ Autre
Sensibilité à l'oxacilline (SASO) ?	◯ Oui ◯ Non
Bactérie 2	◯ Streptococcus pneumoniae ◯ Haemophilus influenzae ◯ Staphylococcus aureus ◯ Pseudomonas aeruginosa ◯ Klebsiella pneumoniae ◯ Legionella pseudophila ◯ Mycobacterium tuberculosis ◯ Acinetobacter sp. ◯ Entérobactérie ◯ Chlamydia pneumoniae ◯ Autre
Sensibilité à l'oxacilline (SASO) ?	◯ Oui ◯ Non

Bactérie 3	◯ Streptococcus pneumoniae ◯ Haemophilus influenzae ◯ Staphylococcus aureus ◯ Pseudomonas aeruginosa ◯ Klebsiella pneumoniae ◯ Legionella pseudophila ◯ Mycobacterium tuberculosis ◯ Acinetobacter sp. ◯ Entérobactérie ◯ Chlamydia pneumoniae ◯ Autre
Sensibilité à l'oxacilline (SASO) ?	◯ Oui ◯ Non
Bactérie 4	◯ Streptococcus pneumoniae ◯ Haemophilus influenzae ◯ Staphylococcus aureus ◯ Pseudomonas aeruginosa ◯ Klebsiella pneumoniae ◯ Legionella pseudophila ◯ Mycobacterium tuberculosis ◯ Acinetobacter sp. ◯ Entérobactérie ◯ Chlamydia pneumoniae ◯ Autre
Sensibilité à l'oxacilline (SASO) ?	◯ Oui ◯ Non
Bactérie 5	◯ Streptococcus pneumoniae ◯ Haemophilus influenzae ◯ Staphylococcus aureus ◯ Pseudomonas aeruginosa ◯ Klebsiella pneumoniae ◯ Legionella pseudophila ◯ Mycobacterium tuberculosis ◯ Acinetobacter sp. ◯ Entérobactérie ◯ Chlamydia pneumoniae ◯ Autre
Sensibilité à l'oxacilline (SASO) ?	◯ Oui ◯ Non
Allergie aux pénicillines ?	◯ Oui ◯ Non (Inscrite au dossier)

Critère principal	
Conformité du traitement	◯ Oui ◯ Non (Selon diagramme décisionnel si ttt empirique)

Critères secondaires	
Présence d'un pharmacien clinicien sur l'unité	◯ Oui ◯ Non
Au regard de la sensibilité de la ou des bactéries identifié, une désescalade était elle envisageable ?	◯ Oui ◯ Non
La désescalade a-t-elle été réalisée ?	◯ Oui ◯ Non
Nombre d'antibactériens à large spectre utilisé	_____
Nombre d'antibactériens à haut risque de C.difficile utilisé	_____

Faculté de Pharmacie,
Université Grenoble Alpes



Serment de Galien

« 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(e) 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(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

Matthieu BEUVELET

IMPACT D'UNE RUPTURE D'APPROVISIONNEMENT DE PIPERACILLINE-TAZOBACTAM SUR LA CONSOMMATION DES ANTIBACTERIENS ET LA PRISE EN CHARGE DES PNEUMONIES AU CENTRE HOSPITALIER DE L'UNIVERSITE DE MONTREAL

RÉSUMÉ

Les ruptures d'approvisionnement affectent une grande variété de médicaments au Canada, dont les antibactériens. Une pénurie de Pipéracilline-Tazobactam, l'antibactérien le plus utilisé dans la prise en charge des pneumonies au Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) a eu lieu entre décembre 2017 et février 2018. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact de cette pénurie sur la consommation des antibactériens au CHUM ainsi que sur la conformité de traitement des pneumonies par rapport aux recommandations. Les consommations globales des antibactériens exprimées en DOT pour 1000 jours de présence ont été comparées durant la période de pénurie (n) et sur la même période de l'année précédente (n-1) et l'année suivante (n+1). Les choix de traitements empiriques des pneumonies chez les adultes hospitalisés ont également été comparés sur ces mêmes périodes. Les résultats montrent, une diminution de 46% de la consommation en Pipéracilline-Tazobactam et une augmentation de l'utilisation d'antibiotiques à large spectre et à haut risque d'infection à *C.difficile* comme les carbapénèmes (+93%) et les céphalosporines de 3ème génération (+129%) pendant la pénurie. Le traitement des pneumonies était conforme dans 31,9% (n-1), 46,2% (n) et 40,1% des cas. Cette pénurie a donné lieu à des mesures restrictives, qui se sont montrées efficaces dans l'amélioration du bon usage des antibiotiques. Cependant, elles ont également entraîné une augmentation de l'utilisation des antibiotiques à large spectre. Les équipes d'antibiogouvernance devront donc renforcer leur action via des mesures persuasives, afin de prévenir et gérer l'impact des futures pénuries d'antibiotiques.

MOTS CLÉS : rupture d'approvisionnement, bon usage, antibiotiques, pneumonies

FILIÈRE : Pharmacie Hospitalière

DATE DE SOUTENANCE : 27 septembre 2019