

## PROFIL D'EXPOSITION ET MODALITÉS PRATIQUES D'UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES CHEZ DES PATIENTS HOSPITALISÉS AU SERVICE DE RÉANIMATION DU CHU DE YOPOUGON

KACOU A.<sup>1</sup> YAPI A.D.<sup>2</sup>, KOUAKOU S. G.<sup>3</sup>,  
KOUAKOU L.<sup>3</sup>, OUATTARA L.<sup>4</sup>

- 1- Interne des hôpitaux
- 2- Maître-assistant
- 3- Assistant
- 4- Professeur Titulaire

Service de Pharmacie Hospitalière, CHU de Yopougon, Département de Chimie Thérapeutique, UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université de Cocody

**Correspondance:** Dr YAPI Ange Désiré, BP 556 Abidjan 06:  
Tél +22505409912 ; +22523537597  
Email : [yapi\\_adsir@yahoo](mailto:yapi_adsir@yahoo).

---

### RÉSUMÉ

**Contexte** : L'antibiothérapie est une pratique courante dans les services de réanimation.

**Objectif** : Il s'agissait d'évaluer l'exposition aux antibiotiques des patients admis au service de réanimation polyvalente du CHU de Yopougon entre juillet 2008 et mars 2009.

**Matériel et méthode** : La consommation des antibiotiques a été mesurée en utilisant le système ATC/DDD. Le taux de pénétration était le critère principal d'exposition.

**Résultats** : Sur les 79 patients inclus dans l'étude, 59 (74,6%) ont reçu une antibiothérapie pendant la période d'étude. Cette antibiothérapie débutait en moyenne 1,2 jour après leur admission et s'étendait sur 84,6% de la durée de séjour des patients. Les médicaments de la classe J de la classification ATC présentait un taux de pénétration de 864,23 JTE pour 1000 journées d'hospitalisation. L'amoxicilline et la Ceftriaxone en monothérapie constituaient de façon presque indifférenciée les prescriptions initiales de choix de l'équipe médicale. L'antibiothérapie n'était documentée d'un point de vue bactériologique que dans 8,3% des cas.

**Conclusion** : Un recours plus rationnel à ces médicaments tenant compte d'une meilleure connaissance de l'écosystème bactérien du service est fortement recommandé à l'issue de notre étude.

**Mots-clés** : antibiotique, taux d'exposition, taux de pénétration, ATC/DDD

### ABSTRACT

**Background:** Antibiotic therapy is a current practice in intensive care units.

**Objectives:** The study aimed to evaluate the exposure to antibiotics of the patients admitted in to the general-purpose intensive care unit of the CHU of Yopougon between July 2008 and March 2009.

**Methods:** The consumption of antibiotics was measured by using system ATC/DDD. The rate of penetration was the principal criterion of exposure.

**Results:** On the 79 patients included in the study, 59 (74.6%) received an antibiotic therapy for the period of study. This antibiotic therapy began on average 1.2 day after their admission and extended on 84.6% of the stay of the patients. The drugs of the class J of classification ATC showed a rate of penetration of 864.23 JTE for 1000 days of hospitalization. Amoxicilline and Ceftriaxone in monotherapy constituted in an almost undifferentiated way, the initial regulations of choice of the medical team. The antibiotic therapy was documented from a bacteriological point of view only in 8.3% of the cases.

**Conclusion:** A more rational recourse to these drugs taking account of a better knowledge of the bacterial ecosystem of the service is strongly recommended at the end of our study.

**Key words:** antibiotic, exposure rate, penetration index, ATC/DDD

## INTRODUCTION

Les antibiotiques constituent pour de nombreux hôpitaux, les médicaments les plus souvent prescrits en hospitalisation notamment dans les services de réanimation polyvalente et de chirurgie<sup>4</sup>. Un tel usage serait lié à la conjonction dans ces services, de plusieurs facteurs favorisant les infections à l'instar de la gravité des maladies qui y sont prises en charge, l'utilisation de techniques de soins invasifs, la fréquence des transferts de malades et les séjours souvent prolongés de ceux-ci<sup>12</sup>. Par ailleurs, certaines études établissent des associations épidémiologiques probantes entre le risque de résistance et l'exposition antérieure aux antibiotiques. C'est ce qu'illustre un travail réalisé à l'occasion d'une épidémie d'infection nosocomiale à bacilles à Gram négatif résistants à la ciprofloxacine<sup>8</sup>. De même, projet ICARE<sup>6</sup> (Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology) du Centre de contrôle et de prévention des maladies d'Atlanta (CDC) a établi une corrélation positive entre la consommation de ceftazidime dans 8 hôpitaux américains et la résistance de *Pseudomonas aeruginosa* à cet antibiotique. Les conséquences majeures de l'émergence et la diffusion des souches bactériennes multi résistantes aux antibiotiques peuvent être l'augmentation de la morbidité, de la mortalité liées aux infections nosocomiales, des durées de séjour hospitaliers plus prolongées et partant des coûts d'hospitalisation, déjà trop élevés pour la grande majorité des patients. Il existe très, peu de travaux en Afrique sur la consommation des antibiotiques en service de réanimation polyvalente (SRPV). Dans ce contexte, cette étude a été menée dans le service de pharmacie hospitalière sur l'utilisation des antibiotiques au SRPV du CHU de Yopougon. Les objectifs étaient d'évaluer l'exposition aux antibiotiques des patients admis en réanimation et de déterminer les différentes modalités de la pratique de l'antibiothérapie dans ce service.

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

Il s'agissait d'une étude rétrospective à visée descriptive réalisée au sein de l'unité décentralisée de pharmacie hospitalière du SRPV du CHU de Yopougon de juillet 2008 à mars 2009 (8 mois). Les données ont été collectées à partir de 79 dossiers pharmaceutiques et médicaux avec un sex-ratio de 1,3. Le dossier pharmaceutique présente l'état chronologique de la consommation de produits pharmaceutiques tandis que le dossier médical décrit les modalités pratiques des protocoles thérapeutiques réalisés au cours de l'hospitalisation en réanimation.

Les patients inclus dans l'étude étaient régulièrement hospitalisés sur la période d'observation. Pour être retenus, leur dossier devait présenter toutes les variables étudiées à savoir : l'identité du patient, son âge, son genre, le diagnostic posé, les traitements en cours à l'admission, la dénomination commune internationale des médicaments utilisés pendant l'hospitalisation, les doses de médicaments administrées, la durée des traitements, le délai d'instauration de l'antibiothérapie, les motivations de cette antibiothérapie, les changements de protocoles d'antibiothérapie au cours du séjour.

L'évaluation de l'exposition aux antibiotiques a été réalisée à travers le taux d'exposition obtenu en rapportant la durée des traitements antibiotiques à la durée d'hospitalisation dans le service (Taux d'exposition= Durée de l'antibiothérapie/Durée totale de séjour) et le niveau de consommation des antibiotiques.

La description de la consommation des antibiotiques s'est basée sur le système de classification anatomique, thérapeutique et chimique des médicaments (ATC) préconisé par l'OMS<sup>2</sup>. Un tel choix répond à la nécessité d'éviter le biais d'évaluation qui pourrait être introduit en tenant compte des chiffres d'affaires réalisés pour chaque antibiotique et des formes de conditionnement. Dans ce système, l'unité de mesure est la dose définie journalière (DDJ). Les valeurs des DDJ utilisées comme référence ont été celles publiées par l'OMS en 2009<sup>14</sup> ; elles correspondent à la dose moyenne quotidienne de maintien d'un médicament utilisé pour son indication principale chez un adulte de 70 kg<sup>13</sup>.

Les paramètres mesurés pour chaque antibiotique étaient la quantité totale consommée en gramme (Q), le nombre de journées de traitement évalué (JTE) obtenu en rapportant la quantité totale consommée de l'antibiotique concerné à sa DDJ ( $JTE=Q/DDJ$ ) ; le nombre de JTE a servi à la détermination des densités de prescription de chaque antibiotique exprimé par le taux de pénétration (TP) ; lequel a été obtenu en rapportant le nombre de JTE au nombre total de journée d'hospitalisation (NTJH) et en multipliant le résultat obtenu par mille [ $TP=(JTE/NTJH) \times 1000$ ]<sup>3</sup>. Le TP a été décrit aux niveaux 1 et 5 de la classification ATC pour les anti-infectieux à usage systémique. La durée de l'exposition aux antibiotiques, l'évolution de la densité relative d'utilisation de chaque antibiotique ou taux de pénétration relatif (TP/r) ont été également calculés. Ce TP/r était obtenu en rapportant le taux de pénétration de ces médicaments à l'effectif (Eff) du groupe considéré [ $TP/r= TP/Eff$ ]<sup>3</sup>. Ce paramètre

a permis de comparer le niveau d'utilisation des antibiotiques de patients susceptibles d'appartenir à des groupes différents en s'affranchissant de l'importance de la taille de ces groupes.

## RÉSULTATS

Les caractéristiques générales relatives à l'exposition aux antibiotiques au SRPV du CHU de Yopougon sont consignées dans le tableau n° I. Après leur admission dans le service de

réanimation, 74,6% des patients faisaient l'objet d'une antibiothérapie dont le délai moyen d'instauration était de 1,2 jour (valeurs extrêmes de 1 et de 5). Les traitements antibiotiques étaient préférentiellement initiés avec l'amoxicilline et la ceftriaxone (figure n°1).

Tableau n° I : Exposition aux antibiotiques au service de réanimation polyvalente du CHU de Yopougon.

ITEMS	POP*	DUREE DE SEJOUR			PATHOLOGIES					
		1-7j	8-14j	>14j	CEREBRALE	DIGESTIVE	GYNECO†	METABOLIQUE	OSSEUSE	PULMONAIRE
EXP. ‡	59	34	12	14	36	9	1	4	4	5
NON EXP. §	20	17	1	1	14	3	1	1	0	1
TOTAL	79	51	13	15	50	12	2	5	4	6
FREQ. D'EXP. (%)¶	74,6	66,6	92,3	93,3	72	75	50	80	100	83,3
DUREE D'EXP.**	8,5	3,1	9,5	20,5	9,7	5,1	1	7	15	3,6
TAUX D'EXP. (%)††	86,4	81	90	71	76,3	89,1	100	90	76	87
TP‡‡	864,23	238,0	205,3	420,9	600,1	110,8	3,9	65,6	37,9	46,0

\*Données sur la population étudiée ; †gynécologique ; ‡exposés ; §non exposés ; || Effectif total de la population considérée; ¶fréquence d'exposition ; \*\*durée moyenne d'exposition (jour) ; ††taux d'exposition ; ‡‡taux de pénétration des anti-infectieux systémiques (Classe J)

La durée moyenne d'exposition aux antibiotiques était de 8,5 jours (valeurs extrêmes de 1 et de 53j) avec une pression d'utilisation des ATB à hauteur de 86,4% du temps total de séjour dans ce service. Ce taux d'exposition restait supérieur à 75% (tableau n° I) quelque soit le type de pathologie motivant l'hospitalisation en réanimation. Concernant les motivations de ces antibiothérapies, seulement 8,3% étaient documentées d'un point de vue bactériologique. Dans 42,4% des cas les patients faisaient l'objet d'un changement de protocole d'antibiothérapie. Ce changement consistait le plus souvent au remplacement total du premier antibiotique quand le premier antibiotique utilisé était l'amoxicilline ou en l'instauration d'un traitement associatif avec un autre antibiotique lorsque le traitement initial était la ceftriaxone. Dans ce dernier cas, les co-prescriptions les plus fréquentes étaient menées avec le métronidazole ou avec le métronidazole et la nêtilmicine (figure n°1).

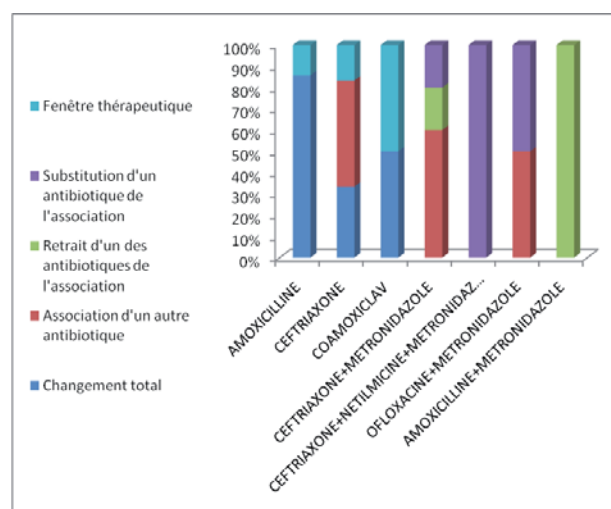


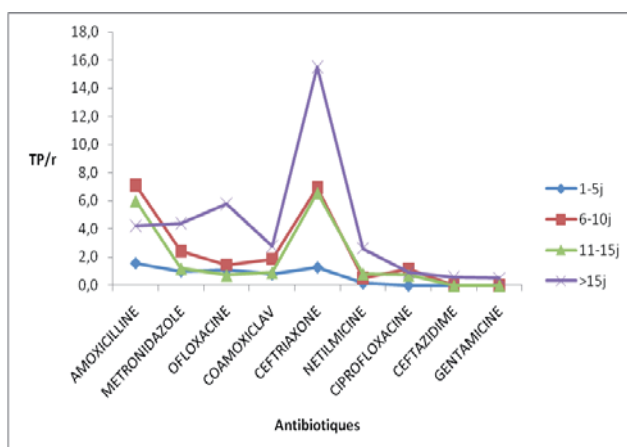
Figure 1 : Attitude de changement thérapeutique en fonction du premier antibiotique utilisé

Concernant les densités de consommation des antibiotiques, le taux de pénétration de la classe J des anti-infectieux à usage systémique était de 864,2 (Tableau n° I). Les antibiotiques les plus utilisés comme le montre le tableau n° II, étaient la ceftriaxone (TP=293,4), l'amoxicilline (TP=221,1), le métronidazole (TP=108,4) et l'ofloxacine (TP=97). Parmi les aminosides, la Nétilmicine (TP=36,4) avait un taux de pénétration supérieur à celui de la gentamicine (TP=3,4). Il en était de même de l'ofloxacine (TP=97) par rapport à la ciprofloxacine (TP=25,7) pour les fluoroquinolones.

**Tableau n° II :** Taux de pénétration des anti-infectieux systémiques selon les molécules utilisées

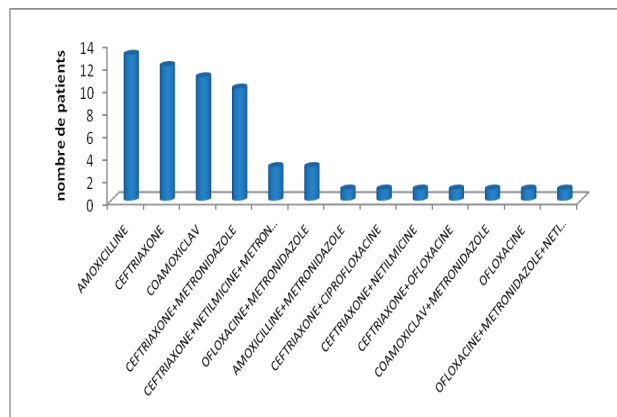
ATC3	Molécules	TP
J01C	<b>PENICILLINES</b>	<b>296,06</b>
	AMOXICILLINE	221,08
	COAMOXICLAV	74,98
J01D	<b>CEPHALOSPORINES</b>	<b>297,24</b>
	CEFTRIAXONE	293,38
	CEFTAZIDIME	3,86
J01M	<b>FLUOROQUINOLONES</b>	<b>122,75</b>
	CIPROFLOXACINE	25,71
	OFLOXACINE	97,04
J01G	<b>AMINOSIDES</b>	<b>39,79</b>
	GENTAMICINE	3,43
	NETILMICINE	36,36
J01X	<b>AUTRES ANTIBIOTIQUES</b>	<b>108,40</b>
	METRONIDAZOLE	108,40
	Classe J	864,23

La figure n°2 décrit l'évolution des taux de pénétration relatifs des antibiotiques. Il apparaît que les densités d'utilisation de l'amoxicilline et de la ceftriaxone étaient presque équivalentes pour les durées d'antibiothérapie inférieures à 15 jours tandis que celles du métronidazole, de l'ofloxacine et de la nétilmicine étaient plus élevées lorsque les durées d'exposition étaient supérieures à 15 jours.



**Figure 2 :** Evolution des taux de pénétration relatifs (TP/r) selon les durées d'exposition

La figure n°3 confirme les précédents résultats puisque la répartition du nombre de patients en fonction du traitement initial confirme que la ceftriaxone (13 patients) et l'amoxicilline (14 patients) en monothérapie étaient de densité de prescription équivalente.



**Figure 3 :** Répartition des patients en fonction du traitement antibiotique initial

## DISCUSSION

Le premier constat issu de cette étude, est que la proportion de patients exposés aux antibiotiques (74,6%) semblait élevée par rapport à celles de deux services de réanimation des villes de Lyon et de Paris, avec des taux respectifs de 65% et 59%<sup>3</sup>. Toutefois nos résultats sont comparables à ceux d'une étude menée dans un hôpital universitaire au Danemark sur 615 patients admis dans une unité de soins intensifs soit 71%<sup>10</sup>. Nos résultats sont également en accord avec ceux de Hassens au Qatar avec 74%<sup>5</sup>. Seulement 8,3% des traitements à base d'antibiotique réalisés au cours de notre étude étaient des infections documentées d'un point de vue bactériologique. Ce taux était plus élevé à Lyon et Paris avec respectivement 31% et 54% et au Danemark avec 36%<sup>10</sup>. Une telle différence pourrait être mise en corrélation avec la valeur de 42,2% de patients faisant l'objet d'un changement de protocoles thérapeutiques ; soit presque un patient sur deux. Le faible niveau de documentation bactériologique des antibiothérapies avait semblé avoir pour corollaire un pourcentage important de prescriptions probabilistes, voire empirique. Dans les pays précédemment cités, la prescription des antibiotiques répond à des recommandations issues des conférences de consensus et ceci en rapport avec l'écologie bactérienne des services<sup>1</sup>. D'où l'importance de sensibiliser les médecins de l'équipe de réanimation du SRPV du CHU de Yopougon à la réalisation des prélèvements bactériologiques avant toute antibiothérapie



dans les services de réanimation en Côte d'Ivoire. Une alternative serait également d'encourager le recrutement dans ce service, d'un médecin spécialiste de l'infectiologie.

Concernant la durée des traitements, il existe très peu de données dans la littérature. Toutefois, le taux d'exposition de 86,4% obtenu à l'issue de notre étude paraît très élevé en comparaison avec celui du service de réanimation médical et infectieuse de l'hôpital de Bichat-Claude Bernard de Paris qui était de 60%<sup>7</sup>. Une telle dissemblance de résultats observés pourrait être liée au profil pathologique des patients admis dans notre service qui accueille en plus des patients ayant subi des interventions chirurgicales.

L'un des avantages de l'utilisation du système ATC/DDD pour l'estimation des consommations de médicaments est qu'il permet de comparer les résultats obtenus avec ceux d'autres centres hospitaliers et même d'autres services ayant ou non la même spécialité. C'est ainsi que nos résultats ont été comparés avec ceux des 29 services de réanimation du CCLIN Paris-nord<sup>14</sup>. Il ressort que le taux de pénétration global de la classe des anti-infectieux systémiques noté au cours de notre travail (TP=864,2), est inférieur à la médiane des consommations d'antibiotiques (TP=1403,4) dans ces 29 services avec des valeurs extrêmes de 792,2 et 2335,9. Il faut noter que les données de consommation du réseau du CCLIN Paris-nord ont été obtenues sur une durée d'un an et non de 8 mois comme dans le cas de notre étude, même si le taux de pénétration permet de s'affranchir de ce biais.

L'étude des densités de prescription entre les différentes familles d'antibiotiques a montré que la prescription des pénicillines étaient presque identique (TP=296,1) à celle des céphalosporines (TP=297,2) dans notre étude. Cependant, en France, la consommation des pénicillines (TP=621,3) était environ 2,5 fois supérieure à celle des céphalosporines (TP=250,5)<sup>9</sup>. Une telle différence aurait pu être attribuée en première approche aux spécificités géographiques et aux profils d'infection rencontrés. Cependant, à l'analyse des courbes d'évolution des taux de pénétration relatifs selon les durées d'exposition aux antibiotiques, il apparaît effectivement pour les périodes allant de 1 à 15 jours, que les consommations de ceftriaxone d'une part et d'amoxicilline d'autre part étaient sensiblement équivalentes dans un contexte de très faible niveau de documentation bactériologique. De plus l'observation de la répartition des patients en fonction du traitement initial montre

qu'effectivement les monothérapies à base d'amoxicilline ou de ceftriaxone constituaient de façon indifférenciée les prescriptions initiales de choix de l'équipe médicale du SRPV du CHU de Yopougon. Ce constat pourrait être le signe d'une sur-utilisation des céphalosporines de 3ème génération en l'occurrence de la ceftriaxone, avec le risque de favoriser l'émergence de bactéries multi résistantes et d'accroître dès lors, l'exposition aux infections nosocomiales dans le service. Les céphalosporines de troisième génération possèdent en effet un puissant caractère inducteur de la production de bêta-lactamase<sup>11</sup>.

## **CONCLUSION**

Les patients admis au SRPV du CHU de Yopougon sont exposés aux antibiotiques pendant au moins 75% de leur temps de présence dans ce service. Cependant la prescription de ces antibiotiques est très peu documentée d'un point de vue bactériologique, ce qui conduit à une proportion importante des cas de changements de protocoles d'antibiothérapie. L'amoxicilline et la Ceftriaxone en monothérapie constitue de façon presque indifférenciée compte tenu de leur taux de pénétration respectifs, les prescriptions initiales de choix de l'équipe médicale. Cette pratique de l'antibiothérapie est susceptible d'accroître pour les patients admis au SRPV du CHU de Yopougon, le risque de survenue d'une infection nosocomiale. Dans de telles conditions, l'instauration d'un système de régulation et d'évaluation de la conduite des protocoles d'antibiothérapie en corrélation avec le niveau de résistance bactérienne dans ce service est fortement recommandée à l'issue de notre travail.

## **RÉFÉRENCES**

1. Adams HP, Brott TG, Crowell RM, Furlan AJ, Gomez CR, Grotta J, Helgason CM, Marler JR, Woolson RF and Zivin JA. Guidelines for management of patient with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Circulation* 1994; 90; 1588-1601
2. Bergman U, Christenson I, Jansson B, Wilholm B-E. Auditing hospital drug utilisation by means of defined daily doses per bed-day; a methodological study. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1980, 17:183-187.
3. Duhamel-Thevenard C., Bureau J, Lepape A, Duru G, Payen D., De la Granderie R. concept of daily defined dose (DDD) applied to the follow up drug consumptions in an hospital pharmacy units, *Journal de Pharmacie clinique*. 1998 ; 17(4) :211-7

4. Goldman DA, Weinstein RA, Wenzel RP. Strategies to prevent and control the emergence of antimicrobial resistant micro-organisms in hospital. *JAMA* 1996; 275: 234-49
5. Hanssens Y, Ismaeili BB. Antibiotic prescription pattern in a medical intensive care unit in Qatar. *Saudi Med J* 2005; 26: 1269-76
6. Monnet D, Gaynes R, Tenover F, Mc Gowan J. The ICARE pilot hospitals. Ceftazidime-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (PA) and ceftazidime usage in NNIS hospitals: preliminary results of project ICARE Phase one. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16: (4-Part 2), P19
7. Payot O, Regnier B. Echec de l'antibiothérapie en réanimation. *Réanimation* 2007, 16 : 179-192
8. Richard P, Delange MH, Merrien D, Barille S, Reynaud A, Minozzi C, Richet H., Fluoroquinolone use and fluoroquinolone resistance: is there an association? *Clin Infect Dis* 1994; 19: 54-9.
9. Réseau antibiotique du CCLIN Paris-Nord : Rapport des résultats 2007 ; p 69-71
10. Roder BL, Nielsen SL, Magnussen P, Engquist A, Frimodt-Mollet N. Antibiotic usage in an intensive care unit in a Danish university hospital. *J Antimicrobial Chemoter* 1993; 32: 633-42
11. Rodríguez-Baño et al., risk factors for emerging bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* *Clin Microbiol Infect*, (2008). 14:180-3.
12. Soukehal A, Benkaddour M, Boukheris H, Aouameur R, Belkacemi M. Surveillance des infections nosocomiales au service de réanimation polyvalente du CHU Beni Messous en 1997. *Biologie infectiologie* 1998 ; 4(3) :13-19
13. Wessling A., Boethius G.: Measurement of drug use in a defined population; evaluation of the defined daily dose (DDD) methodology. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1990, 39: 207-210
14. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC index with DDDs. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 2009