



Université de Bourgogne  
UFR des Sciences de Santé  
Circonscription Pharmacie



N° de thèse :

## THÈSE

Présentée  
à la Faculté de Pharmacie  
de Dijon

pour l'obtention du Diplôme d'État  
de Docteur en Pharmacie

soutenue publiquement le 23/02/2016

par

**AUGUSTE Adeline**

Née le 27/07/1990 à TROYES (10)

**Impact de la dispensation contrôlée sur la consommation  
en antibiotiques au CHU de Dijon et évaluation  
des prescriptions de teicoplanine en Endocrinologie**

**JURY : Mr BELON Jean-Paul (Président)**

**Mme MALBRANCHE Charlotte (Directeur)**

**Mr BOUILLET Benjamin (Assesseur)**



Université de Bourgogne  
UFR des Sciences de Santé  
Circonscription Pharmacie



N° de thèse :

## THÈSE

Présentée  
à la Faculté de Pharmacie  
de Dijon

pour l'obtention du Diplôme d'État  
de Docteur en Pharmacie

soutenue publiquement le 23/02/2016

par

**AUGUSTE Adeline**

Née le 27/07/1990 à TROYES (10)

**Impact de la dispensation contrôlée sur la consommation  
en antibiotiques au CHU de Dijon et évaluation  
des prescriptions de teicoplanine en Endocrinologie**

**JURY : Mr BELON Jean-Paul (Président)**

**Mme MALBRANCHE Charlotte (Directeur)**

**Mr BOUILLET Benjamin (Assesseur)**



Université de Bourgogne  
UFR des Sciences de Santé - Pharmacie  
ANNEE 2015/2016  
Vice-Doyen : M. Yves ARTUR

**Professeurs**

ARTUR Yves  
CHAMBIN Odile  
GROS Claude  
HEYDEL Jean-Marie  
LACAILLE-DUBOIS Marie-Aleth  
LESNIEWSKA Eric  
MARIE Christine  
OFFER Anne-Claire  
TAN Kimny  
TESSIER Anne  
VERGELY-VANDRIESSE Catherine

Biochimie générale et clinique  
Pharmacotechnie  
Chimie organique  
Biochimie, biologie moléculaire  
Pharmacognosie  
Biophysique  
Physiologie  
Pharmacognosie  
Chimie thérapeutique  
Physiologie  
Physiopathologie, génétique

**PU-PH**

KOHLI Evelyne  
GIRODON François

Immunologie, Virologie  
Hématologie

**Professeurs Emérites**

ROCHETTE Luc  
BELON Jean-Paul

Physiologie  
Pharmacologie

**Maîtres de Conférences**

ANDRES Cyrille  
ASSIFAOUÏ Ali  
BASSET Christelle  
BERARD Véronique  
BETELLI Laetitia  
BOUYER Florence  
BOUYER Frédéric  
CACHIA Claire  
COLLIN Bertrand  
DESBOIS Nicolas  
FAURE Philippe  
GUELDRY Serge  
LEMAITRE Jean-Paul  
NEIERS Fabrice  
ROCHELET Murielle  
SEGUY Nathalie  
SEIGNEURIC Renaud  
TABUTIAUX Agnès  
VIENNEY Fabienne  
WENDREMAIRE Maëva

Pharmacotechnie  
Pharmacotechnie  
Immunologie, hématologie  
Pharmacotechnie  
Chimie analytique  
Pharmacologie  
Chimie physique, Chimie générale  
Biomathématiques  
Pharmaco-imagerie, radiopharmacie  
Chimie organique  
Biochimie générale et clinique  
Biologie cellulaire  
Bactériologie  
Biochimie, biologie moléculaire, enzymologie  
Chimie analytique  
Mycologie médicale, botanique  
Biophysique  
Droit et Economie de la Santé  
Biophysique  
Toxicologie

**MCU-PH**

BOULIN Mathieu  
FAGNONI Philippe  
LIRUSSI Frédéric  
SAUTOUR Marc  
SCHMITT Antonin

Pharmacie clinique  
Pharmacie clinique  
Toxicologie, toxicovigilance  
Biodiversité végétale et fongique  
Pharmacologie, Pharmacie clinique

**PRCE**

ROUXEL Virginie

Anglais

**AHU**

GOULARD DE CURRAIZE Claire  
CRANSAC Amélie

Bactériologie  
Pharmacie Clinique

**PAST Officine**

MACE Florent  
MORVAN Laetitia

**Enseignants Contractuels Officine**

MICHIELS Yves  
SOLARI Marie-Alexandra



Université de Bourgogne  
UFR des Sciences de Santé  
Circonscription Pharmacie



## **NOTE**

L'UFR des Sciences de Santé - Circonscription Pharmacie de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

## **SERMENT**

**Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre, des Pharmaciens et de mes condisciples :**

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

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

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.**

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.**

**Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.**

# Remerciements

A Monsieur Jean-Paul BELON, qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Je tiens également à vous remercier pour l'enseignement que vous nous avez apporté tout au long de nos études.

A Madame Charlotte MALBRANCHE, qui m'a fait le plaisir de bien vouloir travailler avec moi à nouveau en dirigeant cette thèse après avoir également participé à la réalisation de mon mémoire de cinquième année. Je tiens tout particulièrement à vous remercier pour votre patience, votre soutien ainsi que vos précieux conseils.

A Monsieur Benjamin BOUILLET, pour avoir accepté de juger ce travail. Je vous remercie également pour votre aide ainsi que les corrections apportées à cette thèse.

Aux internes de pharmacie responsables successivement des antibiotiques à dispensation contrôlée (Jeff puis Caroline), pour avoir pris le temps de me fournir puis de corriger les immenses tableaux de chiffres qui m'ont permis de tirer mes résultats.

A mes amies, Marion, Marj, Chloé, Milena et Caro, sans qui ces 6 années n'auraient pas eu la même saveur.

A toute l'équipe de la pharmacie Baumgarten à Gevrey-Chambertin qui m'a appris énormément au cours de ces 6 mois de stage.

A Charlène, qui me permet de me détendre et de me marrer même dans les moments les plus difficiles.

Enfin, je tiens à remercier ma famille, mes parents qui me permettent de me ressourcer lorsque j'ai un week-end, mon frère, bien que je ne le vois pas suffisamment, et Elton qui m'a toujours soutenue et motivée durant ma vie étudiante.

# Liste des abréviations

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

DDJ : Dose Définie Journalière

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

InVS : Institut de Veille Sanitaire

PSDP : Pneumocoque de Sensibilité Diminuée aux Pénicillines

BMR : Bactéries Multi-Résistantes

E.S. : Etablissements de Santé

COMEDIMS : Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles

CLIN : Comité de Lutte contre les Infections

EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes

mL/min : millilitres par minute

mg/kg : milligramme par kilogramme

€ : euro

kg : kilogramme

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

PSE : Pousse Seringue Electrique

IM : Intra-Musculaire

HAS : Haute Autorité de la Santé

EPP : Evaluation des Pratiques Professionnelles

PDCA : Plan Do Check Act

SARM : Staphylocoque Aureus Résistant à la Méricilline

PECM : Prise en Charge Médicale

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

# Introduction

Les antibiotiques ont permis de faire reculer considérablement la mortalité associée aux maladies infectieuses au cours du 20<sup>ème</sup> siècle. Malheureusement leur utilisation pas toujours rationnelle a conduit à des phénomènes de résistance. Ces résistances ponctuelles au début sont devenues très préoccupantes et conduisent parfois à des impasses thérapeutiques. Pour contrer ces phénomènes de résistance et éviter les impasses thérapeutiques, différentes stratégies sont mises en place <sup>[1]</sup>.

En France, différents plans nationaux ont été élaborés et mis en œuvre. En effet, un premier plan d'action pluriannuel 2001-2005 prolongé et complété par le plan 2007-2010 visait à maîtriser et rationaliser la prescription des antibiotiques afin d'en préserver l'efficacité. Puis, un deuxième plan a vu le jour, il s'agit du plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016. Celui-ci vise à réduire le développement des résistances aux antibiotiques et le nombre croissant de situations d'impasses thérapeutiques <sup>[2]</sup>.

En application de ces plans nationaux, le CHU de Dijon a mis en place un système de dispensation contrôlée pour certains antibiotiques considérés comme les plus à risque.

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer l'impact de cette dispensation contrôlée sur la consommation en antibiotiques au sein du CHU de Dijon et de cibler les services les plus consommateurs pour la mise en place d'actions d'amélioration. L'objectif secondaire est la réalisation d'une évaluation des pratiques professionnelles portant sur la pertinence des prescriptions de teicoplanine au sein du service d'Endocrinologie.

Dans une première partie, je réaliserai un état des lieux sur la consommation en antibiotiques en France, puis je présenterai successivement les différents plans nationaux visant à lutter contre ces phénomènes de résistance. Ensuite, j'expliquerai la stratégie mise en place au sein du CHU de Dijon et analyserai les consommations globales et par service des antibiotiques à dispensation contrôlée. Dans une troisième partie, je me focaliserai sur le service d'Endocrinologie en évaluant la pertinence de ses prescriptions de teicoplanine TARGOCID®.

# 1 Synthèse bibliographique

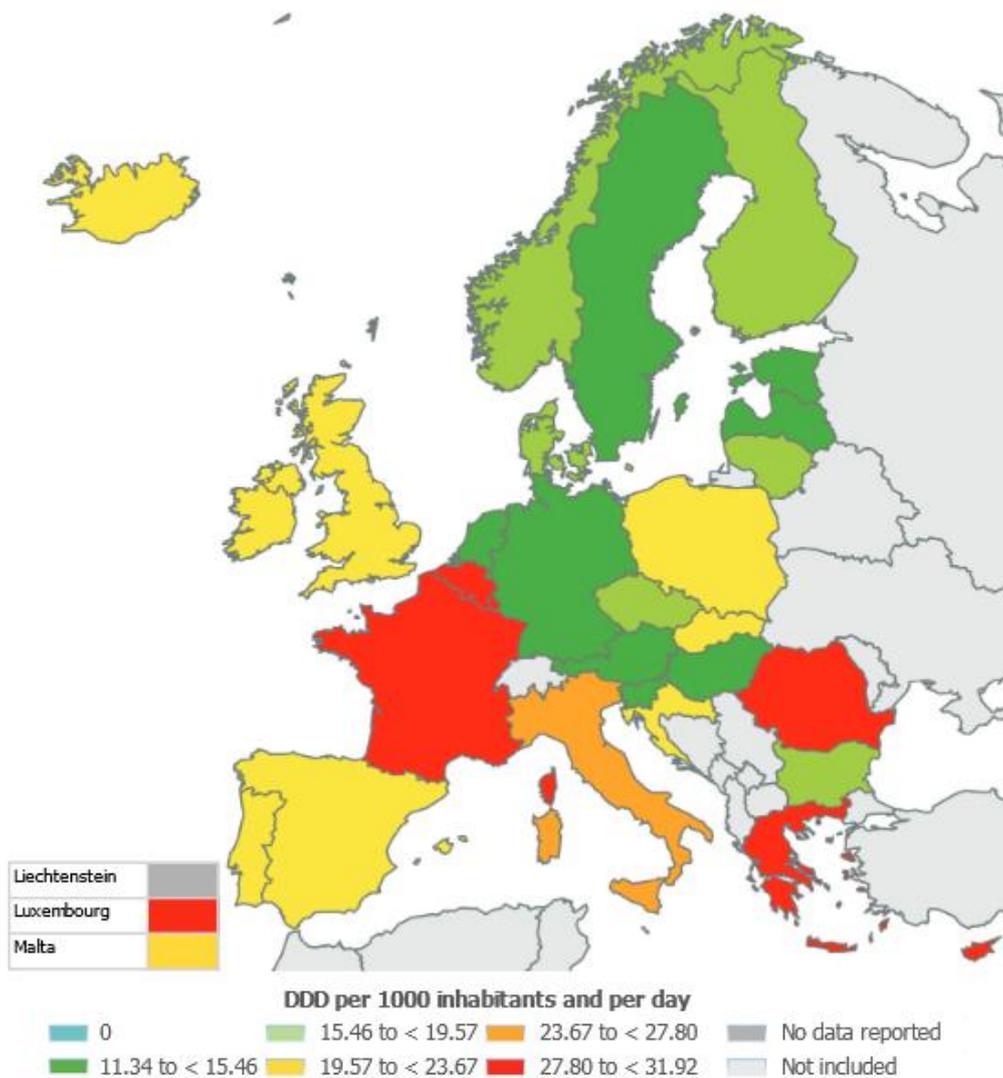
## 1.1 Consommation d'antibiotiques et résistances bactériennes : un problème majeur de santé publique

### 1.1.1 Consommation d'antibiotiques en France

La consommation d'antibiotiques est l'un des principaux facteurs responsables de l'apparition et de la propagation de la résistance aux antibiotiques <sup>[1]</sup>. La France présente un niveau de consommation d'antibiotiques nettement supérieur à la moyenne européenne comme le montre la figure 1 <sup>[3]</sup>. En effet, la France avec une consommation de 29,7 DDJ/1000H/J<sup>1</sup> fait partie des pays européens les plus consommateurs avec le Luxembourg ou encore la Grèce <sup>[4]</sup>.

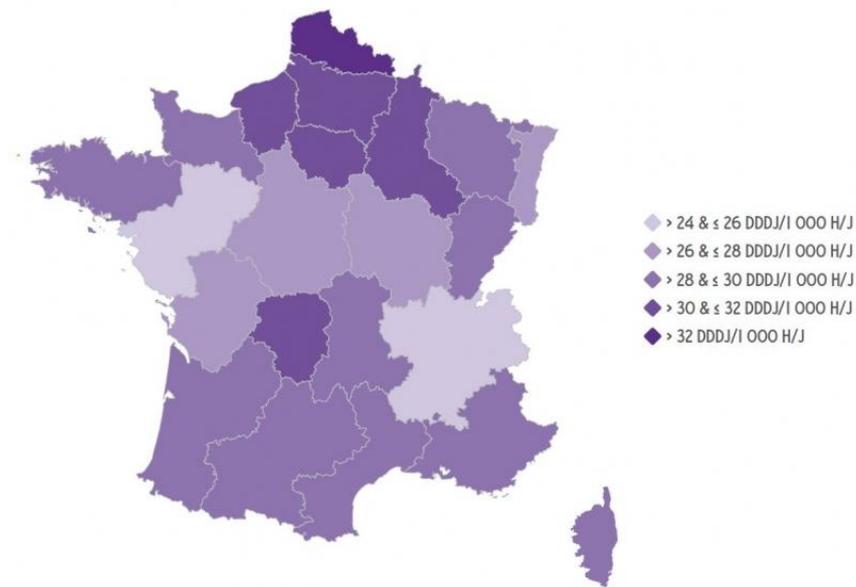
---

<sup>1</sup> La DDJ est une unité de mesure internationale reconnue. Elle a été établie sur l'idée de représenter la dose moyenne journalière d'un médicament dans son indication principale pour un adulte de 70 kilogrammes.



**Figure 1 : consommation en antibiotiques des pays européens en dehors des hôpitaux**

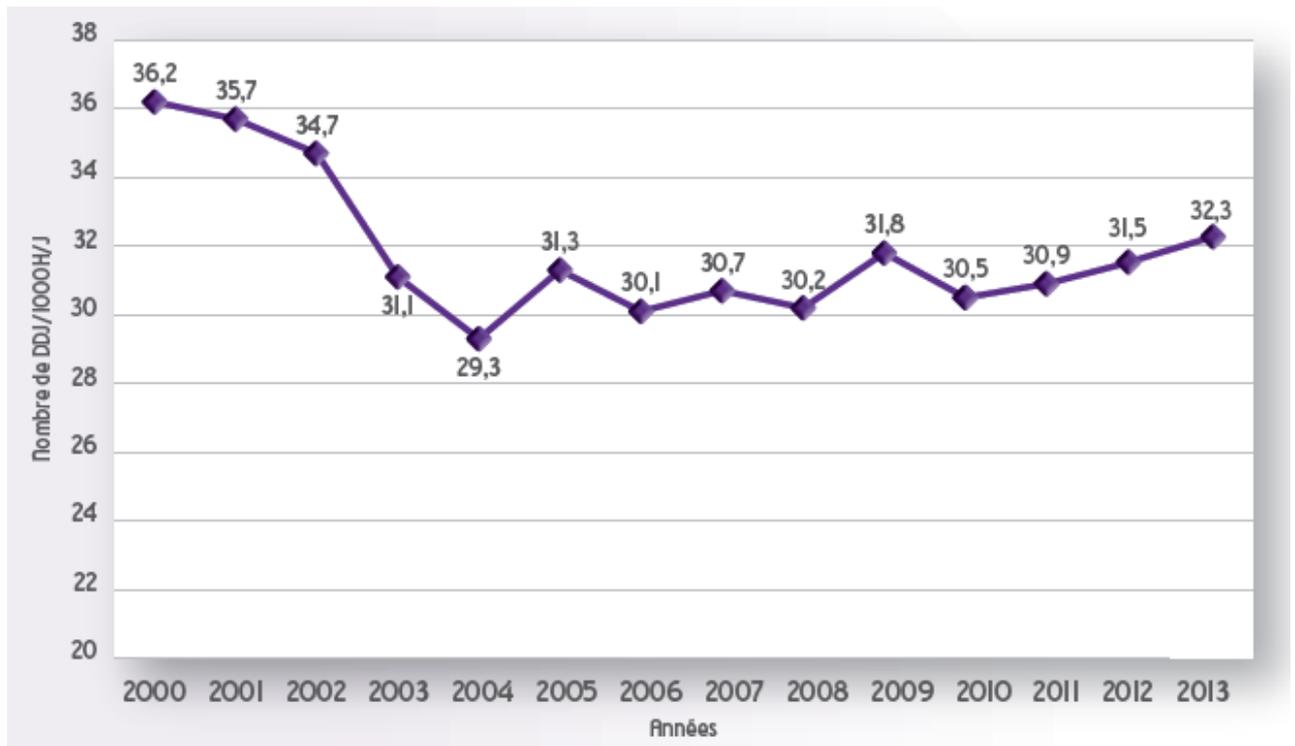
D'après la figure 2, il existe des fortes disparités entre les différentes régions de France. Le Nord-Pas-de-Calais est la région la plus consommatrice avec plus de 32 DDDJ/1000H/J. Au contraire, les régions les moins consommatrices sont la région Rhône-Alpes et la région Pays de la Loire avec une consommation située entre 24 et 26 DDDJ/1000H/J. En ce qui concerne ce travail, la région Bourgogne présente une consommation moyenne située entre 26 et 28 DDDJ/1000H/J <sup>[5]</sup>.



**Figure 2 : consommation en antibiotiques en France par région**

### **1.1.2 Evolution des consommations en antibiotiques**

L'ANSM a analysé les consommations d'antibiotiques en France et l'évolution de ces consommations entre 2000 et 2013. La figure 3 illustre précisément l'évolution de cette consommation <sup>[3]</sup>.



**Figure 3 : évolution de la consommation d'antibiotiques en DDJ/1000H/J en France entre 2000 et 2013 (source : ANSM)**

D'après cette figure, la consommation totale en antibiotiques en France a diminué de 10,7% entre 2000 et 2013. Néanmoins, cette baisse de la consommation était beaucoup plus marquée jusqu'en 2004. Depuis 2005, cette figure montre une stabilisation de la consommation avec même une tendance à la ré-augmentation depuis 2008. Malgré cette reprise à la hausse, les consommations en 2013 semblent être nettement inférieures à celles observées en 2000 <sup>[3]</sup>.

De plus, les constats de l'ANSM en 2013 étaient les suivants :

- une consommation d'antibiotiques très majoritaire en ville (90 %) pour laquelle les génériques occupent une place centrale (78 % de la consommation antibiotique en ville est représentée par des génériques) ;
- 70 % des prescriptions d'antibiotiques en ville sont réalisées par un médecin généraliste. Parmi celles-ci, 11 % ont néanmoins pour origine une prescription hospitalière ;

- les femmes représentent 59,3 % des patients utilisant des antibiotiques. Cette utilisation est significativement plus élevée que celle des hommes entre 15 et 34 ans, puis baisse et se stabilise. A l'inverse, le niveau d'utilisation par les hommes augmente après 55 ans et ne cesse de progresser ensuite ;
- en ville, un écart de près de 30 % est observé entre la région dont la consommation est la plus élevée et celle dont la consommation est la plus faible ;
- l'antibiotique le plus consommé en ville est l'amoxicilline (32 % de la consommation totale). A l'hôpital, l'association amoxicilline et acide clavulanique (Augmentin® et ses génériques) est l'antibiotique le plus consommé (33 %) et un possible pourvoyeur de résistance ;
- le développement des résistances aux antibiotiques est d'autant plus préoccupant que le nombre de substances actives disponibles diminue (- 29 entre 2000 et 2012) et que la recherche sur de nouveaux antibiotiques s'est considérablement ralentie <sup>[6]</sup>.

### **1.1.3 Etat des lieux sur les résistances bactériennes en France**

En France, la surveillance des résistances bactériennes aux antibiotiques repose sur de multiples réseaux qui sont sous l'autorité de l'institut de veille sanitaire (InVS) <sup>[7]</sup>.

La France présente des niveaux de résistance aux antibiotiques variables selon les souches de bactéries prises en compte en comparaison avec les autres pays européens <sup>[8]</sup>.

Les bactéries les plus surveillées sont le pneumocoque, les entérobactéries, ainsi que le staphylocoque doré.

La résistance aux antibiotiques chez le pneumocoque est en diminution constante depuis plus de 10 ans. La résistance à la pénicilline définissant les pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP), est passée, par exemple, de 43% à 22% <sup>[8]</sup>.

En ce qui concerne le staphylocoque doré, les données du réseau BMR-raisin montrent une évolution à la baisse entre 2009 et 2013 (-23%). Malgré ces bons résultats, 17% de souches de staphylocoque doré montrent une résistance à la méticilline en 2013 <sup>[8]</sup>.

Ces résultats encourageants sont dus aux différentes politiques de bon usage des antibiotiques mises en place en France.

## **1.2 Politique nationale de bon usage des antibiotiques**

### **1.2.1 Plan national 2001-2005**

L'utilisation très importante des antibiotiques et ses conséquences telles que l'apparition de résistances ont commencé à poser problème au début des années 2000.

La recommandation du conseil de l'union européenne relative à l'utilisation prudente des antibiotiques en médecine humaine a été adoptée en novembre 2001.

Cette démarche s'est traduite en France par l'élaboration et la mise en œuvre du plan d'action pluriannuel 2001-2005, complété et prolongé par le plan d'action 2007-2010 <sup>[2]</sup>.

Le plan d'action pluriannuel 2001-2005 s'articulait autour de 7 axes :

1. Améliorer l'information
2. Diffuser des outils pour aider les professionnels
3. Améliorer le bon usage des antibiotiques à l'hôpital
4. Améliorer les échanges d'information entre ville et hôpital
5. Renforcer les actions de formation
6. Améliorer la surveillance des consommations et des résistances
7. Améliorer la coordination nationale des actions

L'objectif du premier axe était de sensibiliser à la fois les professionnels de santé mais aussi le public sur l'importance d'un usage raisonné des antibiotiques.

L'objectif du second axe était d'aider les professionnels à identifier les situations où la prescription d'antibiotiques ne présente aucun intérêt.

Le 3<sup>ème</sup> axe concernait les hôpitaux et obligeait ceux-ci à se doter d'une organisation leur permettant d'assurer le bon usage des antibiotiques. Pour cela, les hôpitaux devaient désigner un médecin référent en antibiothérapie et instaurer la prescription et la dispensation nominative pour certains antibiotiques.

Le 4<sup>ème</sup> axe avait principalement pour but d'augmenter la participation des médecins de ville aux réseaux épidémiologiques de surveillance.

Le 5<sup>ème</sup> axe concernait la formation médicale continue et l'intégration des antibiotiques comme thématique prioritaire dans celle-ci.

Le 6<sup>ème</sup> axe avait pour objectif de développer le partenariat entre les différents professionnels de santé (pharmaciens, microbiologistes, épidémiologistes...) dans le but d'obtenir un suivi de la résistance bactérienne, de la consommation en antibiotique et de détecter rapidement l'émergence de nouveaux phénomènes de résistance.

Le 7<sup>ème</sup> et dernier axe mettait en place un comité chargé de suivre l'application du plan national d'actions et de coordonner les différentes décisions, programmes et actions entreprises <sup>[9]</sup>.

Ce plan d'action a permis de réduire la consommation en antibiotiques en France grâce notamment aux campagnes d'information comme « les antibiotiques, c'est pas automatique ». Malheureusement, toutes les actions invoquées n'ont pas été mises en place, particulièrement celles concernant la formation des professionnels de santé. C'est pour cette raison que ce plan a été poursuivi et amélioré par le plan d'action 2007-2010 <sup>[10]</sup>.

### **1.2.2 Plan national 2007-2010**

Ce nouveau plan s'articule toujours autour de 7 axes qui sont les suivants :

1. Pratiques médicales
2. Actions vers le grand public et les professionnels de la petite enfance
3. Intégration de la politique antibiotique dans une gestion plus globale du risque infectieux et médicamenteux
4. Spécificités de la déclinaison de ce plan dans les établissements de santé
5. Mise en place d'un système d'information concernant ce plan
6. Communication et valorisation des actions et des résultats obtenus
7. Recherches

Le premier axe était dans la prolongation du plan 2001-2005 et concernait la formation initiale des futurs professionnels de santé (étudiants en médecine, en pharmacie, en odontologie, ...) ainsi que la formation médicale continue. Il proposait aussi de mettre à disposition des prescripteurs des outils permettant le bon usage des antibiotiques.

Le deuxième axe toujours dans le prolongement du plan 2001-2005 concernait l'information du grand public.

L'objectif du 3<sup>ème</sup> axe était de renforcer la vaccination et les mesures d'hygiène dans le but de prévenir les infections.

Dans les hôpitaux, le 4<sup>ème</sup> axe avait pour but d'améliorer les prescriptions d'antibiotiques.

Le 5<sup>ème</sup> axe, permettait de pérenniser les actions du plan 2001-2005 concernant les réseaux de surveillance.

Le 6<sup>ème</sup> axe visait lui aussi à pérenniser les actions mises en place, pour cela il préconisait de valoriser les résultats obtenus afin d'obtenir l'adhésion de tous les professionnels de santé mais aussi du public.

Le dernier axe concernait la recherche, non seulement de nouveaux antibiotiques mais aussi de tests de diagnostic rapide permettant toujours de réduire la consommation d'antibiotiques <sup>[11]</sup>.

A l'issue de ce plan, le bilan reste mitigé. Concernant les résistances bactériennes, des améliorations ont été obtenues. En effet, les résistances chez le pneumocoque et chez le staphylocoque doré ont diminué. Mais, certaines espèces ont vu leurs résistances augmenter et notamment les entérobactéries. De plus, de nouvelles résistances bactériennes sont apparues <sup>[12]</sup>.

Du côté de la consommation de ces médicaments autant en ville qu'à l'hôpital, entre 2000 et 2012, la consommation d'antibiotiques a ainsi baissé de 12,5% en France. Cette diminution de la consommation était flagrante jusqu'en 2004. Mais une tendance à la reprise apparaît depuis 2008 après une phase de stabilisation entre 2005 et 2008 <sup>[6]</sup>.

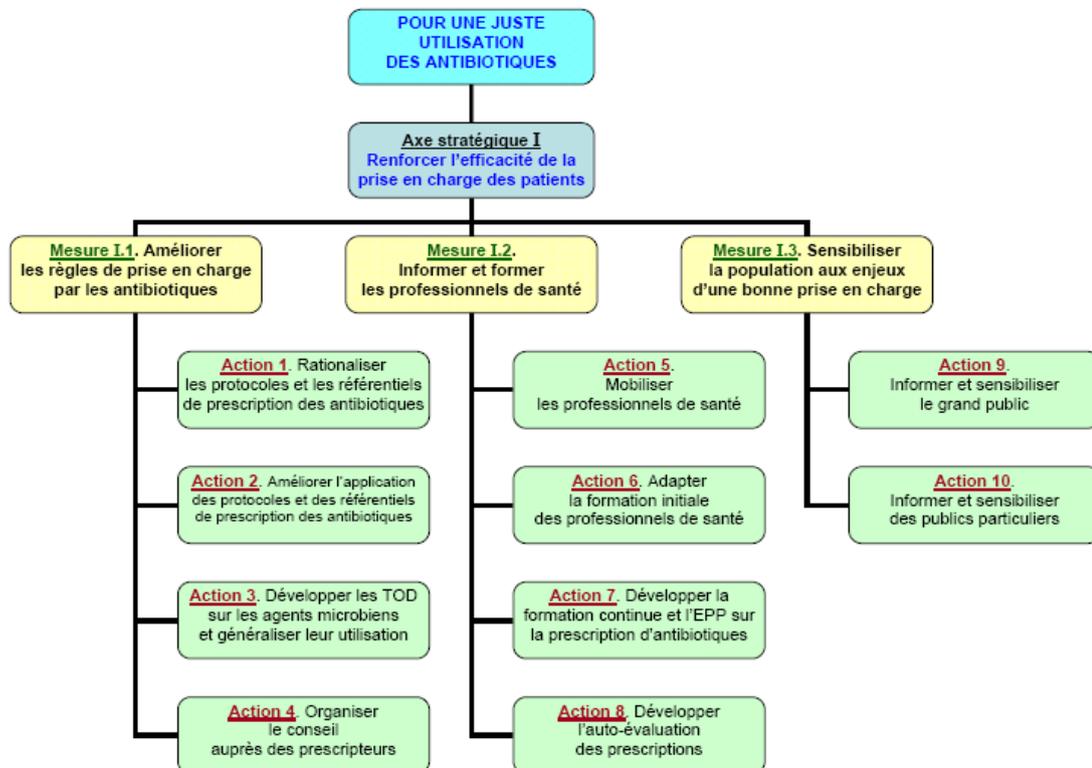
Dans ce contexte de ré-augmentation des consommations et d'apparition de nouvelles résistances, les objectifs du 3<sup>ème</sup> plan ont été définis.

### **1.2.3 Plan national 2011-2016**

Ce plan présente une stratégie de juste utilisation des antibiotiques. Cette stratégie s'articule autour de trois axes : améliorer l'efficacité de la prise en charge des patients, préserver l'efficacité des antibiotiques et promouvoir la recherche.

Le 1<sup>er</sup> axe comprend trois mesures. La 1<sup>ère</sup> vise à améliorer les règles de prise en charge par les antibiotiques (formalisation des protocoles et des référentiels de prescription,

développement d'outils d'aide au diagnostic et à la prescription). Le second vise à informer et former les professionnels de santé (formation initiale, développement personnel continu et évaluation des pratiques professionnelles). Le 3<sup>ème</sup> a pour objectif de sensibiliser la population aux enjeux d'une bonne prise en charge dans le but de susciter son adhésion à la stratégie de juste utilisation des antibiotiques.



**Figure 4 : détails du premier axe stratégique du plan national 2011-2016**

Par ailleurs, il importe également d'agir sur la préservation de l'efficacité des antibiotiques. C'est l'objectif du 2<sup>ème</sup> axe qui s'articule autour de 3 mesures. La 1<sup>ère</sup> vise à renforcer la surveillance des consommations et des résistances, en particulier la consommation des classes d'antibiotiques les plus génératrices de résistances ainsi que celles de dernier recours. La seconde mesure a pour objectif de réduire la pression de sélection des agents antimicrobiens et prévenir la diffusion des bactéries multi-résistantes (B.M.R). La 3<sup>ème</sup> mesure vise à encadrer la dispensation des antibiotiques. Cela passe par la généralisation de la prescription nominative dans les établissements de santé (E.S.). Les E.S. ont pour mission d'établir une liste minimale d'antibiotiques à dispensation contrôlée en fonction du contexte

et de prévoir une réévaluation du traitement à 48-72h et 7-10 jours pour tous les antibiotiques.

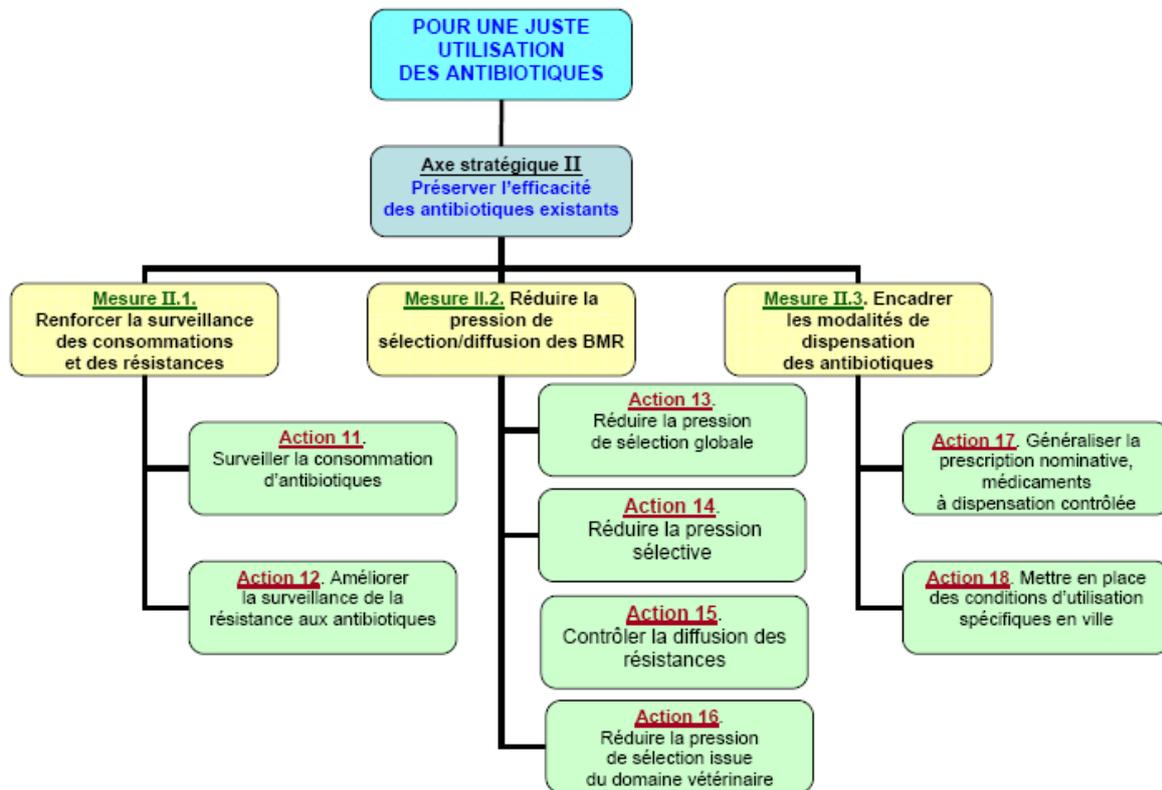


Figure 5 : détails du 2<sup>ème</sup> axe stratégique du plan national 2011-2016

Le 3<sup>ème</sup> axe promeut la recherche et définit les priorités en matière de recherche (améliorer la compréhension des mécanismes de résistance, essayer de trouver des alternatives à l'utilisation des antibiotiques dans le traitement des infections bactériennes, favoriser le développement des tests de diagnostic rapide, mettre sur le marché de nouveaux antibiotiques en particulier actif sur les bactéries les plus souvent résistantes, et cerner les déterminants de la consommation d'antibiotiques).

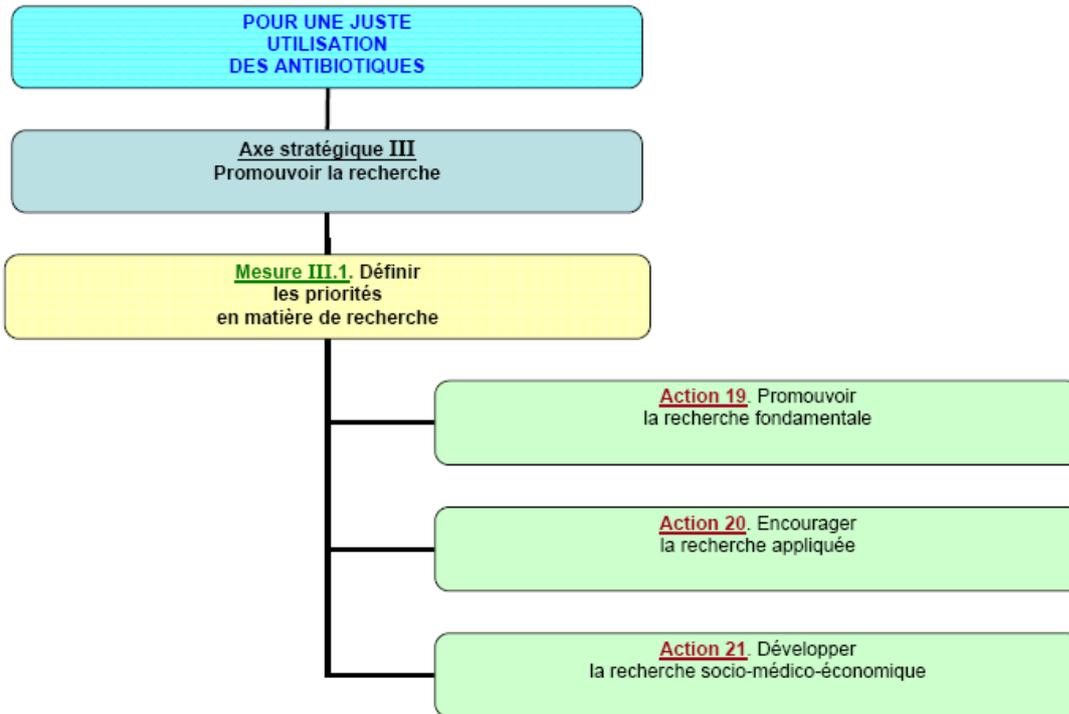


Figure 6 : détails du 3<sup>ème</sup> axe stratégique du plan national 2011-2016

Chaque mesure se décline en plusieurs actions, celles nous intéressant le plus étant celles concernant les établissements de santé <sup>[13]</sup>.

De cette stratégie de juste utilisation des antibiotiques devrait découler une réduction durable de la consommation globale des antibiotiques avec un objectif chiffré de 25% d'ici à 2016.

### 1.3 Actions mises en place au CHU de Dijon

Au CHU de DIJON, en application de ces plans, la Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles (COMEDIMS) et le Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN), ont décidé de redéfinir une liste d'antibiotiques à dispensation contrôlée. Cette liste présentée en annexe 1 comprend, en particulier, les antibiotiques à spectre large. En effet, y figurent la Céfépime (céphalosporine à spectre large), les

carbapénèmes, un glycopeptide (la Teicoplanine), la Fosfomycine, un lipopeptide (la Daptomycine), une glycylycylcline (la Tigécycline), ainsi que le Linézolide et la Ceftaroline. Ces antibiotiques sont désormais soumis à une dispensation contrôlée.

La mise en place de cette activité s'est organisée de la manière suivante :

- Retrait des dotations pour ces antibiotiques,
- Prescription nominative sur un questionnaire type élaboré conjointement avec les infectiologues (un exemple est présenté en annexe 2),
- Dispensation nominative pour 72h à l'instauration du traitement,
- Réévaluation systématique de l'antibiothérapie à 48-72h (sur sollicitation éventuelle de l'interne en pharmacie dédié à cette activité)
- Retour des unités non consommées à la pharmacie.

Dans un premier temps, certains services ne sont pas concernés par les nouvelles modalités de suivi et conservent une dotation en antibiotiques, notamment en imipenem-cilastatine en cas d'urgence ou pour des raisons d'éloignement géographique. Il s'agit des services de réanimation, d'hématologie, des maladies infectieuses, ainsi que La Mirandière (unité de soins palliatifs).

Tous les autres services doivent désormais respecter une procédure de prescription concernant ces antibiotiques. Selon que les prescriptions du service se font de manière informatisée ou non, cette procédure diffère légèrement, même si les informations recueillies par la pharmacie sont les mêmes dans les deux cas.

Il est demandé si un avis infectiologue a été pris en compte. Il est également demandé le type d'antibiothérapie (prophylactique ou curative), si l'infection est probabiliste ou documentée, si elle est liée aux soins ou communautaire, le micro-organisme en cause, le site de l'infection, l'indication de l'antibiothérapie, ainsi que la ligne de traitement. A partir du moment où la pharmacie reçoit cette prescription, elle délivre le traitement pour une durée de 48 à 72h. Puis, le prescripteur doit réévaluer le traitement au bout de ce laps de temps et dire s'il poursuit le traitement à l'identique ou s'il décide de modifier la prescription (arrêt ou switch).

Une fois que le traitement est terminé, le service doit renvoyer à la pharmacie les unités d'antibiotique qui n'ont pas été consommées.

Les services des maladies infectieuses ainsi que la Mirandière, sont soumis eux aussi à une dispensation nominative. Leur dotation étant réduite à quelques unités, elle leur permet seulement de démarrer un traitement. Ils doivent alors respecter la même procédure que précédemment.

En ce qui concerne les services de réanimation et d'hématologie, ils ne fournissent pas de prescription nominative pour les antibiotiques suivis qu'ils ont en dotation mais respectent la même procédure que les autres services en ce qui concerne les antibiotiques qu'ils n'ont pas en dotation.

Cette procédure permet un suivi qualitatif de la dispensation de ces antibiotiques dans les services concernés.

Cette procédure est récapitulée dans un organigramme présenté en annexe 3.

## **2 Enquête de consommation et de dépenses au CHU de Dijon**

### **2.1 Contexte et objectifs**

Suite aux différents plans nationaux présentés dans la première partie de ce travail visant à réduire les consommations en antibiotiques et améliorer leur bon usage, le CHU de Dijon a décidé de mettre en place une dispensation contrôlée pour certains antibiotiques à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2014. La liste de ces antibiotiques est fournie en annexe 1. Les prescripteurs doivent alors répondre à un certain nombre de questions lors de la primo prescription. Les dispensations sont nominatives par la pharmacie, pour 3 jours, les renouvellements ayant lieu uniquement après réévaluation de la thérapeutique à 48-72h. Si le traitement est arrêté, le service doit renvoyer les unités qui n'ont pas été consommées. Ce système doit permettre de réduire les quantités d'antibiotiques consommées, ainsi que les coûts associés, d'impliquer les prescripteurs dans la réduction de ces consommations et de permettre un meilleur usage des antibiotiques dans le but d'éviter les phénomènes de résistances et d'impasses thérapeutiques.

L'objectif de notre travail est donc d'établir le bilan sur un an après la mise en place de cette nouvelle activité.

### **2.2 Matériel et méthodes**

#### **2.2.1 Type d'étude**

Notre travail consiste à faire le bilan de l'activité de suivi des antibiotiques à dispensation contrôlée au CHU de Dijon. Il s'agit d'un bilan financier et des consommations des antibiotiques à dispensation contrôlée global et par service. Le bilan clinique de cette activité

ne sera pas présenté dans cette partie, il sera abordé sous la forme d'une évaluation des pratiques professionnelles dans la troisième partie de ce travail.

### **2.2.2 Période**

Notre étude est réalisée sur une période de un an, du 1er janvier au 31 décembre 2014. Nos résultats seront comparés à ceux de la même période de l'année 2013 afin de mesurer l'impact de la mise en place du suivi des antibiotiques à dispensation contrôlée au CHU de Dijon, suivi ayant débuté fin décembre 2013.

### **2.2.3 Données recueillies**

Les données recueillies sont : le nombre (global et par service) d'unités dispensées, hors rétrocession, pour chaque antibiotique à dispensation contrôlée.

Ces informations sont extraites du logiciel Pharma® qui est le logiciel métier de la pharmacie du CHU de Dijon.

Les prix utilisés pour le bilan financier sont les prix unitaires toutes taxes comprises obtenus par le CHU de Dijon lors des appels d'offres et marchés négociés mis en œuvre pour l'achat des antibiotiques en 2013 et 2014.

Le recueil permettra de dresser le bilan de :

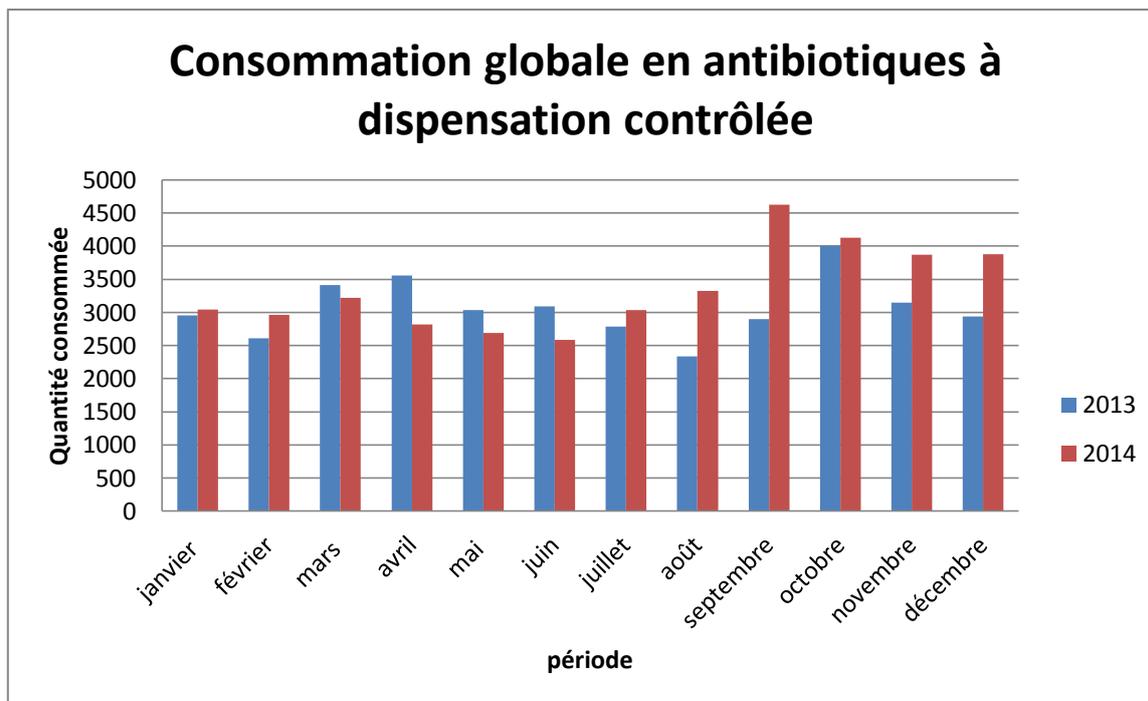
- La consommation globale en ATB à dispensation contrôlée
- La consommation en ATB à dispensation contrôlée par service

## 2.3 Résultats

### 2.3.1 Consommation globale en antibiotiques à dispensation contrôlée

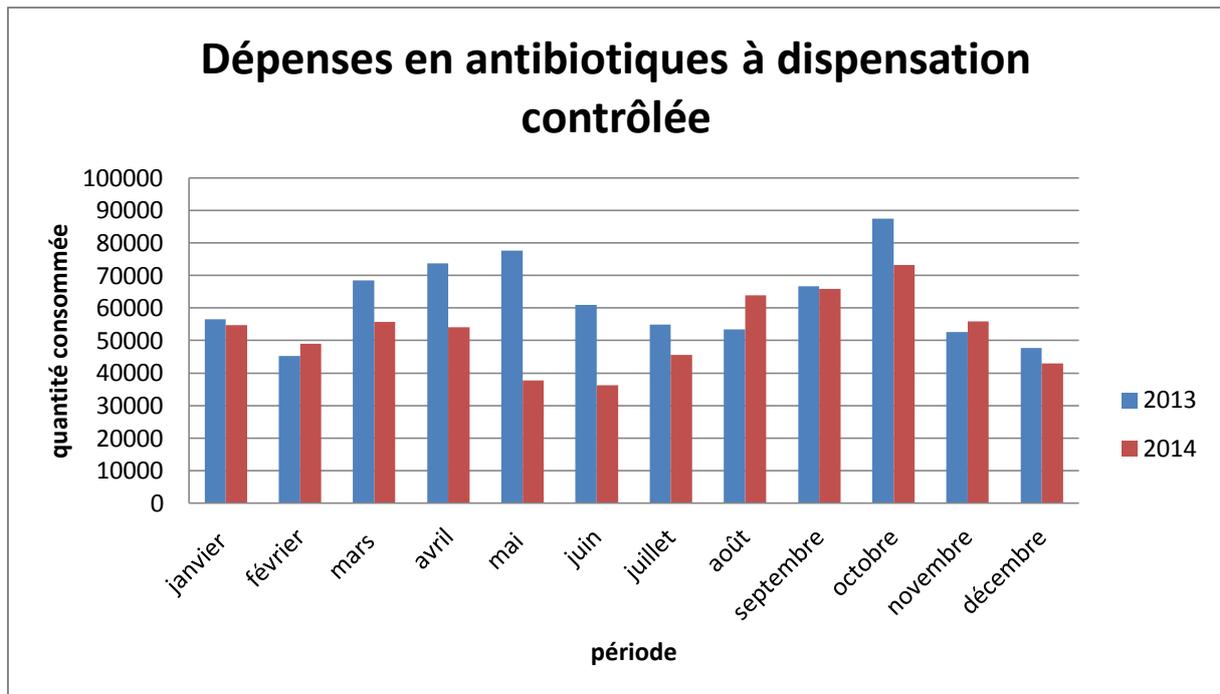
- Tous antibiotiques à dispensation contrôlée confondus

A partir de la figure 7, nous constatons une augmentation de la quantité consommée sur les deux premiers mois de l'année 2014. En effet, les mois de janvier et février 2014 montrent une hausse de +3% (+89 unités) et +13% (+351 unités) par rapport à l'année 2013. A partir du mois de mars 2014, les consommations commencent à diminuer mais cela ne dure que jusqu'au mois de juin 2014. Les mois de mars à juin montrent des baisses de -6% (-193 unités), -21% (-742 unités), -11% (-348 unités) et -16% (-506 unités). A partir de juin 2014, les consommations repartent à la hausse avec +9% (246 unités) en juillet, +42% (+982 unités) en août, +60% (1 728 unités) en septembre, +3% (+119 unités) en octobre, +23% (725 unités) en novembre, et +32% (+940 unités) en décembre. Au total, en termes de quantités, l'année 2014 a enregistré une hausse de 3 391 unités consommées, ce qui équivaut à une hausse de consommation de 9% par rapport à l'année 2013.



**Figure 7 : évolution de la consommation en antibiotiques à dispensation contrôlée entre 2013 et 2014**

D'après la figure 8, nous pouvons constater une augmentation des dépenses en février (+3 759€), en août (+10 378€) et en novembre (+3 233€) par rapport à 2013. Tous les autres mois ont enregistré une diminution des dépenses en antibiotiques à dispensation contrôlée avec une économie moyenne d'environ 14 000€ par mois. Au final, sur l'année 2014, une économie de plus de 110 000€ a été réalisée, ce qui représente une baisse proche de 15% des dépenses en antibiotiques à dispensation contrôlée pour le CHU de Dijon.



**Figure 8 : évolution des dépenses en antibiotiques à dispensation contrôlée entre 2013 et 2014**

➤ Détails par antibiotique à dispensation contrôlée

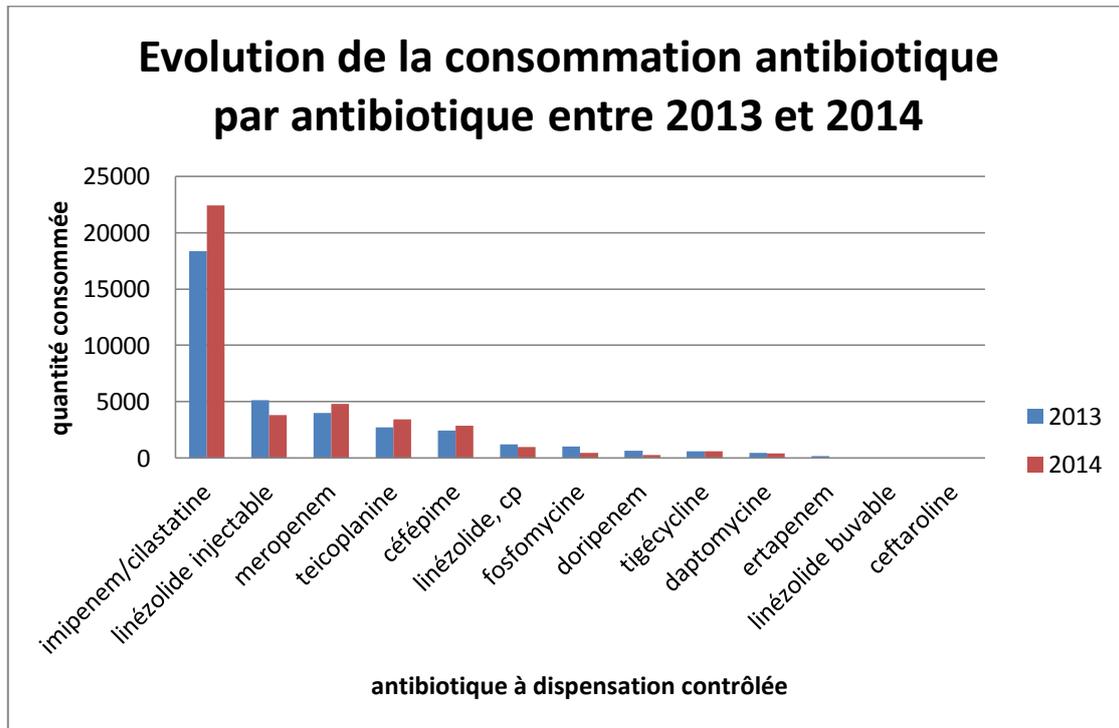
Des différences majeures sont à noter entre les antibiotiques, ce qu'illustre la figure 9. Les antibiotiques dont les consommations ont augmenté sont :

- la Tigécycline (+ 3%; + 20 unités),
- l'Imipénème-cilastatine (+ 22% ; + 4 043 unités),
- la Ceftaroline (+ 100% ; +50 unités),
- le Meropenem (+ 21% ; + 830 unités),
- la Teicoplanine (+ 26% ; + 705 unités),
- la Céfépime (+ 17% ; + 422 unités),
- le Linézolide buvable (+ 142% ; + 17 unités).

D'autres, ont vu leur consommation baissée. Il s'agit :

- du Linézolide, cp (- 20% ; - 241 unités),

- du Linézolide injectable (- 26% ; 1 338 unités),
- de la Fosfomycine (- 55% ; - 570 unités),
- de l'Ertapenem (- 82% ; -133 unités),
- du Doripenem (- 57% ; - 356 unités),
- de la Daptomycine (- 13% ; - 58 unités).



**Figure 9 : évolution des consommations par antibiotique à dispensation contrôlée entre 2013 et 2014**

En raison des coûts de traitement très variables d'un antibiotique à l'autre et de l'évolution du prix de certains antibiotiques, nous observons une variation importante des dépenses pour chaque antibiotique entre 2013 et 2014. Ceci est illustré par la figure 10.

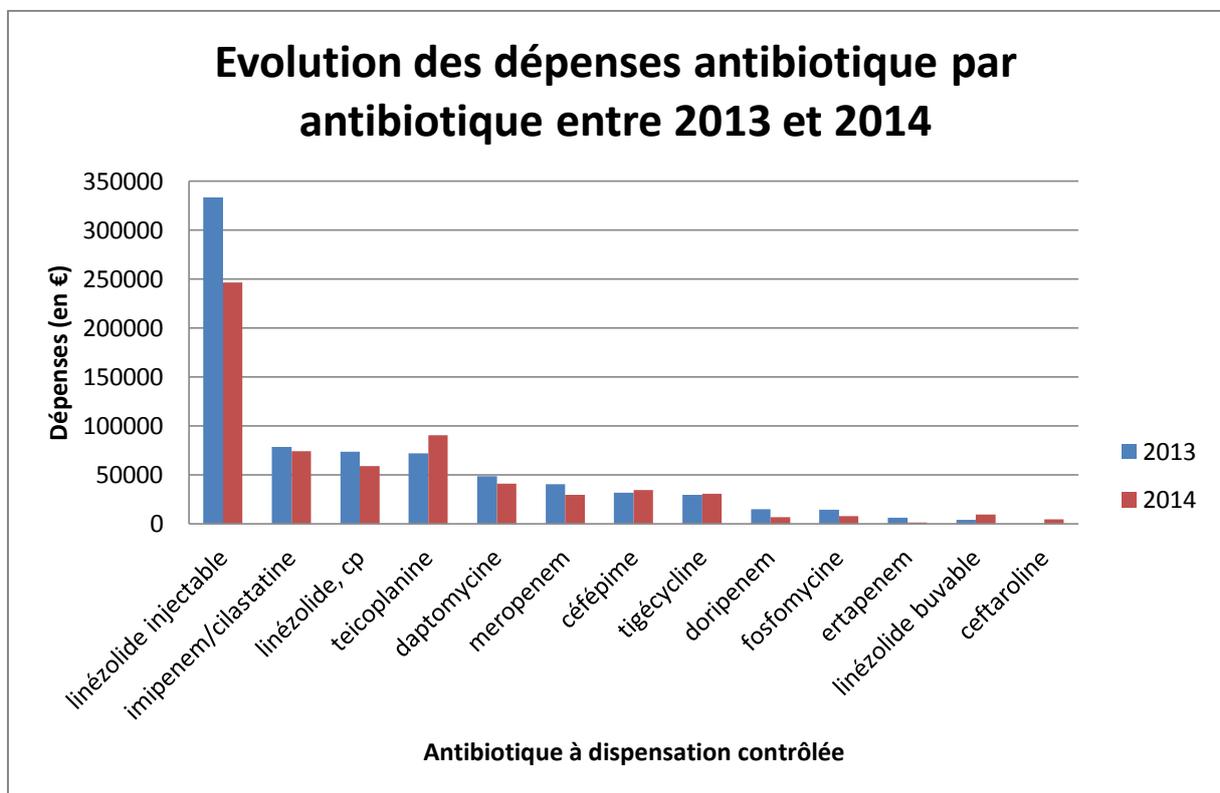
Les antibiotiques pour lesquels les dépenses ont diminué sont :

- le Linézolide, injectable (- 26% ; - 86 800€) et en cp (- 20% ; - 14 660€),
- l'Imipenem-cilstatine (- 6% ; - 4 640€),
- la Daptomycine (- 16% ; 7 625€),

- le Meropenem (- 27% ; - 10 900€),
- le Doripenem (- 57% ; - 8 360€),
- la Fosfomycine (- 48% ; - 6 850€),
- l'Ertapenem (- 82% ; 4 890€).

Les antibiotiques pour lesquels les dépenses ont augmenté sont :

- la Tigécycline (+ 3% ; 980€),
- la Teicoplanine (+ 26% ; + 18 450€),
- la Céfépime (+ 10% ; + 3 030€),
- le Linézolide buvable (+ 142% ; + 5 380€),
- la Ceftaroline (+100% ; 4 650€).



**Figure 10 : évolution des dépenses par antibiotique à dispensation contrôlée entre 2013 et 2014**

Pour conclure, la mise en place de la dispensation contrôlée des antibiotiques a eu un impact sur certaines classes médicamenteuses. Pour certaines d'entre elles (linézolide,

fosfomycine), la réduction des consommations est importante. S'agissant de thérapeutiques coûteuses, l'année 2014 montre ainsi une très nette diminution des dépenses en antibiotiques à dispensation contrôlée. La baisse de consommation du linézolide injectable est spectaculaire car elle génère à elle seule une réduction des dépenses proche de 90 000€. Ainsi la réduction proche de 110 000€ observée par la mise en place de l'activité de suivi des antibiotiques à dispensation contrôlée s'explique à 82% par la diminution du linézolide injectable. Par contre, pour d'autres classes médicamenteuses (glycopeptides, carbapénèmes), la mise en place de la dispensation contrôlée n'a pas permis une réduction des consommations et donc des dépenses. Nous focaliserons de façon prioritaire nos actions d'amélioration sur ces antibiotiques.

➤ impact sur les antibiotiques non suivis

La mise en place de la dispensation contrôlée de certains antibiotiques a également eu un effet sur la consommation et les dépenses d'autres classes médicamenteuses.

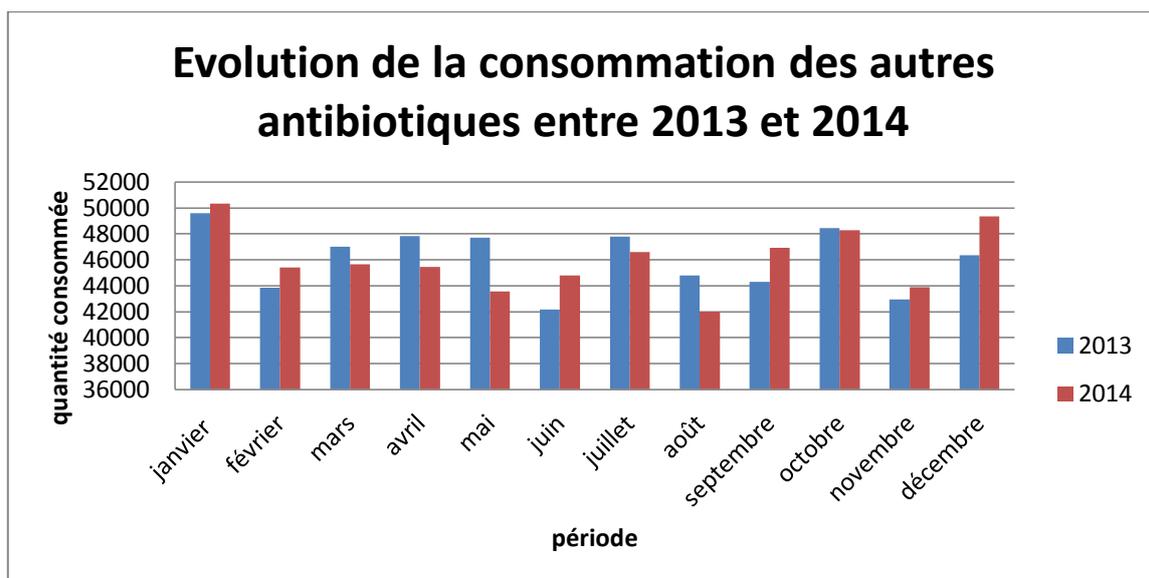


Figure 11 : évolution des consommations des antibiotiques non suivis entre 2013 et 2014

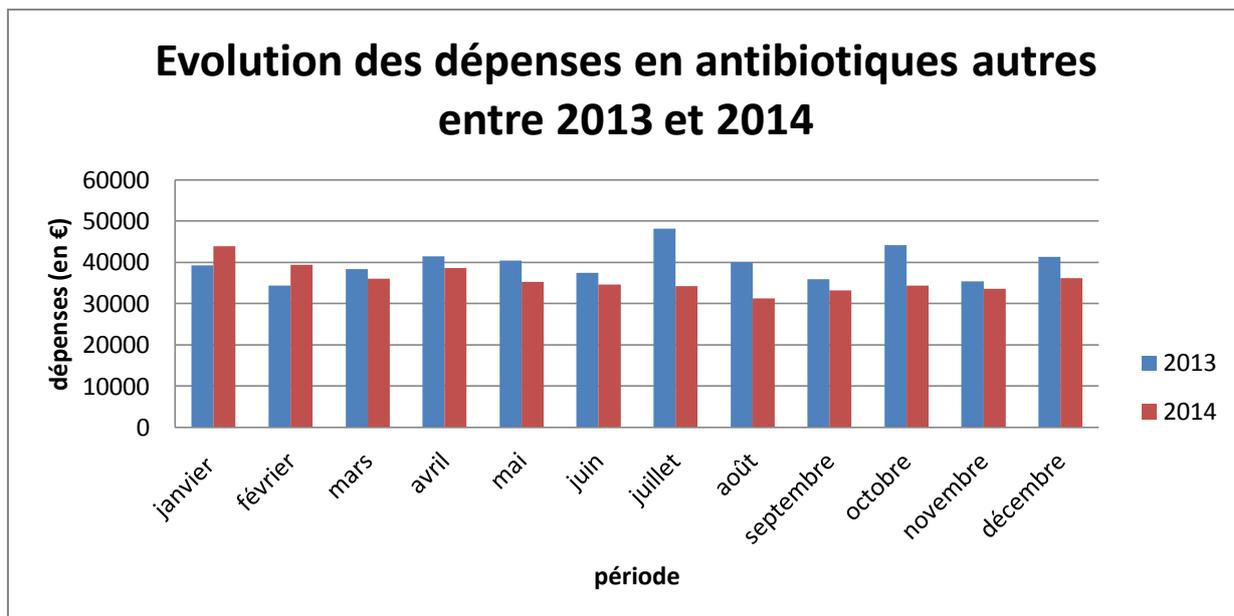
D'après la figure 11, nous constatons une augmentation de la quantité consommée sur les deux premiers mois de l'année (+1% et 711 unités en janvier et +4% et +1578 unités en février) ainsi qu'aux mois de juin, septembre, novembre et décembre qui enregistrent une augmentation moyenne de 5% par mois. En revanche, tous les autres mois de l'année 2014 ont enregistré une diminution de la quantité consommée. Au total, en termes de quantités, l'année 2014 a enregistré une diminution de 498 unités, ce qui équivaut à une consommation de moins 0,1% par rapport à l'année 2013.

Certaines classes d'antibiotiques ont vu leur consommation augmentée :

- les pénicillines sensibles aux bêta-lactamases c'est-à-dire les pénicillines G et V (+9,2% ; +281 unités)
- les céphalosporines de 1<sup>ère</sup> génération, la cefazoline (+14% ; +1 558 unités)
- les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération notamment, le cefotaxime (+21 000 unités ; +46%), la ceftazidime (+22,1% ; + 2 597 unités),
- les aminosides (+12,9% ; + 3 676 unités)
- ou encore le Bactrim (+5,75% ; +1 299 unités).

D'autres classes ont vu leur consommation diminuée :

- les tétracyclines ( -32% ; -2 293 unités)
- les pénicillines à large spectre (-33% ; -6 004 unités) ainsi que les pénicillines résistantes aux bêta-lactamases (-29% ; -5 291 unités)
- les associations de pénicillines (-1,4% ; -2 16 unités) comme l'amoxicilline-acide clavulanique
- les macrolides (-22% ; -3 558 unités)
- les fluoroquinolones (-2% ; - 627 unités)
- ou encore la vancomycine (-1% ; -352 unités).



**Figure 12 : évolution des dépenses des antibiotiques non suivis entre 2013 et 2014**

En ce qui concerne, les dépenses liées aux autres antibiotiques, elles ont plutôt diminué constamment sur l'année 2014, excepté pour les mois de janvier et février qui montrent une augmentation de 4 650€ et 5 080€ respectivement. Au total, en termes de dépenses, l'année 2014 a enregistré une diminution des dépenses d'environ 45 000€ pour les antibiotiques non à dispensation contrôlée, ce qui équivaut à une diminution de près de 10% des dépenses du CHU pour ces antibiotiques.

Les antibiotiques ayant vu leurs dépenses diminuées sont :

- les pénicillines à large spectre (-12,6% ; 2 284€)
- les pénicillines résistantes aux bêta-lactamases (-38,5% ; -6 980€)
- les associations de pénicillines (-20,5% ; -31 893€)
- les fluroroquinolones (-11,7% ; -1 576€)
- les céphalosporines de 2<sup>ème</sup> génération (-39% ; -8 750€)
- les macrolides (-22,3% ; -3 578€)
- ou encore la vancomycine (-3% ; -1 413€).

Les antibiotiques qui ont vu leurs dépenses augmentées sont :

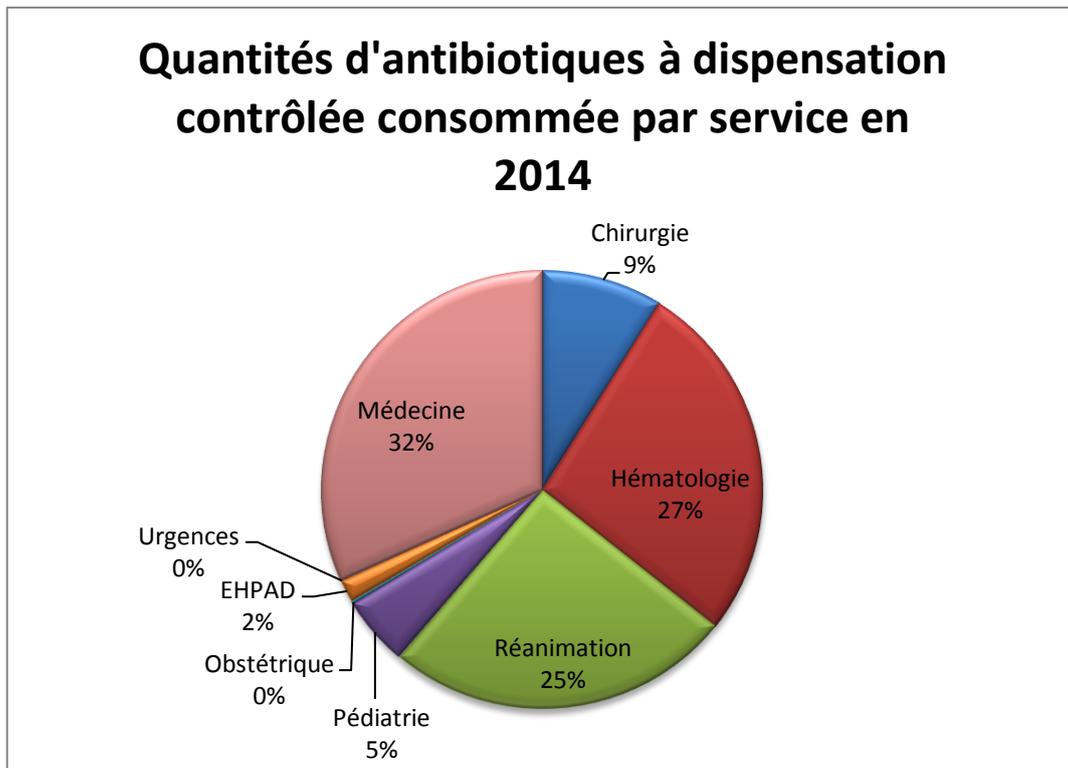
- les tétracyclines (+4% ; +510€)
- les pénicillines sensibles aux bêta-lactamases (+15% ; +438€)
- les céphalosporines de 1<sup>ère</sup> génération (+39,6% ; +2 165€) et de 3<sup>ème</sup> génération (+23% ; +11 316€)
- le Bactrim (+14% ; +696€)
- les lincosamides tels que la clindamycine (+12% ; +1 166€)
- ou encore les aminosides (+7% ; +1 760€).

Nous allons à présent nous intéresser aux consommations en antibiotiques à dispensation contrôlée au sein des différents services du CHU de Dijon.

### **2.3.2 Consommation en antibiotiques à dispensation contrôlée par service**

Pour présenter les résultats, les différents services ont été classés dans une des catégories suivantes :

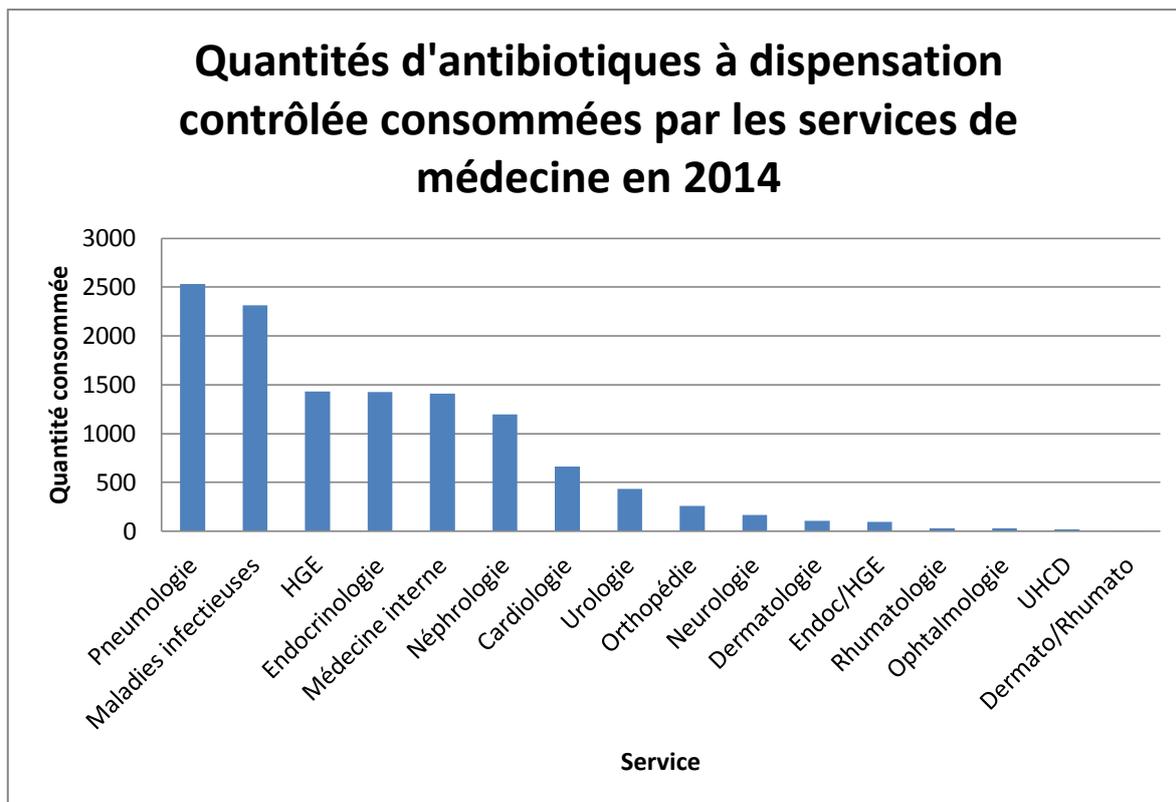
- Hématologie
- Réanimation
- Pédiatrie
- Chirurgie
- Obstétrique
- EHPAD
- Urgences
- Médecine



**Figure 13 : quantités d’antibiotiques à dispensation contrôlée consommées par service au CHU de Dijon en 2014**

La figure 13 nous permet de remarquer que les services les plus consommateurs en antibiotiques à dispensation contrôlée sont les services de médecine avec 32% de la consommation totale. Viennent ensuite les services d’hématologie et de réanimation avec respectivement 27% et 25% de la consommation totale en antibiotiques à dispensation contrôlée du CHU de Dijon. Les services de chirurgie ont consommé 9% des antibiotiques à dispensation contrôlée et les services de pédiatrie 5%. Les services d’urgences, d’EHPAD et d’obstétrique ne consomment, quant à eux, qu’une part infime des antibiotiques à dispensation contrôlée.

Etant donné que les plus gros consommateurs sont les services de médecine, nous allons nous focaliser sur ceux-ci et étudier plus en détails leurs consommations.



**Figure 14 : quantités d'antibiotiques à dispensation contrôlée consommées par les services de médecine en 2014**

D'après la figure 14, le service le plus consommateur est la pneumologie avec 2 534 unités consommées tous antibiotiques confondus. Viennent ensuite les maladies infectieuses et l'hépatogastro-entérologie avec respectivement 2 313 et 1 431 unités consommées. Puis, nous retrouvons l'endocrinologie avec une consommation de 1 425 unités, la médecine interne avec 1 407 unités, la néphrologie avec 1 198 unités consommées, la cardiologie avec 661 unités consommées, l'urologie avec 432 unités consommées, l'orthopédie avec 257 unités consommées. Les services de dermatologie, rhumatologie et ophtalmologie ne consomment que très peu d'antibiotiques à dispensation contrôlée.

En raison d'une forte augmentation de sa consommation (+ 25% ; + 705 unités) et des dépenses associées (+ 26% ; +18 400€), nous allons à présent nous focaliser sur l'utilisation par les services de médecine d'un seul antibiotique à dispensation contrôlée, à savoir la teicoplanine.

### 2.3.3 Consommation et dépenses en teicoplanine

Au total, l'année 2014 enregistre une consommation de 3 444 unités de teicoplanine. Cette consommation équivaut à 90 000 € de dépenses pour le CHU. Cela représente 14% des dépenses en antibiotiques à dispensation contrôlée pour ce seul médicament.

La figure 15 permet de voir comment la consommation de teicoplanine se répartit au sein des différents services de médecine.

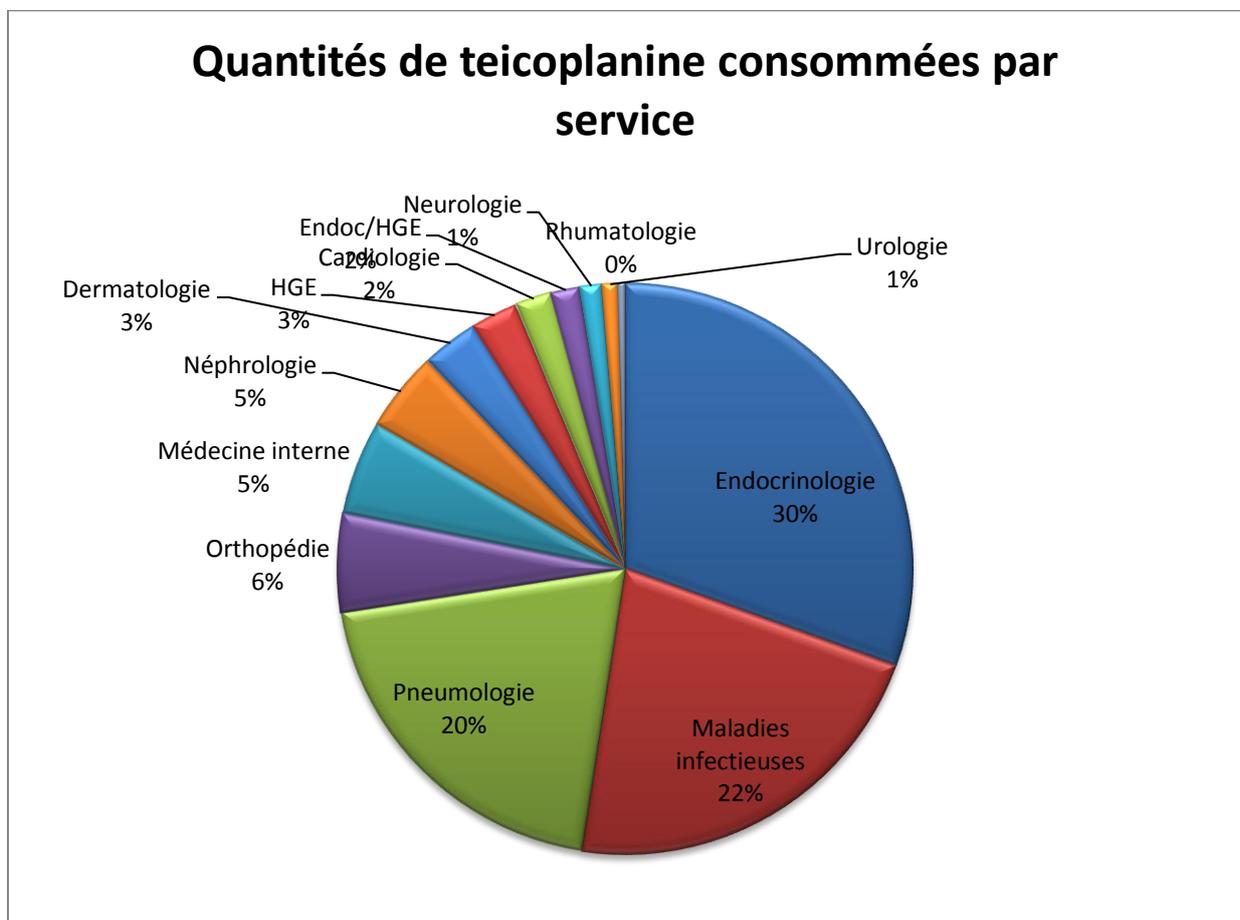


Figure 15 : quantités de teicoplanine consommées par service de médecine en 2014

D'après la figure 15, le service le plus consommateur en Teicoplanine est le service d'Endocrinologie avec 30% de la consommation du CHU soit 546 unités. Viennent ensuite les services des maladies infectieuses et de pneumologie avec respectivement 22 et 20% de la consommation totale des services de médecine soit, 392 et 360 unités consommées. Ainsi, 72% des unités consommées de teicoplanine le sont par ces 3 services.

La teicoplanine est un antibiotique coûteux, avec un prix de 25,611 € HT pour le dosage à 200 mg, seul dosage disponible en hospitalisation. En 2014, les dépenses du CHU liées aux prescriptions de teicoplanine s'élèvent à 90 057 € dont 13 984 € pour le service d'Endocrinologie.

Ces différentes observations nous ont conduits à réfléchir quant à la mise en place d'actions d'amélioration visant à optimiser l'utilisation de la teicoplanine au sein du service d'endocrinologie du CHU de Dijon. Les actions mises en œuvre font l'objet de la troisième partie de ce travail de thèse.

## 2.4 Discussion

Suite à différents plans nationaux visant à réduire la consommation en antibiotiques dans le but de diminuer les résistances bactériennes et d'éviter les situations d'impasse thérapeutique, le CHU de Dijon a mis en place une dispensation contrôlée pour une liste d'antibiotiques fin décembre 2013. Le but de notre travail était d'évaluer l'impact de cette dispensation contrôlée sur la consommation en antibiotiques du CHU ainsi que sur les dépenses qu'ils occasionnent et de cibler les services les plus consommateurs afin de mettre en place des actions d'amélioration.

Pour l'année 2014, ce travail montre une augmentation globale (+9%) des quantités consommées en antibiotiques à dispensation contrôlée avec une forte diminution de certains classes médicamenteuses (linézolide que ce soit sous forme de comprimé ou en injectable ainsi que la fosfomycine), une stabilisation de l'utilisation de certains antibiotiques comme la tigécycline. Cette variation des consommations s'accompagne d'une diminution des dépenses de 15% (-110 000€).

Cette variation des dépenses différente de la variation des quantités consommées s'explique par plusieurs raisons. Premièrement, ce sont les antibiotiques les plus coûteux qui ont vu leur consommation diminuer le plus. L'exemple du linézolide injectable (65€ par unité) illustre parfaitement ces propos, avec une baisse des dépenses de 87 000€ pour ce seul médicament. Deuxièmement la baisse des prix d'achat de certains antibiotiques permet d'expliquer la diminution des dépenses. Par exemple, une baisse de 1€ sur le prix d'achat d'un flacon d'imipeneme-cilastatine (4€ par unité en 2013 vs 3€ par unité en 2014) permet de générer une diminution des dépenses d'environ 4 600€ pour l'année 2014 malgré une augmentation des consommations de 22% pour ce médicament.

Ces résultats illustrent parfaitement le rôle double du pharmacien. Il agit sur la diminution des quantités dispensées en mettant en place des actions telles que la dispensation contrôlée, ainsi que sur la réduction des dépenses grâce à une diminution du prix des médicaments par la mise en concurrence des fournisseurs au moment de l'achat.

Ces variations sont liées à l'action du pharmacien de part la mise en place de cette dispensation contrôlée. Mais elles sont aussi fortement liées à l'écologie des différents services et à l'évolution des prises en charge thérapeutique.

En effet, certains services sont bien plus consommateurs que d'autres. Ceci s'explique par le fait que ces services accueillent des patients atteints de pathologies infectieuses souvent complexes. Les 6 services les plus consommateurs sont : la pneumologie (pneumopathie), les maladies infectieuses (sepsis), l'hépatogastro-entérologie, l'endocrinologie (complications infectieuses liées au diabète), la médecine interne (sepsis) et la néphrologie (infections urinaires compliquées). De plus, l'unité de soins intensifs du service de pneumologie s'apparente à un service de réanimation et accueille des patients poly-pathologiques à l'état général dégradé, ce qui peut ainsi expliquer les consommations plus importantes en antibiotiques à dispensation contrôlée dans ce service.

Concernant les antibiotiques qui ne sont pas soumis à la dispensation contrôlée, l'impact sur les consommations avec -0.1% par rapport à 2013 n'est pas très significatif. En revanche, l'impact sur les dépenses l'est avec 10% d'économie réalisée pour le CHU de Dijon. Tout comme pour les antibiotiques à dispensation contrôlée, les résultats diffèrent selon les classes d'antibiotiques prises en compte. A noter, la vancomycine a vu sa consommation diminuée peut-être au profit de la teicoplanine

En effet, parmi les antibiotiques dont les consommations ont augmenté, on retrouve un antibiotique coûteux, la teicoplanine. L'augmentation de consommation de la teicoplanine a entraîné une augmentation des dépenses de plus de 18 000 euros pour le CHU de Dijon. En 2014, le service le plus consommateur en teicoplanine parmi tous les services de médecine est l'Endocrinologie avec 30% de la consommation totale à lui seul.

Ainsi, nous nous intéresserons à l'utilisation de la teicoplanine dans le service d'Endocrinologie dans la troisième partie de ce travail, sous la forme d'une évaluation des pratiques professionnelles visant à étudier la pertinence des prescriptions.

# 3 Evaluation de la pertinence des prescriptions de teicoplanine en Endocrinologie

## 3.1 Synthèse bibliographique

### 3.1.1 Teicoplanine

La teicoplanine TARGOCID® est un antibiotique de la famille des glycopeptides utilisé pour traiter un certain nombre d'infections à bactéries à Gram positif <sup>[14]</sup>.

La teicoplanine est un antibiotique qui agit en inhibant la croissance des bactéries en interférant avec la synthèse de leur paroi cellulaire <sup>[15]</sup>.

Son spectre d'action est étroit, elle agit uniquement sur les bactéries à Gram positif comme les *Staphylococcus spp*, les *Enterococcus spp* et les *Streptococcus spp* <sup>[15]</sup>.

La teicoplanine n'est pas absorbée par voie orale dans le tractus digestif. C'est pourquoi, elle est administrée par voie parentérale (intraveineuse ou intramusculaire). La teicoplanine diffuse principalement dans les poumons, le myocarde et les tissus osseux mais elle ne pénètre pas facilement dans le liquide céphalo-rachidien <sup>[15]</sup>.

Elle est peu métabolisée dans l'organisme et elle est excrétée principalement par voie urinaire et minoritairement dans les fécès <sup>[15]</sup>.

Sa demi-vie est assez longue de l'ordre de 150 heures <sup>[15]</sup>.

Cet antibiotique est indiqué dès la naissance dans le traitement des infections suivantes :

- Infections compliquées de la peau et des tissus mous
- Infections ostéo-articulaires
- Pneumonies nosocomiales et communautaires
- Infections urinaires compliquées
- Endocardites infectieuses

- Septicémie
- Diarrhées et colites associées à une infection à Clostridium difficile <sup>[14]</sup>

**Tableau I : posologie de teicoplanine indiquée chez l'adulte normorénal en fonction de l'indication au CHU de Dijon**

<b>Adultes normorénaux</b>		
Infections pulmonaires communes, infection de la peau et des tissus mous, infections urinaires, infections ORL et autres infections de gravité modérée	Traitement d'attaque	400 mg en 1 injection le 1 <sup>er</sup> jour
	Traitement d'entretien	200 mg/jour
Septicémies, infections ostéo-articulaires, endocardites, pneumopathies graves et autres infections sévères	Traitement d'attaque	400 mg toutes les 12 heures pendant 1 à 4 jours
	Traitement d'entretien	400 mg/jour
Prophylaxie de l'endocardite infectieuse		400 mg au moment de l'induction anesthésique

La posologie doit être adaptée en cas d'insuffisance rénale. Pendant les 3 premiers jours, le schéma thérapeutique habituel doit être administré. Cette posologie n'est adaptée qu'à partir du 4<sup>ème</sup> jour. Si la clairance à la créatinine est comprise entre 40 et 60 mL/min, la posologie normale doit être réduite de moitié (soit une administration tous les 2 jours, soit une demie-dose par jour). Si la clairance est inférieure à 40 mL/min, la posologie doit être divisée par trois <sup>[16]</sup>.

Dans certains cas, des doses de charge de 12-15 mg/kg peuvent être administrées <sup>[15]</sup>.

Les concentrations plasmatiques en teicoplanine doivent être déterminées par dosage <sup>[15]</sup>.

### 3.1.2 Comparaison vancomycine vs teicoplanine

Ces deux antibiotiques appartiennent à la même famille : les glycopeptides. Ils sont donc tout à fait comparables. Ils ont par exemple le même spectre d'action. Cependant, ils présentent quelques différences, notamment au niveau de la pharmacocinétique <sup>[17]</sup>. Par exemple, la teicoplanine a une liaison aux protéines plus élevée (95%) que la vancomycine (55%). La demi-vie d'élimination de la teicoplanine est bien plus longue que celle de la vancomycine : environ 100h pour la teicoplanine contre à peine 12h pour la vancomycine. C'est pourquoi les modalités d'administration sont différentes et répertoriées dans le tableau II <sup>[15][18]</sup>.

Ce n'est pas la seule différence qui distingue ces deux antibiotiques, il y a aussi une importante différence de prix entre les deux. En effet, le flacon de teicoplanine coûte 25,60€ au CHU de Dijon alors que le flacon de vancomycine ne coûte que 1,21€. La teicoplanine est donc 25 fois plus chère que la vancomycine.

Chez un patient de 70kg, un traitement journalier par teicoplanine coûtera donc 25,60€ alors qu'un traitement par vancomycine chez ce même patient aurait un coût journalier d'environ 5€ en prenant en considération un traitement d'entretien (une injection de teicoplanine par jour, contre quatre injections de vancomycine par 24 heures) <sup>[15][18]</sup>.

Tableau II : avantages et inconvénients des deux glycopeptides commercialisés en France

	<b>Avantages</b>	<b>Inconvénients</b>
<b>Vancomycine</b>	Prix plus modeste (1,21€) Plus souvent efficace sur les staphylocoques coagulase négative Perfusion continue possible Meilleure pénétration dans le LCR	Réaction allergique de type red man syndrom Toxicité veineuse Plusieurs administrations par jour ou PSE continu

<b>Teicoplanine</b>	Administration IM possible Traitement simple pour les patients ambulatoires 1 administration par jour Meilleure pénétration dans le tissu osseux	Prix très élevé (25,60€)
---------------------	---	--------------------------

### 3.1.3 Pertinence de la prescription d'un glycopeptide

#### 3.1.3.1 Evaluation des pratiques professionnelles

Le décret du 14 avril 2005 définit l'EPP comme : « l'analyse de la pratique professionnelle en référence à des recommandations et selon une méthode élaborée ou validée par la HAS et qui inclut la mise en œuvre et le suivi d'actions d'amélioration des pratiques. » <sup>[19]</sup> Il s'agit d'une démarche structurée qui permet de promouvoir la qualité, la sécurité, l'efficacité et l'efficience des soins et plus globalement la santé publique, dans le respect des règles déontologiques. La démarche d'EPP consiste à comparer les pratiques réelles et les résultats obtenus, avec les pratiques attendues, la plupart du temps décrites dans des recommandations professionnelles <sup>[20]</sup>.

En réalité, le terme d'EPP regroupe non seulement l'évaluation d'une pratique professionnelle mais surtout, il inclut la mise en œuvre d'actions d'améliorations et le suivi de ces actions d'amélioration.

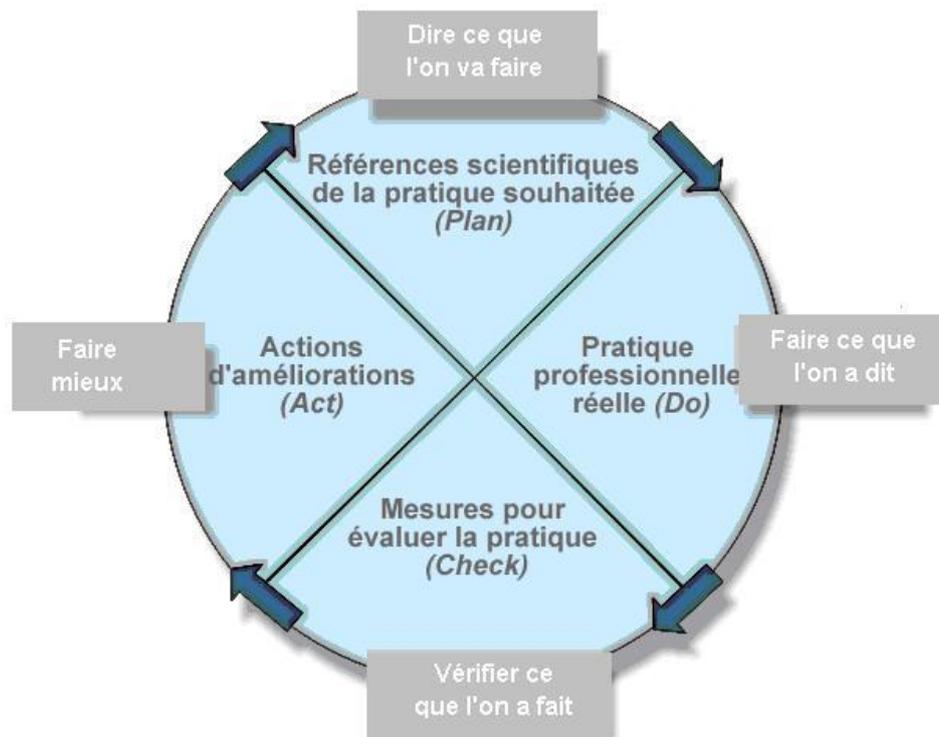
L'EPP s'inscrit donc dans un concept très connu dans la qualité, la roue de DEMING ou PDCA.

Ce concept indique 4 phases à répéter à l'infini :

- Plan : planifier et préparer le travail à effectuer, établir les objectifs et définir les tâches à effectuer
- Do : exécuter les tâches prévues
- Check : vérifier les résultats, mesurer et comparer avec les prévisions

- Act : corriger, prendre les dispositions qui s'imposent, identifier les causes des écarts entre les résultats attendus et ceux obtenus, identifier les nouveaux points d'intervention et redéfinir les processus si nécessaire <sup>[21]</sup>.

Il faut alors reprendre à la première phase afin de « boucler la roue ».



**Figure 16 : représentation schématique de la roue de Deming appliquée aux professionnels de santé selon la HAS**

Il existe différentes approches de l'EPP selon l'objectif choisi. A chaque approche correspond une méthode associée.

Les différentes approches sont les suivantes :

- Approche par comparaison à un référentiel : l'objectif est de comparer la pratique réelle à un référentiel. La méthode utilisée le plus souvent est celle de l'audit clinique.
- Approche par processus : cette approche consiste à identifier des problèmes pour maîtriser les risques d'un secteur ou d'une activité

- Approche par problème : l'objectif est d'analyser un problème afin de mettre en place des actions évitant sa réapparition. Différentes méthodes sont disponibles comme la revue de morbi-mortalité ou encore les méthodes d'analyse des causes d'un évènement indésirable.
- Approche par indicateurs : mise en place et analyse d'indicateurs, on surveille différents phénomènes afin d'étudier les variations et on agit selon les résultats observés.
- Autre approche : la recherche évaluative : il s'agit d'une démarche complexe qui est peu souvent utilisée. <sup>[20]</sup>

Notre méthodologie s'apparente donc à une évaluation des pratiques professionnelles par comparaison à un référentiel.

### **3.1.3.2 Référentiels dans la prise en charge des pathologies rencontrées en Endocrinologie**

Les patients diabétiques sont plus exposés que la population générale aux infections et en particulier à celles localisées au niveau du pied. 15 à 25% des diabétiques développeront une ulcération du pied au cours de leur vie et 40 à 80% de ces ulcérations s'infecteront <sup>[22]</sup>. Les infections de pied diabétique représentent la cause d'environ 25% des hospitalisations de ces patients <sup>[23]</sup>.

#### **Définition de l'infection de pied diabétique**

L'infection du pied diabétique est définie par une invasion tissulaire avec multiplication des micro-organismes entraînant des dégâts tissulaires avec ou sans réponse inflammatoire de l'organisme. Dans le cadre du pied diabétique, l'infection est secondaire à une plaie cutanée <sup>[24]</sup>.

#### **Diagnostic de l'infection de pied diabétique**

Le diagnostic de l'infection est clinique et se fait par la présence d'au moins deux des signes suivants :

- Augmentation du volume
- Induration ou tuméfaction
- Erythème péri-lésionnel
- Sensibilisation locale ou douleur
- Chaleur
- Présence de pus <sup>[24]</sup>.

Il faut différencier l'infection du pied diabétique de la colonisation bactérienne. La colonisation bactérienne est un phénomène physiologique qui se développe sur toute la peau et est lié à des bactéries aérobies ou anaérobies provenant de la flore cutanée, des flores endogènes ou de l'environnement. En cas de diabète, cette flore peut se retrouver modifiée. Elle peut devenir plus polymorphe et des bactéries plus virulentes comme *Staphylococcus aureus* ou *Streptococcus pyogenes* peuvent être retrouvées. Les facteurs qui entraînent l'infection sont liés à la fois aux caractéristiques de la plaie, aux bactéries pathogènes ou encore à l'hôte <sup>[24]</sup>.

La sévérité de l'infection est déterminée d'après la classification du Consensus International sur le pied diabétique. Cette classification se fait à l'aide de 4 grades. Le grade 1 ne présente pas de signe d'infection, le grade 2 présente des signes d'infection superficielle, lors du grade 3, l'infection atteint les tissus sous-cutanés et lors du grade 4, il y a présence de signes généraux. Cette classification est présentée dans le tableau III.

**Tableau III : classification de l'infection des plaies du pied selon le Consensus International sur le pied diabétique**

(source : recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge du pied diabétique infecté)

Grade 1	Pas de symptôme, ni de signe d'infection
Grade 2	Atteinte cutanée uniquement (sans atteinte des tissus sous-cutanés, ni systémique) avec au moins deux des signes suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chaleur locale</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erythème supérieur à 0,5-2cm autour de l'ulcère</li> <li>• Sensibilité locale ou douleur</li> <li>• Tuméfaction locale ou induration</li> <li>• Décharge purulente (sécrétion épaisse, opaque à blanchâtre ou sanguinolente)</li> </ul>
Grade 3	<p>Erythème supérieur à 2cm et une des constatations décrites ci-dessus ou :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infections atteignant les structures au-delà de la peau et du tissu sous-cutané, comme un abcès profond, une lymphangite, une ostéite, une arthrite septique ou une fasciite</li> </ul>
Grade 4	<p>Présence de signes systémiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Température supérieur à 38°C ou inférieur à 36°C</li> <li>• Fréquence cardiaque supérieure à 90 battements/min</li> <li>• Fréquence respiratoire supérieure à 20cycles/min</li> <li>• PaCO<sub>2</sub> &lt; 32 mmHg</li> <li>• Leucocytes &gt;12000 ou &lt; 4000/mm<sup>3</sup></li> <li>• 10% de formes leucocytaires immatures</li> </ul>

### Documentation et germes rencontrés

Lorsque le diagnostic d'infection est établi c'est-à-dire à partir du grade 2 de la classification du Consensus International, le prélèvement bactérien est indiqué.

Les résultats des prélèvements doivent être interprétés en tenant compte des conditions de recueil de l'échantillon, du délai et des conditions de transport du prélèvement ainsi que du type de bactéries isolées. En première intention, les germes les moins virulents ainsi que les germes commensaux (Staphylocoque à coagulase négative, Corynébactéries, Pseudomonas aeruginosa, Entérocoques) ne doivent pas être pris en considération. Il n'existe à ce jour, aucune technique permettant de distinguer les germes pathogènes des non pathogènes.

Ces bactéries seront prises en compte si elles sont isolées à plusieurs reprises ou bien si l'état septique du patient est préoccupant. Donc, les prélèvements doivent être renouvelés en cas de doute.

Les bactéries les plus fréquemment rencontrées sont les bactéries aérobies à Gram + et parmi celles-ci, *Staphylococcus aureus* est le plus souvent retrouvé.

En cas d'infection chronique ou déjà traitée, ce sont les bacilles aérobies à Gram – (entérobactéries) qui sont le plus souvent rencontrés.

En cas d'hospitalisation de longue durée ou d'application de pansements humides, *Pseudomonas aeruginosa* sera plus facilement isolé.

De plus, les bactéries anaérobies sont souvent associées à des germes aérobies.

L'écologie des bactéries multirésistantes est également à prendre en compte, en particulier *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline qui constitue un problème important et ce, même si son isolement n'est pas forcément synonyme de virulence accrue.

D'autres bactéries sont aussi à prendre en considération : les entérobactéries résistantes aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération, ainsi que *Pseudomonas aeruginosa* et certaines bactéries de l'environnement multirésistantes.

### **Facteurs aggravants**

Hormis les données microbiologiques, la présence de facteurs aggravants est à rechercher.

Parmi ces facteurs, on retrouve :

- Les facteurs mécaniques :
  - Maintien de l'appui
  - Port de chaussures blessantes
  - Pathologies unguéales
  - Déformations acquises (hallux valgus par exemple)
  - Œdème
  - Alitement prolongé
- Ainsi que, l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs qui se mesure à l'aide de :
  - L'indice de pression systolique à la cheville. Il s'agit du rapport de la pression artérielle systolique à la cheville sur la pression artérielle brachiale.
  - L'échodoppler artériel des membres inférieurs

- L'artériographie ou angiIRM ou angioscanner
- La pression systolique du gros orteil (PSGO)
- La pression transcutanée d'oxygène (TcPO2)

### **Modalités de prise en charge**

Pour une prise en charge globale du patient, un certain nombre de stratégies sont à mettre en œuvre. Il faut :

- Penser au rôle de l'équilibre glycémique qui passe souvent par une insulinothérapie
- Respecter la décharge mécanique à l'aide de différents moyens (repos au lit, fauteuil roulant, chaussures ou bottes de décharges)
- Respecter le débridement médical qui consiste à ne laisser que le tissu sain pour faciliter la cicatrisation. Pour cela, il faut exciser toutes les parties nécrotiques ou fibrosées)
- Ne pas utiliser d'antiseptiques ou d'antibiotiques locaux
- Adapter les pansements selon le type de plaie et le volume des exsudats bien qu'il n'existe pas de consensus concernant le type de pansement à appliquer
- Lutter contre l'œdème
- Vacciner contre le tétanos

L'étape la plus importante concerne l'antibiothérapie qui dépendra du type de l'infection. On distinguera la présence d'une ostéite de l'absence d'atteinte ostéo-articulaire.

Une fois que l'infection est établie, des prélèvements microbiologiques sont réalisés et une antibiothérapie probabiliste est débutée sans délai en raison du risque d'une évolution rapidement défavorable notamment dans les grades 3 et 4 de la classification du consensus international sur le pied diabétique.

Le pari antibiotique doit couvrir les bactéries les plus fréquemment rencontrées dans ces infections. Même si le prélèvement n'a pas retrouvé de *Staphylococcus aureus*, il faut inclure cette bactérie dans le pari initial.

La description de la plaie peut orienter le choix de l'antibiothérapie comme le montre le tableau IV.

#### Tableau IV : corrélation entre les types de plaies et les germes impliqués et identifiés

(source : recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge du pied diabétique infecté)

Type de plaie du pied	Pathogènes
Plaie superficielle récente sans antibiothérapie récente	Staphylococcus aureus, Streptocoques bêta-hémolytiques
Plaie chronique (>1 mois) ou antérieurement traitée par antibiotiques	Staphylococcus aureus, Streptocoques bêta-hémolytiques, entérobactéries
Plaie traitée par des céphalosporines d'évolution défavorable	Entérocoques
Lésion macérée	Pseudomonas spp (en association avec d'autres micro-organismes)
Plaie de longue durée (ulcère>6 mois), traitement antérieur par des antibiotiques à large spectre	Cocci à gram + aérobies, corynébactéries, entérobactéries, Pseudomonas spp, bacilles à Gram – non fermentatifs, anaérobies strictes
Odeur nauséabonde, nécrose, gangrène	Cocci à Gram + aérobies, Pseudomonas spp, bacilles à Gram – non fermentatifs, anaérobies strictes

Le choix de l'antibiothérapie peut aussi être guidé par les facteurs de risque du patient comme l'indique le tableau V.

## Tableau V : facteurs de risque à prendre en compte pour le choix de l'antibiothérapie

(source : recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge du pied diabétique infecté)

Facteurs associés	Implications
Insuffisance rénale	Attention aux aminosides et aux glycopeptides (néphrotoxiques) Adapter éventuellement la posologie et/ou le rythme d'administration des antibiotiques Mesurer régulièrement la créatininémie afin de surveiller la fonction rénale
Insuffisance cardiaque	Attention à l'apport de sel de certains antibiotiques (Fosfomycine) Surveillance clinique régulière (oedèmes, œdème aigu du poumon, ...)
Gastroparésie	Tenir compte de la modification de la biodisponibilité de certains antibiotiques administrés per os (fosfomycine) Passage à une antibiothérapie parentérale ?
Artériopathie périphérique	Concentration tissulaire de l'antibiotique pas toujours efficace (même si les taux sériques sont satisfaisants) Majoration de la posologie ?
Allergie	Interrogation du patient, antécédents Proscrire les antibiotiques pour lesquels il existe une allergie démontrée

Le choix de l'antibiothérapie doit aussi prendre en considération son coût, son mode d'administration et le risque associé à la présence de bactéries multi-résistantes.

Après 48 à 72 heures, la situation doit être réévaluée. Deux situations sont envisageables :

- L'évolution clinique est favorable : l'antibiothérapie initiale doit être poursuivie, sauf lorsqu'elle comportait inutilement un large spectre pour couvrir des éventuels SARM et/ou des bacilles à Gram – multi-résistants qui n'ont pas été retrouvés lors des prélèvements (désescalade thérapeutique).
- L'évolution est défavorable : l'adéquation entre les résultats des cultures et l'antibiothérapie initiale doit être vérifiée et adaptée si nécessaire en couvrant les germes pathogènes isolés ; si aucun germe résistant n'a été isolé, il faut s'assurer de l'absence d'extension de l'infection vers les tissus profonds et/ou d'une ischémie tissulaire, une inobservance du traitement ou toute autre cause d'échec du traitement (notamment l'absence de décharge stricte d'appui).

Lors d'infections sévères, en cas d'ischémie ou quand les antibiotiques ne sont pas administrables par voie orale ou que l'état de patient ne permet par cette voie d'administration, la voie parentérale doit être privilégiée. Les critères d'hospitalisation sont les suivants :

- Infection sévère (grade 4)
- Mauvaise compliance du patient avec mise en jeu du pronostic
- Plaie profonde avec probable atteinte ostéo-articulaire
- Evolution rapidement défavorable de la plaie
- Déséquilibre métabolique
- Ischémie sévère, gangrène
- Nécessité d'une antibiothérapie parentérale non réalisable à domicile
- Nécessité d'une chirurgie
- Impossibilité de suivi du patient
- Impossibilité de soins adaptés

Dans tous les autres cas, la voie per os en ambulatoire est préconisée dès lors qu'un suivi médical peut être réalisé de manière rapprochée. L'insuffisance de perfusion tissulaire fréquemment associée, entraîne la prescription à des posologies maximales de chaque molécule tout en respectant scrupuleusement les rythmes d'administration. La durée optimale de l'antibiothérapie n'étant pas clairement définie lors de ce type d'infections, elle pourrait être d'une à deux semaines pour les formes simples, et de deux à quatre semaines

pour les formes modérées à sévères. Si les signes d'infection ont disparus, il n'est pas nécessaire de poursuivre l'antibiothérapie jusqu'à ce que la plaie soit complètement cicatrisée, par contre, le reste de la prise en charge doit être poursuivi <sup>[24]</sup>.

## **3.2 Mise en place de l'évaluation des pratiques professionnelles**

### **3.2.1 Contexte et objectifs**

Le service d'Endocrinologie est le service le plus consommateur en teicoplanine parmi les services de médecine du CHU de Dijon avec environ 30% de la consommation à lui seul.

L'objectif de cette troisième et dernière partie est d'évaluer si la teicoplanine était l'antibiotique le plus approprié à la PECM des patients hospitalisés ayant bénéficié de cette thérapeutique en Endocrinologie.

### **3.2.2 Matériel et méthodes**

#### **3.2.2.1 Type d'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée sur l'année 2014 au sein du service d'endocrinologie du CHU de Dijon. Les patients inclus sont tous les patients ayant reçu au moins une administration de teicoplanine. Ils sont identifiés à l'aide du tableau de recueil Excel<sup>®</sup> spécifique à l'activité de suivi des antibiotiques à dispensation contrôlée. L'évaluation de la pertinence de la prescription se fera, pour chaque séjour du patient, au travers des

informations recensées dans une fiche de recueil (en annexe 4). Cette fiche est complétée à l'aide du logiciel DxCare (DPI de l'établissement) et éventuellement du dossier patient papier lorsque cela s'avère nécessaire. Les courriers, les traitements et les résultats microbiologiques sont consultés.

### **3.2.2.2 Données recueillies**

Les données sont recueillies à l'aide de la fiche de recueil composée de quatre parties.

La première partie intitulée « renseignements pratiques » concerne l'identité du patient. Sont renseignés le nom du patient, sa date de naissance ainsi que son sexe. La date et le numéro de séjour du patient y figurent, un patient pouvant avoir effectué plusieurs séjours au sein du service d'Endocrinologie durant l'année 2014.

La seconde partie, intitulée « renseignements sur l'antibiothérapie » concerne le traitement mis en place. Sont recueillis la posologie administrée, la durée du traitement ainsi que les autres antibiotiques associés au traitement par teicoplanine. La notion d'un traitement antérieur par teicoplanine est également renseignée ainsi que la mise en place d'une rétrocession à l'issue du séjour du patient.

La troisième partie de cette fiche de recueil est intitulée « renseignements sur l'infection ». Le type de l'infection est répertorié c'est-à-dire si l'infection est communautaire (germe acquis en dehors du milieu hospitalier) ou si l'infection est nosocomiale (germe acquis en milieu hospitalier). Selon le type d'infection les germes rencontrés sont très différents d'un milieu à l'autre et ne présentent pas les mêmes risques de résistance. La notion d'infection documentée et le germe en cause sont recherchés ainsi que le site de l'infection et si l'antibiothérapie est administrée en traitement curatif ou prophylactique.

La quatrième et dernière partie de cette fiche de recueil est intitulée « renseignements cliniques ». Des informations sur la présence d'une allergie ou d'une éventuelle insuffisance rénale ainsi que l'état de santé global du patient (possibilité d'utiliser la voie orale ou non). Quant à l'infection, la notion de primo-infection ou de récurrence est recherchée.

### 3.2.2.3 Pertinence de la prescription

L'évaluation de la pertinence de la prescription de teicoplanine repose sur des critères cliniques, écologiques, thérapeutiques et économiques.

La prescription sera jugée pertinente si l'ensemble des critères énoncés ci-dessous sont retrouvés :

1. L'antibiothérapie est curative.
2. L'indication est conforme aux recommandations (RCP du médicament et recommandations présentées dans la partie 3.1.3.2 Référentiels dans la prise en charge des pathologies rencontrées en Endocrinologie).
3. L'infection est documentée et le germe identifié est sensible à la teicoplanine.
4. Les posologies et durée de traitement sont conformes aux recommandations et adaptées à l'état clinique du patient.
5. La désescalade n'est pas possible au vu des résultats microbiologiques ou si elle est possible, le patient ne peut recevoir un autre antibiotique en raison de son état de santé (problème de déglutition, allergie, insuffisance rénale...).
6. Une rétrocession est prévue à la sortie du patient (simplicité d'un traitement par teicoplanine en ambulatoire par rapport à un traitement par vancomycine).

La prescription sera jugée non pertinente si un seul des critères énoncés ci-dessus n'est pas respecté. Ces critères sont présentés dans la figure 17 sous la forme d'un logigramme.

Les notions de traitement antérieur par teicoplanine ou d'infection récidivante ne sont pas suffisantes pour justifier la prescription.

En particulier, la possibilité de substituer la teicoplanine par la vancomycine sera évoquée pour chacun des séjours étudiés.

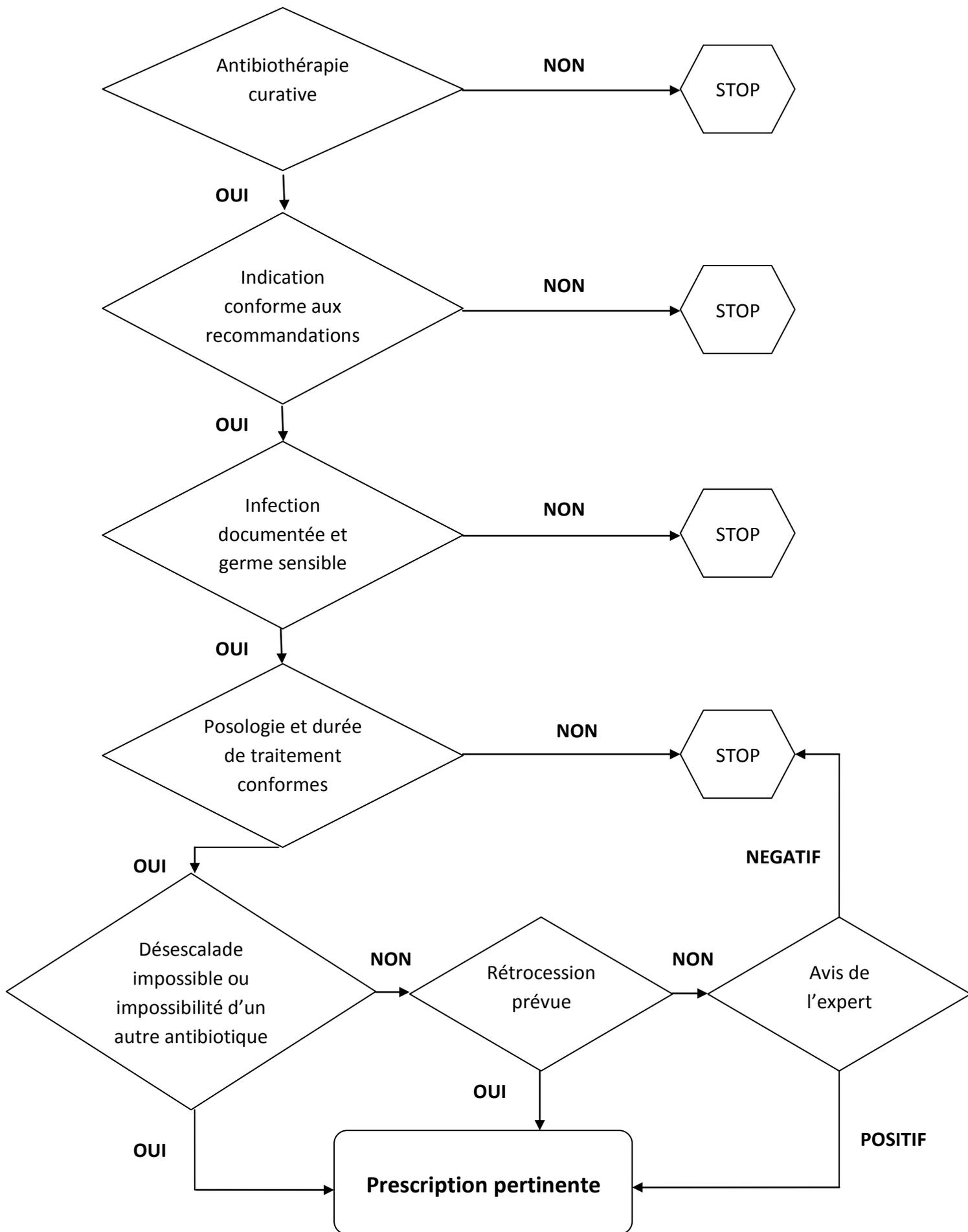


Figure 17 : logigramme permettant de juger la pertinence de la prescription de teicoplanine

### 3.2.3 Résultats

Notre étude a inclus 19 patients ce qui correspond à 28 séjours étudiés. En effet, 5 patients ont fait plusieurs séjours en Endocrinologie pendant lesquels ils ont été traités par teicoplanine. Parmi ces 5 patients, l'un d'entre eux a été hospitalisé 5 fois en Endocrinologie au cours de l'année 2014, un autre a été hospitalisé 3 fois dans ce service et les 3 autres ont fait 2 séjours dans ce service durant cette année.

#### 3.2.3.1 Caractéristiques des patients

Tableau VI : sexe et âge des patients étudiés

Nombre de patients	19	
Sexe	Masculin : 13 (68%)	Féminin : 6 (32%)
Age moyen en années [extrêmes]	71 (57 ; 87)	

Le tableau VI montre une nette prédominance masculine. En effet, 68% des patients étudiés sont des hommes (13) alors que seuls 32% sont des femmes (6). Ils sont âgés en moyenne de 71,2 ans. De plus 68% (13) d'entre eux sont âgés de plus de 65 ans.

Tableau VII : tableau récapitulatif du recueil de données

	n	%
<b>Renseignements sur l'antibiothérapie</b>		
<i>Posologie d'instauration</i>		
400mg/jour	17	61
200mg toutes les 12h	1	4
300mg/jour	1	4
200mg/jour	7	25,
100mg/jour	2	7
<i>Durée de traitement en hospitalisation</i>		
Inférieure à 15 jours	17	61
Entre 15 et 30 jours	8	29
Supérieure à 30 jours	3	11
<i>Traitement antérieur par teicoplanine</i>		

Oui	13	46
Non	15	54
<i>Rétrocession prévue</i>		
Oui	11	39
Non	17	61
<i>Ligne</i>		
1 <sup>ère</sup> ligne	7	25
2 <sup>ème</sup> ligne	20	71
3 <sup>ème</sup> ligne	1	4
<i>Antibiotiques associés</i>		
Oui	23	82
Non	5	18
<b>Renseignements sur l'infection</b>		
<i>Indication</i>		
Curatif	28	100
Prophylactique	0	0
<i>Indication exacte</i>		
IOA	25	89
Septicémie	3	11
<i>Type d'infection</i>		
Communautaire	24	86
Nosocomiale	1	4
Non renseigné	3	11
<i>Documentation</i>		
Oui	28	100
Non	0	0
<i>Site de l'infection</i>		
Pied	12	43
Talon	8	29
Orteils	3	14
Hallux	1	4
Septicémie	3	11
<i>Germes retrouvés</i>		
Enterococcus spp	9	28
Staphylococcus aureus	12	38
Streptococcus spp	2	6
Staphylocoque à DNase négative	1	3
Stenotrophomonas maltophilia	1	3
Enterobacter cloacae	1	3
Proteus mirabilis	3	9
Pseudomonas aeruginosa	3	9
<b>Renseignements cliniques</b>		
<i>Récidive</i>		
Oui	13	46
Non	15	54
<i>Allergie à un antibiotique</i>		
Oui	2	7
Non	26	93
<i>Quel antibiotique ?</i>		
Imipenem/cilastatine	2	100
<i>Insuffisance rénale</i>		
Modérée	7	25
Sévère	2	7
<b>Pertinence de l'antibiothérapie</b>		
Oui	16	57
Non	12	43

### 3.2.3.2 Renseignements sur l'antibiothérapie

Les modalités du traitement par teicoplanine sont très variables d'un patient à l'autre mais également d'un séjour à l'autre.

Les posologies d'instauration varient de 100 à 400 mg/jour. Elles sont fonction du poids et de la fonction rénale.

La durée moyenne du traitement pendant l'hospitalisation est de 14,9 jours. Pour 39% des séjours, le traitement est poursuivi à domicile dans le cadre d'une rétrocession. Cette rétrocession n'a pas toujours eu lieu au CHU de Dijon, elle a aussi pu être mise en place par des centres hospitaliers périphériques. A noter, un patient aurait du recevoir son traitement à domicile à l'issue de son séjour mais est finalement sorti de l'hôpital contre l'avis médical.

Dans 40% des cas, le traitement par teicoplanine mis en place durant le séjour hospitalier du patient en 2014 ne fut pas le premier traitement avec cet antibiotique.

Les infections de pied diabétique étant souvent des infections compliquées et difficiles à soigner, dans la très grande majorité des cas (75%), le traitement par teicoplanine n'est pas la première ligne de traitement. Par ailleurs, dans un cas, il s'agit même de la troisième ligne de traitement.

De même dans 82% des cas, la teicoplanine n'est pas prescrite en monothérapie comme l'illustre le tableau VIII.

Tableau VIII : antibiotiques associés à la teicoplanine en Endocrinologie

Antibiotiques associés	n	%
<i>Nombre d'antibiotiques associés</i>		
Monothérapie	5	18
Bithérapie	19	68
Trithérapie	4	14

<i>Classe de l'antibiotique associé</i>		
Pénicillines	7	26
Céphalosporines	4	15
Carbapénèmes	5	19
Quinolones	6	22
Rifampicine	1	4
Linézolide	1	4
Bactrim	2	7
Flagyl	1	4

La teicoplanine est prescrite en monothérapie dans seulement 5 cas, ce qui représente 18% des cas de prescription de teicoplanine. Cet antibiotique est retrouvé en bithérapie dans 68% des cas et en trithérapie dans 14%.

Les classes d'antibiotique les plus souvent retrouvées en association avec la teicoplanine sont :

- les pénicillines (26%) : l'amoxicilline/acide clavulanique ou la ticarcilline/acide clavulanique ;
- les céphalosporines (15%) : le céfotaxime ;
- les carbapénèmes : (19%) : l'imipénème-cilastatine ;
- ainsi que les quinolones (22%) : ofloxacine et ciprofloxacine.

On retrouve également de manière plus sporadique le linézolide, la rifampicine, le flagyl ou encore le Bactrim.

### **3.2.3.3 Renseignements sur l'infection**

La prescription de teicoplanine a toujours été dans un but curatif au cours de l'année 2014. L'infection est dans 90% des cas d'origine communautaire. Seule une infection était d'origine nosocomiale. Durant trois séjours, cette information n'était pas renseignée, cela représente près de 10% des cas.

Dans près de 90% des cas, la teicoplanine a été prescrite pour traiter des infections ostéo-articulaire. Elle a aussi été prescrite en Endocrinologie afin de traiter des septicémies dans 10% des cas.

Dans tous les cas où l'indication était une infection ostéo-articulaire, le site de l'infection était une plaie au niveau du pied que ce soit au niveau du talon (29%), d'un orteil (11%), de l'hallux (4%) ou de la plante du pied (43%).

L'infection a été documentée dans 100% des cas, les germes les plus fréquemment rencontrés sont : *Staphylococcus aureus* (38%) et *Enterococcus spp* (28%). En sachant que plusieurs germes ont pu être retrouvés sur un même prélèvement, la présence de *Streptococcus spp* (6%), de Staphylocoques à DNase négative (3%), d'*Enterobacter cloacae* (3%), de *Proteus mirabilis* (9%), de *Pseudomonas aeruginosa* (9%) ou encore de *Stenotrophomonas maltophilia* (3%) a également pu être retrouvée.

Parmi les germes retrouvés lors des prélèvements, 80% sont résistants. Le tableau IX explicite les différents types de résistance rencontrés.

**Tableau IX : résistance des germes retrouvés en Endocrinologie**

Résistance	n	%
<i>Staphylococcus aureus</i>		
Résistant à la méticilline	7	58
Résistant à l'amoxicilline	1	8
Multi-résistant	3	25
<i>Staphylocoque à Dnase négative</i>		
Multi-résistant	1	100
<i>Enterococcus sp</i>		
Résistant aux pénicillines	5	56
Multi-résistant	2	22
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		
Multi-résistant	1	100

Sur les 12 Staphylocoques dorés retrouvés, 7 sont résistants à la méticilline (58%), 1 est résistant à l'amoxicilline mais sensible à l'amoxicilline/acide clavulanique (8%) et 3 présentent une multi-résistance (25%). Donc 92% des staphylocoques dorés présentaient une résistance.

Le seul Staphylocoque à Dnase négative retrouvé présentait une multi-résistance.

Sur les 9 Entérocoques retrouvés, 7 présentaient une résistance : 5 étaient résistants aux pénicillines (56%) et 2 multi-résistants (22%).

Enfin, le *Stenotrophomonas* retrouvé était multi-résistant.

### **3.2.3.4 Renseignements cliniques**

Dans 46% des cas, les infections des patients n'étaient pas les premières infections de ce type, il s'agissait de récurrence.

La plupart des patients ne présentait pas d'allergie particulière à des antibiotiques. Seul un patient était allergique à l'imipenem/cilastatine.

De plus, la plupart des patients ne présentaient pas d'insuffisance rénale. Malgré cela, durant deux séjours, un patient a présenté une insuffisance rénale sévère. Durant 7 séjours, les patients concernés ont présenté une insuffisance rénale modérée.

### **3.2.3.5 Pertinence de l'antibiothérapie**

Le traitement par teicoplanine instauré est pertinent dans 57% des cas.

Concernant les 12 situations non pertinentes (43% des cas), l'avis de l'expert a été demandé pour 11 d'entre elles. En effet, pour un patient (4% des cas), nous avons jugé que la prescription était non pertinente car la teicoplanine a été utilisée alors que l'indication était une septicémie à *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline. Pour les 11 cas discutés en présence d'un endocrinologue, les prescriptions ont été jugées non pertinentes car l'utilisation de la vancomycine à la place de la teicoplanine était possible (absence de rétrocession) sous réserve d'une adaptation de posologie.

### 3.2.4 Discussion

La teicoplanine est un antibiotique coûteux dont les consommations et les dépenses ont augmenté en 2014 au CHU de Dijon. Dans un objectif d'optimisation de l'utilisation de cet antibiotique au sein de notre établissement, nous avons évalué la pertinence des prescriptions de teicoplanine en Endocrinologie, service ciblé en raison de ses fortes consommations.

Dans notre étude, la population étudiée est à prédominance masculine avec un sex ratio de 2,17 et un âge moyen de 71 ans. Il a été montré que les taux de recours à l'hospitalisation chez les personnes diabétiques augmentent régulièrement avec l'âge et sont plus fréquents chez les hommes que chez les femmes. Les séjours hospitaliers pour prise en charge de pied diabétique concernent des hommes dans plus de deux tiers des cas <sup>[25]</sup>. Les hommes sont pris en charge avec un âge moyen de 66 ans et les femmes avec un âge moyen de 70 ans <sup>[25]</sup>. Notre population est donc conforme aux profils des patients retrouvés dans la littérature.

Notre étude montre que les prescriptions de teicoplanine étaient pertinentes dans 57% des cas. Les choix thérapeutiques mis en œuvre respectent les recommandations nationales relatives à la prise en charge des infections ostéo-articulaires. Le traitement était curatif et l'infection documentée dans 100% des cas. La réalisation d'un prélèvement, afin de documenter l'infection et de connaître les résistances présentées par le germe est pratiquée de façon systématique dans le service, ce qui est une étape clé permettant la réévaluation du traitement à 48-72h.

La notion de prescription non pertinente est retrouvée dans 43% des cas, mais deux situations doivent être distinguées. Chez un patient (4% des cas), la non pertinence de la prescription peut s'expliquer par une absence de désescalade. Le patient présentait une infection à *Staphylocoque aureus* sensible à la méticilline et le traitement par teicoplanine a été poursuivi alors qu'un autre antibiotique tel une pénicilline aurait pu être utilisée.

Les autres cas de non pertinence sont dus à l'utilisation de la teicoplanine en lieu et place de la vancomycine. Bien que la pertinence clinique soit incontestable, les deux antibiotiques

appartenant à la famille des glycopeptides et présentant une efficacité comparable, la vancomycine aurait pu être utilisée pour des raisons économiques.

Concernant la pertinence clinique des prescriptions de glycopeptides, d'autres études ont été réalisées. Une étude menée en prospectif sur trois mois en 2006 au CHU de Grenoble a conclu à un pourcentage de pertinence de la prescription de 79% <sup>[26]</sup>. Cette étude a concerné tous les services du CHU de Grenoble et montre une grande hétérogénéité entre les services. Elle a distingué la pertinence de la prescription en début de traitement et en fin de traitement. Les résultats montrent une pertinence en début de traitement de 90% et en fin de traitement de 79%, les prescriptions n'étant pas suffisamment réévaluées après l'obtention des résultats des prélèvements microbiologiques <sup>[26]</sup>. Une autre étude française publiée par Levent et al et réalisée en prospectif sur 4 mois en 2003 dans un hôpital général a montré que 56,5% des traitements curatifs par glycopeptides étaient pertinents. Les causes de non pertinence étaient l'absence de désescalade à l'obtention d'un résultat microbiologique montrant la possibilité d'utiliser un autre antibiotique <sup>[27]</sup>. Dans notre étude, la pertinence clinique des prescriptions en fin de traitement montre que les prescripteurs tiennent compte des résultats microbiologiques pour réévaluer l'antibiothérapie.

Concernant la pertinence économique des prescriptions de teicoplanine, notre étude montre que pour 11 séjours (39%), la vancomycine aurait pu être prescrite à la place de la teicoplanine en raison de son coût plus faible. Les seuls cas où la teicoplanine était plus adaptée sont ceux où une rétrocession était prévue. En effet, en raison de ses modalités d'administration moins contraignantes, la teicoplanine est particulièrement adaptée à un traitement ambulatoire. L'étude de Levent et al de 2003, montre aussi une préférence pour la teicoplanine de la part des prescripteurs de cet hôpital général. Les arguments avancés par les cliniciens pour justifier leurs prescriptions sont l'âge élevé des patients, l'insuffisance rénale, la toxicité veineuse de la vancomycine ou encore la réputation néphrotoxique de cette molécule <sup>[27]</sup>. Dans notre étude, en l'absence de rétrocession prévue, toutes les prescriptions de teicoplanine ont été discutées en présence d'un endocrinologue. Pour tous les cas, l'histoire clinique du patient ne permettait pas de justifier la prescription de

teicoplanine et la vancomycine aurait dû être privilégiée. Dans certains cas cependant, l'adaptation posologique était nécessaire.

Pour ces 11 séjours, le coût d'utilisation de la teicoplanine est évalué à 7 529 € alors que pour les mêmes patients, l'utilisation de la vancomycine aurait coûté 653 € (en tenant compte de la fonction rénale des malades). La perte financière liée aux prescriptions non pertinentes de teicoplanine est ainsi évaluée à 6 877 €, ce qui représente près de la moitié (49%) des dépenses dues à la teicoplanine en Endocrinologie en 2014.

La stratégie thérapeutique que nous avons adoptée dans cette évaluation et qui consiste à privilégier, pour des raisons économiques, l'utilisation de la vancomycine chez les patients hospitalisés en Endocrinologie lorsqu'il n'y a pas de rétrocession prévue est confortée par les résultats des études pharmaco-économiques retrouvées dans la littérature. Les études économiques appliquées au domaine de la santé ont pour objectif de relier le coût de différentes interventions à leur résultat médical. Dans le contexte actuel de maîtrise des dépenses de santé et d'innovations thérapeutiques coûteuses, la pharmaco-économie a gagné sa place. Elle contribue à l'arbitrage et aux choix des priorités entre les différentes stratégies thérapeutiques disponibles. Elle est utilisée comme outil d'aide à la décision médicale et/ou politique en matière de santé et elle permet de comparer et de hiérarchiser différentes stratégies thérapeutiques. Dans le cas des glycopeptides, bien que le coût d'achat de la vancomycine (1,2 € le flacon de 500 mg) soit plus faible que celui de la teicoplanine (25,6 € le flacon de 200 mg), il est nécessaire de s'intéresser au coût global de chacun des traitements pour pouvoir comparer les stratégies thérapeutiques.

L'étude réalisée au CHU de Grenoble tient compte des coûts liés à l'acquisition de la molécule, au salaire de l'infirmière et au matériel nécessaire à la préparation et à l'administration du médicament. Elle montre que le coût d'acquisition du traitement reste le principal poste de dépense expliquant que le traitement par teicoplanine est plus coûteux que celui par vancomycine <sup>[25]</sup>. De même, une étude réalisée par Abad et al montre que le prix d'achat des antibiotiques reste le paramètre prépondérant pour connaître le coût d'un traitement <sup>[28]</sup>. Par conséquent, le coût d'un traitement par teicoplanine serait plus élevé que celui par vancomycine.

Les études qui tiennent compte des coûts liés à la prise en charge des effets indésirables n'aboutissent pas toutes aux mêmes conclusions. Une étude publiée par Vazquez et al montre un coût de traitement équivalent entre la teicoplanine et la vancomycine. Ces résultats s'expliquent par la mise en œuvre d'une surveillance pharmacologique et par la prise en charge des effets indésirables qui seraient plus nombreux avec la vancomycine qu'avec la teicoplanine <sup>[29]</sup>.

Cependant, l'étude réalisée par Abad et al montre une tolérance comparable entre les deux glycopeptides, les effets indésirables seraient équivalents en termes de gravité et de quantité <sup>[28]</sup>. De même, l'étude publiée par Codina et al montre que les effets indésirables graves sont tout à fait comparables entre ces deux antibiotiques bien que les effets indésirables non graves seraient plus fréquents avec la vancomycine <sup>[30]</sup>. Enfin, l'influence des modalités d'administration est abordée par l'équipe de Wood <sup>[31]</sup> qui précise que les effets indésirables de la vancomycine tels que l'apparition d'un red man syndrome sont plus fréquents lorsque la perfusion est trop rapide.

La surveillance pharmacologique et la perfusion lente permettraient donc de limiter les risques d'effets indésirables graves dues à la vancomycine.

Ce travail permet de proposer plusieurs actions d'amélioration. Dans un premier temps, il serait intéressant de faire part de ces résultats aux prescripteurs du service d'Endocrinologie du CHU de Dijon qui ne connaissent par nécessairement les coûts d'acquisition de chacun de ces deux antibiotiques afin de limiter les traitements par teicoplanine au profit de ceux par vancomycine. Ensuite, l'élaboration d'un arbre décisionnel pour le choix de la thérapeutique pourrait être envisagée et le logigramme que nous avons construit pour évaluer la pertinence des prescriptions pourrait servir de point de départ.

Notre travail présente également quelques limites. Le principal biais de cette étude est le nombre restreint de dossiers analysés. Nous n'avons pas non plus tenu compte des coûts liés à la prise en charge des effets indésirables liés au traitement. Une étude pharmaco-économique plus solide et incluant un nombre de patients plus important pourrait être envisagée.

Au cours de l'année 2014, 66 patients (et 93 séjours) ont été admis pour la prise en charge d'une plaie de pied diabétique ou d'une ostéite dans le service d'Endocrinologie. Il aurait été intéressant de regarder pour chacun d'entre eux, les types d'antibiothérapie mises en œuvre et la proportion de traitement par teicoplanine et vancomycine. L'évolution de cette proportion pourrait devenir un indicateur de suivi permettant de mesurer la prise en compte de nos actions d'amélioration.

Cette étude aurait également pu prendre en compte d'autres critères pour évaluer la pertinence des prescriptions de teicoplanine tels que l'administration d'une dose de charge et la réalisation d'un dosage sérique de teicoplanine. Différentes études se sont intéressées aux conformités de la prescription. L'étude au CHU de Grenoble a montré que seuls 36% des prescriptions étaient conformes aux recommandations avec comme principale erreur, une absence de dose de charge <sup>[26]</sup>. L'étude française, publiée par Levent et al a conclu à une concordance des modalités d'administration de seulement 20% due également à l'absence de dose de charge <sup>[27]</sup>.

Il serait donc intéressant de mener un travail dans ce sens, car l'insuffisance de suivi pharmacologique peut exposer à des sous-dosages pouvant conduire à des échecs thérapeutiques et à l'émergence de résistances bactériennes <sup>[32] [33]</sup>.

**THÈSE SOUTENUE par : AUGUSTE Adeline**

## **CONCLUSIONS**

Au fur et à mesure de l'utilisation des antibiotiques, des phénomènes de résistances bactériennes et d'impasses thérapeutiques sont de plus en plus fréquents. Différents plans ont été élaborés en France afin de contrer ces effets. Dans ce contexte, le CHU de Dijon a mis en place une dispensation contrôlée de certains antibiotiques. L'objectif de ce travail était d'une part d'obtenir un premier aperçu de l'effet de cette dispensation sur les consommations et les dépenses en antibiotiques et d'autre part, d'évaluer la pertinence de la prescription d'un antibiotique au sein d'un service pour voir si des actions d'amélioration doivent être proposées.

Globalement, la première partie de ce travail a montré une augmentation des consommations en antibiotiques à dispensation contrôlée de 9% mais également une diminution des dépenses de 15%, ce qui représente une économie de 110 000 euros pour le CHU de Dijon en 2014. Ces variations sont le reflet du rôle du pharmacien hospitalier qui participe aux actions décidées par la Commission des Anti-infectieux et met en concurrence les fournisseurs d'antibiotiques afin d'obtenir de meilleurs prix d'achat. Bien que la consommation de certains antibiotiques ait diminué, celle de la teicoplanine, antibiotique coûteux, a augmenté et notre étude a permis de cibler les services les plus consommateurs.

Dans la deuxième partie de ce travail, la pertinence des prescriptions de teicoplanine a été évaluée dans le service d'Endocrinologie. Les prescriptions ont été jugées pertinentes dans 57% des cas, l'utilisation de la teicoplanine ayant été trop souvent privilégiée en dépit de la vancomycine, antibiotique ayant la même efficacité mais moins coûteux. Les modalités d'administration plus simples de la teicoplanine et une méconnaissance des coûts de traitement expliquent ces résultats. Une économie d'environ 6 900 € est évoquée pour ce service, montrant l'intérêt des études pharmaco-économiques pour aider les cliniciens dans la démarche de prescription afin qu'elle soit la plus pertinente possible.

Le Directeur de thèse,

Le Président,


Vu pour l'autorisation de  
Soutenance

Dijon, le 04/02/2016

  
Le Vice-Doyen  
de Santé  
Sciences  
Y. ARTUR  


# Bibliographie

<sup>[1]</sup> INSERM. Résistance aux antibiotiques. [en ligne]. [page consultée le 12/06/2015].

Disponible sur : <http://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-inflammation-infectiologie-et-microbiologie/dossiers-d-information/resistance-aux-antibiotiques>

<sup>[2]</sup> Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et des Droits des Femmes. [en ligne]. [page

consultée le 12/06/2015]. Disponible sur : <http://www.sante.gouv.fr/des-politiques-publiques-pour-preserver-l-efficacite-des-antibiotiques.html>

<sup>[3]</sup> ANSM. Evolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2013.

Rapport de novembre 2014.

<sup>[4]</sup> European centre for disease prevention and control. Surveillance report [en ligne]. [page consultée le 12/06/2015]. Disponible sur :

<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-consumption-europe-esac-net-2012.pdf>

<sup>[5]</sup> ANSM. Dix ans d'évolution des consommations d'antibiotiques en France. Edition de juillet 2012. [en ligne]. [page consultée le 04/07/2015]. Disponible sur :

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/80021cd6bb92b94c16a3db89088fd4f0.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/80021cd6bb92b94c16a3db89088fd4f0.pdf)

<sup>[6]</sup> ANSM. Evolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2012. Saint-Denis, juin 2013.

<sup>[7]</sup> Institut de veille sanitaire. Journée européenne de sensibilisation au bon usage des antibiotiques. 18 novembre 2013.

<sup>[8]</sup> Institut de veille sanitaire et Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé. Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable. Bilan des données de surveillance, 18 novembre 2014.

[9] Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques [en ligne]. [page consultée le 20/07/2015]. Disponible sur : [http://www.plan-antibiotiques.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan\\_national\\_pour\\_preserve\\_l\\_efficacite\\_des\\_antibiotiques.pdf](http://www.plan-antibiotiques.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_national_pour_preserve_l_efficacite_des_antibiotiques.pdf)

[10] Direction Générale de la Santé. Bilan du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques 2001-2005. Avril 2006. [en ligne]. [page consultée le 20/07/2015]. Disponible sur : [http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/Ministere\\_Sante/2006\\_antibiotiques\\_ministere.pdf](http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/Ministere_Sante/2006_antibiotiques_ministere.pdf)

[11] Plan antibiotique 2007-2010 : propositions du comité de suivi pour la deuxième phase du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques. Novembre 2007. [en ligne]. [page consultée le 25/07/2015]. Disponible sur : [http://www.plan-antibiotiques.sante.gouv.fr/IMG/pdf/bilan\\_plan\\_2007.pdf](http://www.plan-antibiotiques.sante.gouv.fr/IMG/pdf/bilan_plan_2007.pdf)

[12] Haut Conseil de la Santé Publique. Evaluation du plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques 2007-2010. Février 2010.

[13] Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016. Paris, novembre 2011. [en ligne]. [page consultée le 25/07/2015]. Disponible sur : [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan\\_antibiotiques\\_2011-2016\\_DEFINITIF.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_antibiotiques_2011-2016_DEFINITIF.pdf)

[14] Vidal : le dictionnaire. 92<sup>ème</sup> édition. p. 2679-2081

[15] Résumé des Caractéristiques du TARGOCID mis à jour le 19/03/2014. [page consultée le 26/09/2015]. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0237352.htm>

[16] Néphronor. Médicaments et adaptation posologique dans l'insuffisance rénale. [page consultée le 26/09/2015]. Disponible sur : [http://www.nephronor.fr/files/Commission\\_Organisation/mdicamentsadaptation\\_posologiqueV\\_finale2013.pdf](http://www.nephronor.fr/files/Commission_Organisation/mdicamentsadaptation_posologiqueV_finale2013.pdf)

[17] S. Henard, C. Rabaud. Glycopeptides. Elsevier Masson SAS ; 2012. p. 1-5

[18] Résumé des Caractéristiques de la vancomycine mis à jour le 24/01/2011. [page consultée le 04/10/2015]. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0187161.htm>

[19] Legifrance. Décret n°2005-346 du 14 avril 2005 relatif à l'évaluation des pratiques professionnelles. Art. D. 4133-0-1

[20] HAS. L'évaluation des pratiques professionnelles dans le cadre de l'accréditation des établissements de santé. Juin 2005.

[21] S. Traull et Al. Evaluation des pratiques professionnelles et amélioration de la qualité des soins : Sept notions pour mieux comprendre. Elsevier Masson SAS ; 2007. p. 203-208

[22] Senneville Eric. Apport de la biopsie osseuse transcutanée dans le traitement de l'ostéite du pied diabétique. [thèse en ligne]. Thèse de doctorat d'université. Lille : Université de Lille, 2010. [page consultée le 20/10/2015] Disponible sur : <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00674593/document>

[23] E. Senneville. Infection et pied diabétique. La revue de médecine interne 29. Elsevier Msson SAS ; 2008

[24] Société de Pathologie infectieuse de Langue Française. Recommandations sur la prise en charge du pied diabétique infecté. Medecine et maladies infectieuses 37 (2007). p. 1-13

[25] Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. Les lésions des pieds chez les patients diabétiques adultes, quelle prise en charge à l'hôpital ? Etudes et Résultats n°473 (mars 2006)

[26] Roustit Matthieu. Evaluation de la pertinence des prescriptions de glycopeptides au centre hospitalier universitaire de Grenoble [en ligne]. Sciences pharmaceutiques. 2008. [thèse consultée le 11/112015]. Disponible sur : <http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01063328/document>

[27] Levent T, Lambiotte F, Vasseur M, De Zorzi S, Gosteau I, Paradis P. Evaluation prospective de la prescription des glycopeptides dans un hôpital général. Médecine et maladies infectieuses 35 (2005). p. 411-416

- [28] Abad F, Calbo F, Zapater P, Rodriguez-Vilanova F, Garcia-Perez L, Sacristan JA. Comparative pharmacoeconomic study of vancomycin and teicoplanin in intensive care patients. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2000 : 15 (1). p. 65-71
- [29] Vazquez L, Encinas M, Morin L, Vilchez P, Gutierrez N, Garcia-Sanz R, Caballera D, Hurlé A. Randomized prospective study comparing cost-effectiveness of teicoplanin and vancomycin as second-line empiric therapy for infection in neutropenic patients. *Haematologica* 1999 : 84 (3). p. 231-236
- [30] Codina C, Miro J, Tuset M, Claramonte J, Gomar C, Gotsens R, Gomez B, Suarez S, Abellana R, Ascaso C, Cartana R, Rodriguez E, Asenjo M, Carne X, Trilla A, Marco F, Gomez J, Brunet M, Pomar J, Gatell J, Ribas J. Vancomycin and teicoplanin use as antibiotic prophylaxis in cardiac surgery : pharmacoeconomic study. *Med Clin (Barc)*. 2000 : 114 Suppl 3 : 54-61
- [31] Wood MJ. Comparative safety of teicoplanin and vancomycin. *Journal of Chemotherapy*. 2000 : 12 Suppl 5 : 21-25
- [32] Kitsis MD, Goldstein FW. Monitoring of vancomycin serum levels for the treatment of staphylococcal infections. *Clinical Microbiology and Infection*. 2006 : 12 (1) : 92-95
- [33] Kollef MH. Limitations of vancomycin in the management of resistant staphylococcal infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2007 : 45 Suppl 3 : S191-S195

# Liste des figures

Figure 1 : consommation en antibiotiques des pays européens en dehors des hôpitaux .....	10
Figure 2 : consommation en antibiotiques en France par région .....	11
Figure 3 : évolution de la consommation d'antibiotiques en DDJ/1000H/J en France entre 2000 et 2013 (source : ANSM) .....	12
Figure 4 : détails du premier axe stratégique du plan national 2011-2016.....	18
Figure 5 : détails du 2 <sup>ème</sup> axe stratégique du plan national 2011-2016.....	19
Figure 6 : détails du 3 <sup>ème</sup> axe stratégique du plan national 2011-2016.....	20
Figure 7 : évolution de la consommation en antibiotiques à dispensation contrôlée entre 2013 et 2014.....	26
Figure 8 : évolution des dépenses en antibiotiques à dispensation contrôlée entre 2013 et 2014.....	27
Figure 9 : évolution des consommations par antibiotique à dispensation contrôlée entre 2013 et 2014.....	28
Figure 10 : évolution des dépenses par antibiotique à dispensation contrôlée entre 2013 et 2014.....	29
Figure 11 : évolution des consommations des antibiotiques non suivis entre 2013 et 2014 .	30
Figure 12 : évolution des dépenses des antibiotiques non suivis entre 2013 et 2014 .....	32
Figure 13 : quantités d'antibiotiques à dispensation contrôlée consommées par service au CHU de Dijon en 2014 .....	34
Figure 14 : quantités d'antibiotiques à dispensation contrôlée consommées par les services de médecine en 2014 .....	35
Figure 15 : quantités de teicoplanine consommées par service de médecine en 2014.....	36
Figure 16 : représentation schématique de la roue de Deming appliquée aux professionnels de santé selon la HAS .....	44
Figure 17 : logigramme permettant de juger la pertinence de la prescription de teicoplanine .....	56

# Liste des tableaux

Tableau I : posologie de teicoplanine indiquée chez l'adulte normorénal en fonction de l'indication au CHU de Dijon .....	41
Tableau II : avantages et inconvénients des deux glycopeptides commercialisés en France .	42
Tableau III : classification de l'infection des plaies du pied selon le Consensus International sur le pied diabétique.....	46
Tableau IV : corrélation entre les types de plaies et les germes impliqués et identifiés.....	50
Tableau V : facteurs de risque à prendre en compte pour le choix de l'antibiothérapie .....	51
Tableau VI : sexe et âge des patients étudiés .....	57
Tableau VII : tableau récapitulatif du recueil de données .....	57
Tableau VIII : antibiotiques associés à la teicoplanine en Endocrinologie.....	59
Tableau IX : résistance des germes retrouvés en Endocrinologie .....	61

# Table des matières

Liste des abréviations.....	7
Introduction.....	8
1 Synthèse bibliographique.....	9
1.1 Consommation d'antibiotiques et résistances bactériennes : un problème majeur de santé publique.....	9
1.1.1 Consommation d'antibiotiques en France.....	9
1.1.2 Evolution des consommations en antibiotiques.....	11
1.1.3 Etat des lieux sur les résistances bactériennes en France.....	14
1.2 Politique nationale de bon usage des antibiotiques.....	14
1.2.1 Plan national 2001-2005.....	14
1.2.2 Plan national 2007-2010.....	16
1.2.3 Plan national 2011-2016.....	17
1.3 Actions mises en place au CHU de Dijon.....	20
2 Enquête de consommation et de dépenses au CHU de Dijon.....	23
2.1 Contexte et objectifs.....	23
2.2 Matériel et méthodes.....	23
2.2.1 Type d'étude.....	23
2.2.2 Période.....	24
2.2.3 Données recueillies.....	24
2.3 Résultats.....	25
2.3.1 Consommation globale en antibiotiques à dispensation contrôlée.....	25
2.3.2 Consommation en antibiotiques à dispensation contrôlée par service.....	33
2.3.3 Consommation et dépenses en teicoplanine.....	36
2.4 Discussion.....	38
3 Evaluation de la pertinence des prescriptions de teicoplanine en Endocrinologie.....	40
3.1 Synthèse bibliographique.....	40
3.1.1 Teicoplanine.....	40
3.1.2 Comparaison vancomycine vs teicoplanine.....	42

3.1.3	Pertinence de la prescription d'un glycopeptide .....	43
3.1.3.1	Evaluation des pratiques professionnelles .....	43
3.1.3.2	Référentiels dans la prise en charge des pathologies rencontrées en Endocrinologie.....	45
3.2	Mise en place de l'évaluation des pratiques professionnelles.....	53
3.2.1	Contexte et objectifs .....	53
3.2.2	Matériel et méthodes.....	53
3.2.2.1	Type d'étude .....	53
3.2.2.2	Données recueillies .....	54
3.2.2.3	Pertinence de la prescription.....	55
3.2.3	Résultats.....	57
3.2.3.1	Caractéristiques des patients.....	57
3.2.3.2	Renseignements sur l'antibiothérapie.....	59
3.2.3.3	Renseignements sur l'infection.....	60
3.2.3.4	Renseignements cliniques .....	62
3.2.3.5	Pertinence de l'antibiothérapie .....	62
3.2.4	Discussion .....	63
	Bibliographie .....	70
	Liste des figures.....	74
	Liste des tableaux.....	75
	Table des matières .....	76
	Liste des annexes.....	78

# Liste des annexes

Annexe 1 : liste des antibiotiques à dispensation contrôlée au CHU de Dijon .....	79
Annexe 2 : ordonnance pour la prescription de teicoplanine .....	80
Annexe 3 : organigramme pour la conduite à tenir en cas de demande d'un antibiotique à dispensation contrôlée.....	81
Annexe 4 : fiche de recueil de données .....	82

**LISTE DES ANTIBIOTIQUES**  
**A DISPENSATION CONTROLEE**

*Mise à jour par la COMEDIMS/CLIN/COMAI de novembre 2013*

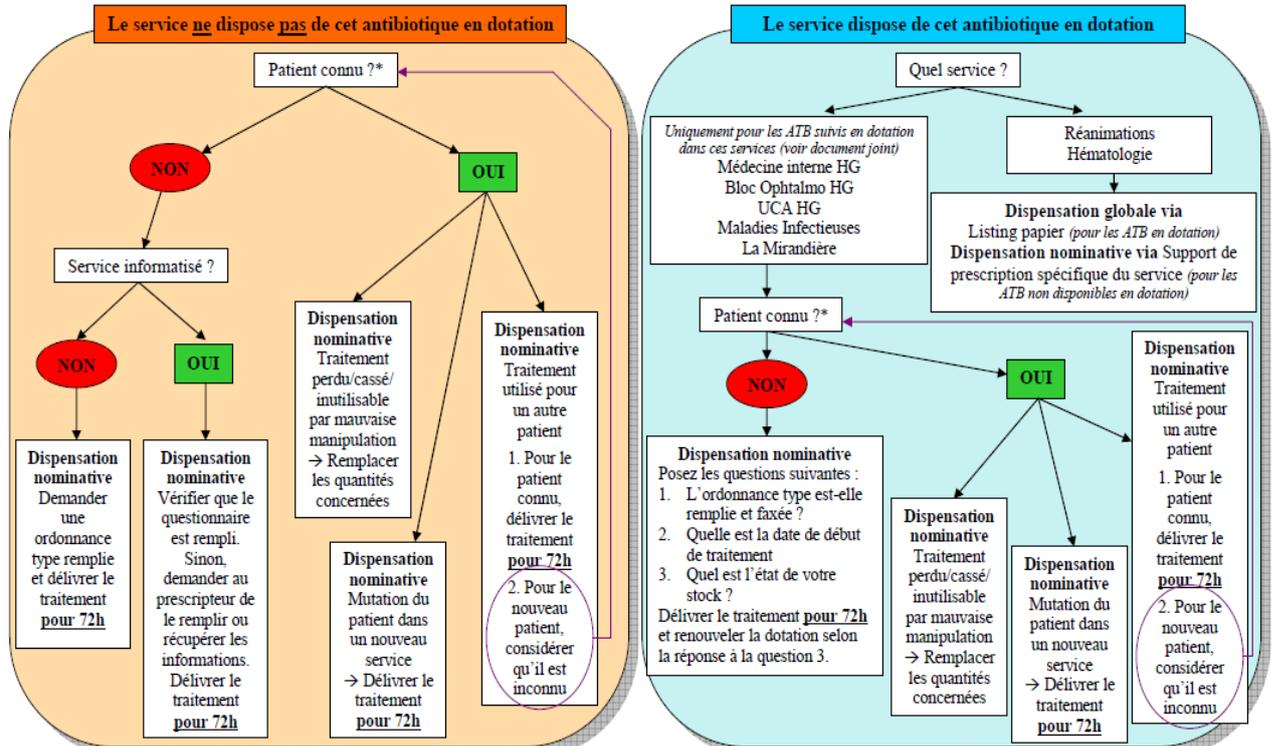
Cefepime - AXEPIM  
Daptomycine - CUBICIN  
Fosfomycine - FOSFOCINE  
Ertapénème - INVANZ  
Méropénème - MERONEM  
Temocilline - NEGABAN  
Teicoplanine - TARGOCID  
Imipénème / Cilastatine - TIENAM  
Tigécycline - TYGACIL  
Ceftaroline - ZINFORO  
Linézolide - ZYVOXID

Annexe 1 : liste des antibiotiques à dispensation contrôlée au CHU de Dijon

A faxer à la Pharmacie Bocage Central au 93876 (Tél : 93715)

<b>NOM du patient</b>		Etiquette patient
<b>Prénom du patient</b>		
<b>Date de naissance</b>		
<b>Service</b>		
<b>Date</b>		Poids :
<b>NOM et signature du prescripteur</b>		
<b>Posologie</b>		
<b><u>Avis infectiologue</u></b>		
<input type="checkbox"/> Oui (Nom de l'infectiologue : .....) <input type="checkbox"/> Non		
<b><u>Antibiothérapie</u></b>		
<input type="checkbox"/> Curative <input type="checkbox"/> Prophylactique <input type="checkbox"/> Probabiliste <input type="checkbox"/> Documentée   → Germe : <input type="checkbox"/> Staphylocoque résistant <span style="margin-left: 150px;"><input type="checkbox"/> Entérocoque résistant</span> <span style="margin-left: 150px;"><input type="checkbox"/> Autre (Précisez : .....)</span>		
<b><u>Infection</u></b>		
<input type="checkbox"/> Communautaire <input type="checkbox"/> Nosocomiale <input type="checkbox"/> Inconnue		
<b><u>Indication</u></b>		
<input type="checkbox"/> Endocardite infectieuse <input type="checkbox"/> Infection ostéo-articulaire <input type="checkbox"/> Septicémie <input type="checkbox"/> Autre (Précisez : .....) 		
<b><u>Numéro de lignes pour l'antibiotique pour cet épisode infectieux</u></b>		
<input type="checkbox"/> 1 <sup>ère</sup> ligne <input type="checkbox"/> 2 <sup>ème</sup> ligne <input type="checkbox"/> 3 <sup>ème</sup> ligne <input type="checkbox"/> 4 <sup>ème</sup> ligne		
<b><u>Foyer infectieux</u></b>		
<input type="checkbox"/> Pulmonaire <input type="checkbox"/> Neuro-méningé <input type="checkbox"/> Abdominal <input type="checkbox"/> ORL <input type="checkbox"/> Matériel, cathéter <input type="checkbox"/> Œil <input type="checkbox"/> Urologique <input type="checkbox"/> Génital <input type="checkbox"/> Fièvre isolée <input type="checkbox"/> Neutropénie <input type="checkbox"/> Cutané, Tissu mou <input type="checkbox"/> Ostéo-articulaire <input type="checkbox"/> Cardio-vasculaire <input type="checkbox"/> Autre (Précisez : .....) <span style="margin-left: 150px;"><input type="checkbox"/> Inconnu</span>		
Autres antibiotiques prescrits : Commentaires :		
<b>REEVALUATION à 48-72h</b>		
1. <input type="checkbox"/> Oui a. <input type="checkbox"/> Poursuite à l'identique b. <input type="checkbox"/> Switch c. <input type="checkbox"/> Arrêt 2. <input type="checkbox"/> Non		

**ORGANIGRAMME DECRIVANT LA CONDUITE A TENIR EN CAS DE DEMANDE  
D'UN ANTIBIOTIQUE A DISPENSATION CONTROLEE EN GARDE OU EN PERMANENCE**



\* Les patients connus peuvent être identifiés via l'historique Pharma® ou via le tableau Excel « Suivi ATB » rangé dans S:\PUI Bocage Central\ Médicaments à statut particulier\Anti-infectieux suivis\ Antibiotiques à dispensation contrôlée.

**Ne pas oublier de mettre un mot dans le classeur de garde pour toute délivrance d'un antibiotique à dispensation contrôlée**

**Annexe 3 : organigramme pour la conduite à tenir en cas de demande d'un antibiotique à dispensation contrôlée**

## Fiche de recueil de données

### Evaluation des prescriptions de teicoplanine en endocrinologie

#### Renseignements pratiques :

Identité du patient : \_\_\_\_\_ Sexe : F  M

Date de naissance : \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_

Date du séjour : du \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_ au \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_

#### Renseignements sur l'antibiothérapie :

Traitement antérieur par Teicoplanine :  oui  non

Durée du traitement : \_\_\_\_\_ jours Rétrocession à l'issue du séjour:  oui  non

Posologie : \_\_\_\_\_

Ligne de traitement :  1<sup>ère</sup> ligne  2<sup>ème</sup> ligne

Autres antibiotiques associés :  oui  non si oui, le(s)quel(s) : \_\_\_\_\_

#### Renseignements sur l'infection :

Type d'infection :  communautaire  nosocomiale  non renseigné

Indication de l'antibiothérapie :  curatif  
 prophylactique

Préciser l'indication exacte : \_\_\_\_\_

Prescription :  documentée  probabiliste

Germe en cause (si documentation) : \_\_\_\_\_ (joindre l'antibiogramme)

Site de l'infection : \_\_\_\_\_

#### Renseignements cliniques :

1<sup>ère</sup> infection de ce type  récurrence : préciser : \_\_\_\_\_

Allergie :  à la vancomycine  autres : préciser : \_\_\_\_\_

Voie IV possible :  oui  non

Clairance à la créatinine : \_\_\_\_\_

Pertinence de l'antibiothérapie par teicoplanine pour ce séjour :

Oui

Non

**TITRE DE LA THÈSE : Impact de la dispensation contrôlée sur la consommation en antibiotiques au CHU de Dijon et évaluation des prescriptions de teicoplanine en Endocrinologie**

**AUTEUR : AUGUSTE Adeline**

**RESUMÉ :** Depuis de nombreuses années, l'utilisation massive des antibiotiques a entraîné l'apparition de résistances pouvant conduire à des impasses thérapeutiques. Ainsi depuis 2003, la France met en place des plans visant à réduire la consommation en antibiotiques. Dans ce contexte, le CHU de Dijon a mis en place un système de dispensation contrôlée pour une liste d'antibiotiques depuis fin décembre 2013.

Ce travail s'est intéressé à l'impact de cette dispensation contrôlée sur la consommation et les dépenses en antibiotiques en 2014. Puis, la pertinence des prescriptions d'un antibiotique coûteux, la teicoplanine a été évaluée dans un service particulièrement consommateur, l'Endocrinologie.

**MOTS-CLÉS : Antibiotiques, Consommation, Dépenses, Résistances, Teicoplanine, Endocrinologie**