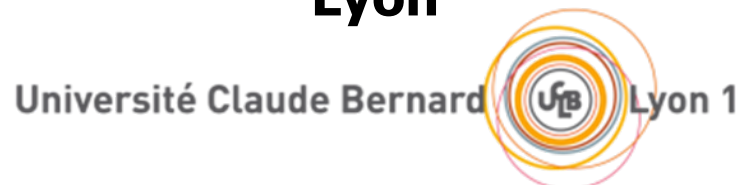


Optimisation de l'administration des glycopeptides

DUACAI 2010-2011

Dr Emmanuel Boselli
Service d'Anesthésie-Réanimation
Hôpital Édouard Herriot
Lyon



Glycopeptides

- **2 disponibles en France :**

- **Vancomycine (1955)**
- **Teicoplanine (1978)**

- **Spectre :**

- **Inactifs sur BG-**

- **Actifs sur CG+ (pénicilline-R) et BG+**

- **Infections sévères : SARM, PSDP**



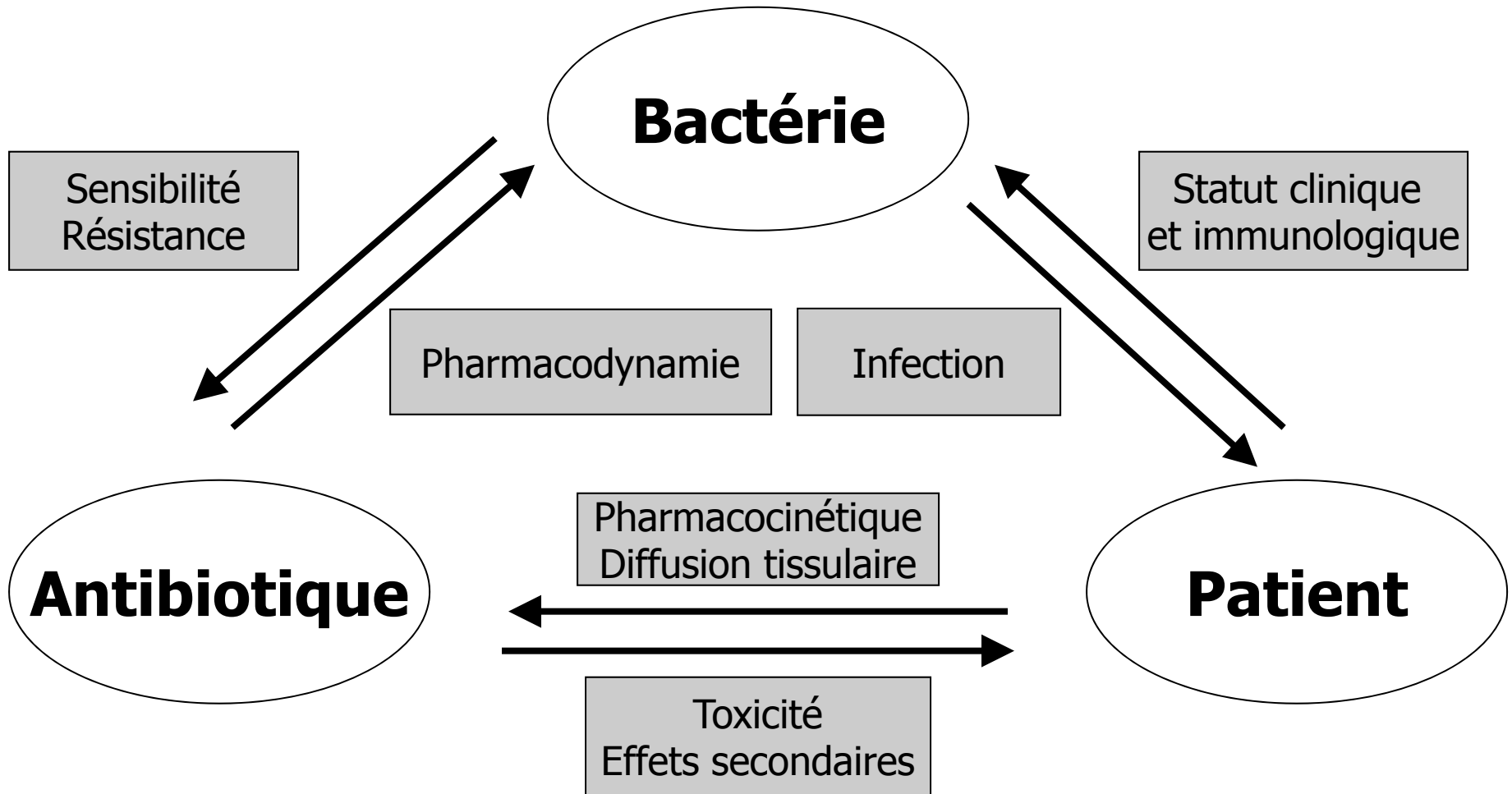
Place des glycopeptides

- **Conférences de consensus : (SPILF) :**
 - **1991 : infections ostéo-articulaires (SARM, SERM)**
 - **1996 : méningites enfant/adulte (PSDP)**
- **Conférence d'experts (SFAR 2004) :**
 - **Pneumopathies nosocomiales**
 - **Méningites postopératoires**
 - **Péritonites nosocomiales**
 - **Endocardites**
 - **Infections de CVC**



⇒ **Largement recommandés**

Antibiothérapie



Meilleure connaissance = optimisation



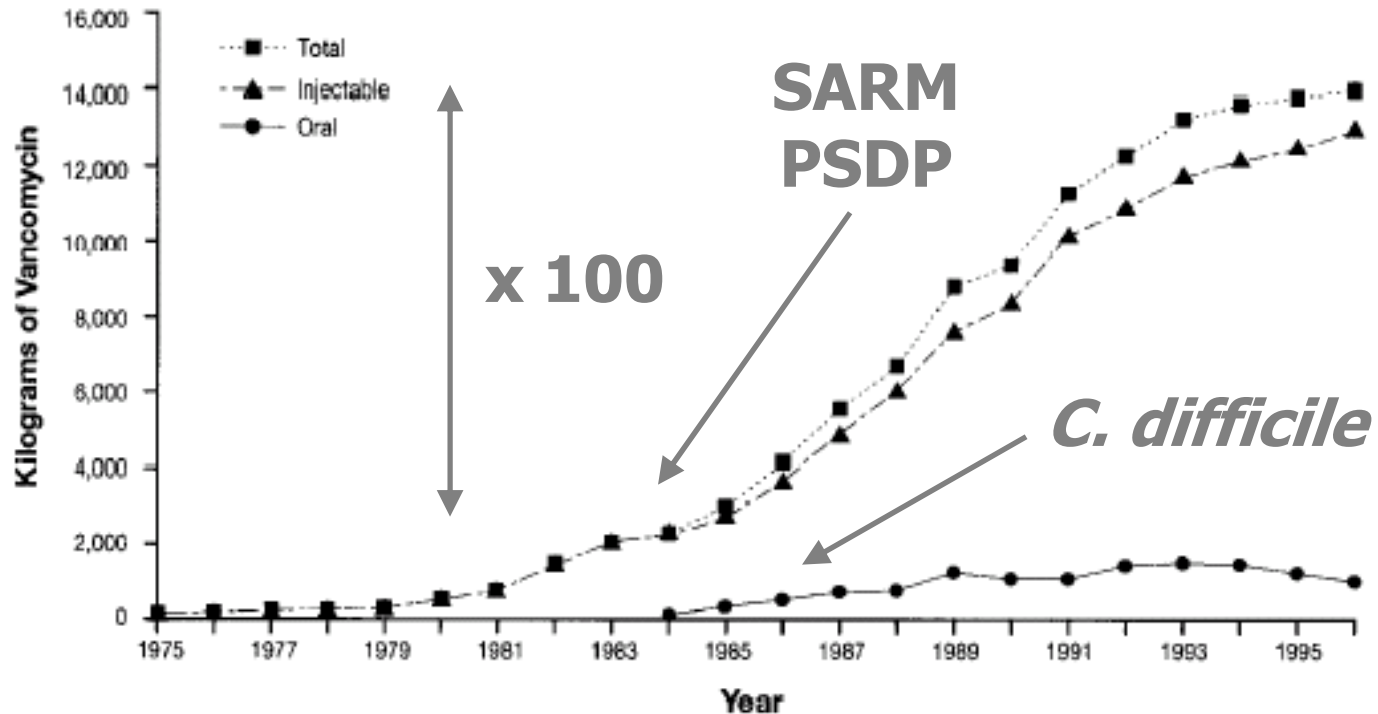
Plan

- **Généralités :**
 - **Épidémiologie**
 - **Rappels glycopeptides**
- **Pharmacocinétique/dynamie**
 - **Rappels PK/PD**
 - **PK/PD vancomycine**
 - **Vancomycine perfusion continue**
- **Diffusion tissulaire glycopeptides**

Plan

- **Généralités :**
 - **Épidémiologie**
 - **Rappels glycopeptides**
- **Pharmacocinétique/dynamie**
 - **Rappels PK/PD**
 - **PK/PD vancomycine**
 - **Vancomycine perfusion continue**
- **Diffusion tissulaire glycopeptides**

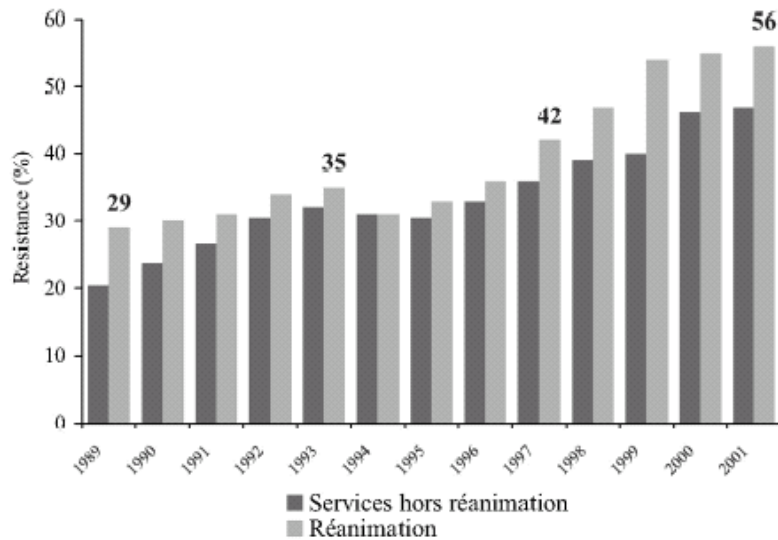
Utilisation glycopeptides



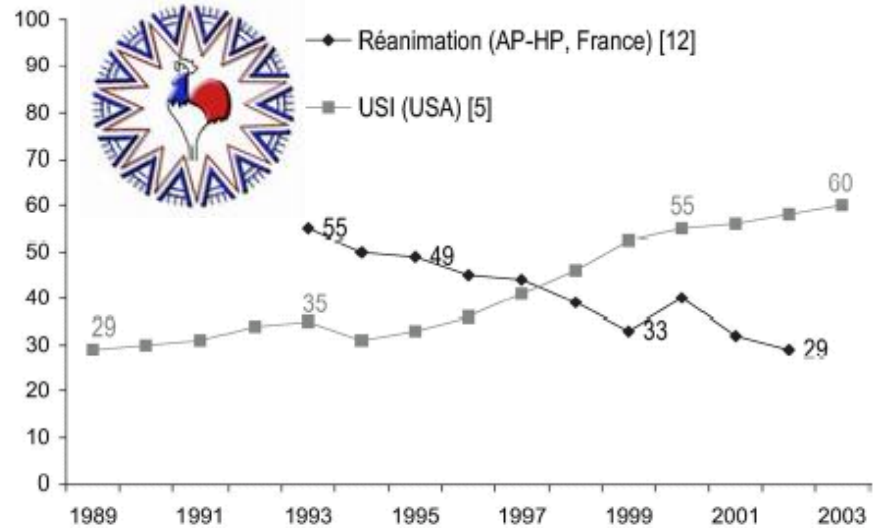
Utilisation vancomycine (Europe et États-Unis)

Levine DP. *Clin Infect Dis* 2006;42:S5-12

Prévalence SARM



États-Unis



En réanimation

Lepelletier D. *Ann Fr Anesth Réanim* 2006;25:626-32

Mais...

- **SARM hospitalier :**
 - **~ 30 % des *S. aureus* en France**
 - **Infections sévères (CVC)**
 - **Épidémies**

Timsit JF. *Ann Fr Anesth Réanim* 2005;24:282-4 (Grenoble)

Mallaval FO et al. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:459-61 (Chambéry)



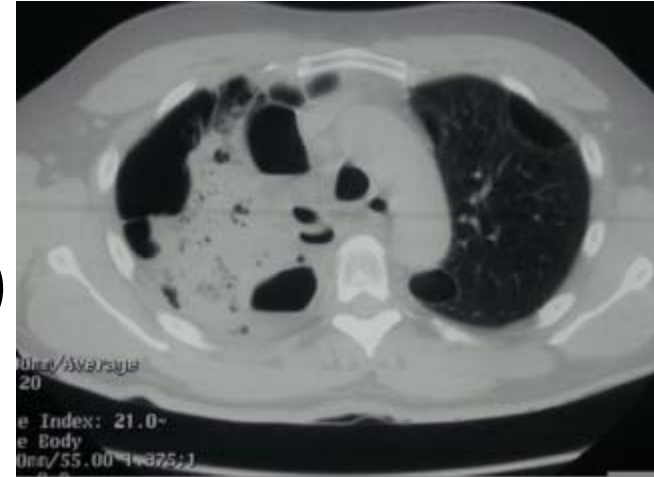
Mais aussi...

▪ SARM communautaire PVL+ :

- 2 % en France

(pneumopathies nécrosantes)

Naas T et al. *J Hospit Infect* 2005;61:321-9 (Bicêtre)



- 59 % aux USA

(peau et tissus mous)

Moran GJ et al. *N Engl J Med* 2006;355:666-74



Mais encore...

▪ PSDP :

- **38 % pneumocoques en réa (méningite)**
- **FDR mortalité**

Auburtin M et al. *Crit Care Med* 2006;34:2758-65 (PNEUMOREA)

▪ GISA :

- **< 3% en France**

Cartolano GL et al. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:448-51 (Poissy)

- **épidémies en réa**

de Lassence et al. *Clin Infect Dis* 2006;42:170-8 (Louis Mourier)

▪ **VRE : rare en France mais épidémie récente**

Naas T et al. *J Clin Microbiol* 2005;43:3642-9 (Bicêtre)



Évolution CMI vanco pour SARM

États-Unis

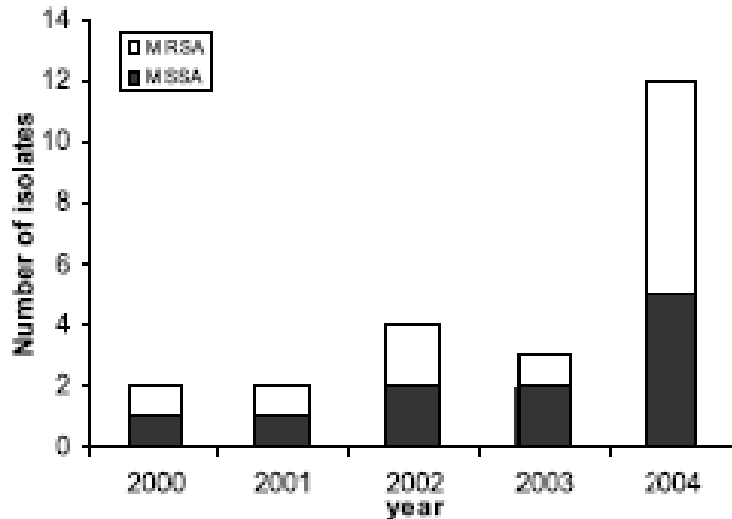
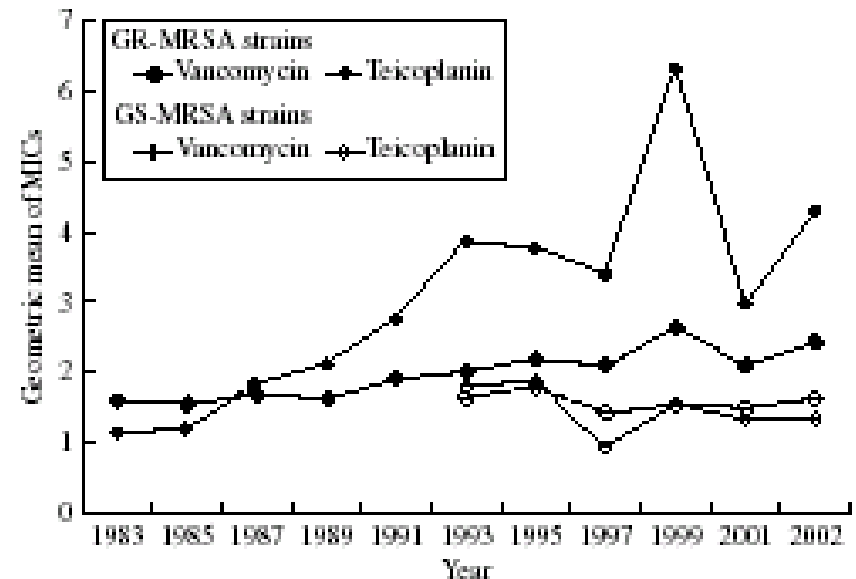


FIG. 1. Numbers of MRSA and MSSA isolates with vancomycin MICs of ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$ from 2000 to 2004.

Wang G et al. *J Clin Microbiol* 2006;44:3883-6 (Californie)

France



Robert J et al. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:506-10 (Pitié-Salpêtrière)

Nouveaux antistaphylococciques ?

■ Certes :

- Linézolide
- Tygécycline
- Daptomycine...

Méta-analyse : Linézolide vs vanco pour VAP

| 9 études (n = 2329) | RR | IC 95 % |
|-----------------------------|------|-------------|
| Succès clinique | 1,00 | 0,90 – 1,12 |
| Éradication microbiologique | 1,07 | 0,90 – 1,26 |
| Mortalité | 0,95 | 0,76 – 1,18 |
| Insuffisance rénale | 0,89 | 0,56 – 1,43 |
| Thrombopénie | 1,93 | 1,30 – 2,87 |

■ Mais :

- Supériorité ?
- Coût/efficacité ?
- Impact écologique ?

Kalil A et al. *Crit Care Med* 2010;38:1802-8

⇒ **Optimisation administration glycopeptides**



Plan

- **Généralités :**
 - Épidémiologie
 - **Rappels glycopeptides**
- **Pharmacocinétique/dynamie**
 - Rappels PK/PD
 - PK/PD vancomycine
 - Vancomycine perfusion continue
- **Diffusion tissulaire glycopeptides**

Indications glycopeptides

- Bactérie péni-R ou allergie β -lactamines
- Curatif :
 - Infections sévères à CG+
 - Colite pseudo-membraneuse
- Prophylaxie :
 - ABprophylaxie chirurgicale
 - ABprophylaxie EI

Pharmacocinétique

| | Vancomycine | Teicoplanine |
|----------------------------|--------------------|------------------------|
| VD (L/kg) | 0,2 – 1,25 | 0,9 – 1,6 |
| t_{1/2} (h) | 4 - 6 | 80 - 160 |
| Liaison protéique | 30 – 55 % | 90 % |
| Élimination | 80 % rénale | >80 % rénale |
| EER | Faible | Faible |

Roberts JA. *Clin Pharmacokinet* 2006;45:755-73

Wood MJ. *J Antimicrob Chemother* 1996;37:209-22

Jaumain H, Allaouchiche B et al. *Presse Méd* 1998;27:1536-44



Diffusion tissulaire

| | Vancomycine ¹⁻⁶ | Teicoplanine ⁷⁻¹⁰ |
|-----------------|----------------------------|------------------------------|
| Os | ≤ 15 % | ≤ 60 % |
| Muscle | ~ 30 % | ~ 40 % |
| Alvéoles | ≤ 20 % | ~ 25 % |
| LCR | ≤ 20 % | ≤ 10 % |

¹Graziani AL et al. *Antimicrob Agents Chemother* 1988

²Matzke GR et al. *Clin Pharmacokinet* 1986

³Albanèse J et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2000

⁴Georges H, Leroy O et al. *EJCMID* 2000

⁵Lamer C et al. *Antimicrob Agents Chemother* 1993

⁶Daschner FD et al. *J Antimicrob Chemother* 1987

⁷Wilson AP *Clin Pharmacokinet* 2000

⁸Stahl JP et al. *J Antimicrob Chemother* 1987

⁹Franck UK et al. *Antimicrob Agents Chemother* 1997

¹⁰Mimoz O et al. *Intensive Care Med* 2000



Effets indésirables

↘ incidence depuis ↗ purification

| | Vancomycine | Teicoplanine |
|---------------------------|-------------------------------|-------------------|
| Phlébite | 13 % (IV) | 0 (IV, IM) |
| «Red man syndrome» | + | +/- |
| Néphrotoxicité | ~10 % aminosides ++ | ~5 % |
| Ototoxicité | si > 80 mg/L | rare |
| Dosages (toxicité) | + | +/- |

Léone M et al. *Ann Fr Anesth Réanim* 2000;19:177-87



Vanco ou téico ?

Téico vs vanco pour infections suspectés ou prouvées : méta-analyse

| 24 études (n = 2610) | RR | IC 95 % |
|-----------------------------|-------------|--------------------|
| Succès clinique | 1,03 | 0,98 – 1,08 |
| Succès microbiologique | 0,98 | 0,93 – 1,03 |
| Mortalité | 1,02 | 0,79 – 1,30 |
| Néphrotoxicité | 0,66 | 0,48 – 0,90 |
| Érythème | 0,57 | 0,35- 0,92 |
| Red man syndrome | 0,21 | 0,08 – 0,59 |

Cacalcanti AB et al. The Cochrane Library 2010



Normogrammes perfusion continue

15 mg/L

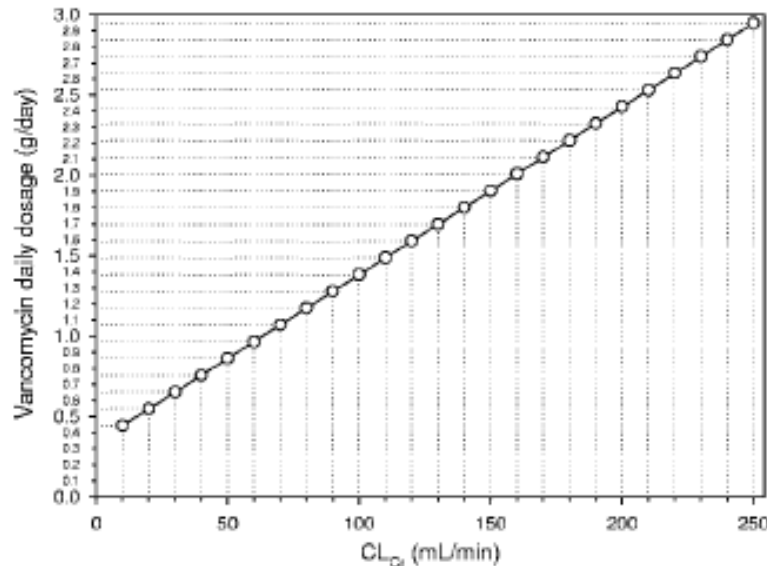


FIG. 3. Nomogram based on CL_{Cr} estimates (3) for calculation of the vancomycin daily dosage administered by continuous infusion which is needed for achievement of the target C_{ss} of 15 mg/liter in critically ill patients.

20 mg/L

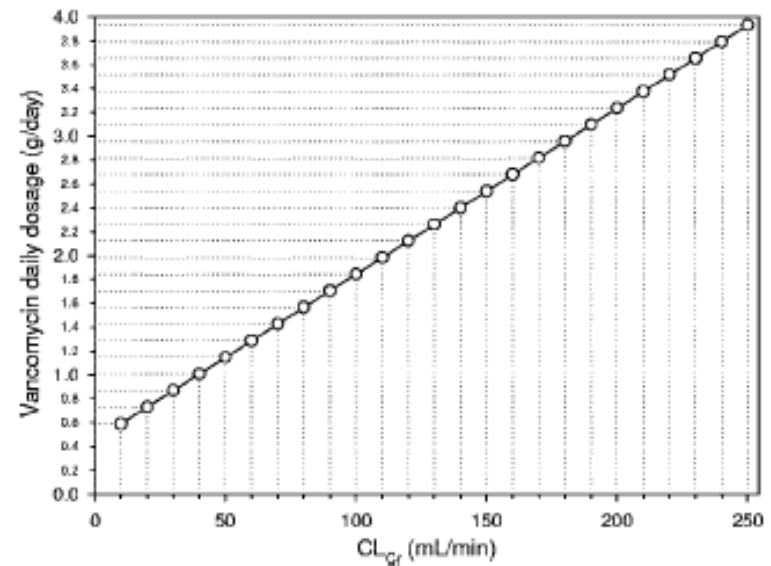


FIG. 4. Nomogram based on CL_{Cr} estimates (3) for calculation of the vancomycin daily dosage administered by continuous infusion which is needed for achievement of the target C_{ss} of 20 mg/liter in critically ill patients.

Pea F et al *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:1863-7



Toxicité

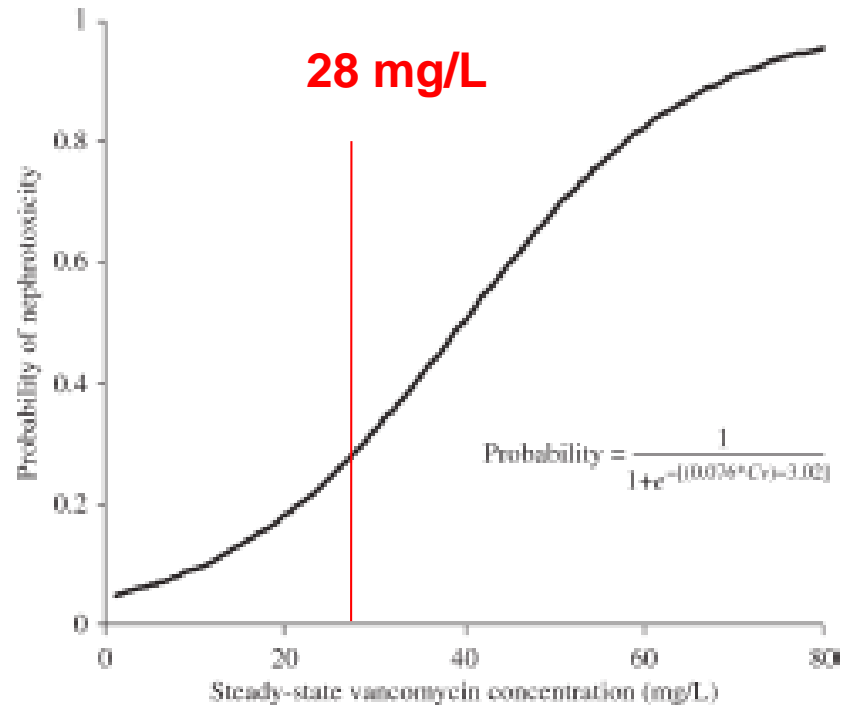


Figure 1. Relationship between vancomycin concentration and the likelihood of nephrotoxicity. Note: C_v = steady-state vancomycin concentration; relationship based on estimates from univariate analysis.

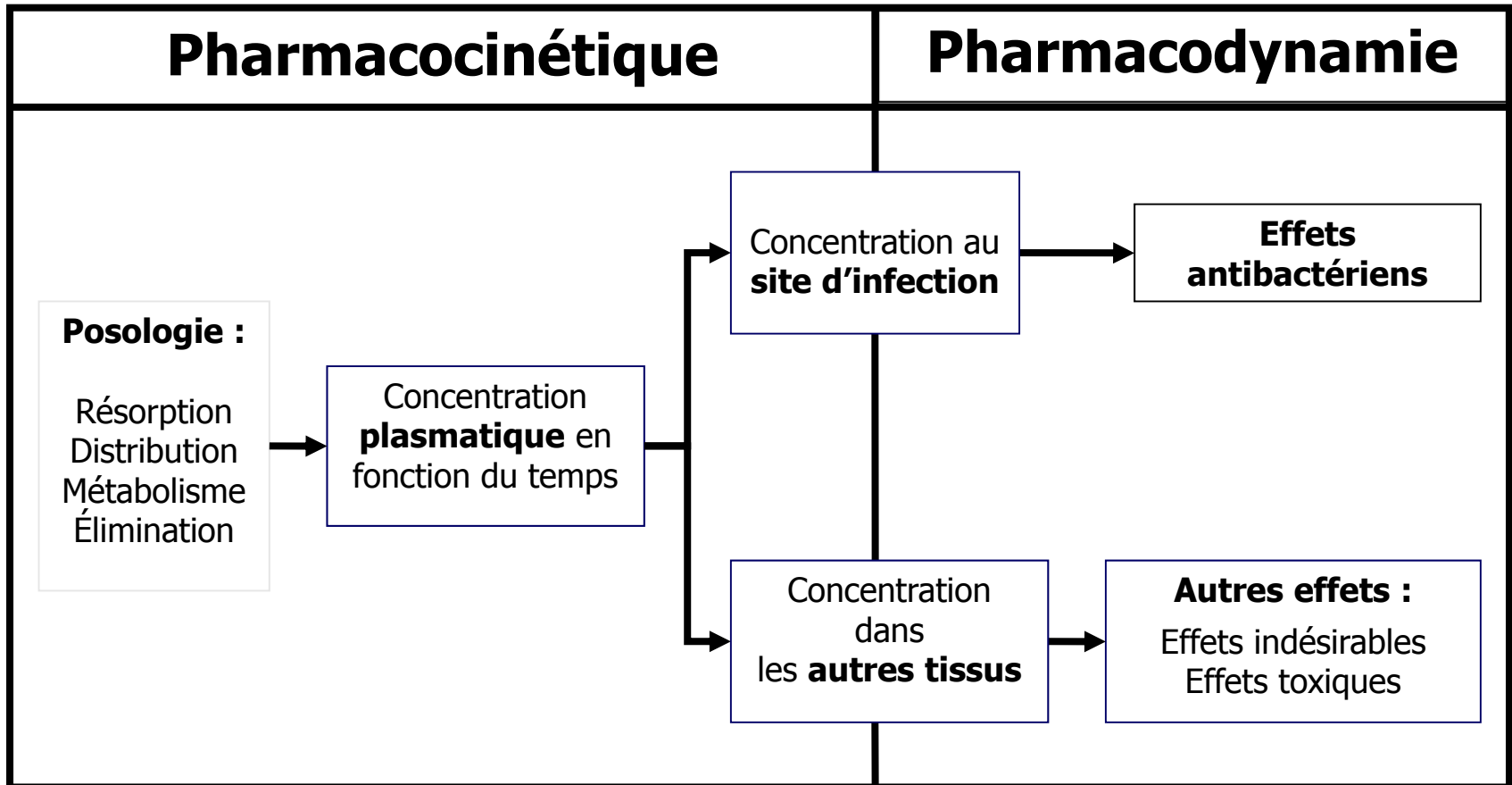
Ingram P et al *J Antimicrob Chemother* 2008;62:168-71



Plan

- **Généralités :**
 - **Épidémiologie**
 - **Rappels glycopeptides**
- **Pharmacocinétique/dynamie**
 - **Rappels PK/PD**
 - **PK/PD vancomycine**
 - **Vancomycine perfusion continue**
- **Diffusion tissulaire glycopeptides**

Pharmacologie des AB

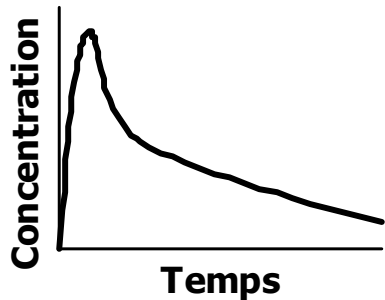


Craig WA. *Clin Infect Dis* 1998;26:1-10

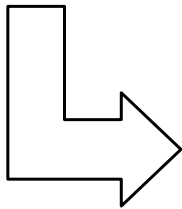
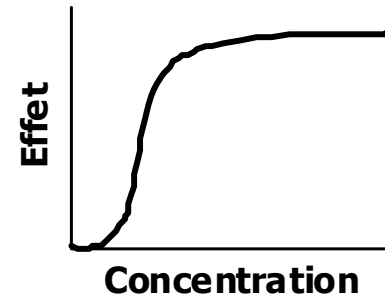


Interaction PK/PD

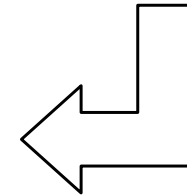
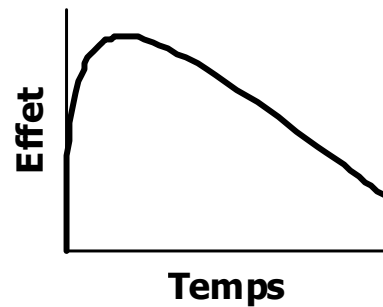
Pharmacocinétique
Concentration en fonction du temps



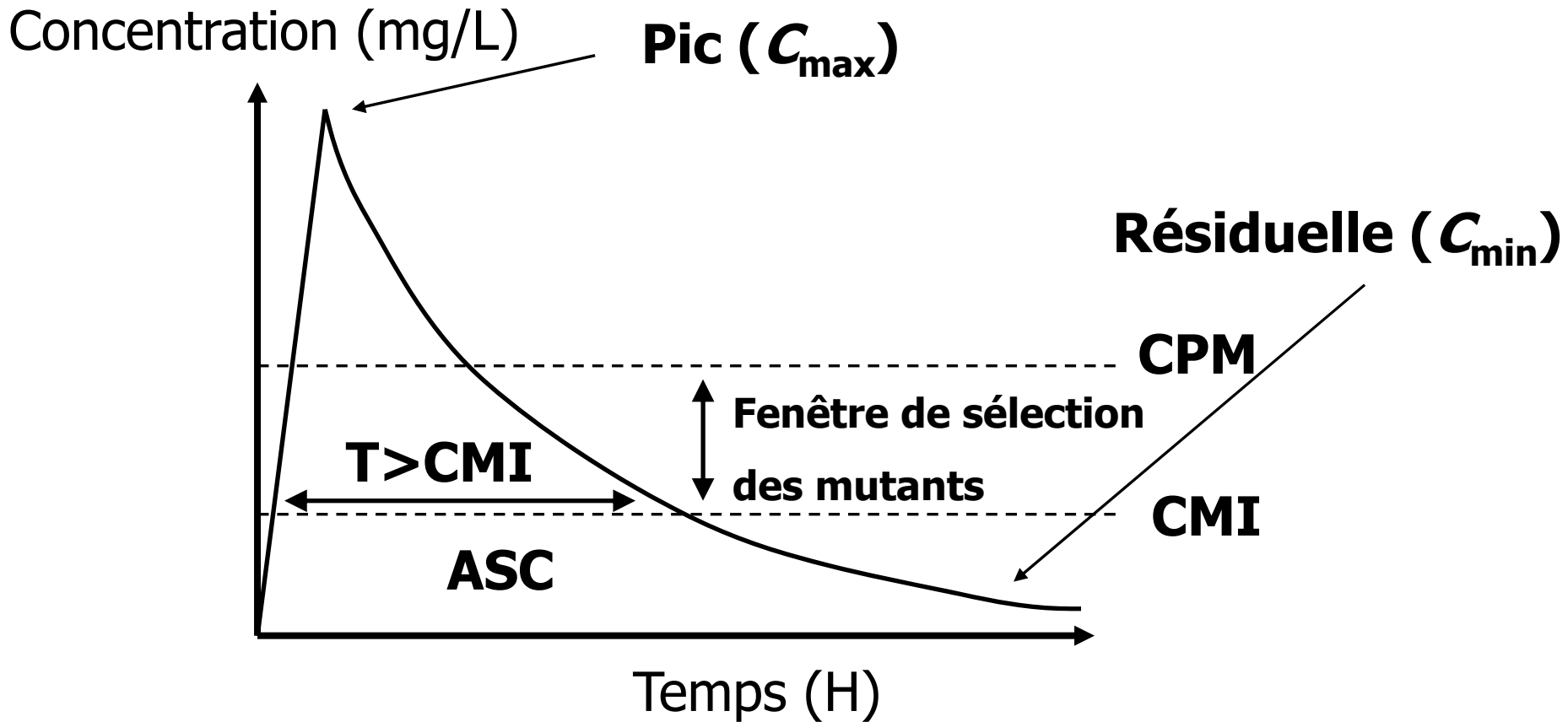
Pharmacodynamie
Effet en fonction de la concentration



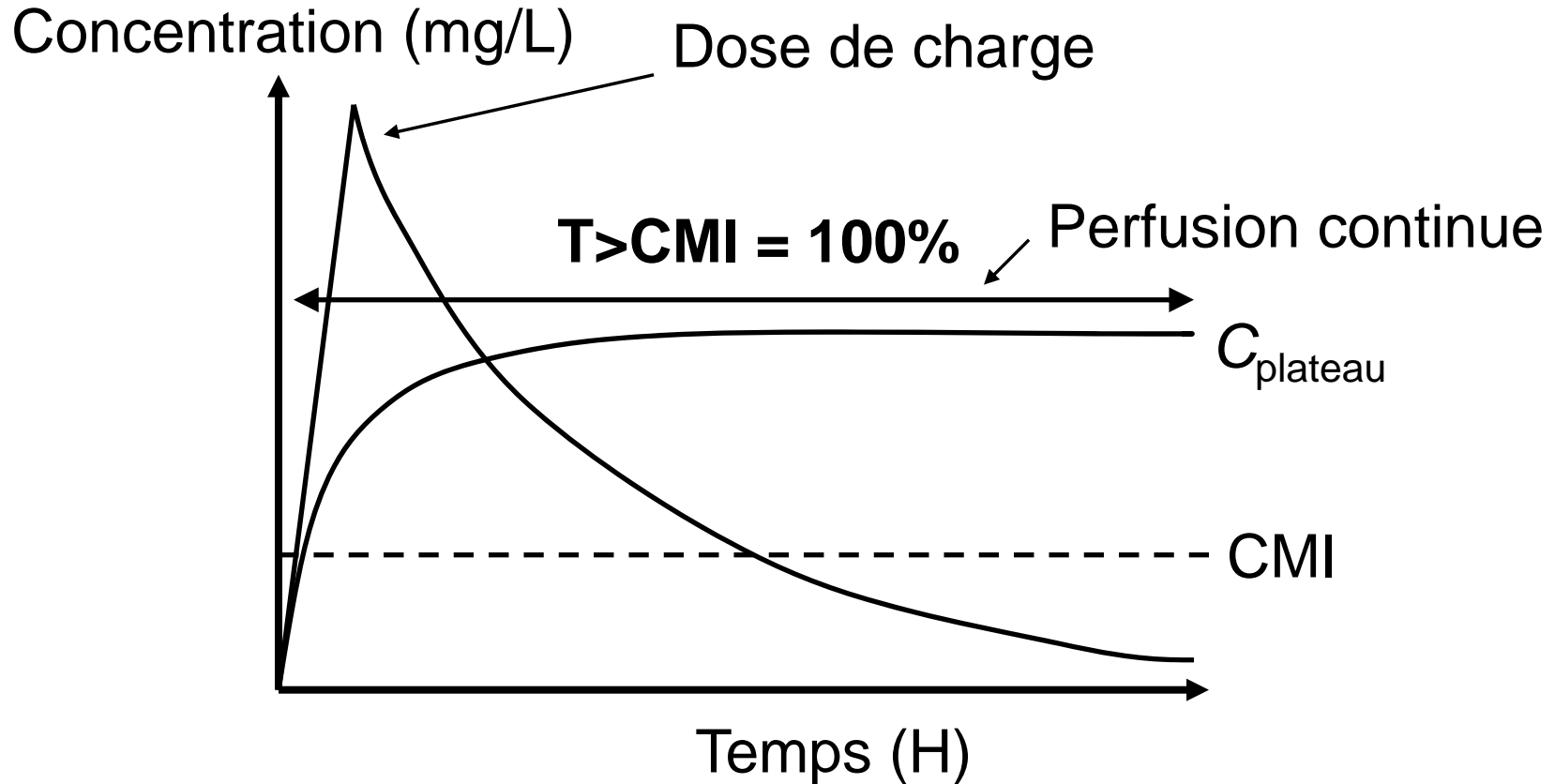
Pharmacocinétique/dynamie (PK/PD)
Effet en fonction du temps



PK/PD perfusion intermittente



PK/PD perfusion continue



Indices PK/PD

| Effet antibactérien | Antibiotiques | Indices PK/PD prédominants | Objectif de l'antibiothérapie |
|-------------------------|-----------------------------|--------------------------------|------------------------------------|
| Concentration-dépendant | Aminosides | C_{\max}/CMI | Augmenter les concentrations |
| | Fluoroquinolones | $\text{ASC}_{0-24}/\text{CMI}$ | |
| Temps-Dépendant | β -lactamines | $T_{>\text{CMI}}$ | Augmenter la durée de l'exposition |
| | Glycopeptides Linézolide | $\text{ASC}_{0-24}/\text{CMI}$ | Augmenter l'exposition |

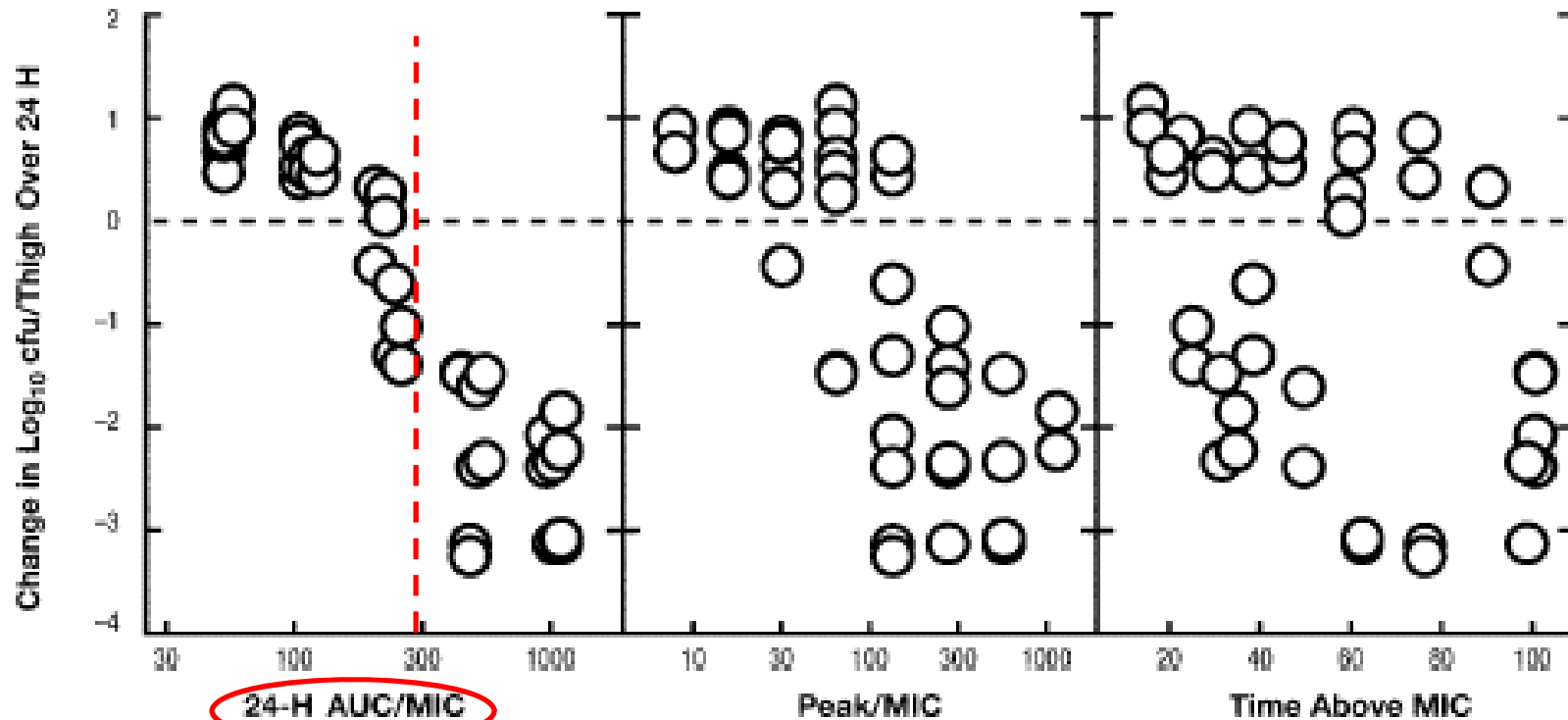
Craig WA. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:479-501



Plan

- **Généralités :**
 - **Épidémiologie**
 - **Rappels glycopeptides**
- **Pharmacocinétique/dynamie**
 - **Rappels PK/PD**
 - **PK/PD vancomycine**
 - **Vancomycine perfusion continue**
- **Diffusion tissulaire glycopeptides**

PK/PD vancomycine *in vitro*



Souris infectées à *S. aureus* et traitées par vancomycine

Rybak MJ *Clin Infect Dis* 2006;42:S32-S35

Prévention mutation : ASC/CMI \geq 200

Firsov A et al. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:1185-92

PK/PD vancomycine *in vivo*

- **108 pneumopathies à *S. aureus***
- **~50 % patients de réanimation**
- **Succès clinique : ASC/CMI**

Table IV. Odds ratios for **clinical success**

| Characteristic | Odds ratio | 95% CI | p-Value |
|--|------------|------------|---------|
| Vancomycin AUC ₂₄ /MIC value ≥ 350 | 7.19 | 1.91, 27.3 | 0.0036 |
| MSSA as pathogen | 3.88 | 1.10, 14.8 | 0.0359 |
| Single lobe involvement | 6.32 | 1.56, 25.6 | 0.0099 |
| Baseline serum albumin (per 1 g/dL) | 3.73 | 1.09, 12.8 | 0.0364 |
| Baseline CL _{CR} (per 1 mL/min) | 1.04 | 1.01, 1.07 | 0.0154 |

Moise-Broder P et al. *Cin Pharmacokinet* 2004;43:925-42



Plan

- **Généralités :**
 - **Épidémiologie**
 - **Rappels glycopeptides**
- **Pharmacocinétique/dynamie**
 - **Rappels PK/PD**
 - **PK/PD vancomycine**
 - **Vancomycine perfusion continue**
- **Diffusion tissulaire glycopeptides**

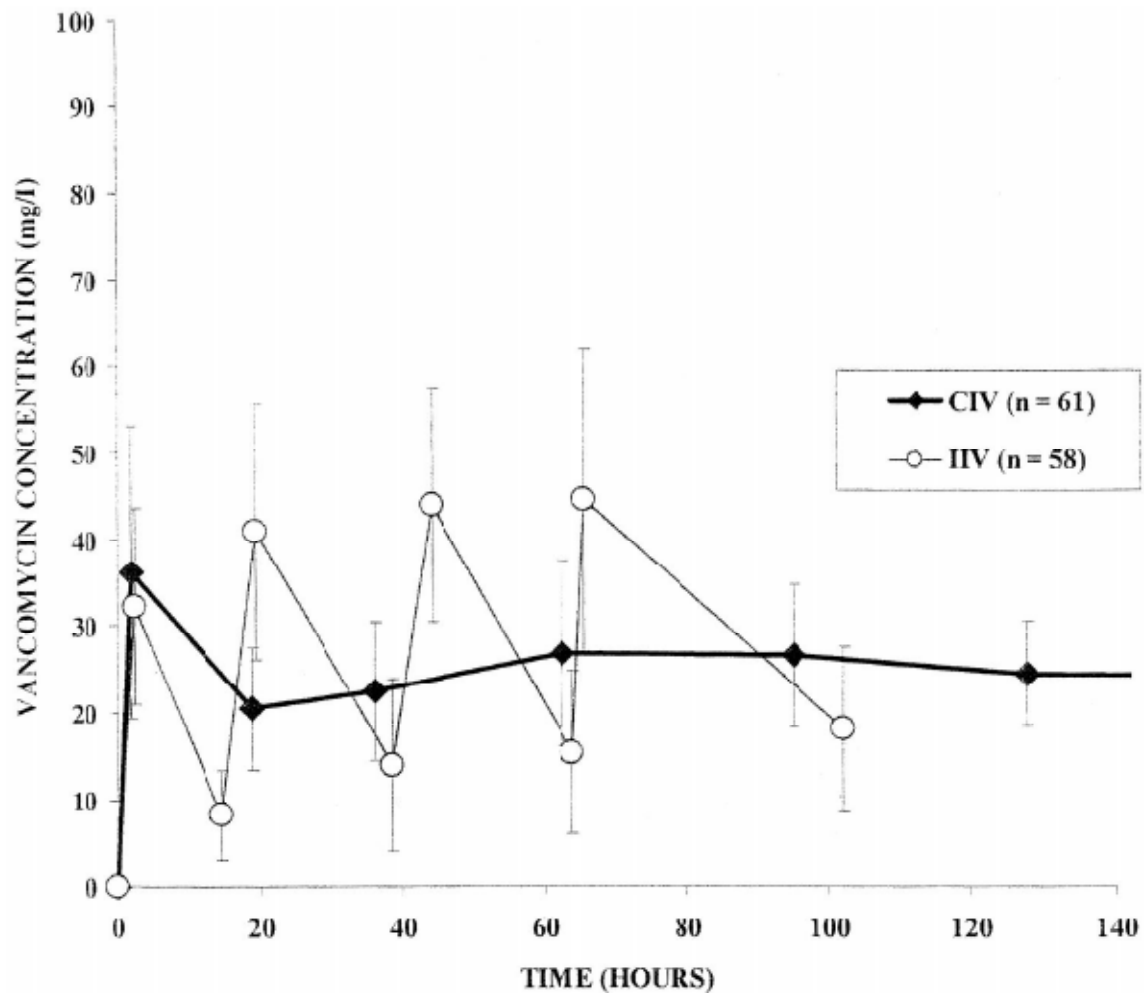
Vancomycine perfusion continue

- **Étude française multicentrique**
- **119 infections sévères à Staph. méti-R**
 - pneumopathie 45%, bactériémie 35 %
 - 81 % SARM, 19 % SERM
- **Administration vancomycine :**
 - **intermittente :**
 - 15 mg/kg x 2/j
 - résiduelle = 10-15 mg/L
 - **continue :**
 - 30 mg/kg/j
 - plateau = 20-25 mg/L

Wysocki M et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2460-7



Concentrations sériques



Wysocki M et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2460-7



Résultats

| Administration vanco | Intermittente <i>n</i> = 58 | Continue <i>n</i> = 61 |
|---|--|-----------------------------------|
| Échec traitement | 19 % | 21 % |
| Décès | 33 % | 37 % |
| Créat fin ttt ($\mu\text{mol/L}$) | 108 \pm 61 | 120 \pm 79 |
| Temps nécessaire (h) | 51 \pm 39 | 36 \pm 31* |
| Nbre dosages (n) | 11,8 \pm 3,9 | 7,7 \pm 2,2* |
| Coût (\$) | 454 \pm 137 | 321 \pm 81* |

***p<0,05**

Wysocki M et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2460-7



Ostéomyélite (1)

- **Étude comparant :**
 - **vanco perf. continue ($n = 23$)**
 - **perf. intermittente ($n = 21$)**
- **Objectif résiduelle = 20-25 mg/L**
- **Efficacité clinique similaire**
- **Mais perfusion continue :**
 - **concentration cible + précoce**
 - **↘ ajustement posologique**
 - **↘ effets II^{res}**

Vuagnat A et al. *J Clin Pharm Ther* 2004;29:351-7



Ostéomyélite (2)

- **Étude rétrospective**
- **89 ostéomyélites à CG+ (vanco) :**
 - **doses élevées vs standard (40 vs 20 mg/kg/j)**
 - **en continu vs discontinu**
- **Efficacité clinique :**
 - **continu > discontinu**
- **Insuffisance rénale :**
 - **∅ en perf. continue**
 - **discontinu : ↗ doses élevées vs standard**

Boffi el Amari et al. *Scand J Infect Dis* 2004;36:712-7



PAV traitées par glycopeptides

- **Étude rétrospective cas-témoin**
- **Objectif : mortalité PAV à SARM**
- **75 PAV à SARM :**
 - **vancomycine 2 g puis :**
 - **perfusion intermittente ou continue**
 - **objectif : résiduelle = 20 mg/L**
 - **teicoplanine 6 mg/kg x 2 puis x 1/j**

Rello J et al. *Crit Care Med* 2005;33:1983-7



Résultats (analyse multivariée)

- PAV à SARM : FDR mortalité en réa
- Vanco perf. continue : ↘ mortalité

Table 3. Odds ratios for intensive care unit (ICU) mortality in the multivariate analysis

| Variable | ICU Mortality | |
|-----------------------------------|---|-------------------------------------|
| | Full Cohort (n = 150) OR (95% CI) | VAP-ORSA (n = 75) OR (95% CI) |
| VAP-ORSA | 3.8 ^a (1.05-14.1) | — |
| Bacteremia by ORSA | NS | 4.4 ^a (1.1-17.5) |
| Vancomycin in continuous infusion | — | 0.22 ^a (0.05-0.8) |
| Trauma | NS | NS |

VAP, ventilator-associated pneumonia; ORSA, oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus*; OR, odds ratio; CI, confidence interval; NS, not significant.

^ap < .05.

Antibiothérapie optimale ?

- **Dans cette étude :**
 - **PAV à SARM correctement traitées**
 - **Résiduelle correcte = 20 mg/L**
MacGowan A. *Ther Drugs Monit* 1998;20:473-7
 - **Vanco perfusion continue**

- **Oui mais... in situ ?**



Plan

- **Généralités :**
 - **Épidémiologie**
 - **Rappels glycopeptides**
- **Pharmacocinétique/dynamie**
 - **Rappels PK/PD**
 - **PK/PD vancomycine**
 - **Vancomycine perfusion continue**
- **Diffusion tissulaire glycopeptides**

Diffusion alvéolaire vancomycine (2)

- 14 patients de réa avec PAV
- Dose charge 15 mg/kg puis x 2/j
- Posologie adaptée pour résiduelle ~ 20 mg/L

| | |
|--|---------------------------------|
| Concentration sérique (mg/L) | 24 \pm 10 |
| Concentration alvéolaire (mg/L) | 4,5 \pm 2,3 |
| % diffusion | 15-20 % |

Lamer C et al. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:281-286



Diffusion alvéolaire vancomycine (2)

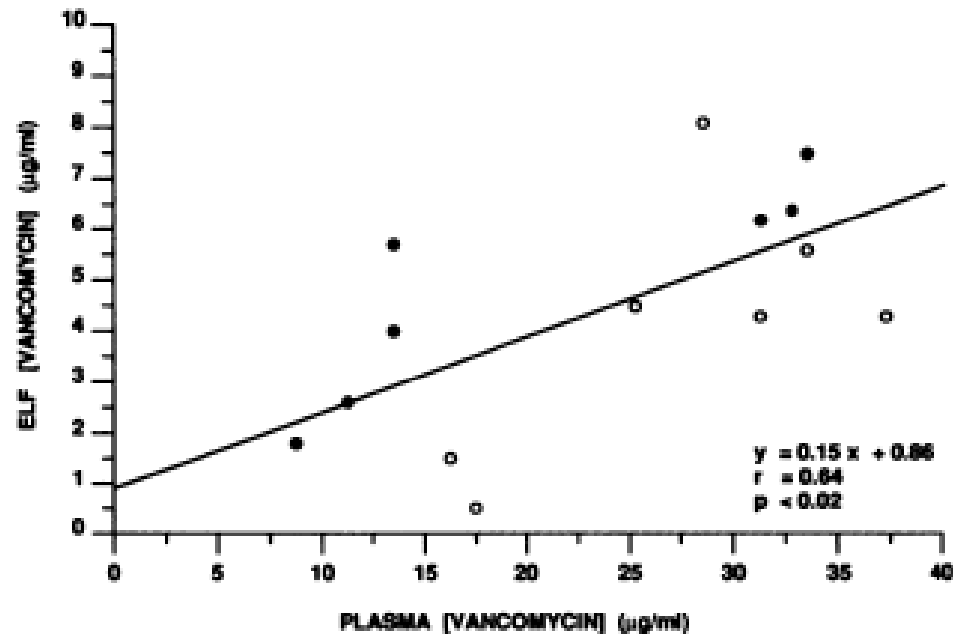


FIG. 1. Relationship between vancomycin concentrations in plasma and ELF. Symbols: ○, patients with albumin level in ELF of <3.4 mg/ml; ●, patients with albumin levels in ELF of ≥3.4 mg/ml.

Relation linéaire entre concentrations sérique et alvéolaire

Lamer C et al. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:281-286



Diffusion alvéolaire teicoplanine

- 13 patients de réa avec PAV
- Dose charge **12 mg/kg** x 2/j pendant 2 j puis **12 mg/kg/j**

| | Médiane | [extrêmes] |
|--|--------------|-------------------|
| Concentration sérique | 15,9 | [8,8-29,9] |
| Concentration alvéolaire (mg/L) | 4,9 | [2,0-11,8] |
| % diffusion : Forme totale | ~25 % | |

Mimoz O et al. *Intensive Care Med* 2006;32:775-9

➔ **posologies pour atteindre objectif**

Intérêt des dosages (réa +++)



Diffusion vanco dans LCR (1)

- **13 patients de réa :**
 - **7 méningites**
 - **6 autres infections**
- **Vanco : 15 mg/kg puis 50-60 mg/kg/j**
- **Diffusion vanco dans LCR :**
 - **48 % si méningite**
 - **18 % sans méningite ($p < 0,05$)**

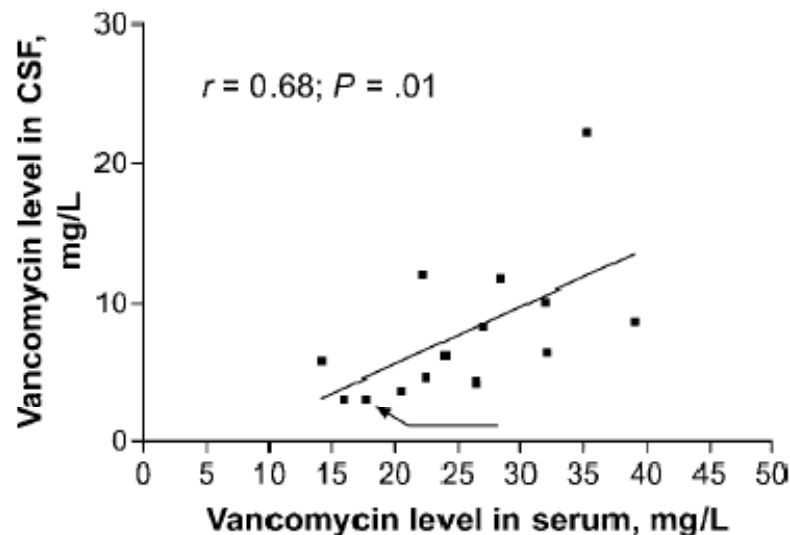
Prudence si volontaire sain ou non infecté

Albanèse M et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1356-8



Diffusion vanco dans LCR (2)

- **14 méningites à pneumocoque (réa)**
 - **Vancocine 15 mg/kg puis 50-60 mg/kg/j**
 - **Dexaméthasone 10 mg x 4**
- **Diffusion vanco dans LCR : ~30 %**



Ricard JD et al. *Clin Infect Dis* 2007; 44:250–5



Conclusion

- ↗ **CMI (SARM)**
- **Diffusion tissulaire < 100 %**
- **ASC/CMI ≥ 350 : ↗ exposition**

Fortes posologies adaptées fonction rénale

Perfusion continue : vanco

Dosages :

Efficacité = 15-25 mg/L

Toxicité > 28 mg/L



Facile ? Pas si sûr...

Évaluation prescription glycopeptides dans 9 hôpitaux français

| Critère | (%) |
|--------------------------------|-------------|
| Indication correcte | 71 % |
| Justification clinique | 55 % |
| Justification microbiologique | 27 % |
| « Désescalade » | |
| Toutes infections | 48 % |
| Souches péni-S | 78 % |
| Fréquence d'administration | 88 % |
| Dosages | 74 % |
| Dose de charge 15 mg/kg | 43 % |
| Posologie 30-50mg/kg/j | 90 % |
| Adaptation posologique | 43 % |

Alfandari et *al Méd Mal Infect* 2010;40:232-36



**Le bon antibiotique
pour la bonne bactérie
à bonnes concentrations
au bon endroit
chez le bon patient**

Optimisation glycopeptides

« Faire mieux avec ce qu'on a »

