

XIV° JRPI - 23/10/2007

***Évaluation prospective multicentrique de
la prescription des glycopeptides dans la
région Nord-Pas de Calais***

Dr Levent .

Équipe opérationnelle en hygiène – Référent en antibiothérapie. Centre Hospitalier de Sambre-Avesnois Bd Pasteur.
Maubeuge. 59 600



Correspondant(e)s et établissements impliqués

Alfandari.S: CHRU Lille
Ariman.O: Polyclinique du bois
Bonenfant.C: CH Armentières et Hazebrouck
Cattoen.C: CH Valenciennes
Descamps.D: CH Béthune
Hendricx.S: CH Douai
Levent.T: CH Maubeuge
Taisnes.V: Polyclinique du Parc-Saint Saulve

Analyse des données

Alfandari.S: CH Tourcoing
Grandbastien.B: CHRU Lille
Levent.T: CH Maubeuge

1. Généralités

- Prescription inappropriée des ATB ⇒ émergence de BMR (SARM)
- Glycopeptides (GP) ⇒ traitement de référence des infections à SARM
- Aux USA, résistance aux GP élevée des entérocoques, épidémies récentes d'ERV en France.
- Nombreux référentiels internationaux, nationaux et locaux précisent les indications et les modalités de prescription des GP.
- En France peu d'études disponibles sur la qualité de la prescription des GP.

Objectif de l'étude : évaluation des indications et modalités de la prescription des GP par rapport à un référentiel

2. Matériel et méthode de l'enquête

Design de l'étude

- ? Enquête multicentrique prospective (avril-juin 2005)
- ? traitements curatifs
- ? Toutes les spécialités

Recueil de l'information

- ? Enquêteur local non prescripteur,
- ? dossier ouvert pour toute prescription
- ? Données cliniques:
 - à l'entrée,
 - à J3,
 - à la fin du traitement ou à la sortie du patient
- ? Informations recueillies: données démographiques, indications, modalités et suivi de la prescription, données bactériologiques



2. 1. Indication du traitement

Traitement par GP indiqué (Critères étendus à la teicoplanine) et adaptation HICPAC 1995 [1]

Ajout d'un item par les enquêteurs: *Traitement empirique par un GP indiqué en cas de suspicion d'infection à SARM et désescalade thérapeutique en cas de résultat bactériologique négatif*

[1] Hospital infection control practices advisory committee. Recommendations for preventing the spread of vanomycin resistance. Infect Control Hosp Epidemiol **1995**;16:105-13.

2.2. Modalités techniques d'administration

Critères	Vancomycine	Teicoplanine	Référentiels
Dose de charge (DDC)	15 mg/kg	10 mg/kg/12h pendant 3-5j	<i>Garrafo 1997</i>
Posologie d'entretien	30-60 mg/kg/24h	10 mg/kg/24h	<i>Garrafo 1997</i> <i>PILLY 2006</i>
Rythme d'administration	perfusion continue ou 1 injection/6h	une injection journalière	<i>Vuagnat 2007</i> <i>Wysocki 2001</i> <i>Bernard 1997</i>
Réalisation d'au moins un dosage sérique	à l'équilibre (24°h)	avant la 5°- 6° injection	<i>Vuagnat 2004</i> <i>Harding 2000</i>
Dosage sérique	20-30 mg/l ou > à 8 X la CMI		<i>Bingen 2006</i>
Adaptation du traitement	aux données de l'antibiogramme (désescalade si possible) et à la fonction rénale		<i>PILLY 2006</i>

Évaluation des prescriptions

Un infectiologue et un référent ATB non prescripteurs



Au total, un traitement était correct si:

- ❖ **L'indication** était pertinente
- ❖ **Les conditions d'administration** étaient respectées
 - ▶ DDC,
 - ▶ posologie d'entretien,
 - ▶ fréquence d'administration
- ❖ **Un(des) dosage(s) sérique(s)** était(ent) réalisé(s) et leur(s) résultat(s) pris en compte
- ❖ **Les données bactériologiques** étaient utilisées (désescalade ou poursuite du traitement)

3. Les résultats (1)

- ▶ **9** établissements (1 CHR, 6 CHG, 2 établissements privés),
- ▶ **117** traitements curatifs

Age médian (quartiles)	66 ans (47-75)	Origine de l'infection <i>n</i> (%)	
Fonction rénale <i>n</i> (%)		Communautaire	29 (25)
Normale	71 (61)	Nosocomiale	80 (68)
Altérée	37 (32)	Inconnue	8 (7)
Inconnue	9 (8)	Sites infectés <i>n</i> (%)	
Unités <i>n</i> (%)		Sepsis, bactériémies	38 (32)
Médecine	72 (62)	Pneumonies	24 (21)
Chirurgie	21 (18)	Peau-tissus mous	16 (14)
Réanimation-USI	23 (20)	Ostéo-articulaire	15 (13)
SSRLD	1 (1)	Abdominal	7 (6)
		Urinaire	7 (6)
		CPM	2 (2)
		Méningites	2 (2)
		Endocardites	2 (2)
		Non précisé	4 ⁸ (3)

3. Les résultats (2)

Répartition des molécules	Vancomycine 75(64%)	Teicoplanine 42(36%)
Type de traitement	Empirique initialement dans 69% des cas	

Traitements documentés initialement ou en cours de TT	n (%)	87 (74)
Patients avec <i>S. aureus</i>		62 (45%)
% de SARM		71%
Patients avec Staphylocoque coagulase négative		20 (15%)
Patients avec entérocoque		17 (12%)
% souches Ampic-R		29%
Patients avec Streptocoque		9 (6%)
Patients avec Pneumocoque		6 (7%)
% souches de sensibilité diminuée à la pénicilline		30%
Micro-organismes isolés		137

3. Les résultats (3): justification des prescriptions

① Proportion de traitements cliniquement justifiés: **64/117 (55%)**

	V*	T**	p
Nb de traitements	75	42	
Indications <i>n</i> (%)	50(67)	14(33)	< 0,01

V: vancomycine T*: teicoplanine*

3. Les résultats (4): justification des prescriptions

② Proportion de traitements justifiés sur le plan microbiologique:

Traitements initialement justifiés microbiologiquement <i>n</i> (%)	32 (27)
Traitements secondairement documentés justifiés <i>n</i> (%)	21 (18)
Traitements empiriques stoppés sur résultats microbiologiques <i>n</i> (%)	39 / 85 (46)

	V*	T**	p
Traitements initialement justifiés microbiologiquement <i>n</i> (%)	16(21)	16(38)	0,05
Traitements empiriques stoppé sur résultats microbiologiques <i>n</i> (%)	27/54 (50)	12/27 (44)	NS

V*: vancomycine T*: teicoplanine

3. Les résultats (5): justification des prescriptions

Au total en combinant les indications cliniques et bactériologiques, les prescriptions étaient justifiées dans **71% des cas** (vancomycine: 77% vs teicoplanine 60%, $p = 0,04$)

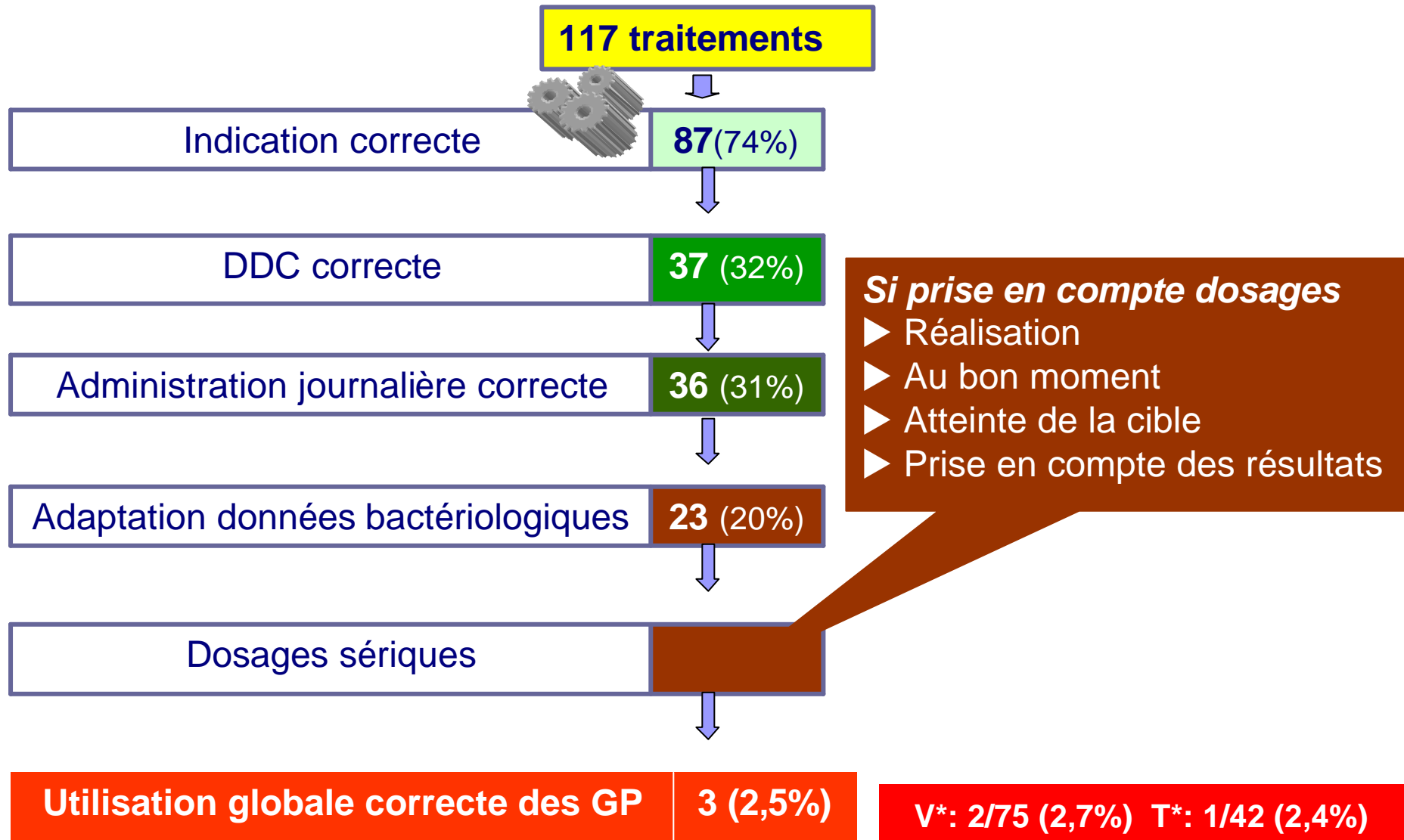
Taux de prescription abusive des GP

35%	Infect Control Hosp Epidemiol, 1996	Martin ME
21%	Pharmacotherapy, 1995	Steven VJ
51%	N Zeland Med J, 1999	Dragana MD
46%	Am J Health-Syst Pharm, 2001	Joyce HS
67%	HygièneS, 2002	Floret N
43%	Médecine et maladies Infectieuses, 2005	Levent T
29%	Enquête multicentrique NPC 2005	

3. Les résultats (6): modalités de prescription

	V* (n=75)	T* (n=42)	p
Dose de charge correcte <i>n</i> (%)	27 (36)	23 (55)	0,049
Posologie d'entretien correcte <i>n</i> (%)	71 (95)	35 (83)	0,043
Adaptation à la CMI du germe (si disponible)	15/15	5/5	NS
Adaptation à la clearance de la créatinine	9/9	NA	NS
Fréquence d'administration correcte <i>n</i> (%)			
Perfusions continues	52 (69)	NA	
Perfusions discontinues	23(31)	NA	
Perfusions discontinues correctes	2(9)	NA	
Dosage(s) sérique(s) réalisé(s)	54 (72)	32 (76)	NS
Réalisé(s) au bon moment	17/54(31)	11/32(34)	NS
Concentrations sériques atteintes	26(48)	16(50)	NS
Ajustement des posologies si sous dosage	9(35)	5(31)	NS

3. Les résultats (7) : synthèse (analyse étape par étape)



4. Discussion

- ❖ **Indications** : plutôt bien
 - ... **modalités de prescription** : beaucoup moins bien
 - Doses de charge et contrôles sériques : très déficients
 - Posologies d'entretien, rythme d'administration: plutôt bien
 - Prise en compte des données microbiologiques pour une adaptation du traitement : à améliorer
 - (« On ne change pas une équipe qui gagne même si désescalade possible »)
- ❖ **Impact ?**: Échec thérapeutique, sélection
- ❖ **Sensibilisation des prescripteurs:**
 - indications
 - conditions techniques d'administration
 - Labo et dosages sériques et délai des résultats compatibles avec un bon monitoring du TT



5. Les GP: quelques remarques...

Les GP restent le TT de référence des infections à cocci à Gram+ résistants (SARM) mais...

5.1. Les GP: une pharmacocinétique défavorable

	Vancomycine [1-2]	Teicoplanine [3-4]	Linézolide [5-6]
Os	= 15%	= 60%	50-60%
LCR	= 20%	= 10%	160%
Muscle	30%	40%	90%

[1] Graziani 1988, [2] Matzke1986, [3] Wilson 2000, [4] Stahl 1987, [5] Lovering 2002, [6] Vilani 2002

Pharmacodynamie-pharmacocinétique (PK/PD) des GP

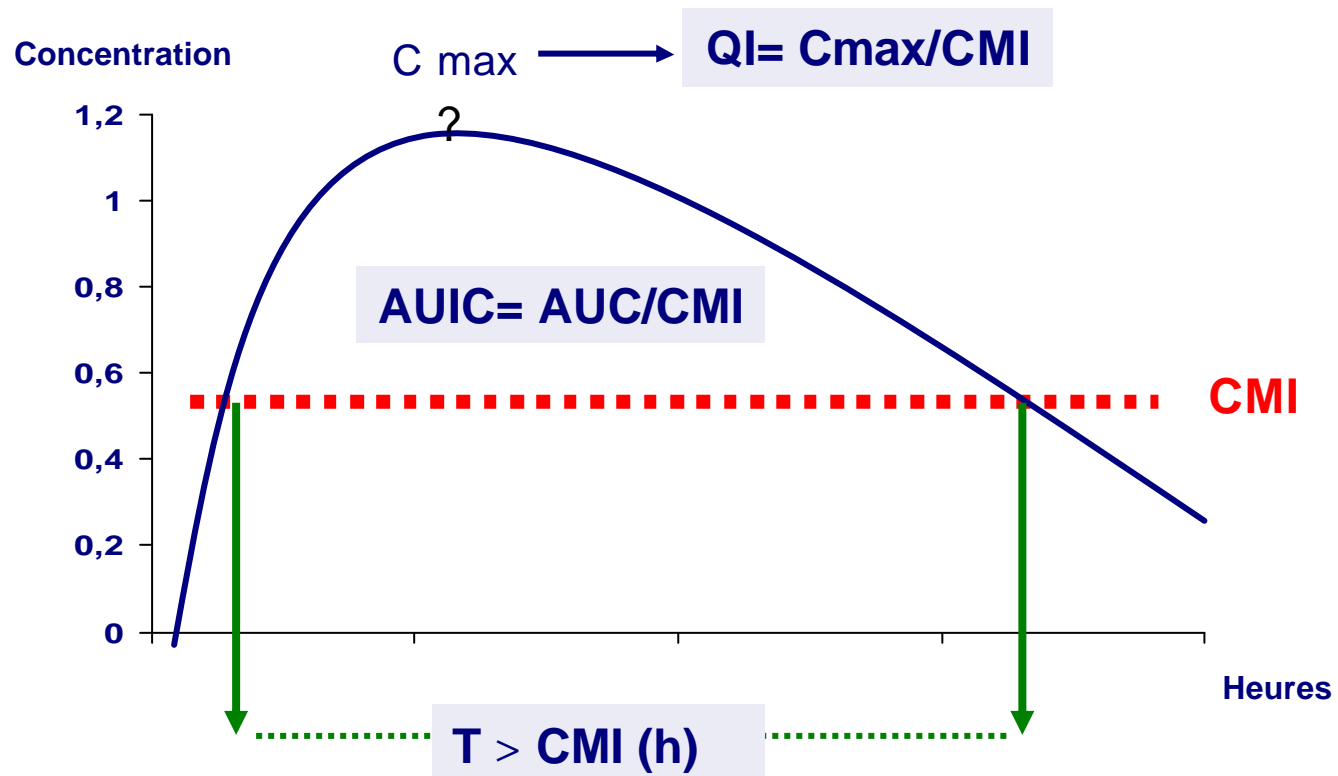
- Activité bactéricide temps-dépendant mais lente (24h) sur staphylocoques et streptocoques
- Risque de sous-dosage si VD est élevé (réanimation)
- Variabilité inter-individuelle +++
- Taux résiduel = paramètre corrélé au succès thérapeutique (Carbon SJI 1990)



Facteurs prédictifs de succès

Temps dépendants [1,2]	++++	T>CMI
Concentration dépendants [3]	++	ASC/CMI

[1] Harding JAC 2000, [2] Lowding AAC 1998, [3] Knudsen AAC 2000





Paramètres prédictifs de l'activité de la vancomycine chez l'homme

Nb patients	Études	Conclusions	Auteurs
106	Bactériémies, endocardites à <i>S.aureus</i>	Pas de paramètres PK/PD indentifiés	Ryback 1997
168	Bactériémies à <i>S.aureus</i>	Pas de paramètres PK/PD indentifiés	Drew 2004
108	Pneumonies à SARM	Relation ASC/CMI > 400 et succès clinique	Moise 2004
35	Pneumonies à SARM	Relation ASC/CMI > 345 et succès clinique	Moise 2000

2. L'impact de la résistance de *S.aureus* et de son évolution

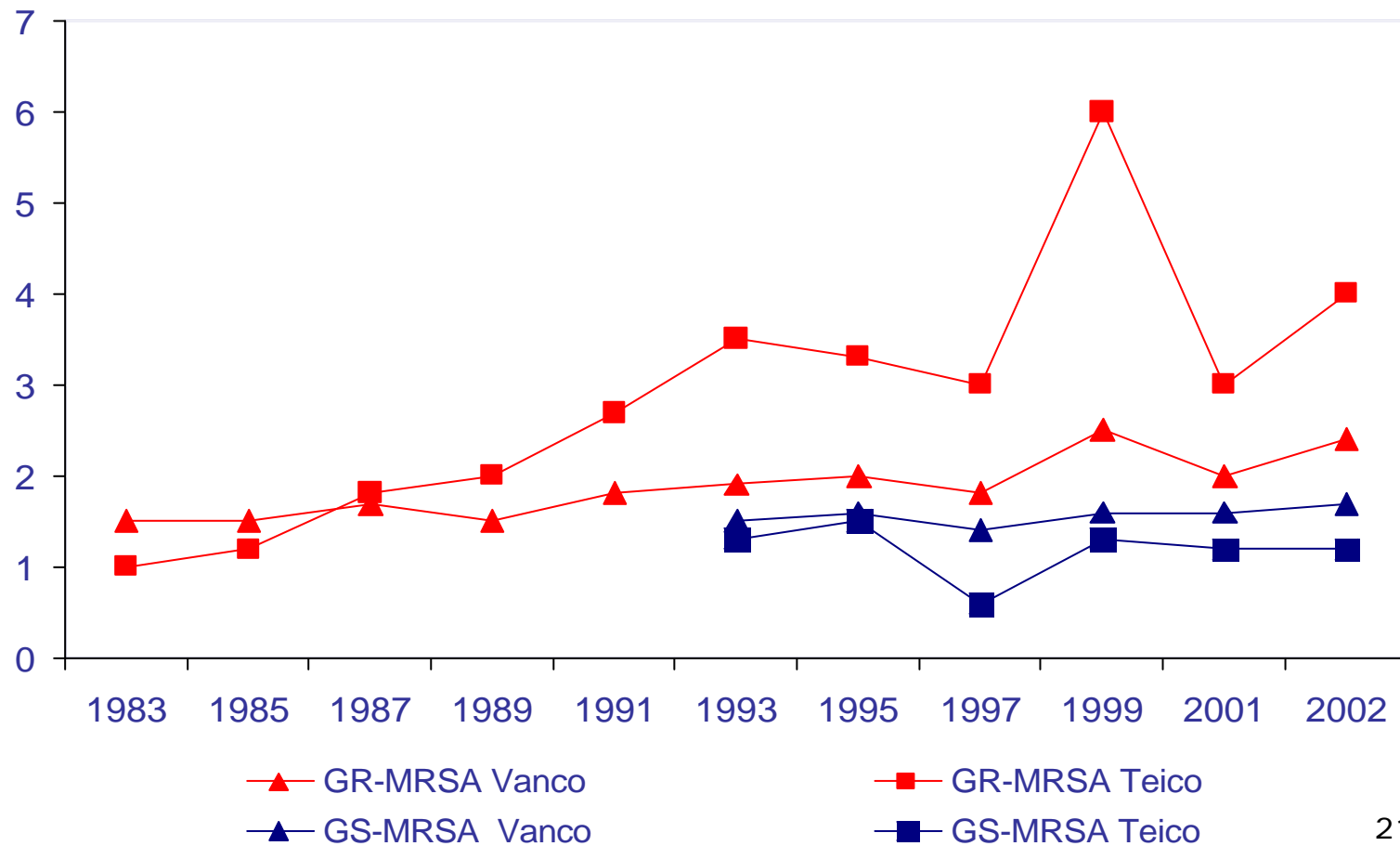
Rappel: concentrations critiques (mg/l) CA-SFM 2007

	Sensible	Intermédiaire	Résistant
vancomycine	≤ 4	8-16	> 16
teicoplanine	≤ 4	4-16	> 16

Decreased susceptibility to glycopeptides in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a 20 year study in a large French teaching hospital, 1983-2002. JAC 2006

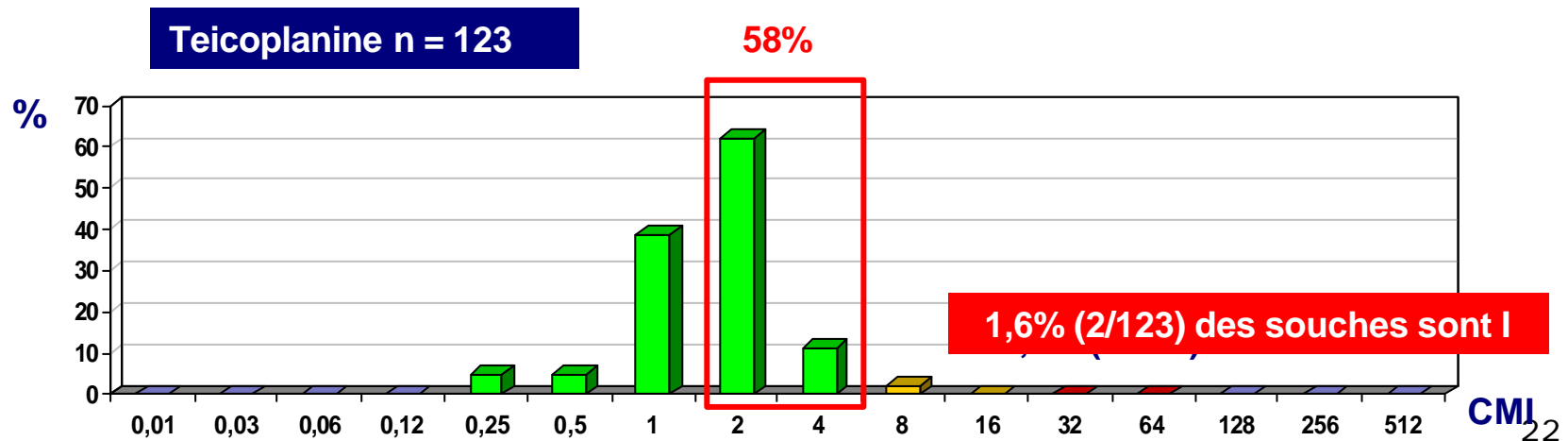
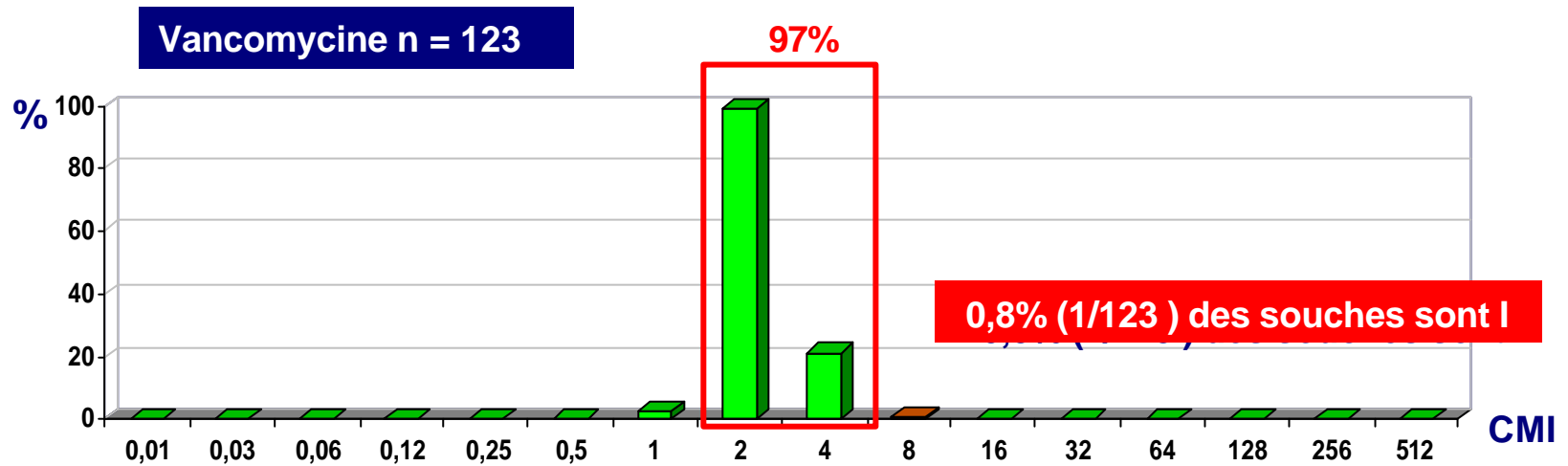
Jérôme Robert, Roland Bismuth and Vincent Jarlier

Moyenne géométrique des CMI



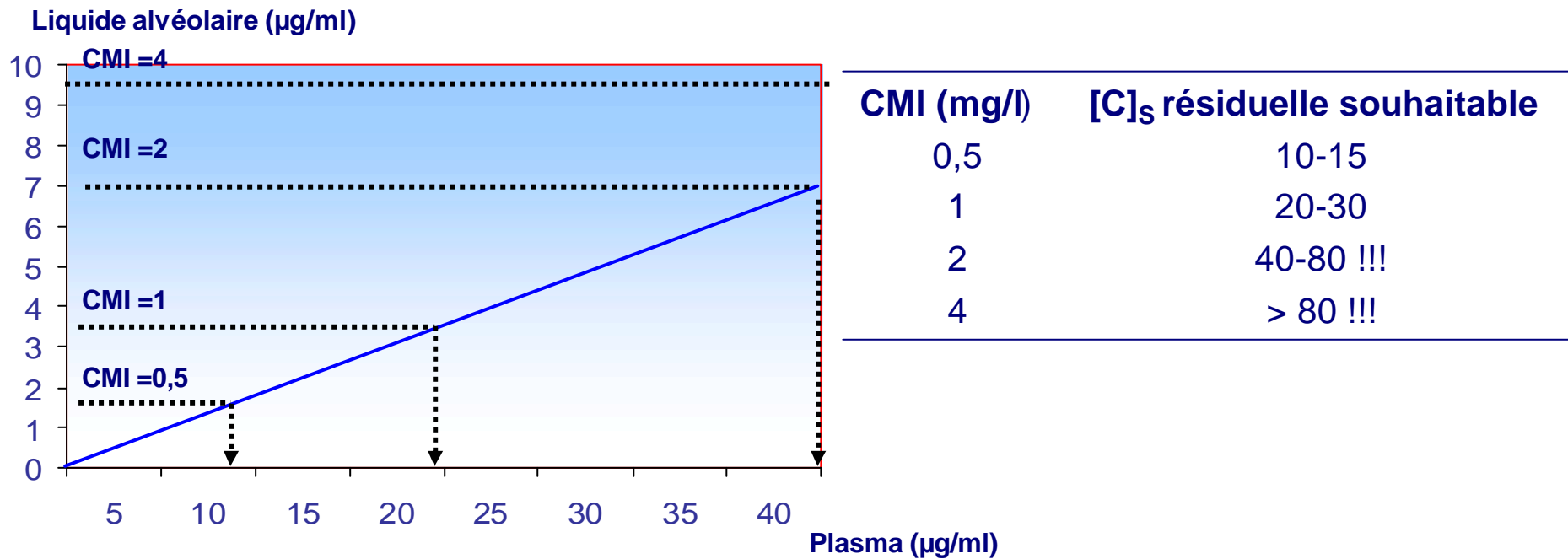
Un exemple local: sensibilité des SARM aux GP au CHSA du 01/05/05 au 05/10/07

Tests réalisés sur des souches isolées de prélèvements cliniques



Pénétration de la vancomycine dans le liquide alvéolaire (Lamer *et al*, AAC 1993;37:281-6)

Objectif: concentrations sérique et pulmonaire = 2-4 X CMI



3. Vancomycine: quelles concentrations?

- Résiduelles « officielles »: 5-10 mg/l (Saunder, Lancet 1994)
- Concentrations généralement souhaitables: 15-20 mg/l (ATS 2005 pour les PAVM à SARM)
- Concentrations souhaitables si endocardite: 30 mg/l
- Supérieures à la CMI (X 2-4) (Stevens, CID 2006)
- Supérieures à la CMI (X 4-8) (Garaffo, Réanimation 2005)
- Supérieures à la CMI (X 5-10) (Bingen, MMI 2006)

En fait le taux cible sérique résiduel doit être fonction de la CMI [1,2]:

- 15-20 mg/l pour une CMI de 0,5-1 mg/l
- 30-35 mg/l pour une CMI de 4 mg/l

[1] Kitzis CMID 2006 [2] Pea CID 2006

4. Vancomycine: quelles modalités d'administration? (1)

Les indécis comptables... (Wysocki AAC 2001)

- Administration: continue (n=61) vs discontinu (n=58)
- Infections sévères à staph: septicémies 35%, pneumonies 45%
- S.aureus 81%, SCN 19%

	Discontinu	Continu
Echec fin TT	19%	21%
DC	33%	37%
Créat fin TT ($\mu\text{mol/l}$)	108 \pm 61	120 \pm 79
T (h) atteint [C] cible	50 \pm 39	36 \pm 31*
Nb dosages	12 \pm 4	8 \pm 2**
Coût pour 10j (\$)	454 \pm 137	321 \pm 81**

*p < 0,029, ** 0.001



4. Vancomycine: quelles modalités d'administration? (2)

Les convaincus de la perfusion continue...

- Dans les infections graves (Kasiakou. Lancet 2005, Vuagnat. JCPT 2004)
- Dans les infections chroniques (Bernard. CMI 1997)
- Au regard de la pharmacologie (Jehl. Antibiotiques 2003, Garaffo. Glycopeptides in Infectiologie de A à Z 1997)
- Au regard de l'évolution des résistances (Chardon. Feuillet de biologie 2007)

Bonnes pratiques de prescription: rappels (1)

Vancomycine

- ❖ dose de charge: 15 mg/kg sur 1 heure
- ❖ dose d'entretien : 30 mg/kg/j (60 mg/kg/j en cas de méningite) en SAP, 4 administrations/j si perfusion discontinuée
- ❖ **Objectif:**
 - vancomycinémie résiduelle > 20-30 mg/l**
 - ou concentration sérique = 8X la CMI**

- 1° dosage sérique réalisé à la **24**° heure du traitement si une dose de charge a été réalisée
- 1° dosage sérique réalisé à la **48**° heure du traitement si aucune dose de charge n'a été réalisée

Bonnes pratiques de prescription: rappels (2)

Teicoplanine

- ❖ dose de charge: 6-12 mg/kg/12 heures en 5-6 injections
- ❖ dose d'entretien : 6-12 mg/kg/j

- ❖ **Objectif:**

**teicoplaninémie résiduelle > 20-30 mg/l
ou concentration sérique = 8X la CMI**

- 1° dosage sérique est à réaliser avant la 5°-6° injection
- La posologie est à adapter en fonction des dosages sériques