

Utilisation des glycopeptides en réanimation : résultats d'une enquête de pratique

R. Gauzit¹, A. Lepape², Y.M. Guillou³, N. Boninot⁴, B. Veber⁵, H. Dupont⁶,
P. Montravers^{1,*}

¹Département d'anesthésie-réanimation, hôpital Jean-Verdier, avenue du 14-juillet, 93143 Bondy cedex ;
²département d'anesthésie-réanimation, centre hospitalier universitaire Lyon-Sud, 165, chemin du Grand-Revoyet, 69495 Pierre-Bénite ;
³département d'anesthésie-réanimation, centre hospitalier Pontchaillou, 2, rue Henri-Le-Guilloux, 35033 Rennes ;
⁴Taylor Nelson Sofres-Santé, 16, rue Barbès, 92129 Montrouge ;
⁵département d'anesthésie-réanimation, centre hospitalier universitaire Charles-Nicolle, 1, rue de Germont, 76031 Rouen ;
⁶département d'anesthésie-réanimation, centre hospitalier Bichat-Claude-Bernard, 46, rue Henri-Huchard, 75877 Paris cedex, France

Résumé

Une enquête par questionnaire a été menée auprès des anesthésistes-réanimateurs français sur l'utilisation et le monitoring des glycopeptides. Les résultats, qui portent sur 742 questionnaires retournés et exploitables, montrent que 15 % seulement des médecins interrogés n'ont pas utilisé de glycopeptides au cours des six derniers mois. Cinquante-six pour cent des praticiens utilisent exclusivement la vancomycine. L'enquête révèle d'importantes divergences dans les pratiques, qu'il s'agisse du choix de l'antibiotique, des voies et du schéma d'administration, des modalités de surveillance ou des objectifs pharmacologiques. Ces divergences devraient conduire les praticiens et les experts à émettre des recommandations sur l'usage des glycopeptides tenant compte des acquis récents et de la sensibilité actuelle des staphylocoques. Une définition précise des objectifs de concentration plasmatique à obtenir en fonction des indications est particulièrement souhaitable. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

bonnes pratiques médicales, enquête / glycopeptides, questionnaire / réanimation

Summary – Administration and monitoring of glycopeptides.

A practice survey using a questionnaire focused on administration and monitoring of glycopeptides was carried out among French anaesthesiologists. Seven hundred and forty two answers were analysed demonstrating that only 15 % of the physicians did not prescribe any glycopeptide during the last six months. Fifty six per cent of these physicians used only vancomycin. Major discrepancies were noticed whether taking into account the choice of the drug, route and schedule of administration, monitoring or therapeutic goals. Such a variability should lead to edit guidelines on glycopeptides administration taking into account susceptibility of staphylococci. A clear definition of plasma concentration should be recommended, depending on clinical indications. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

glycopeptides, questionnaire / ICU / medical practice, survey

*Correspondance.

Adresse e-mail : philippe.montravers@jvr.ap-hop-paris.fr (P. Montravers).

Quelles sont les pratiques réelles d'utilisation des glycopeptides en réanimation ? Sont-elles conformes aux recommandations actuelles des « pharmacoinfectiologues » ? Pour répondre à ces questions, une enquête par questionnaire a été menée dans la population des anesthésistes-réanimateurs français, portant sur leurs attitudes pratiques au cours des six derniers mois en matière de choix d'antibiotique, de modalités d'administration et de surveillance pharmacologique. Sur 9 801 praticiens contactés, 753 questionnaires ont été retournés et 742 comportaient des données analysables, soit un taux de retour du questionnaire de 7,7 % et un taux de validation de 7,6 %. Nous détaillons ici le contenu des réponses [1], assorti le cas échéant d'un commentaire.

PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE

Plus d'un prescripteur sur deux (412, soit 56 %) déclare n'avoir utilisé que de la vancomycine, 29 % ont utilisé la téicoplanine et la vancomycine, 15 % aucun des deux. Seuls sept répondants ont utilisé exclusivement la téicoplanine (1 %).

Dans les infections documentées ou suspectées à staphylocoques résistants à la méticilline (SRM), le recours à une association d'antibiotiques est une attitude nettement majoritaire (84 %) : systématique pour 51 % des prescripteurs, habituelle pour 33 %. Seuls 2 % ont déclaré n'y recourir « jamais », 13 % « rarement » (1 % de réponses imprécises).

DOSAGE DES ANTIBIOTIQUES

L'utilisation des glycopeptides dans un établissement donné peut dépendre de la possibilité ou non d'un suivi pharmacocinétique des taux sériques.

Dans 87 % des cas, les prescripteurs ont indiqué qu'un dosage de la vancomycine était possible au sein de leur établissement (non disponible : 11 % ; ne se prononcent pas : 2 %).

Pour la téicoplanine, ce pourcentage est seulement de 51 %, mais il faut souligner le pourcentage important de non-réponse (22 %) sur ce point précis. Ceci pourrait correspondre à des établissements où les dosages sont assurés par un laboratoire extérieur.

Les prescripteurs ont également été interrogés sur la méthode de dosage utilisée dans leur établissement d'exercice. On sait que pour un même prélèvement, le résultat peut varier significativement selon la méthode de dosage. Or, il apparaît clairement que la majorité des cliniciens sont insuffisamment informés sur ce point : 74 % d'entre eux ne se prononcent pas ou répondent de façon imprécise. Le dosage microbiologique représente

11 % des réponses et la chromatographie liquide à haute performance (HPLC) 14 %.

PRATIQUES D'UTILISATION DE LA VANCOMYCINE ET DE LA TÉICOPLANINE

Modes d'administration de la vancomycine

La voie centrale a été citée par 91 % des prescripteurs et la voie périphérique par 47 % (plusieurs réponses étaient possibles). La voie périphérique semble avoir été utilisée surtout dans les 48 premières heures, en attendant les résultats bactériologiques et la mise en place d'une voie centrale. La perfusion continue l'emporte nettement sur l'administration discontinue (69 % contre 48 %).

Modes d'administration de la téicoplanine

Pour la téicoplanine, l'administration intraveineuse est citée par 92 % des prescripteurs et la voie intramusculaire par 34 %. Ces pourcentages globaux recouvrent une assez grande diversité selon qu'il s'agit de la voie d'administration de première intention ou d'un traitement de relais, après administration de la téicoplanine par une autre voie ou après vancomycine (*figure 1*). La voie sous-cutanée représente 3 % des réponses (toujours en relais d'une autre voie).

Posologies et schémas d'utilisation de la vancomycine discontinue

Sur 303 utilisateurs de la vancomycine en administration discontinue, 217 (72 %) respectent la posologie quotidienne de 30 mg·kg⁻¹. Cette posologie est d'ailleurs la posologie moyenne citée pour l'échantillon (IC à 95 % : 29–31) et ne diffère que peu de la posologie médiane (29 mg·kg⁻¹). Trente-neuf prescripteurs (13 %) ont déclaré utiliser des posologies plus fortes, 39 également des posologies plus faibles. Aux extrêmes, 4 % des prescripteurs ont déclaré utiliser la vancomycine à la posologie quotidienne de 15 mg·kg⁻¹ et 6 % de 40 mg·kg⁻¹.

La dose quotidienne est le plus souvent répartie en une ou deux injections (52 % des cas), plus rarement en trois (17 %) ou quatre injections (27 %).

Le recours à des doses de charge n'est cité que par 19 % des utilisateurs de vancomycine, contre 77 % qui ne les prescrivent pas. Soulignons de nouveau qu'il s'agissait d'une enquête déclarative, reflétant avant tout les intentions ou les références théoriques des prescripteurs qui peuvent se révéler différentes de leur attitude pratique.

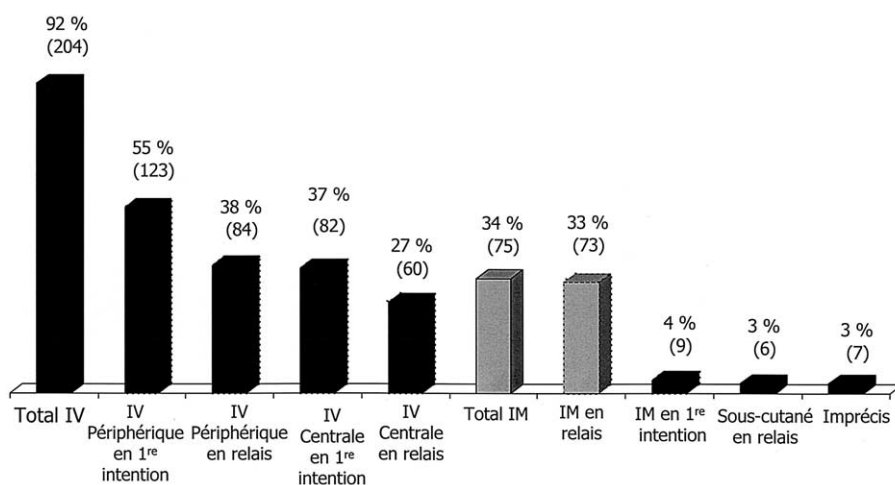


Figure 1. Modes d'administration de la téicoplanine.
IV : intraveineuse ; IM : intramusculaire.

Quand elle est pratiquée, la dose de charge est unique dans 76 % des cas et de $15 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ dans plus de la moitié des cas (53 %).

Posologies et schémas d'utilisation de la vancomycine en perfusion continue

Sur 431 utilisateurs de la perfusion continue, 83 % font état de posologies au moins égales à $30 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$. La valeur moyenne [IC à 95 %] est de 31 ± 1 , soit une dispersion très faible (médiane : 29).

Les utilisateurs de la perfusion continue sont beaucoup plus nombreux que les adeptes du schéma discontinu à prescrire une dose de charge : 70 % des 431 prescripteurs. La posologie de cette dose de charge est en revanche assez dispersée (tableau I). Un peu plus de la moitié des déclarants (53 %) s'en tiennent à une posologie de $15 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$, 29 % à une dose plus

Tableau I. Posologie de la dose de charge de vancomycine administrée en perfusion continue (base : 302 utilisateurs de vancomycine).

Base : 302 utilisateurs (n)	
Moins de $15 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$	29 % (89)
– dont $7 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$	6 % (18)
– dont $8 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$	5 % (15)
$15 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$	53 % (161)
Plus de $15 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$	16 % (47)
– dont $20 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$	5 % (16)
– dont $30 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$	5 % (16)
Imprécis	2 % (5)
Médiane	14
Écart type	11
IC à 95 %	1

faible, 16 % à une dose plus forte (5 % à $20 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$, 5 % à $30 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$). La médiane est de $14 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$.

Une très forte majorité des prescripteurs (88 %) n'administre qu'une injection de charge.

Pratique des doses de charge de téicoplanine

Sur 222 utilisateurs de téicoplanine, 170 (77 %) ont recours à une dose de charge. Pour 64 % des prescripteurs, la posologie unitaire déclarée de cette dose de charge est celle préconisée dans le texte de l'autorisation de mise sur le marché, à savoir $6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (tableau II). Elle est de $10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{injection}^{-1}$ pour 24 % des répondants, inférieure à ce seuil pour 72 % (4 % de réponses imprécises). La dose unitaire moyenne s'établit à 8 mg (IC à 95 % : 7–9) et la médiane à 6 mg.

Le nombre de perfusions de charge varie notablement selon les prescripteurs : 15 % se contentent d'une perfusion, 31 % réalisent deux perfusions, 19 % trois perfusions, 20 % quatre perfusions (soit 85 % de réponses pour quatre perfusions au plus). Seuls 11 % des pres-

Tableau II. Posologie de la dose de charge de téicoplanine (base : 170 utilisateurs de téicoplanine).

Base : 170 utilisateurs de téicoplanine (n)	
Moins de $10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{injection}^{-1}$	72 % (122)
– dont $6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{injection}^{-1}$	64 % (108)
$10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{injection}^{-1}$	24 % (41)
Imprécis	4 % (7)
Moyenne \pm IC à 95 %	8 ± 1
Médiane	6

cripteurs ont déclaré réaliser plus de quatre perfusions de charge. Le nombre moyen de doses de charge est de $3 \pm 0,5$ et la valeur médiane est seulement de 2. On peut rappeler ici que les termes de l'AMM sont de deux injections par jour pendant un à quatre jours.

MODALITÉS DE SUIVI DES CONCENTRATIONS SÉRIQUES

Vancomycine

Un suivi des concentrations sériques de vancomycine (toutes modalités d'administration confondues) est effectué par 88 % des prescripteurs. La mesure des valeurs d'équilibre (plateau) est recherchée dans 58 % des cas, la concentration maximale (pic) dans 20 % des cas et la concentration résiduelle dans 45 % des cas (plusieurs réponses possibles).

L'objectif déclaré des dosages sériques est en premier lieu la recherche de l'efficacité (70 % des réponses), puis vient le contrôle de la toxicité (45 %).

Téicoplanine

Le suivi des concentrations sériques est moins systématique que pour la vancomycine : 65 % des cas seulement. Dans 15 % des cas, c'est la concentration maximale qui est mesurée, dans 61 % des cas la concentration résiduelle et dans 6 % des cas la concentration d'équilibre.

L'absence de suivi des concentrations sériques de téicoplanine est corrélée aux moyens logistiques offerts par l'établissement : sur 74 sujets ayant déclaré n'effectuer aucun suivi pharmacocinétique, 34 ne disposaient pas de possibilités de dosage dans leur établissement d'exercice.

Comme pour la vancomycine, et même de façon encore plus fortement majoritaire, l'objectif premier du dosage de téicoplanine est la recherche de concentrations efficaces (86 % des citations), la prévention de la toxicité ne venant qu'au second rang (23 % des citations).

Objectifs de concentration pour la vancomycine

Lorsque la vancomycine est administrée selon un schéma discontinu, la valeur résiduelle attendue (parmi 47 réponses) est en moyenne de $14 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1} \pm 3$ (médiane : $12 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$). La concentration maximale attendue s'élève en moyenne à $24 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1} \pm 4$ (médiane $20 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$).

Lorsque la vancomycine est administrée en perfusion continue, la concentration d'équilibre visée varie entre

19 ± 1 et 29 ± 1 , soit une gamme relativement large d'objectifs.

Objectifs de concentration pour la téicoplanine

Pour la téicoplanine, la dispersion des concentrations cibles est également importante. Pour la concentration résiduelle, la moyenne des valeurs citées est de $15 \pm 1 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$. La médiane est proche de la moyenne, à $13 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$. La concentration maximale considérée comme cible est en moyenne de $26 \pm 1 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$. La valeur médiane est ici décalée vers les valeurs hautes, à $33 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, ce qui signifie que les prescripteurs recherchent majoritairement des concentrations élevées.

Fréquence des dosages

Chez les patients à fonction rénale normale et en dehors de l'administration d'autres agents néphrotoxiques, la fréquence annoncée de renouvellement des dosages sériques de vancomycine (évaluée chez 550 utilisateurs) est d'au moins une fois par semaine dans la quasi-totalité des cas (97 %). Plus précisément, les dosages sont renouvelés une fois par semaine dans 30 % des cas et deux fois par semaine dans 41 %. Respectivement 19 et 7 % des prescripteurs envisagent de contrôler les taux sériques trois fois et même quatre fois par semaine ou plus. La moyenne des résultats s'établit à $2 \pm 0,5$ et la médiane à un dosage hebdomadaire.

Chez des patients de profil identique au précédent et parmi 144 utilisateurs, le dosage de téicoplanine est renouvelé au plus une fois par semaine chez 45 % et au moins deux fois par semaine chez 51 % (dont deux fois : 35 %). Le nombre moyen de renouvellements du dosage est égal à celui de la vancomycine, $2 \pm 0,5$.

PERCEPTION DES TENDANCES

À la question suivante : « Depuis quelques années et d'une façon générale, avez-vous l'impression que les concentrations sériques que vous exigez ont tendance à être moins élevées, inchangées ou plus élevées ? », les déclarants sont les plus nombreux (44 %) à estimer qu'elles ont augmenté ; 37 % estiment qu'elles n'ont pas évolué et 5 % qu'elles ont diminué (15 % d'indécis).

La même question a été formulée sur la tendance attendue dans l'avenir. Pour 25 % des prescripteurs, ces concentrations iront en augmentant et pour 51 % elles ne se modifieront pas. Seuls 3 % des médecins estiment qu'elles iront en diminuant (21 % ne se prononcent pas).

CIRCONSTANCES JUSTIFIANT UNE MAJORATION DES CONCENTRATIONS CIBLES

Une importante majorité des prescripteurs (71 %, soit 448) citent au moins une circonstance pathologique pour laquelle des concentrations sériques plus élevées doivent être recherchées. La première d'entre elles est l'endocardite infectieuse (50 % des médecins interrogés), puis l'infection neuroméningée (41 %). Les médiastinites et les infections ostéo-articulaires viennent ensuite à égalité à 34 %, suivies des septicémies (28 %). De façon un peu surprenante, des CMI élevées ($>4 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$) ne justifient l'augmentation des concentrations cibles que pour un prescripteur sur quatre. La présence de matériel étranger justifie également pour 25 % des prescripteurs des concentrations d'antibiotiques élevées. Sont citées par moins de 15 % des déclarants : les pneumonies (11 %), les infections postopératoires (11 %), la monothérapie (8 %), d'autres raisons (1 %).

CONCLUSION

Cette enquête déclarative, menée auprès de médecins réanimateurs, met en lumière la grande hétérogénéité des pratiques quotidiennes vis-à-vis des glycopeptides. Cette hétérogénéité porte à la fois sur les modalités d'administration et de surveillance et sur les objectifs en termes de concentration. Elle donne à penser qu'il existe un défaut d'adhésion des prescripteurs aux recommandations en vigueur et un défaut d'information sur l'évolution de ces recommandations. Il apparaît souhaitable d'ouvrir une réflexion sur ce thème, et notamment de mieux définir les objectifs de concentration plasmatique à obtenir selon les indications et selon les modalités d'administration.

RÉFÉRENCES

- 1 Gauzit R, Lepape A, Guillou YM, Boninot N, Veber B, Dupont H, et al. Utilisation des glycopeptides en réanimation : résultats d'une enquête de pratique. XXXe Congrès de la Société de réanimation de langue française, Paris, 16-18 janvier 2002. *Réanimation* 2001 ; 10 : 123s.