

# De la complexité de l'utilisation de la vancomycine dans une unité d'orthopédie

C Galimard<sup>1</sup>, J Michon<sup>1</sup>, G Rochcongar<sup>2</sup>, C Hulet<sup>2</sup>, R Verdon<sup>1</sup><sup>1</sup> SMIT, CHU CAEN; <sup>2</sup> Service de Chirurgie Orthopédique, CHU CAEN

## Introduction

La vancomycine est une des molécules de référence pour le traitement des infections à SARM. Les modes d'administration, posologies et résiduelles cibles sont sujets à débat (Tableau n°1). Peu d'évaluation clinique randomisée permettent d'établir un protocole consensuel. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'utilisation de cet antibiotique dans une unité de chirurgie orthopédique.

## Matériel et Méthode

Etude observationnelle, rétrospective, mono-centrique, des prescriptions de vancomycine dans un service d'orthopédie du CHU de Caen entre janvier et juin 2014.

## Résultats

Les caractéristiques cliniques et microbiologiques des 96 patients ayant reçu de la vancomycine sont présentées dans le Tableau n°2.

Pour la simplification d'analyse, nous avons utilisé la première résiduelle de vancomycine dosée pour chacun des patients, quelque soit le délai de prélèvement. Celle-ci était réalisée en moyenne 36 heures après le début du traitement.

Pour 89 patients (92,7%), la vancomycine était délivrée en deux doses espacées de 12 heures. La posologie initiale la plus prescrite était de 1g/12h (74 patients; 83,1%).

Aucune mesure de résiduelle n'a été réalisée chez 29 patients (32,6%). L'identification d'un germe ne nécessitant pas l'administration de vancomycine et justifiant son arrêt expliquait l'absence de dosage chez 27 patients. Aucune justification à l'absence de dosage n'était disponible dans le dossier médical de 2 patients.

La posologie moyenne était de 24,4 mg/kg/j. La moyenne des premières résiduelles obtenues à 36h était de 11,7 mg/l, et la médiane était de 9,9 mg/l, aucune résiduelle supérieure à 10mg/l n'a été obtenue chez 22 (37,3%) patients, et 28 patients (47,5%) n'atteignaient pas 10mg/l lors de la 1<sup>ère</sup> résiduelle réalisée.

Neufs patients (7,3%) recevaient la vancomycine par voie IVSE avec une posologie initiale moyenne de 22,3mg/kg/j. La moyenne des premières résiduelles était de 18,8mg/l et la médiane était de 16,3 mg/l.

Aucune corrélation entre la première résiduelle de vancomycine et la posologie initiale (mg/kg/j) n'était observée, quelque soit le mode d'administration de la vancomycine. (Figure 1)

La première résiduelle de vancomycine des patients traités par administration continue était significativement supérieure à celle des patients traités par administration discontinue (p = 0,018). (Figure 2)

## Discussion

Le mode d'administration de la vancomycine est sujet à débat de part sa mise en place complexe et des doutes quand à un gain d'efficacité. Une étude prospective multicentrique<sup>(1)</sup> réalisée en réanimation pour des bactériémies et des pneumopathies à SARM montre un coût moindre et l'obtention plus rapide et plus fréquente de résiduelles cibles avec un traitement IVSE sans impact sur l'issue clinique. Nous obtenons des résultats similaires avec des premières résiduelles de vancomycine significativement supérieures en cas d'administration continue (p=0,018) (Figure 2). Nous n'avons pas évalué l'efficacité clinique ni le coût de traitement de part l'effectif insuffisant, la nature variée des infections et l'absence de suivi suffisant.

Les recommandations de bonnes pratiques HAS 2014 conseillent une posologie initiale de 1g/12h de vancomycine en cas d'administration discontinue. Il s'agit de la dose la plus fréquemment prescrite dans notre étude. Cette posologie semble insuffisante, la moyenne des résiduelles obtenues à 36h étant de 10,9 mg/l et la médiane de 8,75 mg/l. Ces valeurs sont inférieures aux cibles recommandées par l'HAS, le Pilly et l'IDSA (Tableau 1). Les premières résiduelles prélevées en moyenne à 36h dans notre étude étaient réalisés plus précocement que ce qui est recommandé par l'HAS (dosage à 72h). A 72h, 33 (37,1%) patients recevaient de la vancomycine et seulement 11 (33%) d'entre eux présentaient une résiduelle supérieure à 20mg/l.

Une concentration sérique de vancomycine supérieure à 10 mg/l est recommandée pour éviter l'apparition de souche de sensibilité diminuée aux glycopeptides<sup>(2)</sup>, la moitié des patients présente un tel risque dans les 2 premiers jours. Les concentrations osseuses de vancomycine attendues (non mesurées) chez nos patients étaient donc très probablement inférieures à 10 mg/l compte tenu de la diffusion intra osseuse modérée des glycopeptides (15 à 30% de la concentration sérique). Les posologies recommandées par l'HAS 2014 ne permettent pas ici l'obtention d'objectifs pharmacocinétiques satisfaisants. Dans le contexte d'infection sur matériel on peut interroger la pertinence d'un antibiotique qui atteint sa valeur cible en 3 à 4 jours quand le biofilm se constitue en quelques heures.

Parmi les différentes approches visant à éviter l'apparition de souches de sensibilité diminuée aux glycopeptides, la majoration des doses de vancomycine ou l'utilisation d'une autre classe thérapeutique peuvent être discutés.

L'effectif restreint de notre étude ne permet pas de mettre en évidence de corrélation entre résiduelle de vancomycine et posologie initiale (mg/kg/j) (Figure 1), une dose adaptée au poids comme le recommandent l'IDSA et le Pilly, nous semble néanmoins justifiée au vu des résiduelles obtenues (Tableau 3). La principale complication redoutée, non étudiée ici est la néphrotoxicité dont l'incidence est corrélée à la dose administrée<sup>(3)</sup>. L'administration continue nécessite la pose d'une voie veineuse centrale avec des risques infectieux et thrombotique.

L'utilisation d'une autre classe médicamenteuse ciblant le SARM est une possibilité même si aucune ne dispose actuellement d'AMM pour la prise en charge des infections ostéo-articulaires. Les principales alternatives déjà évaluées sont le linezolid, la daptomycine et la ceftaroline. L'utilisation de molécules possédant une plus grande activité sur la formation du biofilm et d'utilisation plus aisée doit être privilégiée. Une récente étude randomisée<sup>(4)</sup> montre la non infériorité de la daptomycine en comparatif de la vancomycine dans le traitement des infections ostéo-articulaires. Le coût de ces nouveaux traitements ainsi que l'apparition de souches résistantes sont des freins à leur utilisation massive et implique un usage protocolisé.

## Conclusion

Le management de la vancomycine reste difficile. Cette étude confirme l'intérêt de l'administration IVSE pour obtenir des résiduelles élevées plus rapidement. La prescription en fonction du poids est recommandée. Une réévaluation médico biologique (résiduelle, créatininémie, CMI) à 72h doit être systématique pour adapter le traitement aux besoins du patient. Les conditions de suivi spécifiques d'un service d'orthopédie septique incite à la mise en place d'un protocole d'utilisation de la vancomycine pour en optimiser l'efficacité ou l'utilisation d'une autre classe d'antibiotique.

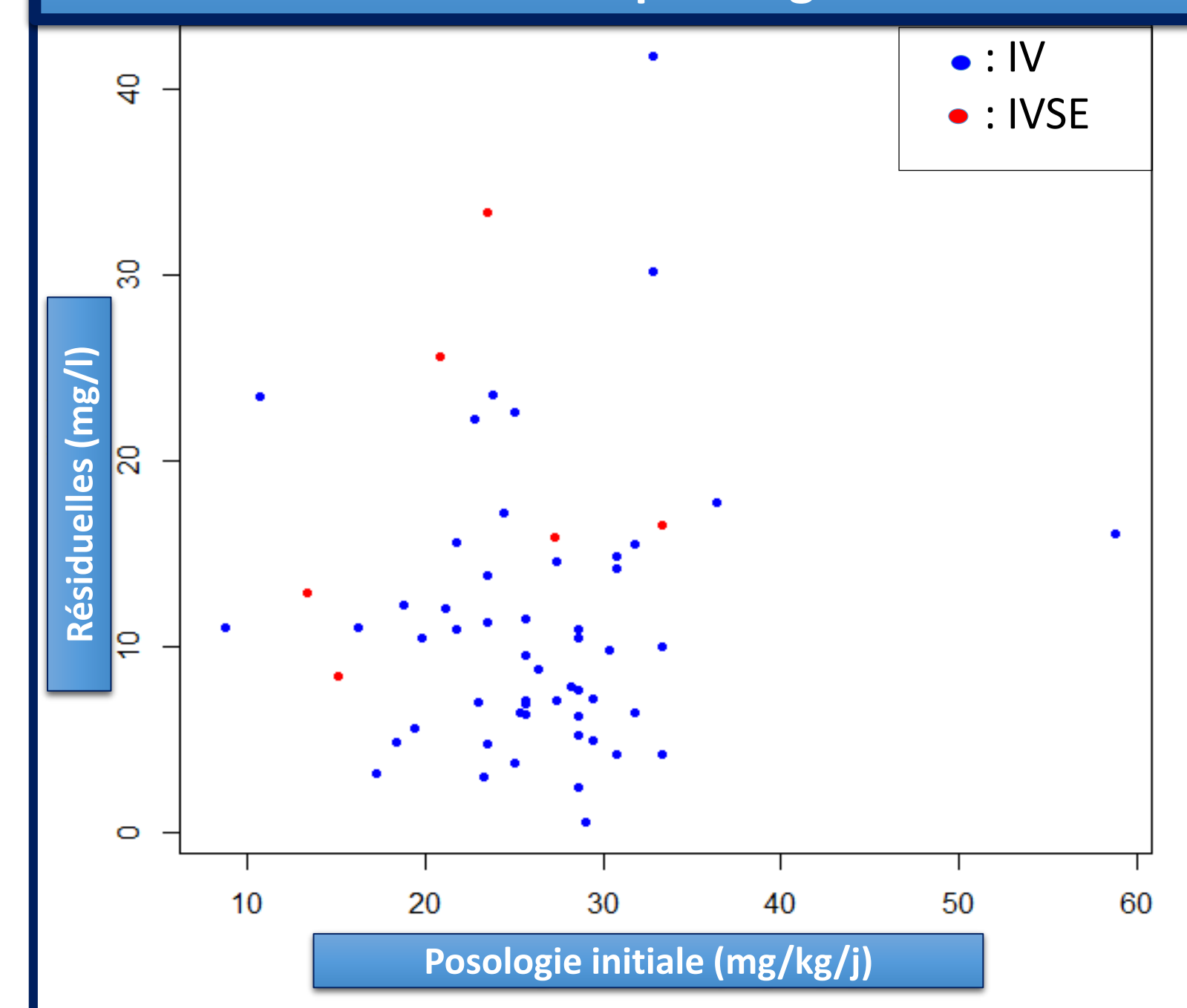
**Tableau N°1:** Posologies et résiduelles recommandées dans le traitement des infections ostéo articulaires.

	HAS 2014	PILLY 2014	IDSA 2009
Posologie	1000 mg/12h (<80 kg) 1250 mg/12h (80-100 kg) 1500 mg/12h (> 100 Kg)	20-30 mg/kg/12h	15-20 mg/kg/8-12h
Résiduelle	20-30 mg/l (72h)	30-40 mg/l	15-20 mg/l

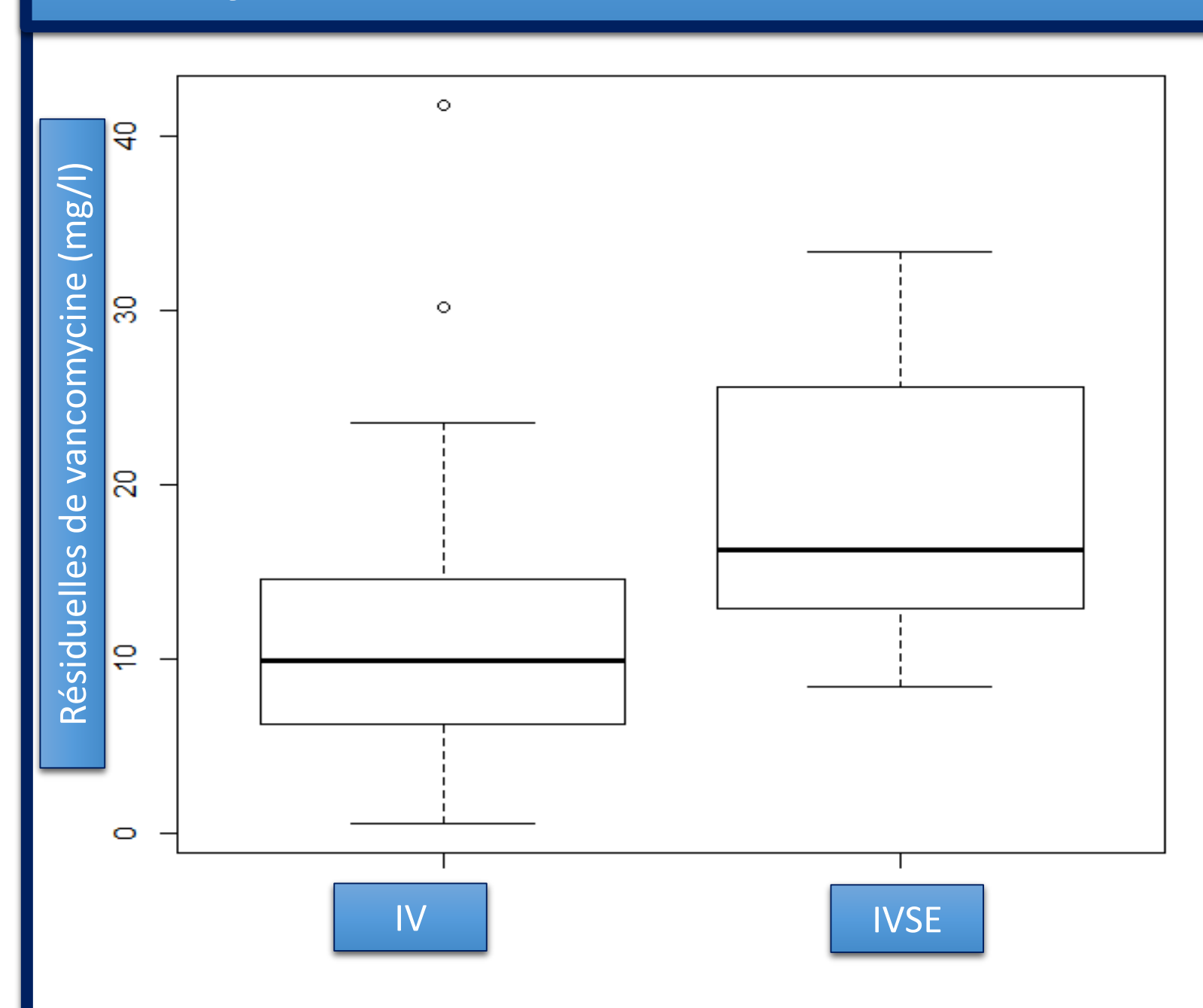
**Tableau n°2** Caractéristiques des 96 patients

Caractéristiques cliniques	Nb (%)
Sex masculin	62 (64,6)
Age moyen (min-max)	58 ans (17-91)
Poids moyen (min-max)	76,7 Kg (44-118)
Insuffisance rénale chronique	36 (37,5)
Légère (MDRD 60-89 ml/min)	24 (25)
Modérée (MDRD 30-59 ml/min)	7 (7,3)
Sévère (MDRD 15-29 ml/min)	2 (2,1)
Terminale (MDRD < 15 ml/min)	3 (3,1)
Présentations cliniques	
Infections	96 (100)
- Infections sur matériel	63 (65,6)
dont infections sur prothèse	24 (25)
- Infections ostéo-articulaires natives	22 (22,9)
- Infections des parties molles	8 (8,3)
- Autres	3(3,1)
Infections non liées aux soins	30 (31,2)
- matériel posé > 1an	8 (8,3)
- ostéo-arthrites natives	18 (18,7)
- infections des parties molles	4 (4,2)
Données microbiologiques	
Infections poly-microbiennes	23 (24)
Staphylocoque	71 (73,9)
- Staphylococcus aureus	51 (53,1)
- Staphylocoque coagulase négative	20 (20,8)
- Résistance à la méticilline	25 (26)
- Résistance à la vancomycine	1 (1)
BGN	26 (27,1)
Stériles	9 (9,4)
Autres	25 (26)
Infections non liées aux soins Meti R	9 (9,4)

**Figure 1 :** Premières Résiduelles de Vancomycine en fonction de la posologie initiale



**Figure 2 :** Boxplot des premières résiduelles de vancomycine selon le mode d'administration



**Tableau n°3 :** Meilleures résiduelles obtenues en fonction des posologies initiales prescrites en cas d'administration discontinue. 59 patients, recevant la vancomycine en administration discontinue, ont bénéficié d'au moins une résiduelle.

Posologies initiales prescrites	Résiduelles obtenues (36h-50h)				
	< 10 mg/l	10-15 mg/l	≥ 15 mg/l	≥ 20 mg/l	≥ 30 mg/l
Inconnu : 7	2	2	0	3	0
< 15 mg/kg/j : 1	0	0	0	1	0
15 – 20 mg/kg/j : 10	3	2	3	1	1
20 – 30 mg/kg/j : 32	11	11	4	5	1
30-35 mg/kg/j : 8	1	3	1	1	2
> 40 mg/kg/j : 1	0	0	0	1	0
<b>TOTAL : 59</b>	17 (28,8%)	18 (30,5%)	8 (13,6%)	12 (20,3%)	4 (6,8%)