



Évaluation de la pertinence des prescriptions de glycopeptides au centre hospitalier universitaire de Grenoble

Matthieu Roustit

► To cite this version:

Matthieu Roustit. Évaluation de la pertinence des prescriptions de glycopeptides au centre hospitalier universitaire de Grenoble. Sciences pharmaceutiques. 2008. dumas-01063328

HAL Id: dumas-01063328

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01063328>

Submitted on 11 Sep 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



2^{me} ex

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE

ANNEE 2008

N° 7026

**MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE PHARMACIE
HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES**

Conformément aux dispositions du décret N°90-810 du 1^{er} septembre 1990, tient lieu de

**THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE
DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Evaluation de la pertinence des prescriptions de glycopeptides
au centre hospitalier universitaire de Grenoble**

Matthieu ROUSTIT

Né le 10 février 1981 à Saint-Jean-d'Angély

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
LE 29 SEPTEMBRE 2008

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Pr Jean CALOP : Président de jury
Dr Patricia PAVESE : Directrice de thèse
Dr Benoît ALLENET
Dr Jean-Luc CRACOWSKI
Pr Christophe RIBUOT



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur Renée GRILLOT
Vice -Doyen : Mme Edwige NICOLLE

Année 2007-2008

PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (GRNR)
BURMEISTER	Wilhelm	Physique (U.V.H.C.I)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (CHU)
DANEL	Vincent	SAMU-SMUR et Toxicologie (CHU)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Emmanuel	Immunologie / Microbiologie / Biotechnologie (U.V.H.C.I)
FAVIER	Alain	Biochimie (L.C.I.B / CHU)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	Renée	Parasitologie - Mycologie Médicale (Directeur UFR et CHU)
MARIOTTE	Anne-Marie	Pharmacognosie (D.P.M.)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
RIBUOT	Christophe	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie (L.B.F.A)
WOUESSIDJEW	Denis	Pharmacotechnie et Vectorisation (D.P.M.)

PROFESSEUR ASSOCIE (PAST)

CHAMPON	Bernard	Pharmacie Clinique (CHU)
RIEU	Isabelle	Qualitologie (CHU)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
GRNR : Groupe de Recherche sur les Nouveaux Radio pharmaceutiques
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur Renée GRILLOT
Vice -Doyen : Mme Edwige NICOLLE

Année 2007-2008

MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie - Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / CHU)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BOUMENDJEL	Ahcène	Pharmacognosie (D.P.M.)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique Structurale (U.V.H.C.I)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie et Vectorisation (D.P.M)
COLLE	Pierre Emmanuel	Anglais
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique Economie Santé
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (N.V.M.C)
DESIRE	Jérôme	Chimie Bio- organique (D.P.M.)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Microbiologie (I.B.S.)
ESNAULT	Danielle	Chimie Analytique (D.P.M.)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2 / CHU)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie et Vectorisation (D.P.M.)
GERMI	Raphaële	Microbiologie (I.V.H.C.I. / CHU)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M.)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KRIVOBOK	Serge	Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Organique (D.P.M.)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (CIB / CHU)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M.)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M.)
SEVE	Michel	Biotechnologie (CHU / CRI IAB)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie Bio- organique (D.P.M.)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (D.P.M.)

ENSEIGNANTS ANGLAIS

FITE Andrée

GOUBIER Laurence

POSTES D'ATER

½ ATER	RECHOUM Yassine	Immunologie
½ ATER	MESSAI Radja	Mathématiques
½ ATER	GLADE Nicolas	Biophysique
1 ATER	KHALEF Nawale	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Précédés Pharmaceutiques
1 ATER	NZENGUE Yves	Biologie cellulaire
1 ATER	PEUCHMAUR Marine	Chimie Organique

PROFESSEUR AGREGÉ (PRAG)

ROUTABOUL

Christel

Chimie Inorganique (D.P.M.)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »

IBS : Institut de Biologie Structurale

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

NVMC : Nutrition, Vieillesse, Maladies Cardiovasculaires

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition

UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE

ANNEE 2008

**MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE PHARMACIE
HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES**

Conformément aux dispositions du décret N°90-810 du 1^{er} septembre 1990, tient lieu de

**THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE
DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Evaluation de la pertinence des prescriptions de glycopeptides
au centre hospitalier universitaire de Grenoble**

Matthieu ROUSTIT

Né le 10 février 1981 à Saint-Jean-d'Angély

**THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE
GRENOBLE LE 29 SEPTEMBRE 2008**

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Pr Jean CALOP : Président de jury
Dr Patricia PAVESE : Directrice de thèse
Dr Benoît ALLENET
Dr Jean-Luc CRACOWSKI
Pr Christophe RIBUOT



A Yayou

Remerciements

Je tiens à remercier le Pr Jean Calop, qui a tellement contribué à développer à Grenoble la discipline qui a orienté mes choix professionnels (et m'a fait quitter mon ouest natal).

Vous me faites l'honneur immense de présider ce jury.

Je remercie chaleureusement le Dr Patricia Pavese pour son encadrement, sa patience et sa gentillesse. Merci à vous et à toute l'équipe de Maladies Infectieuses pour m'avoir tant appris.

Vous m'avez fait l'honneur et le plaisir de diriger ma thèse.

Je remercie le Pr Christophe Ribuot de m'avoir ouvert les portes de la pharmacologie.

Je remercie le Dr Benoît Allenet (et toute l'équipe) de ne m'avoir pas refermé celles de la pharmacie clinique.

Merci enfin au Dr Jean-Luc Cracowski, qui a su me montrer que les parcours atypiques ne sont pas les moins exaltants. J'apprécie votre encadrement efficace et enthousiaste.

Merci à tous les trois d'avoir accepté de participer à ce jury, c'est pour moi un honneur et un plaisir.

Je remercie également toutes les personnes qui ont travaillé sur ce projet, notamment le Pr Patrice François, le Dr Luc Foroni, Le Dr Nathalie Roch, ainsi que les internes et externes qui ont participé au recueil des données. Merci particulièrement à Estelle Hawia pour son travail sur l'étude ancillaire.

Je tiens également à remercier toutes les personnes (de la pharmacie, des services cliniques, de pharmacologie) qui ont contribué au bon souvenir que je garderai de ces quatre années d'internat. Vous m'avez beaucoup appris et travailler à vos côtés était un plaisir.

Merci à toute l'équipe du CIC, pour les coups de mains divers et la bonne humeur. Soyez assurés de mon amitié.

Merci enfin à toute l'équipe de pharmacovigilance pour son accueil et sa compétence. Je garderai un excellent souvenir de ce dernier semestre d'internat.

A l'extérieur de l'hôpital, merci à tous mes amis, éparpillés un peu partout en France et au-delà. Sans vous ça ne serait pas pareil.

Je remercie enfin mes parents, Julie et Noémie, Yaya, pour leur soutien infaillible malgré les kilomètres. Bisous à Oscar et Noé, vous êtes tops.

Et merci Elo, pour tout.

Liste des abréviations

ATB : Antibiotique(s)
AUC : Area under the curve
CDC : Centers for disease control
CHU : Centre hospitalier universitaire
CMI : Concentration minimale inhibitrice
CTJ : Coût total journalier
DC : Dose de charge
DMS : Dispositifs médicaux stériles
EI : Effets indésirables
FDA : Food and drug administration
GISA : *Staphylococcus aureus* à sensibilité intermédiaire aux glycopeptides
HICPAC : Hospital infection control practices advisory committee
ID : Infectious diseases
IM : Intramusculaire
InVS : Institut de veille sanitaire
IV : Intraveineuse
MRSA : méthicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
NA : non applicable
PSE : Pousse-seringue électrique
SAMR : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline
SCN : staphylocoque à coagulase négative
SD : Standard deviation
TEC : Teicoplanine
TDM : Therapeutic drug monitoring
VAN : Vancomycine
VISA : *Staphylococcus aureus* à sensibilité intermédiaire à la vancomycine
VRE : Entérocoque résistant à la vancomycine

Table des matières

Table des matières	6
Introduction	8
Première partie	
Evaluation of Glycopeptide Prescriptions and Monitoring in a University Hospital	13
Résumé.....	15
Abstract.....	16
Introduction.....	17
Patients and Methods	18
Study settings	18
Design and study population	18
Data collection.....	19
Evaluation of glycopeptide prescriptions.....	20
Statistical analysis	20
Results.....	21
Population description.....	21
Prescription relevance	21
Prescription adequacy	22
Therapeutic drug monitoring.....	23
Discussion	23
Table 1. Local guidelines for the use of glycopeptides (based on the HICPAC recommendations [16])	28
Table 2. Clinical characteristics of the studied population (N = 154)	29
Table 3. Relevance and adequacy of glycopeptide prescriptions (N=154)	30
Table 4. Factors influencing the relevance of glycopeptide prescriptions.....	31
Figure 1. Therapeutic Drug Monitoring (TDM) of glycopeptides.	32

Deuxième partie

Evaluation pharmacoéconomique des traitements par vancomycine et teicoplanine.....	33
Résumé.....	35
Abstract	36
Introduction.....	37
Patients et méthodes.....	38
Résultats	40
Discussion	41
Tableau 1. Comparaison des profils de tolérance et des modalités d'utilisation de la vancomycine et de la teicoplanine.	47
Tableau 2. Tableau synoptique des études pharmacoéconomiques comparant les traitements par glycopeptides	48
Tableau 3.a. Prix d'acquisition des glycopeptides par le CHU de Grenoble pour l'année 2006.	49
Tableau 3.b. Prix d'acquisition des dispositifs médicaux et solutés	49
Tableau 4. Estimation des coûts relatifs au traitement journalier par glycopeptide d'un patient type	50
Figure 1. Coût total journalier de différents traitements par glycopeptide	51
Synthèse des travaux et discussion.....	52
Antibiotiques et épidémiologie des infections nosocomiales	53
La qualité des prescriptions de glycopeptides au CHU de Grenoble.....	54
Le prix : un critère de choix entre les glycopeptides ?	57
Interventions et perspectives	59
Conclusion	62
Références.....	64
Annexe	74
Serment des Apothicaires	79

Introduction



La progression des résistances bactériennes aux antibiotiques est un problème majeur, qui compromet la prise en charge de certaines infections acquises à l'hôpital, mais également en ville. En effet, les bactéries multi-résistantes seraient responsables de près de la moitié des décès liés à une infection dans les 27 pays de l'Union Européenne, ce qui représente plus de 18000 morts par an [1]. Outre la propension naturelle des bactéries à développer des mécanismes de résistance, certains facteurs jouent un rôle déterminant en accélérant ce processus, notamment la sur-prescription d'antibiotiques ou les prescriptions inadaptées [2]. L'accroissement des résistances bactériennes justifie ainsi les politiques de bon usage des antibiotiques et leur consommation raisonnée, soulignant par ailleurs le besoin permanent de nouveaux antibiotiques. L'innovation dans ce domaine est malheureusement très limitée, voire même en baisse constante ces vingt dernières années. Ainsi la *Food and Drug Administration* (FDA) a autorisé la mise sur le marché de 12 antibiotiques seulement depuis 1997, alors qu'elle en avait approuvé 30 entre 1983 et 1993 [3].

Les *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SAMR) comptent parmi les pathogènes les plus fréquemment incriminés dans la survenue d'infections nosocomiales [4]. Le taux de mortalité des bactériémies à SAMR en milieu hospitalier oscille entre 20 et 40% selon les études [5-8]. En France, la dernière enquête de prévalence des infections nosocomiales de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) révèle que les staphylocoques dorés résistants aux pénicillines M représentent plus de la moitié des infections nosocomiales à staphylocoques [9].

Les infections à SAMR sont d'autant plus redoutables que les antibiotiques actifs contre ces germes actuellement disponibles sur le marché sont peu nombreux. Parmi eux, les glycopeptides sont des antibiotiques anciens (la découverte de la vancomycine, premier représentant de cette classe, remonte à 1956) qui agissent par inhibition de la synthèse du peptidoglycane. Ils sont indiqués dans le traitement des infections sévères à cocci à Gram positif, y compris à SAMR. Parallèlement à l'augmentation des infections à SAMR, la consommation de vancomycine a logiquement doublé au cours des années 1990, ce qui a conduit à l'émergence d'entérocoques résistants à la vancomycine (VRE) [10] et de SAMR à sensibilité intermédiaire aux glycopeptides (GISA, VISA) [11, 12]. Ces souches bactériennes demeurent donc sensibles aux glycopeptides mais la concentration minimale inhibitrice (CMI) est élevée (entre 4 et 8 mg/L). Quelques souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la vancomycine ont en revanche été isolées (CMI > 16 mg/L) [13]. Outre l'usage massif des glycopeptides, leur variabilité pharmacocinétique inter- et intra-individuelle favorise l'émergence de souches GISA à l'origine d'échecs cliniques, justifiant ainsi le suivi thérapeutique pharmacologique afin d'assurer l'efficacité et la tolérance du traitement [14, 15].

Des recommandations pour le bon usage des glycopeptides ont été éditées dès 1995 par le *Centers for Disease Control* (CDC) [16]. Elles visent à améliorer la pertinence des prescriptions de glycopeptides, facteur essentiel à la maîtrise des infections à SAMR [17]. Elles permettent ainsi de justifier les indications thérapeutiques de ces antibiotiques et ont servi de référentiel pour l'implémentation de recommandations locales pour le bon usage des glycopeptides. Dès lors, des audits de pratiques ont été réalisés afin d'évaluer la concordance des prescriptions avec ces recommandations, principalement en Amérique du Nord et en Europe. Toutefois, la

plupart de ces études se sont focalisées sur l'indication des glycopeptides sans évaluer les modalités de prescription ou de surveillance, pourtant essentielles à la réussite du traitement.

La première partie de ce travail est une étude prospective conduite sur trois mois visant à évaluer la pertinence de la prescription des glycopeptides au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Grenoble. Elle s'inscrit dans la politique du bon usage des antibiotiques menée par la Commission des anti-infectieux de notre établissement depuis plusieurs années, et ce dans une logique d'évaluation des pratiques. Outre la pertinence des indications, nous avons cherché à déterminer la conformité de l'utilisation des glycopeptides par rapport aux recommandations locales (Annexe 1), en termes de posologies (dose de charge, voie et rythme des administrations) et de surveillance (suivi thérapeutique pharmacologique).

La famille des glycopeptides compte peu de représentants, et seuls deux sont disponibles en France : la vancomycine et la teicoplanine, connus pour avoir des spectres antibactériens quasiment identiques. Des études réalisées chez l'animal [18, 19] ou chez l'homme [20, 21] soulignent en effet l'efficacité comparable de ces deux antibiotiques. Toutefois, leur profil de tolérance et leurs propriétés pharmacocinétiques ne sont pas rigoureusement identiques [22], justifiant l'usage de l'un plutôt que de l'autre dans certaines situations cliniques. Enfin, le prix d'acquisition de la teicoplanine est sensiblement supérieur à celui de la vancomycine, ce qui représente pour celle-ci un critère de choix lorsque les deux antibiotiques sont indifféremment indiqués.

Néanmoins, les modalités d'administrations plus complexes de la vancomycine mobilisent des ressources susceptibles de compenser la différence de prix d'acquisition

entre les deux médicaments. Une revue de la littérature ne permet de répondre à la question, les différentes évaluations pharmacoéconomiques comparatives entre la vancomycine et la teicoplanine révélant des conclusions hétérogènes [20, 23-27].

Dans la seconde partie de ce travail, nous avons donc cherché à connaître l'impact du prix d'acquisition de ces deux antibiotiques dans le coût journalier de la stratégie thérapeutique, afin de déterminer si le coût d'acquisition de l'antibiotique demeure un critère de choix pour le prescripteur.

Première partie

Evaluation of Glycopeptide Prescriptions and Monitoring in a University Hospital

Evaluation of Glycopeptide Prescriptions and Monitoring in a University Hospital

M Roustit^{1,2}, P François³, E Sellier³, N Roch¹, J-P Vittoz³, L Foroni², J-P Stahl¹, P Pavese¹

1. Service des Maladies Infectieuses, Pôle Médecine aiguë et communautaire, CHU de Grenoble, Université Joseph Fourier – Grenoble 1, Grenoble, France.

2. Pôle Pharmacie, CHU de Grenoble, Grenoble, France.

3. Unité de Qualitique et d'Evaluation Médicale, Pôle Santé Publique, CHU de Grenoble, Université Joseph Fourier – Grenoble 1, Grenoble, France.

Corresponding author:

Dr Patricia Pavese
Service des Maladies Infectieuses
Pôle Médecine aiguë et communautaire
CHU de Grenoble
38043 Grenoble.
France
Tel: +334 76 76 52 91
Fax: +334 76 76 55 69
E-mail: PPavese@chu-grenoble.fr

Résumé

Introduction. Les glycopeptides sont des antibiotiques indiqués dans les infections sévères à cocci à Gram positif. Toutefois, leur mésusage conduit à des résistances aux conséquences cliniques et épidémiologiques graves. Nous avons évalué la pertinence et la conformité des prescriptions de glycopeptides (vancomycine et teicoplanine), ainsi que leur surveillance pharmacologique, au Centre hospitalier universitaire de Grenoble.

Patients et méthode. Toutes les prescriptions de glycopeptides du CHU ont été recueillies pendant 3 mois. Elles ont ensuite été analysées indépendamment par deux experts en Maladies infectieuses, pour évaluer leur concordance avec les recommandations locales basées sur les recommandations de l'*Hospital Infection Control Practices Advisory Committee*. Les prescriptions étaient « pertinentes » si l'indication était correcte, et « conformes » lorsque les modalités de prescription étaient respectées (posologie, dose de charge). Le suivi pharmacologique a lui aussi été évalué.

Résultats. 154 prescriptions ont été évaluées, dont 51% provenaient d'hématologie, pédiatrie et réanimations réunies. 77% [69.1-83.0] des prescriptions étaient pertinentes, et 36% [28.2-43.8] conformes. La pertinence était meilleure pour la vancomycine que pour la teicoplanine ($p=0.01$), et meilleure lorsque l'infection était nosocomiale ($p<0.01$), avec une grande hétérogénéité entre les services ($p=0.04$). Le suivi thérapeutique pharmacologique était réalisé dans 40% [32.3-47.7] des cas. Parmi eux, 31% présentaient un taux adéquat.

Conclusion. La pertinence des prescriptions de glycopeptides est satisfaisante dans notre établissement. Toutefois les efforts éducatifs doivent porter sur leurs modalités de prescription et de surveillance.

Abstract

Background. Glycopeptides have a good efficacy in severe gram-positive infections but their misuse leads to increased resistance. We thus assessed the relevance and conformity of glycopeptide prescriptions (vancomycin and teicoplanin) and their monitoring in a university hospital setting.

Patients and Methods. All the glycopeptide prescriptions were collected as soon as prescribed during a 3-month study. Then, they were evaluated by two independent infectious diseases experts, according to local guidelines based on the *Hospital Infection Control Practices Advisory Committee* recommendations. Prescriptions were relevant when the indication was justified, and adequate if the dose regimen was appropriate. Therapeutic drug monitoring (TDM) was also assessed.

Results. 154 prescriptions were evaluated, 51% being from haematology, intensive care and paediatrics units. 77% [69.1-83.0] of glycopeptide prescriptions were relevant and 36% [28.2-43.8] were adequate according to dose regimen and loading dose. Relevance was better for vancomycin than teicoplanin ($p=0.01$) and for nosocomial infections ($p<0.01$). There was a wide discrepancy among units ($p=0.04$). TDM was performed in 40% [32.3-47.7] of glycopeptide treatments. Among these, an efficient plasmatic level was obtained in 31% of cases.

Conclusion. The relevance of glycopeptide prescriptions is good in our hospital but anti-infectious advisory board efforts should focus on dose regimen and TDM. On-site education has to be set up in routinely prescribing units.

Introduction

The wide use of antibiotics is responsible for increased bacterial resistance. This added to the scarcity of new drugs makes it more and more difficult to determine an adequate antimicrobial therapeutic regimen in case of multi-resistant bacteria.

Glycopeptides are old drugs, with a good efficacy in severe gram-positive infections, including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). For this reason, the use of vancomycin doubled in the 90s. As a result, vancomycin resistant enterococci (VRE) and MRSA with intermediate susceptibility or resistant to glycopeptides (GISA, VISA) emerged [12]. Glycopeptides pharmacokinetics show a great inter- and intra-individual variability, which can be responsible for therapeutic failure and emerging GISA strains. As a consequence, therapeutic drug monitoring (TDM) seems to be necessary to optimize treatment efficiency and safety [14, 15].

Guidelines for the good use of glycopeptides were published in 1995 by the Centers for Disease Control [16]. Since then, several studies aimed to estimate the relevance of glycopeptides indications [28-39]. However, they have shown conflicting results and few of them have focused on the global use of glycopeptides (not only indications, but also loading dose and TDM).

Our local antibiotic policy, managed for several years by the anti-infectious drug committee, have been carrying out practice evaluation methods to assess the implementation of such guidelines in our hospital [40]. Among them, prevalence surveys seem to be a useful tool to determine the appropriateness of antimicrobial therapies [41]. The aim of this study was thus to evaluate the quality of glycopeptide use and monitoring in a university hospital setting, and to identify factors associated with glycopeptide misuse.

Patients and Methods

Study settings

There are 2,200 patient beds in the Grenoble University Hospital and about 105,000 hospitalisations per year. Available glycopeptides (vancomycin and teicoplanin) were prescribed individually. Prescriptions were computerized (CristalNet 2006 for Windows) in 60% of the cases at the time of the study. In other cases, prescribers had to use a special form, related to an identified patient.

Local guidelines related to glycopeptide use had been set up by infectious diseases (ID) experts, in collaboration with the Pharmacy department. They were based on the *Hospital Infection Control Practices Advisory Committee* (HICPAC) recommendations [16] (Table 1) available for every prescriber through the hospital intranet. Moreover, an on-site ID advisory system was available, allowing immediate consultations with an ID specialist.

Design and study population

We carried out a prospective study between February 1 and April 28, 2006. All the glycopeptide prescriptions in short stay units (medical wards, surgery, obstetrics, paediatrics), as well as in intensive care and geriatric units (middle and long term stays) were collected daily by a pharmacist. All the in-patients treated by glycopeptides over the study period were included. Patients with local antibiotic locks, oral and prophylactic anti-infectious treatments (including treatments initiated in surgery wards) were excluded, and so were patients with an ambulatory treatment. As previously described, two prescriptions for the same patient, given with a delay of 8 days or more, were considered as separate prescriptions [42].

Data collection

A standard data recording form was developed and tested by a work group including an ID specialist, a pharmacist, and a methodologist. Whenever the pharmacist reported a new glycopeptide prescription for a patient, an investigator collected patient data at day 3. The following data were obtained from medical records and physician interview:

- Clinical data: age, sex, weight, previous diseases, allergy, pregnancy status, main diagnosis, and clinical presentation.
- Biological data: serum creatinine level, blood cell count, transaminase serum level, and C-reactive protein (CRP).
- Bacteriological data: microscope direct examination, culture, and antibiogram.
- Pharmacological data: dosage, loading dose, and plasma levels.

The physician's position (junior, senior), the ward, and having consulted an ID specialist or not were also documented.

After this first data collection, patients were checked weekly, until the end of their glycopeptide treatment, in order to collect complementary data (bacteriological results, antibiotic regimen changes, dosage modifications, TDM, treatment duration, reasons for ending glycopeptide treatment).

Evaluation of glycopeptide prescriptions

A standard evaluation form was developed and tested by the work group. Each prescription was analyzed independently by two ID specialists after the end of the treatment. Cases leading to a discordant analysis were reviewed by the same experts until they agreed. The evaluation was based on the indication of the treatment and the way it was prescribed, at day 3 and at the end of the treatment. Thus, a treatment was considered as relevant if the indication of an antibiotic therapy was justified and if the choice of the glycopeptide and the combination of antibiotics complied with local guidelines. A treatment was considered as adequate if the prescription (dosage and loading dose) complied with guidelines. Finally, TDM was assessed, including: 1. an initial TDM performed within the first 48 hours of treatment; 2. at least one TDM performed each week during glycopeptide therapy; 3. the adaptation of the regimen according to the monitoring results, if necessary.

Statistical analysis

A statistical analysis was performed with STATA 6.0 (StataCorp, College Station, TX). Quantitative variables were expressed as proportions and a 95% confidence interval. Continuous variables were expressed as means and standard deviation (SD). We used the chi-square test (or Fischer's test when necessary) to test the association between patient, physician, or prescription characteristics with the conformity of the prescription. The statistical significance level for all tests was set at $\alpha = 0.05$.

Results

Population description

A total of 163 glycopeptide prescriptions were collected during the study period. Among them, 9 were excluded: 3 oral route treatments, 3 antibiotic locks, 2 prescriptions for prophylaxis, and 1 report mistake. The 154 evaluated prescriptions related to 137 patients with a mean age of 54 years (SD=23), gender ratio 0.69. Clinical characteristics of the studied population are summarized in Table 2. Glycopeptides were combined to other antibiotics most of the time (90%) and the median (interquartile) duration of treatment was 5 (3-9) days.

Prescription relevance

Antibiotic treatment was justified in 98% of cases (N=151) among the 154 prescriptions evaluated in this study. The glycopeptide indication initially complied with the local guidelines in 138 cases (90%). Non relevant glycopeptide therapies were prescribed for community-acquired infections (n=4), gram-negative bacilli infections (n=3) or when beta-lactam antibiotics were appropriate (n=4). In 7 cases, teicoplanin was prescribed whereas vancomycin was also indicated. According to our local guidelines, vancomycin must be preferred in such cases for economic reasons. As a consequence, the choice of the glycopeptide was justified in 82% of patients (N=127) and the combination with one or more antibiotic was justified in 77% of cases (N=119). According to those criteria, 77% [69.1-83.0] of the evaluated treatments were relevant (Table 3).

Of interest, the relevance was significantly influenced by several factors such as the choice of the glycopeptide (vancomycin or teicoplanin), the nature of the infection

(nosocomial or community-acquired) and the hospitalisation unit. A modification of the drug regimen during the antimicrobial therapy also improved the relevance of glycopeptide prescriptions (Table 4). The relevance tended to be better (although not significantly) when the involved bacteria was *S. aureus* ($p=0.07$) or when the indication was a catheter infection ($p=0.07$). On the other hand, empiric or microbiologically-documented treatments, prescriber position (senior or junior), or a specialized advice had no effect on the prescription relevance. Concerning the main prescribing units, relevance was significantly better in haematology and intensive care units than in paediatrics ($p=0.04$).

In 9 cases, the glycopeptide therapy was not stopped in spite of newer microbiological data showing the efficacy of other first-line antibiotics ($n=4$), gram-negative bacilli infections ($n=3$) or no infection ($n=2$). In 7 other cases, the antibiotic was stopped but too late (i.e. at day 5 whereas microbiological data were available at day 2). As a result, the indication for a glycopeptide at the end of the treatment (last evaluation) was justified in 79% of cases ($N = 122$), compared to 90% in the initial analysis.

Prescription adequacy

Dose regimen (dosage and frequency of administration) complied to guidelines in 87% ($N=134$) of analyzed cases (Table 3). However, the loading dose was administered in only 41% of cases ($N=63$); loading doses were more frequently administered in paediatrics than in haematology and intensive care units (88%, 28% and 33%, respectively). Thus, global adequacy was 36% [28.2-43.8], with a wide discrepancy between units.

Therapeutic drug monitoring

TDM prescriptions (first TDM within the 48 hours following the initiation of the treatment; then at least one TDM per week) were adequate in only 40% [32.3-47.7] of cases (N=62) (Figure 1). There was a high discrepancy between vancomycin and teicoplanin prescriptions. Indeed, the first TDM (48h) was asked in only 27% of teicoplanin prescriptions compared to 47% for vancomycin. Moreover, drug monitoring was more often performed in intensive care units than in haematology or in paediatrics (94%, 19%, and 12%, respectively). TDM was insufficient in 15% of cases (N=23) and not performed in 45% of evaluated cases (N=69).

Among the 85 treatments monitored, only 31% reached therapeutic levels for vancomycin and 29% for teicoplanin.

Finally, therapeutic levels led to a modification of the dosage in only 58% of concerned patients (55% for teicoplanin and 62% for vancomycin).

Discussion

In our hospital, 51% of glycopeptide prescriptions are issued in 3 types of units: intensive care units, paediatrics, and haematology-oncology. When comparing our results to HICPAC guidelines [16], the empiric indication was adequate in 90% of the prescriptions. However, the indication was poorly re-evaluated after collecting bacteriological data, as only 79% of the prescriptions showed a relevant indication at the end of the treatment. The initial overall relevance reached 77% of glycopeptide prescriptions. Adequacy to drug regimen was another concern, with only 36% of glycopeptide prescriptions complying with the local guidelines. Mistakes were mostly

due to the absence of a loading dose. Furthermore, TDM was insufficient, especially for teicoplanin treatments.

Vancomycin was commercialized by the end of the fifties and has been widely used since 1975. Its uncontrolled use led to the HICPAC recommendations in 1995, in order to rationalize vancomycin prescriptions [16]. Many glycopeptide prescription evaluations have been performed since the onset of these guidelines, assessing the conformity of the indications to HICPAC recommendations. Among them, the oldest studies –mostly performed in the USA– showed low conformity (from 20 to 50%) mainly due to over-prescription [31, 32, 34-36]. Interestingly, indication relevance was better, reaching 60%, in hospitals where antibiotic use policies had been implemented [30, 38]. A few studies were performed in Europe, and the conformity of glycopeptide prescriptions was about 60% [33, 43, 44]. Nonetheless, Bianco *et al* showed an inappropriate use of glycopeptides as high as 90.9%. However, this result is weighted by the analysis of medical and surgical prophylaxis which represented almost half of the prescriptions, and was inappropriate in 95.5 to 98.7% [28].

Indeed, the various methods used in these different studies may explain the discrepancies among glycopeptide prescriptions evaluations. Another reason may be the difference between local recommendations from one place to another, although all based on HICPAC guidelines. Indeed, local policies may differ because of the particular environment of each setting.

We showed in the present study that the indication at the end of the treatment was lower than that in the initial analysis. Indeed, a modification of the drug regimen during the glycopeptide therapy improved the relevance of glycopeptide prescriptions. This confirms the results of Bolon *et al* who previously identified prolonged vancomycin courses as a risk factor for inappropriate use in a paediatric setting [29]. In

the same way, Evans *et al* showed that the use of a continuation form at 72h improved relevance from 35% to 77-97% [45].

Although indication relevance has been widely assessed, few studies have focused on the adequacy of the treatment management (i.e., dose regimen and TDM). Nonetheless, glycopeptide prescription adequacy is defined by guidelines, which are always the same whatever the infected organ. Levent *et al* reported an adequacy of only 20% for modalities of administration. As in our study, this was mostly related to the absence of a loading dose [33]. In addition, the inter-individual variability of glycopeptide pharmacokinetics does not allow predicting the dosage needed to achieve therapeutic plasma concentrations at the steady state [46]. As a consequence, the lack of correct TDM may be responsible for sub-inhibitory levels, treatment failure, or relapse. A recent study showed that serum vancomycin concentrations were monitored in 95% of patients in the United States [47]. However, Bingen *et al* reported that when the monitoring was performed, it did not necessarily lead to a dose adjustment [48], which is equally shown in the present study. The authors also mentioned that samples were often collected at the wrong time [48]. These results highlight the need for precise monitoring protocols and prescribers education to improve TDM.

The inappropriate use of glycopeptides may lead to an important selection pressure and the emergence of resistant strains, such as hetero-GISA [11]. As glycopeptide exposure appears to be a risk factor for individual resistant strains acquisition, other studies based on glycopeptide consumption aimed to evaluate their use. In this way, Kern *et al* revealed large variations in glycopeptide use among different hospitals or even different units of the same hospital [49, 50]. Since excessive use of glycopeptides enhance the risk of resistance, limited access to such antibiotics has been widely set up, including in our hospital. Anglim *et al* showed that restricted

prescription of vancomycin decreased its use by 50% and improved the relevance from 39 to 70% [39]. In the same way, Thomas *et al* reported that vancomycin restriction policies were associated with a decrease in inappropriate therapeutic and prophylactic vancomycin use, but had no effect on inappropriate empiric use [51]. However, the efficacy of vancomycin usage reductions alone on the incidence of resistant bacteria acquisition (e.g. VRE) remains unclear [52]. Other complementary strategies are therefore needed to improve glycopeptide prescriptions.

Some authors described how they gave back information to the different units after a prescription evaluation [42, 53-55]. Singer *et al* showed a 22% decrease in glycopeptide prescriptions after lectures to medical staff and the implementation of local guidelines [42]. Computer alerts during a 2-week period increased relevance of vancomycin prescriptions from 36.6% to 60% [42]. Another group sent the results of a first audit to all prescribers, with local guidelines attached, and reported an improvement of glycopeptide use one year later [53]. Kumana *et al* implemented immediate concurrent feedback for each patient receiving vancomycin or teicoplanin whose prescribing was deemed not to comply with guidelines. This strategy led to decreased consumption of glycopeptides but the authors did not show a significant difference in VRE infection rate [54]. Educational interventions alone only transiently improved prescription relevance [55]. However, targeted information in the units, combining reports of errors and short education staff, has been shown to be an efficient intervention with other classes of antimicrobials [56]. This is how we decided to proceed with glycopeptides in our hospital, setting up an educational program in the units where they were frequently prescribed (i.e., paediatrics, haematology-oncology, and intensive care units).

In conclusion, glycopeptide indication relevance, in our hospital, followed HICPAC guidelines [16] in most cases. However, the adequacy of glycopeptide regimen (especially regarding loading dose) and TDM have to be improved. In order to do so, the anti-infectious drug committee implemented an educational program in the prescribing units.

Table 1. Local guidelines for the use of glycopeptides (based on the HICPAC recommendations [16])

Glycopeptides indications	
Staphylococci infections	• Alternative therapy in case of allergy to beta-lactams • Or meticillin-resistant staphylococci <i>(In the following infections: skin and soft tissue, urinary tract, lung, ORL, osteoarticular, septicemia, peritonitis)</i>
Streptococci infections	• Alternative therapy in case of allergy to beta-lactams • Or penicillin-resistant streptococci • Or severe pneumococcus with decreased susceptibility to penicillin infection <i>(In the following infections: skin and soft tissue, urinary tract, lung, ORL, osteoarticular, septicemia, peritonitis)</i>
Febrile agranulocytosis	If strong suspicion about a staphylococcus infection or at day 3 of a beta-lactam + aminoglycoside treatment failure
Infectious endocarditis	• Alternative therapy in case of allergy to beta-lactams • Or resistant bacteria
Infectious endocarditis prophylaxis	• Alternative therapy in case of allergy to beta-lactams
Post-operative prophylaxis of gram-positive infections	• Alternative therapy in case of allergy to beta-lactams • Orthopaedic or cardiovascular surgery, neurosurgery • And/or MRSA colonisation
Pseudo-membranous colitis	In case of a metronidazole treatment failure: oral route after the advice of an Infectious Diseases specialist.
Local treatment of catheter infections	Peritoneal dialysis and hemodialysis catheters.
Situations in which the use of glycopeptides should be avoided	
- Routine surgical prophylaxis (other than in a patient with a life-threatening allergy to beta-lactams) - Treatment in response to a single blood culture positive for coagulase-negative staphylococcus - Continued empiric use for presumed infections in patients whose cultures are negative for beta-lactam-resistant gram-positive bacteria - Decontamination of the digestive tract - Primary treatment of antibiotic-associated colitis - Eradication of MRSA colonisation - Treatment of infections caused by beta-lactam-sensitive gram-positive microorganisms (including patients with renal failure) - Topical use	

Table 2. Clinical characteristics of the studied population (N = 154)

		N (%)
Hospitalisation unit	Hemato-oncology	43 (28)
	Intensive care units	18 (12)
	Pediatrics	17 (11)
	Medicine (miscellaneous)	56 (36)
	Surgery	20 (13)
Bacteria identification	No bacteria	59 (38)
	One bacteria or more	95 (62)
<i>Staphylococcus aureus</i>	Methicillin-sensitive	11 (7)
	Methicillin-resistant	21 (14)
Coagulase negative staphylococci	Methicillin-sensitive	9 (6)
	Methicillin-resistant	15 (10)
Streptococci	Penicillin-sensitive	9 (6)
	Penicillin-resistant	12 (8)
Gram-negative bacilli	Enterobacteria	14 (9)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9 (6)
Others		6 (4)
Treatment	Vancomycin	105 (68)
	Teicoplanin	49 (32)
	Empiric therapy	111 (72)
	Microbiologically-documented	43 (28)
Infection	Nosocomial	126 (85)
	Community acquired	28 (15)
	Febrile aplasia	38 (25)
	Endovascular device	28 (18)
	Lung	25 (16)
	Skin and soft tissue	20 (13)
	Intra-abdominal	15 (10)
	Osteoarticular	12 (8)
	Urinary tract/sexually transmitted	12 (8)
	Surgery site	9 (6)
	Heart	3 (2)
	Isolated bacteremia	3 (2)
	Meningeal	1 (1)
	Others	11 (7)

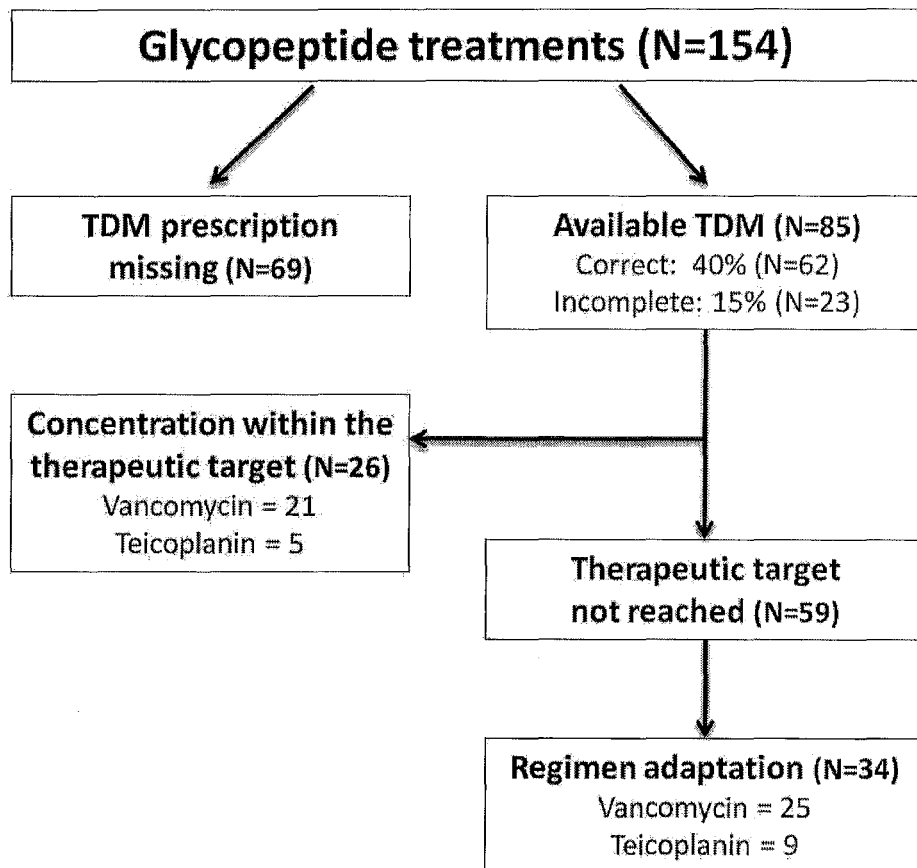
Table 3. Relevance and adequacy of glycopeptide prescriptions (N=154)

	N	(%)	[95% CI]
The antibiotic therapy is justified	151	(98)	[94.4-99.6]
The use of a glycopeptide is justified	138	(90)	[83.7-93.6]
The choice of the glycopeptide is justified	126	(82)	[74.8-87.6]
The association to other antibiotics is justified	118	(77)	[69.1-83.0]
Relevance	118	(77)	[69.1-83.0]
Adequate regimen	134	(87)	[80.6-91.9]
Adequate loading dose	63	(41)	[33.0-49.1]
Adequacy	55	(36)	[28.2-43.8]

Table 4. Factors influencing the relevance of glycopeptide prescriptions

	Relevant prescriptions N (%)	p
Infection		<0,01
Nosocomial (n=132)	108 (82)	
Community-acquired (n=22)	10 (45)	
Glycopeptide		0,01
Vancomycin (n=105)	88 (84)	
Teicoplanin (n=49)	31 (63)	
Hospitalisation unit		0,04
Hemato-oncology (n=43)	39 (91)	
Intensive care units (n=18)	15 (83)	
Pediatrics (n=17)	16 (80)	
Medicine (miscellaneous) (n=56)	39 (70)	
Surgery (n=20)	10 (59)	
Drug regimen modified during ATB therapy		0,05
Yes (n=47)	41 (87)	
No (n=107)	78 (73)	

Figure 1. Therapeutic Drug Monitoring (TDM) of glycopeptides.



Deuxième partie

Evaluation pharmacoéconomique des traitements par vancomycine et teicoplanine

Evaluation pharmacoéconomique des traitements par vancomycine versus teicoplanine : un microcosting des glycopeptides

Pharmacoeconomic evaluation of vancomycin versus teicoplanin: a
microcosting analysis of glycopeptides

M Roustit^{1,2*}, E Hawia^{1,3}, L Foroni¹, P Pavese², B Allenet¹

1. Pôle Pharmacie, CHU de Grenoble, Grenoble, France.

2. Service des Maladies Infectieuses, Pôle Médecine aiguë et communautaire, CHU de Grenoble,
Université Joseph Fourier – Grenoble 1, Grenoble, France.

3. Institut de Pharmacie, Université Libre de Bruxelles, Belgique.

Correspondant :

Dr Benoît Allenet
Pôle Pharmacie
CHU de Grenoble
38043 Grenoble.
France
E-mail: BAllenet@chu-grenoble.fr

(Article soumis au Journal de Pharmacie Clinique)

Résumé

Introduction. Les glycopeptides sont des antibiotiques indiqués dans le traitement de certaines infections sévères à cocci à Gram positif, incluant les SAMR. La vancomycine et la teicoplanine sont les deux glycopeptides disponibles en France. Leur efficacité et leurs indications sont sensiblement identiques. Toutefois la teicoplanine est plus simple à administrer et présente une meilleure tolérance, pour un coût d'acquisition plus élevé. Il existe une discordance dans la littérature concernant le coût global d'un traitement par vancomycine versus teicoplanine. Nous avons cherché à estimer l'impact du prix d'acquisition dans le coût de traitement journalier (CTJ) de ces deux antibiotiques.

Patients et méthodes. Nous avons évalué trois types de traitements par glycopeptides : teicoplanine, vancomycine en continu et vancomycine deux fois par jour. Pour chaque groupe, nous avons déterminé les coûts de préparation et d'administration observés (temps infirmier et matériel utilisé) de 5 patients. L'estimation du CTJ repose sur l'extrapolation de ces données ajoutées au coût d'acquisition, exprimées pour un patient type traité pour une infection sévère.

Résultats. Le CTJ est de 50.00 € pour la teicoplanine, 12.59 € pour la vancomycine en continu et 15.13 € pour la vancomycine deux fois par jour. Le coût d'acquisition des antibiotiques est le premier poste de dépense pour chaque stratégie thérapeutique.

Conclusion. Un traitement par teicoplanine est 3 à 4 fois plus cher qu'un traitement par vancomycine (en continu ou non). La vancomycine peut donc être préconisée en première intention dans la plupart des indications, avec un relais par teicoplanine en cas d'effet indésirable ou de poursuite du traitement glycopeptide à domicile.

Abstract

Background and objective. Glycopeptides are antibiotics approved in the treatment of severe Gram-positive infections, including MRSA. Two of them are available in France: vancomycin and teicoplanin. Their efficacy and indications are similar. However, teicoplanin presents a better tolerance profile and is easier to use. There is a discrepancy in the literature concerning the daily cost of glycopeptides, teicoplanin inducing a higher purchase cost but possible savings in the long run. We estimated the impact of the purchase cost in the daily cost of both drugs.

Patients and Methods. We performed a microcosting analysis for 3 groups of patients treated with glycopeptides: teicoplanin, vancomycin twice daily and continuous vancomycin infusion. We assessed preparation and administration-related costs (nursing time and equipment) in 5 patients in each group. We used these results and the purchase cost to estimate the daily cost of the treatment in a standard patient treated for a severe infection.

Results. Daily cost was 50.00 € for teicoplanin, 12.59 € for vancomycin continuous infusion and 15.13 € for vancomycin twice daily. The purchase cost was the main expense for each strategy.

Conclusions. Both continuous and discontinuous vancomycin courses are three to four times cheaper than teicoplanin. As a consequence, vancomycin may be chosen as first-intention glycopeptide in most cases, relayed by teicoplanin in case of side effects or after hospital discharge.

Introduction

Les glycopeptides sont des antibiotiques agissant par inhibition de la synthèse du peptidoglycane. Leurs indications par voie systémique concernent le traitement des infections sévères à cocci à Gram positif, y compris à SAMR. Leur absorption orale est quasiment nulle. La famille des glycopeptides compte peu de représentants, et seuls deux sont disponibles en France : la vancomycine et la teicoplanine. Des études réalisées chez l'animal [18, 19] ou chez l'homme [20, 21] soulignent l'efficacité comparable de ces deux antibiotiques.

Toutefois, si ces deux molécules partagent beaucoup de caractéristiques sur le plan de l'efficacité, quelques distinctions sont à souligner (Tableau 1). Ainsi leurs propriétés pharmacocinétiques, en termes de distribution notamment, leur confèrent des indications propres. En effet, on note une meilleure distribution de la vancomycine dans le liquide céphalo-rachidien, alors que la teicoplanine pénètre mieux au niveau des valves cardiaques et du tissu osseux. Pour cette raison, on utilise volontiers la teicoplanine dans les endocardites infectieuses alors que la vancomycine sera préférée dans les infections neuro-méningées ou lorsque le germe identifié est un staphylocoque à coagulase négative (SCN).

La demi-vie d'élimination et la voie d'administration de ces deux glycopeptides diffèrent également et conditionnent leurs modalités d'administration. Celles-ci sont plus complexes pour la vancomycine, et mobilisent donc des ressources supplémentaires par rapport à la teicoplanine (temps infirmier, matériel nécessaire à la perfusion). Pour des raisons pratiques, la teicoplanine sera de fait préférée en cas de traitement ambulatoire.

Ces deux glycopeptides ont par ailleurs des profils de tolérance légèrement différents. Outre la néphrotoxicité plus importante de la vancomycine, la méta-analyse de Wood *et al* révèle une incidence plus importante du *red man syndrome* (réaction d'hypersensibilité érythémateuse et prurigineuse, souvent liée à une perfusion trop rapide) avec la vancomycine qu'avec la teicoplanine [22]. Ces effets indésirables peuvent justifier un relais vancomycine-teicoplanine [57] et sont susceptibles d'engendrer des coûts de santé importants.

Enfin, si un traitement par vancomycine mobilise potentiellement plus de ressources qu'un traitement par teicoplanine, notons que le prix d'acquisition de la teicoplanine est sensiblement supérieur à celui de la vancomycine. Cette question a donné lieu à des études pharmacoéconomiques comparatives entre un traitement par vancomycine et un traitement par teicoplanine [20, 23-27]. Toutefois, les résultats hétérogènes de l'analyse de la littérature ne permettent pas de déterminer clairement quelle est l'option la moins coûteuse, à efficacité équivalente (Tableau 2).

L'objectif de cette étude est de déterminer l'impact du prix d'acquisition de ces deux antibiotiques dans le coût journalier des stratégies thérapeutiques les plus utilisées, à savoir la vancomycine en traitement continu ou fractionné en deux injections par jour, ou la teicoplanine en une injection par jour.

Patients et méthodes

Cette étude ancillaire de la revue de pertinence de la prescription des glycopeptides concerne des patients hospitalisés en court séjour médecine-chirurgie-obstétrique, pédiatrie incluse, ainsi que les services de réanimation, psychiatrie, moyens

et longs séjours. Les traitements prophylactiques, les verrous, les traitements oraux et les traitements à usage externe (collyres) sont exclus de l'étude. Sont uniquement pris en compte les traitements curatifs systémiques par voie IV.

Nous avons évalué prospectivement le coût journalier de trois stratégies antibiotiques considérées comme ayant une efficacité équivalente : teicoplanine (TEC), vancomycine en deux injections par jour (VAN), vancomycine en continu (V-PSE). Quinze patients (5 dans chaque groupe) déjà porteurs d'un abord veineux ont été sélectionnés de façon aléatoire parmi les patients inclus dans l'étude princeps (Cf. Première partie : *Evaluation of Glycopeptide Prescriptions and Monitoring in a University Hospital*).

L'évaluation économique, basée sur la méthode du *microcosting* [58], englobe les postes de dépense suivants :

- prix d'acquisition du glycopeptide considéré ;
- coût lié au temps infirmier pour préparer et administrer le produit ;
- coût lié au matériel nécessaire à l'administration (dispositifs médicaux stériles et solutés).

Le coût total journalier (CTJ) est ensuite estimé en multipliant la somme de ces coûts par le nombre d'administrations quotidiennes.

La valorisation en unités monétaires des antibiotiques, des solutés et des dispositifs médicaux stériles est effectuée sur la base des prix négociés entre le CHU de Grenoble et l'industrie pharmaceutique pour l'année 2006¹ (Tableaux 3.a et 3.b).

¹ La valorisation des différents postes de dépense se base en effet sur les coûts en vigueur en 2006, période du recueil des données de l'étude princeps et de l'étude ancillaire. Toutefois, la modeste évolution des coûts d'acquisition des médicaments et des dispositifs médicaux stériles entre 2006 et 2008 laisse penser que les conclusions de l'étude seraient identiques aujourd'hui. A titre d'exemple, les coûts d'acquisition des antibiotiques en septembre 2008 sont les suivants : vancomycine 125 mg, 250 mg, 500 mg, 1 g : 1.43, 1.63, 1.70 et 3.14€, respectivement ; teicoplanine 200 mg et 400 : 25.61 et 46.28€, respectivement.

Le coût infirmier est valorisé sur la base du salaire horaire chargé d'une Infirmière Diplômée d'Etat (IDE) en milieu de carrière, soit le rapport du salaire annuel (41 300 €) sur la base de 1470 heures travaillées sur l'année (42 semaines à 35 heures). On mesure donc le coût lié au temps de préparation et d'administration sur la base d'un salaire de 0,47 € par minute.

Enfin les résultats des coûts associés à chaque poste de dépense et le coût total par administration et par jour sont exprimés pour un patient type, de poids moyen (65 kg) et de fonctions rénale et hépatique normales. On considère pour ce patient type un traitement curatif d'entretien pour une infection sévère (septicémie, infections ostéoarticulaires, endocardites, pneumopathies graves). Les posologies usuelles dans ces conditions sont de 400 mg/j pour la teicoplanine et de 2 g/j pour la vancomycine (VAN ou V-PSE). Nous ne tenons pas compte des doses de charge (1 dose supplémentaire d'antibiotique le premier jour).

Les résultats des coûts matériel et infirmier observés sont exprimés en médiane (valeurs minimale-maximale).

Résultats

Les coûts médians observés relatifs aux dispositifs médicaux stériles et solutés nécessaires à une administration sont très proches entre les trois groupes. Toutefois, malgré des valeurs médianes voisines [1.11 (T), 1.70 (V) et 1.81 € (V-PSE)], la distribution des données observées dans le groupe V-PSE montre un coût légèrement supérieur pour ce groupe (Tableau 4).

La médiane des coûts observés associés au temps infirmier passé à la préparation et à l'administration des glycopeptides suit la même tendance, avec des coûts similaires entre les groupes TEC et VAN, et un coût légèrement supérieur pour le groupe V-PSE (Tableau 4).

Le coût d'acquisition des antibiotiques apparaît comme le premier poste de dépense dans le coût total par administration (TEC : 94.49%, VAN : 52.61% et V-PSE : 63.22% ; Figure 1). Le coût total journalier estimé pour un patient type varie d'un facteur 4 en fonction de la stratégie thérapeutique (TEC : 50.00€, VAN : 15.13€ et V-PSE : 12.59€ ; Tableau 4 ; Figure 1).

Discussion

L'estimation du coût de traitement journalier pour un patient type, selon la méthode du *microcosting* [58], montre que les coûts liés au temps infirmier et au matériel utilisé lors de la préparation et de l'administration sont approximativement les mêmes entre les trois groupes. En revanche, le prix d'acquisition des antibiotiques est le premier poste de dépense, et conditionne ainsi nettement la différence de coût estimée entre les trois stratégies thérapeutiques. Sur la base de ces résultats en effet, le CTJ estimé d'un traitement par teicoplanine est environ 3 fois plus élevé que le CTJ estimé d'un traitement discontinu par vancomycine (injections toutes les 12 heures), et environ 4 fois supérieur au CTJ estimé d'un traitement par vancomycine en continu (administration au PSE).

Notons par ailleurs la différence entre les CTJ estimés des deux modalités d'administration de la vancomycine. Bien que ces valeurs demeurent modestes si on les

compare au CTJ estimé de la teicoplanine, les deux perfusions par 24 h ont un coût supérieur, de 20 % environ, à celui de l'administration au PSE. Ce chiffre est probablement sous-estimé par la surveillance supplémentaire imposée par les perfusions discontinues de vancomycine. Mais ce paramètre étant difficilement mesurable dans le cadre de cette évaluation (méthode de l'observation directe), il n'a pas été pris en compte dans le temps infirmier.

La technique du *microcosting* n'est jamais exhaustive, et les difficultés à mesurer, voire même à identifier certains postes de dépense est une limite méthodologique de cette étude. Ainsi les coûts liés à la pose de la voie d'abord veineux n'ont pas été pris en compte. Or sa nature, et donc son coût, peut varier (voie centrale ou périphérique). L'importance de ce poste est minimisée par le fait que tous les patients inclus dans l'étude étaient déjà porteurs d'une voie. Toutefois l'administration en IM possible avec la teicoplanine atténuerait la différence entre les CTJ estimés chez les patients qui n'ont pas d'abord veineux.

Le prix du PSE n'est pas non plus inclus dans le coût matériel pour le groupe traité par vancomycine en continu, car l'achat du dispositif n'est pas requis à chaque nouveau traitement. Il faudrait donc considérer le prix d'achat du PSE par rapport au nombre moyen d'utilisations du dispositif, donnée dont nous ne disposons pas. Toutefois le nombre important d'administrations réalisées avec un PSE, au regard de son coût d'acquisition, nous laisse penser que son implication dans le CTJ est mineure.

Par ailleurs, nous n'avons pas pris en compte la dose de charge afin de nous baser sur une administration « standard » pour estimer le CTJ. Toutefois, si l'on considère le traitement dans sa globalité, l'ajout d'une dose de médicament pour chaque stratégie est nettement en défaveur de la teicoplanine du fait d'un coût d'acquisition beaucoup plus élevé, comme décrit précédemment [59].

Le suivi thérapeutique pharmacologique des glycopeptides est aussi un poste de dépense délibérément occulté dans cette étude. En effet, les recommandations locales préconisent une surveillance identique pour les trois stratégies, à savoir un suivi initial (dans les 48 h) et un ou préférentiellement deux dosages hebdomadaires (Annexe). Selon la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale, ces dosages sont cotés B70 (soit $0.27 \times 70 = 18.9$ €). Ainsi, le coût de la surveillance pharmacologique rapporté à une journée de traitement s'élève à 5.4 €.

Le faible échantillon de notre étude ne nous a pas permis de prendre en compte le coût de la prise en charge des effets indésirables potentiels des glycopeptides. Or comme nous l'avons mentionné, la vancomycine est censée induire plus de complications que la teicoplanine [22, 24, 60], ce qui tend à sous-estimer le CTJ des traitements par vancomycine.

Enfin, la taille de l'échantillon est une limite méthodologique qui ne nous permet pas non plus de tester la significativité des différences observées. Malgré ces limites, rappelons que l'objectif était d'estimer le coût d'une journée de traitement selon le médicament et la voie d'administration, et non d'établir précisément le coût-efficacité de la stratégie dans une indication précise, comme cela a déjà été décrit chez des patients atteints d'hémopathie maligne présentant une neutropénie fébrile [20, 23, 26, 27, 61], dans les infections sévères à bactérie à Gram positif [62] ou plus précisément dans les infections ostéo-articulaires à SAMR [25]. Contrairement à ces travaux, l'hétérogénéité de notre population ne nous permet pas d'évaluer les coûts globaux, à savoir le CTJ estimé par la durée de traitement en jours. Néanmoins, les données descriptives de cette étude ancillaire nous procurent une estimation approximative de la part du coût d'acquisition dans le CTJ pour chacune des trois stratégies thérapeutiques.

Cette approche méthodologique révèle l'avantage pharmacoéconomique des traitements par vancomycine par rapport à la teicoplanine.

Vazquez *et al* montrent des résultats similaires à ceux de cette étude au niveau de la part du prix d'acquisition de la teicoplanine dans le CTJ estimé (97% et 94,5%, respectivement) [26]. Néanmoins, ils concluent à un coût de traitement équivalent entre vancomycine et teicoplanine, lié notamment au coût de la surveillance pharmacologique et de la prise en charge des effets indésirables de la vancomycine. Toutefois, la tolérance du médicament est comparable entre les deux groupes de cette étude, à l'exception du *red man syndrome*, plus fréquent avec la vancomycine. Nous savons aujourd'hui qu'une perfusion lente, qui correspond au schéma vancomycine PSE de notre étude, permet de réduire considérablement ce risque d'hypersensibilité [63].

Codina *et al* montrent une efficacité identique entre vancomycine et teicoplanine utilisées en prophylaxie d'une chirurgie cardiaque, et une incidence d'effets indésirables graves similaire. En revanche, les effets indésirables non graves sont plus fréquemment observés avec la vancomycine. Selon ces auteurs, les coûts journaliers estimés varient si l'injection est réalisée au bloc (favorable à la teicoplanine) ou dans l'unité de soins (favorable à la vancomycine), avec un rapport coût-efficacité globalement favorable à la teicoplanine en prophylaxie [24]. Sur l'analyse rétrospective d'une cohorte de 527 patients hospitalisés au début des années 1990, Bucaneve *et al* estiment des coûts globaux équivalents pour les deux antibiotiques, le moindre coût d'acquisition de la vancomycine étant compensé par la fréquence plus importante d'effets indésirables [27]. Comme dans notre étude, Abad *et al* montrent que le prix d'acquisition des antibiotiques reste le paramètre prépondérant, le coût global de la teicoplanine étant deux fois supérieur à celui de la vancomycine au moment de l'étude [23].

La différence observée dans notre étude entre les coûts de préparation et d'administration des traitements par vancomycine et teicoplanine est conforme aux résultats de Davey *et al* [59]. Comme dans certaines des études précédemment citées [23, 26], les auteurs avancent que la surveillance pharmacologique des traitements par vancomycine amoindrit la différence entre les deux stratégies. Toutefois, s'il était initialement peu répandu pour la teicoplanine, le suivi thérapeutique pharmacologique est aujourd'hui recommandé aussi bien pour la vancomycine que pour la teicoplanine [64]. C'est pour cette raison que ce poste de dépense ne figure pas dans notre *microcosting*. De plus, l'analyse de sensibilité réalisée par Abad *et al* montre qu'une diminution de 25% du coût d'acquisition de la teicoplanine associée à un suivi thérapeutique pharmacologique pour tous les patients sous vancomycine (contre aucun suivi dans le groupe traité par teicoplanine) n'inverserait pas la tendance, avec un coût global qui demeurerait significativement plus élevé dans le groupe traité par teicoplanine [23]. D'autres travaux ont par ailleurs démontré l'intérêt clinique et le rapport coût-efficacité favorable du suivi thérapeutique pharmacologique de la vancomycine [61].

En conclusion, la revue de la littérature des études pharmacoéconomiques révèle des résultats discordants, qui ne permettent pas de conclure sur l'avantage d'un traitement plutôt que de l'autre [65]. Toutefois, le coût d'acquisition est le poste qui a l'impact le plus fort sur le coût global. Or depuis la réalisation de ces études, le coût d'acquisition de la vancomycine a considérablement chuté. En 1996 en effet, il représentait 60% du coût d'acquisition de la teicoplanine [59], contre 15% environ en 2006. Dans l'étude Pham Dang *et al*, plus récente que celles citées précédemment, le faible coût d'acquisition de la vancomycine est compensé par le coût de la prise en charge des complications liées au cathétérisme veineux. Les auteurs aboutissent à la

conclusion que les deux stratégies thérapeutiques ont des coûts globaux équivalents. Toutefois la durée moyenne de séjour était de 9,2 jours dans le groupe teicoplanine, contre 23,2 jours pour la vancomycine [25]. Cette différence peut traduire un biais de sélection entre les patients des deux groupes (laissant suspecter des tableaux plus graves pour le groupe vancomycine), qui impacte directement sur le coût global. Comme le soulignent les auteurs, le CTJ est plus grossier que l'estimation du coût global, mais il a l'avantage de s'affranchir de ce biais méthodologique.

Ainsi le *microcosting* réalisé dans cette étude montre un CTJ nettement plus important pour la teicoplanine que pour la vancomycine, quel que soit le schéma d'administration. La différence de coût d'acquisition entre la vancomycine et la teicoplanine explique principalement cette différence. Cependant, la teicoplanine semble présenter un meilleur profil de tolérance que la vancomycine. La vancomycine peut donc être utilisée en première intention dans la plupart des indications (à l'exception des endocardites infectieuses et des infections ostéo-articulaires), avec un relais par teicoplanine envisageable en cas d'effets indésirables ou de poursuite du traitement par glycopeptide à domicile.

Tableau 1. Comparaison des profils de tolérance et des modalités d'utilisation de la vancomycine et de la teicoplanine.

	Teicoplanine	Vancomycine
Efficacité	Comparable*	
Fréquence des effets indésirables [22]	13.9 %	21.9 %
Néphrotoxicité [22]	4.7 %	10.7 %
Red man syndrom [22]	Rare	Fréquent si l'injection rapide
Distribution	Valves et tissu osseux : correcte [66, 67] LCR : mauvaise [68]	
Demi-vie d'élimination	60 heures	6 heures
Rythme d'administration	1/j (DC = 2 inj. le 1 ^{er} jour)	2/j ou continue (DC puis PSE)
Voie d'administration	I.V. ou I.M.	I.V.
Coût d'acquisition unitaire	26,15 € et 47,25 € (selon dosage)	< 2 €

LCR : liquide céphalo-rachidien ; PSE = pousse-seringue électrique ; DC = dose de charge ; IV = intraveineuse ; IM = intramusculaire.

* à l'exception d'indications particulières justifiées par la distribution des deux médicaments : la teicoplanine est préférée dans les endocardites infectieuses et les infections ostéo-articulaires alors qu'on privilégie la vancomycine dans les infections neuro-méningées ou à SCN.

Tableau 2. Tableau synoptique des études pharmacoéconomiques comparant les traitements par glycopeptides

	Méthodologie	Contexte	Efficacité	Effets indésirables	Durée de traitement	Microcosting	Coût global
Vazquez 1999	Prospective Randomisée (N=76)	Neutropénie fébrile hémopathie maligne	=	=	=	<i>Coûts directs</i> ATB, DMS, Tps inf, TDM, EI, Echecs	=
Bucaneve 1999	Rétrospective Multi-centrique (N=527)	Neutropénie fébrile hémopathie maligne	=	VAN > TEC	/	<i>Coûts directs</i> ATB, TDM, EI, Echecs	=
Codina 2000	Prospective Randomisée Double-aveugle (N=500)	Prophylaxie Chirurgie cardiaque	=	= (graves) VAN > TEC (non graves)	NA	<i>Coûts directs</i> ATB, DMS, Tps inf	VAN > TEC
Abad 2000	Rétrospective (N=100)	Soins intensifs	/	=	=	<i>Coûts directs</i> ATB, DMS, Tps inf, TDM	TEC > VAN
Pham Dang 2001	Prospective Randomisée (N=30)	Inf. ostéo-articulaire staphylocoque méti-R	/	VAN > TEC	VAN > TEC	<i>Coûts directs</i> ATB, DMS, TDM, EI	=
D'Antonio 2004	Prospective Randomisée Double-aveugle (N=124)	Neutropénie fébrile hémopathie maligne	=	=	=	<i>Coûts directs</i> ATB, DMS, TDM, EI	TEC > VAN

= : résultats comparables entre vancomycine et teicoplanine ; VAN > TEC : résultats supérieurs pour la vancomycine par rapport à la teicoplanine ; TEC > VAN : résultats supérieurs pour la teicoplanine par rapport à la vancomycine ; / : résultat indisponible ; NA : non applicable ; ATB : antibiotiques ; DMS : dispositifs médicaux stériles et solutés ; Tps inf : temps infirmier lié à la préparation et à l'administration ; TDM : suivi thérapeutique pharmacologique ; EI : effets indésirables ; Echecs : coût intégral de l'antibiothérapie à partir de l'introduction du glycopeptide (englobe le coût des traitements ultérieurs en cas d'échec du traitement par glycopeptide).

Tableau 3.a. Prix d'acquisition des glycopeptides par le CHU de Grenoble pour l'année 2006.

	125mg	200mg	250mg	400mg	500mg
TARGOCID[®] (Aventis)	-	26,15 €	-	47,25€	-
VANCOMYCINE[®] Sandoz*	1,99€	-	1,99€	-	1,99€

*Notons que la forme 1g n'était pas référencée au moment de l'étude

Tableau 3.b. Prix d'acquisition des dispositifs médicaux et solutés

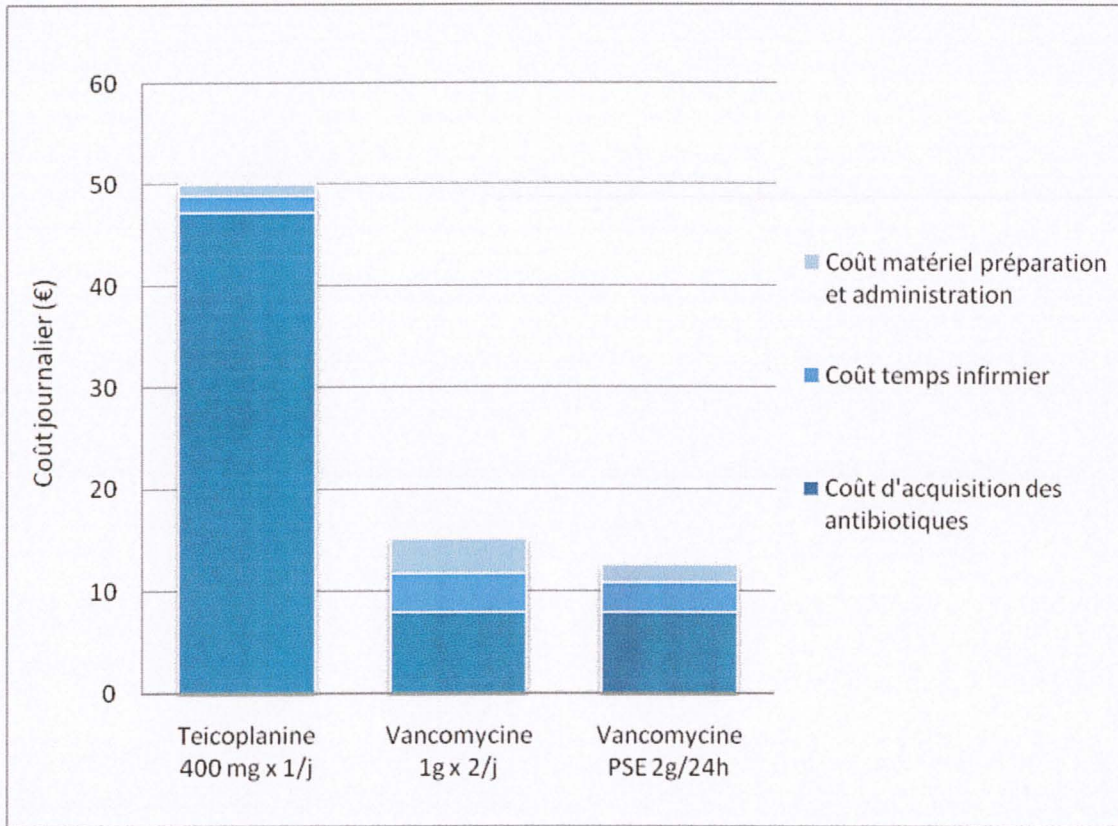
Dispositif médical ou produit	Prix d'acquisition TTC (€)
Transfert Macoset Macopharma REF EPF 0023A	0
Trocart BD Microlance 3 REF 304622	0,81
Set à perfusion PMH Doran International Kis 2x	0,31
Ampoule de sérum physiologique 10ml	0,051
Compresse non stérile 7,5x7,5	0,0049
Compresse stérile 100% coton sachet de 2 REF 1052312GRE Asterie Brignais Lyon	0,046
Compresse stérile Tetra Medical sachet de 2 compresses stériles gaze REF 02779K	0,045
Eau stérile pour prep. injectables AGUETTANT 10ml	0,051
Poche de Glucose 5% 250ml (Flex de G5 250ml)	0,735
Poche de Glucose 5% 500ml (Flex de G5 500ml)	0,776
Poche de Glucose 5% 50ml (Flex de G5 50ml)	0,756
Poche de NaCl 0,9% 100 ml (MacoFlex de NaCl 100ml)	0,756
Poche de NaCl 0,9% 50 ml (MacoFlex de NaCl 50ml)	0,756
Prolongateur VYGON V-GREEN REF : 71100.15	0,28
Seringue 10 ml Penta Ferte Latex Free	0,056
Seringue 2ml Penta Ferte	0,029
Seringue 50ml BD Plastipak Luer-Lok REF 300865	0,20
Seringue 5ml Penta Ferte	0,033

Tableau 4. Estimation des coûts relatifs au traitement journalier par glycopeptide d'un patient type

	Coût médicament (€)	Coût infirmier observé (€)	Coût matériel observé (€)	Coût estimé par administration (€)	Coût total journalier estimé (€)
TEC 400 mg x 1/j	47,25	1,64 (1,12-2,31)	1,11 (0,8-2,87)	50,00	50,00
VAN 1g x 2/j	2 x 1,99	1,88 (1,26-2,44)	1,70 (0,78-2,12)	7,56	15,13
V-PSE 2g/24h	4 x 1,99	2,82 (1,82-4,87)	1,81 (1,72-2,14)	12,59	12,59

Les résultats des coûts infirmier et matériel sont exprimés en valeur médiane (minimum-maximum). TEC = teicoplanine ; VAN = vancomycine ; V-PSE = vancomycine au pousse-seringue électrique.

Figure 1. Coût total journalier de différents traitements par glycopeptide



Synthèse des travaux et discussion

Antibiotiques et épidémiologie des infections nosocomiales

Le bon usage des antibiotiques s'inscrit dans une série de mesures qui ont contribué à faire reculer la prévalence des infections nosocomiales. En France, l'enquête nationale sur les infections nosocomiales menée en 2001 montrait que la prévalence des patients hospitalisés infectés et celle des infections nosocomiales étaient respectivement de 6,9% et 7,5%. Ces chiffres alarmants, largement relayés par les médias, ont sensibilisé le grand public et mobilisé les professionnels de santé sur la maîtrise de la consommation des antibiotiques.

Une enquête plus récente, menée en 2006, montre des résultats encourageants puisque pour la première fois en baisse significative, avec 4,97% de patients infectés et 5,38% d'infections nosocomiales [9, 69]. Outre la maîtrise de l'usage des traitements anti-infectieux, les mesures d'hygiène élémentaires (tel que le lavage des mains, l'usage de gels hydro-alcooliques) se sont révélées être un facteur essentiel à ce recul. Si l'on s'intéresse aux infections à SAMR, indication importante des traitements par glycopeptides, l'amélioration est nettement plus marquée puisqu'on note entre les deux enquêtes une baisse de 38% de la prévalence des patients infectés à SAMR [9, 69]. Ce résultat est d'autant plus remarquable que le dépistage des SAMR a augmenté sur cette même période.

Localement, la politique de bon usage des antibiotiques est menée par un groupe de travail pluridisciplinaire, la Commission des anti-infectieux. Celle-ci est chargée de diffuser les recommandations de bon usage et est à l'origine d'une série de travaux [40, 70-73] auxquels fait suite cette évaluation des prescriptions de glycopeptides.

La qualité des prescriptions de glycopeptides au CHU de Grenoble

La vancomycine est un antibiotique commercialisé depuis une cinquantaine d'années, massivement prescrit depuis 1975. Son utilisation exponentielle dans les années 1980 a conduit à l'émergence de résistances inquiétantes. Afin de rationaliser les pratiques, l'HICPAC a publié des recommandations sur le bon usage des glycopeptides en 1995 [16]. Depuis, de nombreuses études ont évalué la concordance des prescriptions avec les recommandations. Parmi elles, les études les plus anciennes, pour la plupart réalisées en Amérique du Nord, montrent une concordance médiocre entre les indications des glycopeptides et les recommandations (de 20 à 50%), principalement due à une sur-prescription [31, 32, 34-36]. La réalisation de tels audits a également permis de souligner l'impact des politiques de maîtrise de l'antibiothérapie. En effet, les études menées à cette époque dans des établissements limitant la prescription de certains antibiotiques montrent une pertinence légèrement meilleure, atteignant 60% [30, 38]. Quelques études similaires ont été réalisées en Europe, plus récemment, et les résultats sont là aussi proches de 60% [33, 43, 44]. Outre leur ancienneté variable, l'hétérogénéité des méthodologies utilisées dans ces études rend la comparaison des résultats délicate, et peut en partie expliquer les différences observées. Un autre facteur déterminant, propre au contexte de l'étude, est le contenu des recommandations locales. Bien qu'elles soient toutes basées sur les recommandations de l'HICPAC, les particularités environnementales de chaque établissement peuvent conduire à des adaptations des recommandations.

La revue de pertinence des prescriptions de glycopeptides que nous avons réalisée au CHU de Grenoble montre une très bonne adéquation des indications avec les recommandations de l'HICPAC [16], puisque 90% des traitements empiriques évalués répondaient aux critères de choix d'un glycopeptide. En revanche, la pertinence globale des traitements s'amenuise lorsqu'on considère le choix du glycopeptide et l'association à d'autres antibiotiques. Le manque de réévaluation des traitements est également un élément à prendre en compte, puisque la pertinence des indications tombe à 79% en fin de traitement. Ainsi, dans 11% des cas, l'antibiothérapie n'est pas adaptée aux résultats microbiologiques alors qu'elle devrait l'être. De fait, parmi les facteurs qui influencent la qualité de la prescription, nous avons relevé une amélioration significative de la pertinence lorsque l'antibiothérapie est modifiée après l'instauration d'un glycopeptide. Ceci confirme l'observation de Bolon *et al*, qui ont identifié les traitements prolongés de vancomycine comme un facteur de risque de mésusage [29]. De la même manière, Evans *et al* ont montré qu'un formulaire de poursuite de l'antibiothérapie, nécessaire pour tout renouvellement de la prescription après 72 heures, augmentait la pertinence des prescriptions de glycopeptides de 35% à 77-97% [45]. Ces résultats confirment à quel point la réévaluation du traitement empirique est un objectif primordial.

Au-delà des indications, nous avons évalué dans cette étude les modalités de prescription (posologie, présence ou non de dose de charge) et de surveillance des glycopeptides, ce qui est nettement moins investigué à en croire les données de la littérature. Les résultats de notre étude montrent une concordance des modalités de prescription avec les recommandations locales de bon usage de 36% seulement. Les erreurs étaient principalement liées à une absence de dose de charge, pourtant nécessaire à l'obtention rapide de concentrations plasmatiques adéquates. Les modalités de

prescription des doses de charges figurent sur les recommandations locales (Annexe). Ces résultats sont cohérents avec ceux d'une autre étude française, publiée par Levent *et al*, qui conclue à une concordance des modalités d'administration de 20%, la dose de charge étant là encore responsable de la majorité des erreurs de posologie [33].

La variabilité interindividuelle importante de la pharmacocinétique des glycopeptides ne permet pas de prédire la dose nécessaire à l'obtention de concentrations plasmatiques optimales [46]. Le suivi thérapeutique pharmacologique, qui consiste à doser les concentrations plasmatiques des glycopeptides, est en ce sens une aide à l'adaptation posologique. L'absence de suivi pharmacologique expose en effet à des sous-dosages, qui peuvent avoir pour conséquence un échec thérapeutique et le développement de résistances bactériennes [14], ou au contraire à des effets indésirables dose-dépendants.

A l'image des modalités de prescriptions, la surveillance pharmacologique des traitements par glycopeptides s'est elle aussi avérée insuffisante. Dans 45% des cas, aucun suivi thérapeutique pharmacologique n'a été demandé. En effet, sur les 154 prescriptions analysées, seuls 85 dosages ont été prescrits. Rappelons que selon les recommandations, il est préconisé d'effectuer un dosage dans les 48 heures suivant l'instauration du traitement, puis un à deux par semaine (Annexe 1). Nous avons relevé une différence quant au suivi initial entre les deux glycopeptides, puisque il n'a été demandé que pour 27% des prescriptions de teicoplanine, contre 47% pour la vancomycine. De plus, on observe une hétérogénéité importante selon les unités de soins, avec un suivi initial de 94% en réanimation contre respectivement 19% et 12% en hématologie et pédiatrie. Sur les 85 résultats disponibles, environ un tiers étaient situés dans la zone thérapeutique. Pour les autres, une adaptation posologique était donc

nécessaire ; or les résultats situés en dehors de la zone thérapeutique n'ont conduit à un changement de la posologie que dans 58% des cas (55% pour la teicoplanine et 62% pour la vancomycine). Les conclusions de Bingen *et al* mettent aussi en exergue ce manque d'adaptation posologique lorsque le suivi thérapeutique pharmacologique est disponible [48]. Ainsi, ces travaux soulignent l'importance non seulement de la prescription du suivi pharmacologique, mais également de son interprétation et des adaptations posologiques qui doivent en découler.

Le prix : un critère de choix entre les glycopeptides ?

Nous avons montré dans l'étude ancillaire, grâce à la technique du *microcosting*, qu'une journée de traitement par vancomycine était moins coûteuse, quel que soit le type d'administration (continu ou non), qu'une journée de traitement par teicoplanine. Certains auteurs concluent à un coût équivalent, voire supérieur pour la vancomycine, lié notamment à la prise en charge de ses effets indésirables. La méthodologie de l'étude ancillaire n'a pas permis de valoriser ce poste mais les résultats de l'étude princeps ont montré que la cause de l'arrêt du glycopeptide était un effet indésirable dans 5% des cas seulement (5,7% pour la vancomycine et 4,1% pour la teicoplanine). La fréquence des effets indésirables graves était donc équivalente entre les deux antibiotiques, comme cela a été montré précédemment [20, 23, 24, 26]. De plus, la surveillance régulière de la créatininémie et des taux plasmatiques de vancomycine améliore la tolérance de ce médicament, réduisant encore l'impact des effets indésirables dans le coût global.

La perfusion lente est un autre moyen de limiter les effets indésirables, à savoir les réactions d'hypersensibilité non-anaphylactiques (*red man syndrome* notamment). Ainsi, outre l'avantage économique lié au plus faible coût d'acquisition, on limite l'influence des effets indésirables dans l'analyse économique. Par ailleurs, l'efficacité temps-dépendante de la vancomycine est un argument pharmacologique favorable à son administration continue (au PSE). En effet, les perfusions continues de vancomycine pourraient présenter un avantage pharmacodynamique par rapport aux injections discontinues, en potentialisant le ratio AUC/CMI [74].

Depuis la publication de la plupart des études citées, le coût d'acquisition de la vancomycine a nettement diminué, ce qui accentue son avantage pharmacoéconomique par rapport à la teicoplanine. Ainsi, on peut raisonnablement considérer le coût de traitement journalier des glycopeptides comme un critère de choix favorable à la vancomycine, lorsque bien sûr l'indication ne justifie pas le recours à la teicoplanine (comme c'est le cas dans les endocardites infectieuses [66] ou les infections ostéo-articulaires [67] par exemple). Dans la revue de pertinence, on compte 7 cas de prescription de teicoplanine alors que la vancomycine était justifiée.

La teicoplanine peut en revanche s'avérer intéressante en relais de la vancomycine si celle-ci est mal tolérée ou si le patient doit poursuivre son traitement à domicile. En effet, la simplicité d'administration de la teicoplanine favorise son utilisation en ambulatoire, ce qui peut dans certains cas diminuer la durée d'hospitalisation. Ainsi, il a été démontré qu'un traitement ambulatoire par teicoplanine était coût-efficace [75, 76].

Pour cette raison, un traitement par teicoplanine est plus facilement envisagé lorsqu'on entrevoit une sortie d'hospitalisation dans des délais courts, c'est-à-dire dans des cas moins sévères. La prise en compte de la durée de traitement dans le coût global

est donc un biais potentiel lorsque les études ne sont pas contrôlées ni randomisées, ce qui aboutit à des résultats contradictoires. Pour cette raison le CTJ semble plus pertinent que le coût global.

Enfin, nous n'avons pas non plus pris en compte l'impact du développement de résistance sur les coûts liés aux glycopeptides. Si l'un des deux glycopeptides induit d'avantage de phénomènes de résistance, il en résulte un surcoût direct (inefficacité et donc changement de traitement antibiotique) et des conséquences importantes sur l'écologie microbienne. Toutefois ce paramètre est extrêmement difficile à évaluer. Une étude rapporte une baisse de sensibilité progressive des staphylocoques sur une période de 8 ans, comparable pour les deux antibiotiques [20].

Interventions et perspectives

L'usage massif des glycopeptides augmentant le risque de résistance, la limitation de la prescription fait partie des mesures de maîtrise de l'antibiothérapie les plus répandues, y compris dans notre établissement. Anglim *et al* ont montré que l'implémentation de cette mesure a diminué de moitié les prescriptions de vancomycine, améliorant la pertinence des prescriptions de 39% à 70% [39], résultat comparable à la pertinence retrouvée dans notre étude. Toutefois, le retentissement de ces mesures sur la diminution des infections par des bactéries résistantes à la vancomycine n'est pas certain [52]. D'autres interventions semblent donc nécessaires à l'optimisation de la prescription des antibiotiques.

Le retour d'informations après des audits tels que celui-ci semble être opportun pour améliorer les pratiques [42, 53-55]. Ainsi, Singer *et al* ont montré une diminution

des prescriptions de glycopeptides de 22% après intervention auprès de l'équipe médicale et mise en place de recommandations locales [42]. Un autre groupe a démontré une amélioration de la pertinence des prescriptions de glycopeptides après présentation des résultats de l'audit et diffusion de recommandations locales [53]. Isolées, les interventions éducatives auprès du personnel médical améliorent de façon transitoire la pertinence des prescriptions [55]. Toutefois, lorsqu'elles étaient ciblées et associées à un retour sur les erreurs les plus fréquemment commises, ces interventions ont prouvé leur efficacité pour d'autres classes d'antibiotiques [56]. Kumana *et al* ont quant à eux mis en place un retour d'informations immédiat auprès du clinicien, pour chaque prescription de glycopeptide susceptible de ne pas être conforme aux recommandations. Cette stratégie a diminué la consommation de glycopeptides mais les auteurs n'ont pas mis en évidence de diminution des infections à VRE [54]. De plus, ce type d'intervention mobilise des ressources considérables. Les alertes informatiques sont un autre moyen de sensibiliser le prescripteur ; elles ont permis d'augmenter la pertinence des prescriptions de vancomycine de 36.6% à 60% [42].

Pour être efficace, il est probablement indispensable d'aborder l'intervention auprès des prescripteurs sous plusieurs angles. C'est pourquoi un retour d'informations sur les résultats de cette étude a été envisagé. L'impact de cette intervention, réalisée par un(e) spécialiste en Maladies Infectieuses, est fort et permet de cibler l'intervention auprès des unités prescrivant le plus les glycopeptides. Conformément aux résultats de notre étude, l'accent est mis sur la réévaluation des prescriptions après obtention des données microbiologiques, le respect des schémas posologiques préconisés et l'intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique.

Notons que l'action portant sur ces deux derniers points a été renforcée par la création d'assistants de saisie pour la prescription informatisée des glycopeptides au

CHU de Grenoble (CristalNet), mettant en avant les posologies recommandées, les modalités de surveillance et les taux thérapeutiques attendus. Depuis l'écran de prescription, un lien permet une visualisation immédiates des recommandations de la Commission des anti-infectieux.

Enfin l'approche pluridisciplinaire des interventions ne se limite pas à la rédaction ou à la mise à jour de protocoles de prescription. En effet, la présence de pharmaciens dans les unités de soins doit améliorer la pertinence, les modalités de prescriptions et la surveillance des traitements par glycopeptides (notons l'absence de pharmaciens cliniciens dans les unités prescrivant le plus de glycopeptides au moment de l'étude, ce qui n'est plus le cas en 2008). A ce niveau, les compétences sont très complémentaires si l'on considère les carences en termes de posologies, notamment de dose de charge, et de surveillance pharmacologique révélées par cette étude. C'est particulièrement vrai pour l'interprétation des dosages plasmatique et l'adaptation posologique qui devrait en découler. Le pharmacien peut également intervenir sur le choix du glycopeptide, en partie guidé par des critères pharmacocinétiques et pharmacoéconomiques. Pour cela, la formation et le retour d'informations sont également nécessaires auprès des pharmaciens cliniciens.

Cette étude a été réalisée après la mise en place de la prescription limitée et la diffusion des recommandations locales de bon usage des glycopeptides. Ces mesures ont vraisemblablement contribué à la pertinence très satisfaisante que nous avons observée. Il serait désormais souhaitable d'évaluer l'impact des interventions implémentées depuis, en réalisant un nouvel audit respectant la même méthodologie. Rappelons enfin que de nouveaux glycopeptides (telavancine, dalbavancine ou encore oritavancine), pourraient dans un futur proche être disponibles en France, modifiant le profil pharmacoéconomique de cette famille d'antibiotiques.

Thèse soutenue par : Matthieu ROUSTIT

Titre : Evaluation de la pertinence des prescriptions de glycopeptides au centre hospitalier universitaire de Grenoble

Conclusion

La revue de pertinence des prescriptions de glycopeptides que nous avons réalisée au CHU de Grenoble montre une très bonne adéquation des indications avec les recommandations locales, puisque 90% des traitements empiriques évalués répondaient aux critères de choix d'un glycopeptide. En revanche, la réévaluation des indications était insuffisante, avec une pertinence des indications qui chute à 79% à l'arrêt du traitement, due en partie à des durées de traitement trop longues. La pertinence était meilleure pour la vancomycine que pour la teicoplanine ($p=0.01$), avec une hétérogénéité entre les services ($p=0.04$). Nous avons également constaté que seulement le tiers des prescriptions de glycopeptides suivaient le schéma posologique recommandé, l'absence de dose de charge étant le problème identifié dans la plupart des cas. De même, le suivi thérapeutique pharmacologique était adapté dans seulement un tiers des cas environ.

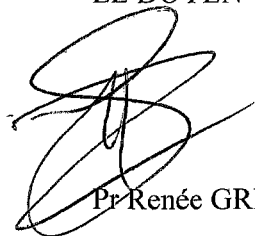
Les efforts éducatifs doivent donc porter sur la réévaluation des traitements, les modalités de prescription et de surveillance des médicaments, mais également sur le choix du glycopeptide. Dans certaines indications, celui-ci peut être guidé par le coût d'acquisition des glycopeptides qui reflète, selon les résultats de notre étude ancillaire, le coût de traitement journalier. Nous montrons ainsi un profil pharmacoéconomique favorable pour la vancomycine par rapport à la teicoplanine, en supposant que les modalités de prescription (posologies) et de surveillance soient respectées.

Ces conclusions ont conduit à la mise en place d'une intervention pluridisciplinaire, basée notamment sur le retour d'informations sur site par un expert en Maladies Infectieuses, ciblé sur les unités de soins prescrivant le plus de glycopeptides. Parmi les autres mesures implémentées, la mise en ligne d'un assistant de saisie pour la prescription des glycopeptides complète l'intervention éducative. Enfin les recommandations de bon usage des glycopeptides doivent être relayées par les pharmaciens cliniciens, seniors et internes, présents dans les unités de soins. A ce niveau également, le retour des résultats de cette étude et la formation des pharmaciens semblent essentiels.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le

LE DOYEN



Pr Renée GRILLOT



LE PRESIDENT



Pr Jean CALOP

Références

1. Watson R. Multidrug resistance responsible for half of deaths from healthcare associated infections in Europe. *BMJ* 2008; 336(7656): 1266-1267.
2. Safdar N, Maki D. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant *Staphylococcus aureus*, enterococcus, gram-negative bacilli, *Clostridium difficile*, and *Candida*. *Ann Intern Med* 2002; 136(11): 834-844.
3. Taubes G. The bacteria fight back. *Science* 2008; 321(5887): 356-361.
4. Kowalski T, Berbari E, Osmon D. Epidemiology, treatment, and prevention of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Mayo Clin Proc* 2005; 80(9): 1201-1207; quiz 1208.
5. Blot S, Vandewoude K, Hoste E, Colardyn F. Outcome and attributable mortality in critically ill patients with bacteremia involving methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Arch Intern Med* 2002; 162(19): 2229-2235.
6. DeRyke C, Lodise TJ, Rybak M, McKinnon P. Epidemiology, treatment, and outcomes of nosocomial bacteremic *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Chest* 2005; 128(3): 1414-1422.
7. Jeffres M, Isakow W, Doherty J, McKinnon P, Ritchie D, Micek S, Kollef M. Predictors of mortality for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* health-care-associated pneumonia: specific evaluation of vancomycin pharmacokinetic indices. *Chest* 2006; 130(4): 947-955.

8. Wyllie D, Crook D, Peto T. Mortality after *Staphylococcus aureus* bacteraemia in two hospitals in Oxfordshire, 1997-2003: cohort study. *BMJ* 2006; 333(7562): 281.
9. Coignard B, Thiollot J, Lacavé L. Groupe de travail ENP 2006. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales, juin 2006. Institut National de Veille Sanitaire, 2007.
10. Uttley A, Collins C, Naidoo J, George R. Vancomycin-resistant enterococci. *Lancet* 1988; 1(8575-6): 57-58.
11. Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, Kawasaki S, Hosoda Y, Hori S, Fukuchi Y, Kobayashi I. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *Lancet* 1997; 350(9092): 1670-1673.
12. Cartolano GL, Cheron M, Benabid D, Leneveu M, Boisivon A. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) with reduced susceptibility to glycopeptides (GISA) in 63 French general hospitals. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10(5): 448-451.
13. Rice L. Antimicrobial resistance in gram-positive bacteria. *Am J Infect Control* 2006; 34(5 Suppl 1): S11-19; discussion S64-73.
14. Kitzis MD, Goldstein FW. Monitoring of vancomycin serum levels for the treatment of staphylococcal infections. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12(1): 92-95.
15. Kollef MH. Limitations of vancomycin in the management of resistant staphylococcal infections. *Clin Infect Dis* 2007; 45 Suppl 3: S191-195.
16. Centers for Disease Control. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16(2): 105-113.
17. Herwaldt L. Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the hospital setting. *Am J Med* 1999; 106(5A): 11S-18S; discussion 48S-52S.

18. Sipahi O, Arda B, Yurtseven T, Sipahi H, Ozgiray E, Suntur B, Ulusoy S. Vancomycin versus teicoplanin in the therapy of experimental methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) meningitis. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26(5): 412-415.
19. Asseray N, Jacqueline C, Le Mabecque V, Batard E, Bugnon D, Potel G, Caillon J. Activity of glycopeptides against *Staphylococcus aureus* infection in a rabbit endocarditis model: MICs do not predict in vivo efficacy. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49(2): 857-859.
20. D'Antonio D, Staniscia T, Piccolomini R, Fioritoni G, Rotolo S, Parruti G, Di Bonaventura G, Manna A, Savini V, Fiorilli M, Di Giovanni P, Francione A, Schioppa F, Romano F. Addition of teicoplanin or vancomycin for the treatment of documented bacteremia due to gram-positive cocci in neutropenic patients with hematological malignancies: microbiological, clinical and economic evaluation. *Chemotherapy* 2004; 50(2): 81-87.
21. Sidi V, Roilides E, Bibashi E, Gompakis N, Tsakiri A, Kolioukas D. Comparison of efficacy and safety of teicoplanin and vancomycin in children with antineoplastic therapy-associated febrile neutropenia and gram-positive bacteremia. *J Chemother* 2000; 12(4): 326-331.
22. Wood M. Comparative safety of teicoplanin and vancomycin. *J Chemother* 2000; 12 Suppl 5: 21-25.
23. Abad F, Calbo F, Zapater P, Rodríguez-Vilanova F, García-Pérez L, Sacristán J. Comparative pharmacoeconomic study of vancomycin and teicoplanin in intensive care patients. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 15(1): 65-71.
24. Codina C, Miró J, Tuset M, Claramonte J, Gomar C, Gotsens R, Gómez B, Suárez S, Abellana R, Ascaso C, Cartaña R, Rodríguez E, Asenjo M, Carné X, Trilla A,

- Marco F, Gómez 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.
25. Pham Dang C, Gouin F, Touchais S, Richard C, Potel G. The comparative costs of vancomycin treatment versus teicoplanin in osteoarticular infection caused by methicillin-resistant staphylococci. *Pathol Biol (Paris)* 2001; 49(7): 587-596.
26. Vázquez L, Encinas M, Morín L, Vilches P, Gutiérrez N, García-Sanz R, Caballero 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): 231-236.
27. Bucaneve G, Menichetti F, Del Favero A. Cost analysis of 2 empiric antibacterial regimens containing glycopeptides for the treatment of febrile neutropenia in patients with acute leukaemia. *Pharmacoeconomics* 1999; 15(1): 85-95.
28. Bianco A, Rizza P, Scaramuzza G, Pavia M. Appropriateness of glycopeptide use in a hospital in Italy. *International journal of antimicrobial agents* 2006; 27(2): 113-119.
29. Bolon MK, Arnold AD, Feldman HA, Rehkopf DH, Strong EF, Goldmann DA, Wright SB. Evaluating vancomycin use at a pediatric hospital: new approaches and insights. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26(1): 47-55.
30. Cieslak PR, Strausbaugh LJ, Fleming DW, Ling JM. Vancomycin in Oregon: who's using it and why. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20(8): 557-560.
31. Evans ME, Kortas KJ. Vancomycin use in a university medical center: comparison with hospital infection control practices advisory committee guidelines. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17(6): 356-359.

32. Johnson SV, Hoey LL, Vance-Bryan K. Inappropriate vancomycin prescribing based on criteria from the Centers for Disease Control and Prevention. *Pharmacotherapy* 1995; 15(5): 579-585.
33. Levent T, Lambiotte F, Vasseur M, De Zorzi S, Gosteau L, Paradis P. Prospective assessment of glycopeptides prescriptions in a general hospital. *Med Mal Infect* 2005; 35(7-8): 411-416.
34. Logsdon BA, Lee KR, Luedtke G, Barrett FF. Evaluation of vancomycin use in a pediatric teaching hospital based on CDC criteria. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18(11): 780-782.
35. Nourse C, Byrne C, Leonard L, Butler K. Glycopeptide prescribing in a tertiary referral paediatric hospital and applicability of hospital infection control practices advisory committee (HICPAC) guidelines to children. *Eur J Pediatr* 2000; 159(3): 193-197.
36. Watanakunakorn C. Prescribing pattern of vancomycin in a community teaching hospital with low prevalence of vancomycin-resistant enterococci. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18(11): 767-769.
37. Wright SW, Wrenn KD. Appropriateness of vancomycin use in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1998; 32(5): 531-536.
38. Morgan AS, Brennan PJ, Fishman NO. Impact of a vancomycin restriction policy on use and cost of vancomycin and incidence of vancomycin-resistant *Enterococcus*. *Ann Pharmacother* 1997; 31(9): 970-973.
39. Anglim AM, Klym B, Byers KE, Scheld WM, Farr BM. Effect of a vancomycin restriction policy on ordering practices during an outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Arch Intern Med* 1997; 157(10): 1132-1136.

40. Mean M, Pavese P, Vittoz JP, Foroni L, Decouchon C, Stahl JP, Francois P. Prospective assessment of fluoroquinolone use in a teaching hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25(12): 757-763.
41. Willemsen I, Groenhuijzen A, Bogaers D, Stuurman A, van Keulen P, Kluytmans J. Appropriateness of antimicrobial therapy measured by repeated prevalence surveys. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2007; 51(3): 864-867.
42. Singer MV, Haft R, Barlam T, Aronson M, Shafer A, Sands KE. Vancomycin control measures at a tertiary-care hospital: impact of interventions on volume and patterns of use. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19(4): 248-253.
43. Thuong M, Shortgen F, Zazempa V, Girou E, Soussy CJ, Brun-Buisson C. Appropriate use of restricted antimicrobial agents in hospitals: the importance of empirical therapy and assisted re-evaluation. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46(3): 501-508.
44. Floret N, Thouverez M, Thalamy B, Estavoyer JM, Talon D. Evaluation of vancomycin use in a large university-affiliated hospital in eastern France in 1999. *Pharm World Sci* 2001; 23(3): 93-97.
45. Evans ME, Millheim ET, Rapp RP. Vancomycin use in a university medical center: effect of a vancomycin continuation form. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20(6): 417-420.
46. Leader WG, Chandler MH, Castiglia M. Pharmacokinetic optimisation of vancomycin therapy. *Clinical pharmacokinetics* 1995; 28(4): 327-342.
47. Paladino J, Sunderlin J, Adelman M, Singer M, Schentag J. Observations on vancomycin use in U.S. hospitals. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64(15): 1633-1641.
48. Bingen E, Mariani-Kurkdjian P, Nebbad B. Optimal vancomycin serum level in *Staphylococcus aureus* infections? *Med Mal Infect* 2006; 36(9): 439-442.

49. Kern W, de With K, Trautmann M, Kern P, Gonnermann C. Glycopeptide use at four university hospitals in southern Germany. *Infection* 2002; 30(5): 262-266.
50. Kern W, De With K, Gonnermann C, Strehl E, Bergner J, Höffken G, Dörje F, Daschner F, Steib-Bauert M, Haber M, Herrmann M, Hartmann M, Straube E, Bühner R, Rothe U, Salzberger B, Marre R, Kern P. Update on glycopeptide use in german university hospitals. *Infection* 2004; 32(3): 157-162.
51. Thomas A, Cieslak P, Strausbaugh L, Fleming D. Effectiveness of pharmacy policies designed to limit inappropriate vancomycin use: a population-based assessment. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23(11): 683-688.
52. de Bruin M, Riley L. Does vancomycin prescribing intervention affect vancomycin-resistant enterococcus infection and colonization in hospitals? A systematic review. *BMC Infect Dis* 2007; 7: 24.
53. Drori-Zeides T, Raveh D, Schlesinger Y, Yinnon AM. Practical guidelines for vancomycin usage, with prospective drug-utilization evaluation. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21(1): 45-47.
54. Kumana CR, Ching TY, Kong Y, Ma EC, Kou M, Lee RA, Cheng VC, Chiu SS, Seto WH. Curtailing unnecessary vancomycin usage in a hospital with high rates of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52(4): 427-432.
55. Lipsky BA, Baker CA, McDonald LL, Suzuki NT. Improving the appropriateness of vancomycin use by sequential interventions. *Am J Infect Control* 1999; 27(2): 84-91.
56. Lacombe K, Cariou S, Tilleul P, Offenstadt G, Meynard JL. Optimizing fluoroquinolone utilization in a public hospital: a prospective study of educational intervention. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24(1): 6-11.

57. Wilson A. Comparative safety of teicoplanin and vancomycin. *Int J Antimicrob Agents* 1998; 10(2): 143-152.
58. Raftery J. Costing in economic evaluation. *BMJ* 2000; 320(7249): 1597.
59. Davey P, South R, Malek M. Impact of glycopeptide therapy after hospital discharge on inpatient costs: a comparison of teicoplanin and vancomycin. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37(3): 623-633.
60. Spencer C, Bryson H. Teicoplanin. A pharmacoeconomic evaluation of its use in the treatment of gram-positive infections. *Pharmacoeconomics* 1995; 7(4): 357-374.
61. Fernández de Gatta M, Calvo M, Hernández J, Caballero D, San Miguel J, Domínguez-Gil A. Cost-effectiveness analysis of serum vancomycin concentration monitoring in patients with hematologic malignancies. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60(3): 332-340.
62. Portolés A, Palau E, Puerro M, Vargas E, Picazo J. Health economics assessment study of teicoplanin versus vancomycin in Gram-positive infections. *Rev Esp Quimioter* 2006; 19(1): 65-75.
63. Wazny L, Daghigh B. Desensitization protocols for vancomycin hypersensitivity. *Ann Pharmacother* 2001; 35(11): 1458-1464.
64. Davani S, Muret P, Royer B, Hoen B, Kantelip J. Interest in therapeutic drug monitoring of the main antibiotics. *Ann Biol Clin (Paris)* 2002; 60(6): 655-661.
65. Selke B, Allenet B, Lebrun T. Evaluation médicoéconomique de la teicoplanine. *Méd Mal Infect* 2000; 30: 441-448.
66. Grüneberg R, Antunes F, Chambers H, Garau J, Graninger W, Menichetti F, Peetermans W, Pittet D, Shah P, Vogelaers D. The role of glycopeptide antibiotics in the treatment of infective endocarditis. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 12(3): 191-198.

67. Darley E, MacGowan A. Antibiotic treatment of gram-positive bone and joint infections. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53(6): 928-935.
68. Stahl J, Croize J, Wolff M, Garaud J, Leclercq P, Vachon F, Micoud M. Poor penetration of teicoplanin into cerebrospinal fluid in patients with bacterial meningitis. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20(1): 141-142.
69. Lepoutre A. Groupe de travail ENP 2001. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales 2001. Institut de Veille Sanitaire, 2003.
70. Bedouch P, Labarère J, Chirpaz E, Allenet B, Lepape A, Fourny M, Pavese P, Girardet P, Merloz P, Saragaglia D, Calop J, François P. Compliance with guidelines on antibiotic prophylaxis in total hip replacement surgery: results of a retrospective study of 416 patients in a teaching hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25(4): 302-307.
71. Labarère J, Martin S, Fourny M, Mallaret M, Pavese P, Allenet B, Stahl J, Calop J, François P. Evaluation of the impact of individual antibiotic order forms on consumption of antibiotics. *Thérapie* 2002; 57(1): 39-47.
72. Labarère J, Fourny M, Pavese P, Bedouch P, Brambilla C, François P. Agreement between clinical practice guidelines for management of community-acquired pneumonia. A retrospective study of 101 hospitalized patients. *Rev Mal Respir* 2003; 20(6 Pt 1): 858-870.
73. Labarère J, Fourny M, Arnould J, Bedouch P, Olive F, Pavese P, Brambilla C, François P. Management of acute community-acquired pneumonia in a health centre. Assessment of 101 cases using the retrospective clinical audit method. *Presse Med* 2003; 32(39): 1841-1848.

74. Pea F, Viale P. Should the currently recommended twice-daily dosing still be considered the most appropriate regimen for treating MRSA ventilator-associated pneumonia with vancomycin? *Clin Pharmacokinet* 2008; 47(3): 147-152.
75. Nathwani D. Non-inpatient use of teicoplanin. *Int J Clin Pract* 1998; 52(8): 577-581.
76. Nathwani D, Barlow G, Ajdukiewicz K, Gray K, Morrison J, Clift B, France A, Davey P. Cost-minimization analysis and audit of antibiotic management of bone and joint infections with ambulatory teicoplanin, in-patient care or outpatient oral linezolid therapy. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51(2): 391-396.

Annexe

Bon usage des glycopeptides

**Recommandation de la Commission des anti-infectieux du
CHU de Grenoble**

	Commission des Anti-Infectieux	ATB-PRO-005
	BON USAGE DES GLYCOPEPTIDES	
Date de diffusion : Version : 2 de octobre 07 Nombre de pages : 4	Rédigé par : P PAVESE Vérifié par : Commission des anti-infectieux Approuvé par : Commission des anti-infectieux	

Les glycopeptides sont des antibiotiques polysaccharidiques complexes, très lentement bactéricides. Ils ont un **impact écologique** important et une toxicité notable. Leur prescription est donc « réservée » dans notre établissement.

SPECTRE D'ACTION

Actif essentiellement sur les bactéries Gram positif

- **Espèces habituellement sensibles :**
Staphylocoques : dorés et blancs ; y compris les souches résistantes à la méticilline
Streptocoques : y compris les pneumocoques et entérocoques
Autres : *Corynebactéries*, *Listeria*, *Gemella*, *Clostridium* (y compris *C difficile*), *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium acnes*
- **Espèces résistantes :**
Ensemble des bactéries à gram négatif
Bactéries intra-cellulaires : Rickettsies, *Coxiella*, *Bartonella*, *Mycoplasma*, *Chlamydiae*
Autres : Tréponèmes, *Leptospire*s, *Nocardia*, *Leuconostoc*, *Lactobacillus*, *Mycobactérie*, *Actinomyces*, *Erysipelothrix*

PHARMACOCINETIQUE

Absorption très mauvaise. La voie orale est possible pour la vancomycine uniquement pour les colites à *Clostridium* résistant au métronidazole sur avis spécialisé.

Demi-vie allongée chez le sujet âgé et chez l'insuffisant rénal : ajustement posologique obligatoire

Non dialysable

EFFETS SECONDAIRES

Insuffisance rénale aiguë

Réaction d'intolérance si perfusion rapide : éruption, fièvre

Neutropénie et autres atteintes hématologiques

Complications au point d'injection : douleur, thrombophlébite, nécrose locale

Autres : cytolysse hépatique, nausées, vomissements, vertiges, céphalées...

CONTRE-INDICATIONS

Grossesse : lésions auditives chez l'enfant rapportées avec traitement au cours des deux derniers trimestres. Contre-indication relative, à discuter.
Voie intra-musculaire pour la vancomycine

PRECAUTIONS D'EMPLOI

Sujet âgé
Insuffisance rénale

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Une infection à Staphylocoque doré sensible à la méticilline ne doit pas être traitée par des glycopeptides même en cas de dialyse.

- ◆ **Infection à Staphylocoques :**
 - Alternative thérapeutique si allergie aux bêtalactamines
 - Ou si staphylocoque doré ou coagulase négative résistant à méticilline
 - Dans le cadre des infections suivantes : infection peau et parties molles, infection urinaire, pulmonaire, ORL, ostéo-articulaires, septicémie, péritonite
- ◆ **Infection à Streptocoques :**
 - Alternative thérapeutique si allergie aux bêta-lactamines
 - Ou si entérocoque, pneumocoque ou autre streptocoque résistant à pénicilline
 - Ou si méningite à pneumocoque grave ou dans un contexte de risque de sensibilité diminuée à la pénicilline
 - Dans le cadre des infections suivantes : infection peau et parties molles, infection urinaire, pulmonaire, ORL, ostéo-articulaires, septicémie, péritonite)
- ◆ **Agranulocytose fébrile :** si forte suspicion d'infection à staphylocoque ou à J3 d'un échec de traitement par bêta-lactamines + aminosides
- ◆ **Endocardite infectieuse :** en cas d'allergie aux bêta-lactamines ou si germe résistant
- ◆ **Prophylaxie de l'endocardite infectieuse :** en cas d'allergie aux bêta-lactamines
- ◆ **Prophylaxie des infections post-opératoires à bactéries gram+ :**
 - en cas d'allergie aux bêta-lactamines ,
 - en chirurgie orthopédique, cardiaque et vasculaire, en neurochirurgie
 - et/ou, colonisation à SARM
- ◆ **Colite pseudo-membraneuse :** en cas d'inefficacité du métronidazole uniquement, par voie orale sur avis spécialisé
- ◆ **Traitement local des infections de cathéters :** cathéter de dialyse péritonéale, d'hémodialyse, de chambre implantable

	AVANTAGES	INCONVENIENTS
VANCOMYCINE	Prix plus modeste Plus souvent efficace sur les staphylocoques coagulase négatif Perfusion continue possible Meilleure pénétration dans le LCR	Allergie ++ : red man syndrom Toxicité veineuse Plusieurs administrations par jour ou PSE continu
TEICOPLANINE	Administration IM possible Traitement simple pour les patients ambulatoires 1 administration par jour meilleure pénétration dans les valves et le tissu osseux	Prix élevé

POSOLOGIES-ADMINISTRATION

Fiche posologie

Vancomycine- VANCOCINE®	PSE/IV	Bolus IV de 1 g en 1 perfusion de 1 heure Puis 1 à 4g/j à adapter en fonction des taux sériques Dose habituelle : 30 mg/kg/j Méningite : 40 à 60 mg/kg/j
	IV discontinu	1g en perfusion lente (30mn) toutes les 12 h à adapter en fonction des taux sériques : au maximum 4g/j
	En cas d'insuffisance rénale	500 mg IVL puis on réalisera une 2° injection en fonction des taux sériques
	Chez l'enfant	40 mg/kg/j en 3 injections à adapter en fonction des taux sériques
Teicoplanine- TARGOCID®	Traitement d'attaque	400 mg, ce qui correspond à 6 mg/kg par voie IV, toutes les 12h pdt 1 à 4 jours à adapter en fonction des taux sériques
	Traitement d'entretien	400 mg/j, ce qui correspond à 6 mg/kg en une injection par jour par voie IV ou IM à adapter en fonction des taux sériques
	Chez l'enfant	Traitement d'attaque : 10 à 12 mg/kg toutes les 12 h pour les trois 1° injections ou en IV continu Traitement d'entretien : 10 mg/kg/j à adapter en fonction des taux sériques
	Personnes âgées et/ou insuffisant rénal	Posologie normale pendant les 3 premiers jours Puis à adapter en fonction des taux sériques Clairance entre 40 et 60 ml/mn : demi-dose Clairance inférieure à 40 ml/mn : dose réduite au tiers

SURVEILLANCE

La posologie des glycopeptides doit être obligatoirement adaptée aux taux sériques mesurés régulièrement. Ceci permet d'utiliser la dose optimale sur le plan de l'efficacité escomptée et la moins toxique possible.

Pour la teicoplanine et la vancomycine en discontinu, un **taux sérique résiduel** (C min) doit être réalisé après les 48 premières heures de traitement. La surveillance des taux

résiduels est ensuite réalisée au moins une fois par semaine. La mesure du taux résiduel est réalisée avant l'injection suivante en pensant à préciser l'horaire sur le bon. Pour la vancomycine au PSE IV continu, un taux **plateau** doit être réalisé après les 48 premières heures, puis surveillé au moins une fois par semaine (au mieux 2). Les taux suivants doivent être obtenus.

Vancomycine-VANCOCINE®	Au PSE/IV	C min 25 à 30 mg/l Sauf méningite à PSDP : 35 mg/l
	En discontinu	C min < 20 mg/l
Teicoplanine-TARGOCID®		C min 15 mg/l et jusqu'à 30 mg/l pour certaines infections osseuses ou endocardite infectieuse

En raison de la toxicité des glycopeptides, prévoir surveillance deux fois par semaine de :

NFP avec formule
Ionogramme, urée, **créatinine**, bilirubine
ASAT, ALAT, GGT, PAL
TP-INR

REFERENCES

Vidal 2005

Recommandations HICPAC (Hospital Infection Control Practices Advisory Committee). Infect Control Hosp Epidemiol. 1995; 16: 105-13

Diffusion	Tous les services du CHU, Chefs de service, praticiens hospitaliers	26/11/2005
Classement	Dans le classeur jaune : procédures médicales et médico-techniques	

Rédaction	P. Pavese	26/11/2005
Vérification	M. Rousmt, N. Roch, JP Stahl	26/11/2005
Vérification qualité	S. Boschetti, ingénieur UQEM	Octobre 2007
Approbation	Commission des anti-infectieux	26/11/2005

Historique	Version 1	26/11/2005
-------------------	-----------	------------



Serment

des

Apothicaires

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 ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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.



Titre : Evaluation de la pertinence des prescriptions de glycopeptides au centre hospitalier universitaire de Grenoble

Résumé

Les glycopeptides (vancomycine et teicoplanine) sont des antibiotiques indiqués dans les infections sévères à cocci à Gram positif. Leur mésusage conduit à des résistances bactériennes aux conséquences cliniques et épidémiologiques graves. Nous avons évalué la pertinence des prescriptions de glycopeptides, leur suivi thérapeutique pharmacologique, ainsi que leur coût de traitement journalier. Toutes les prescriptions de glycopeptides du CHU de Grenoble ont été recueillies sur une période de 3 mois, et analysées indépendamment par deux experts. La pertinence des indications étaient de 77%, et 36% des prescriptions présentaient un schéma posologique correct. La pertinence était meilleure pour la vancomycine que pour la teicoplanine ($p=0.01$), avec une hétérogénéité entre les services ($p=0.04$). Le suivi thérapeutique pharmacologique était réalisé dans 40% des cas, un tiers seulement présentant un taux adéquat. Enfin, le profil pharmacoéconomique était favorable à la vancomycine. La pertinence des prescriptions de glycopeptides est donc satisfaisante dans notre établissement. Toutefois les efforts éducatifs doivent porter sur leurs modalités de prescription et de surveillance.

Jury : Pr Jean CALOP : Président de jury
Dr Patricia PAVESE : Directrice de thèse
Dr Benoît ALLENET
Dr Jean-Luc CRACOWSKI
Pr Christophe RIBUOT

Mots-clés : glycopeptides, vancomycine, teicoplanine, revue de pertinence, évaluation des pratiques.