



HAL
open science

Usage de la teicoplanine en réanimation : évaluation des pratiques cliniques

Camille Mohamed Anver-Havel

► **To cite this version:**

Camille Mohamed Anver-Havel. Usage de la teicoplanine en réanimation : évaluation des pratiques cliniques. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02183567

HAL Id: dumas-02183567

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02183567>

Submitted on 15 Jul 2019

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.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE 2019

**THESE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN
MEDECINE**

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement le 18 Juin 2019 par

MOHAMED ANVER-HAVEL Camille

Née le 13 Février 1990 à Mont-Saint-Aignan

**Usage de la teicoplanine en réanimation :
évaluation des pratiques cliniques**

Président de jury : Pr DUREUIL

Directeur de thèse : Dr GOUIN

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale

Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI communication	HCN	Informatique médicale et techniques de
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	HCH-CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC traumatologique	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie

Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale Mr Jean-François
MUIR (<i>surnombre</i>)	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique

Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ (<i>surnombre</i>)	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>surnombre</i>)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie

Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	HCN	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie

Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEN (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB économie de la santé	Législation pharmaceutique et
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie – Immunologie

Mme Hong LU	Biologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Anaïs SOARES	Bactériologie
-------------------------	---------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Sophie MOHAMED	Chimie Organique
---------------------------	------------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique

Mme Elisabeth MAUVIARD	UFR Médecine générale
Mr Philippe NGUYEN THANH	UFR Médecine générale
Mme Marie Thérèse THUEUX	UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal BOULET	UFR Médecine générale
Mr Emmanuel HAZARD	UFR Médecine Générale
Mme Marianne LAINÉ	UFR Médecine Générale
Mme Lucile PELLERIN	UFR Médecine générale
Mme Yveline SEVRIN	UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med) (Unité Inserm 905)	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med) 1079)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)

Mme Pascaline **GAILDRAT** (med)
1079)

Génétique moléculaire humaine (UMR

Mr Nicolas **GUEROUT** (med)

Chirurgie Expérimentale

Mme Rachel **LETELLIER** (med)

Physiologie

Mme Christine **RONDANINO** (med)

Physiologie de la reproduction

Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)

Physiologie (Unité Inserm 1076)

Mr Frédéric **PASQUET**

Sciences du langage, orthophonie

Mr Youssan Var **TAN**

Immunologie

Mme Isabelle **TOURNIER** (med)

Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Peu importe si le début paraît petit
Henry David Thoreau

A ma grand-mère,
Ton prénom a disparu de mon état civil
Mais c'est bien ta force qui coule dans mes veines

A mes parents, mon frère et ma sœur,
Qui ont suivi pas à pas mon parcours,
Ont partagé les bons et les mauvais moments,
Et qui furent les piliers et le socle

A mon mari,
Tu es la plus belle histoire de mon internat,
Et ce chapitre-là ne sera jamais clôt

A mes professeurs,
A mes enseignants,
A mes directeurs de mémoire et de thèse,
A ceux qui sont devenus ou deviendront des collègues,
Et qui ont chacun à leur façon fait de moi le médecin que je suis

A Géraldine, Jérémy, Julie, Lucie et Mégane,
Ça n'aurait pas été pareil sans vous

A Diane, Elise, Maud et Perrine,
Aux drôles de dames
Ça n'aurait pas été pareil sans vous

A mes camarades de promo,
Fred x2, David, Arnaud, Philippe, Anaïs, Zoé, Gérémy, Camille,
Vous serez toujours ceux avec qui j'ai vécu cette époque

A tous ceux que j'oublie ici,
Parce qu'il n'y a pas la place,
Mais qui reste au fond de moi,
Merci

Table des matières

Introduction	p.2
a- Structure et mécanisme d'action.	p.2
b- Pharmacocinétique.	p.3
c- Pharmacodynamie.	p.4
d- Indication et schéma posologiques.	p.9
e- Usage de la teicoplanine en réanimation.	p.13
Matériel et Méthodes	p.15
a- Schéma de l'étude.	p.15
b – Analyses statistiques.	p.17
Résultats	p.18
a- Données descriptives.	p.18
b- Données analytiques.	p.24
1- Résiduelle supérieure ou égale à 10 µg/l.	p.24
2- Résiduelle supérieure ou égale à 15 µg/l.	p.28
Discussion	p.31
a- Evaluation des pratiques cliniques.	p.31
b- Ciblage des entérocoques.	p.34
c- Ciblage du SARM.	p.36
Conclusion	p.38

La teicoplanine agit, comme la vancomycine, en inhibant la synthèse de la paroi bactérienne. Tout comme la vancomycine, elle se fixe au dipeptide terminal du peptidoglycane par une liaison spécifique à des résidus D-alanyl-D-alanine et inhibe la transglycosylation et la transpeptidation (Image 2).

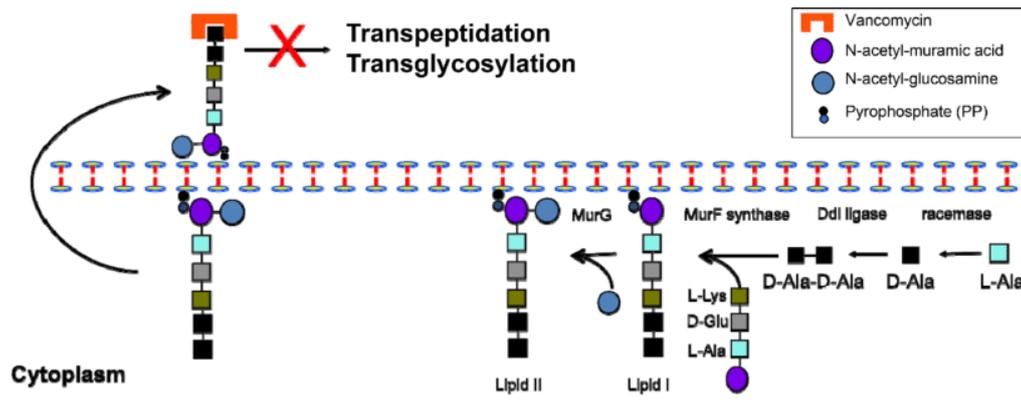


Image 2 – Structure de la paroi d’une bactérie Gram Positive ; la teicoplanine se fixe sur le peptidoglycane, tout comme la vancomycine, et inhibe la synthèse de la paroi bactérienne par inhibition de la transglycosylation et de la transpeptidation.

b- Pharmacocinétique^{1,2}.

La teicoplanine est administrée par voie parentérale (intraveineuse ou intramusculaire). Elle n’est pas absorbée dans le tractus digestif. Sa demi-vie plasmatique est d’environ 70 heures (30-180 heures), autorisant une injection journalière unique. Elle est peu métabolisée et éliminée sous forme inchangée par voie urinaire avec une demi-vie d’élimination variant de 100 à 170 heures. La liaison aux protéines humaines est de 90%, principalement à l’albumine.

La teicoplanine diffuse principalement dans le tissu pulmonaire et les séreuses (plèvre, péritoine). Sa diffusion dans le myocarde et l’os est moindre. Elle ne pénètre pas facilement dans le liquide céphalorachidien.

c- Pharmacodynamie.

Il s'agit d'un antibiotique temps-dépendant avec une activité bactéricide lente : son activité antibactérienne dépend essentiellement de la durée pendant laquelle la concentration plasmatique de la teicoplanine est plus élevée que sa concentration minimale inhibitrice (CMI) sur l'agent pathogène³. Pour être considérée comme sensible la CMI des germes doit être inférieure ou égale à 2 mg/l, sauf pour le staphylocoque non aureus dont la CMI doit être inférieure ou égale à 4 mg/l⁴.

Son spectre d'action est le même que celui de la vancomycine, à savoir les cocci gram positif (staphylocoques y compris méticilline-résistants, streptocoques, pneumocoques y compris pénicilline-résistants, entérocoques). La teicoplanine a une meilleure efficacité sur les entérocoques que la vancomycine, avec une CMI sur l'entérocoque ≤ 1 mg/l in vitro ; elle a en revanche une action moindre sur les staphylocoques à coagulase négative. Les Images 3 à 6 illustrent les distributions des CMI des staphylocoques et des entérocoques pour la teicoplanine (in vitro)⁵.

Teicoplanin / Enterococcus faecalis
International MIC Distribution - Reference Database 2019-03-11

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance

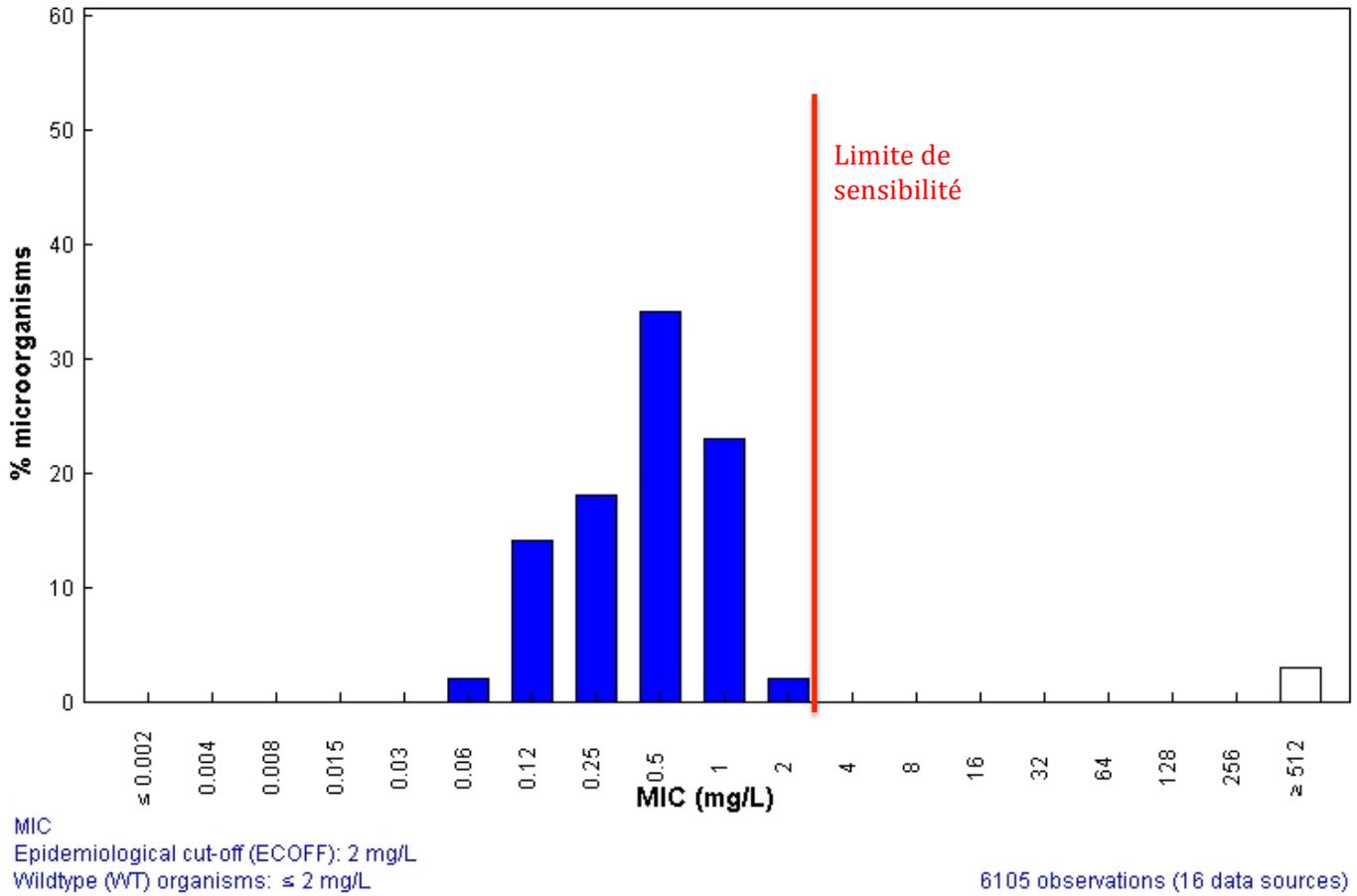


Image 3 – distribution de CMI in vitro pour E.faecalis⁵

Teicoplanin / Enterococcus faecium
International MIC Distribution - Reference Database 2019-03-11

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance

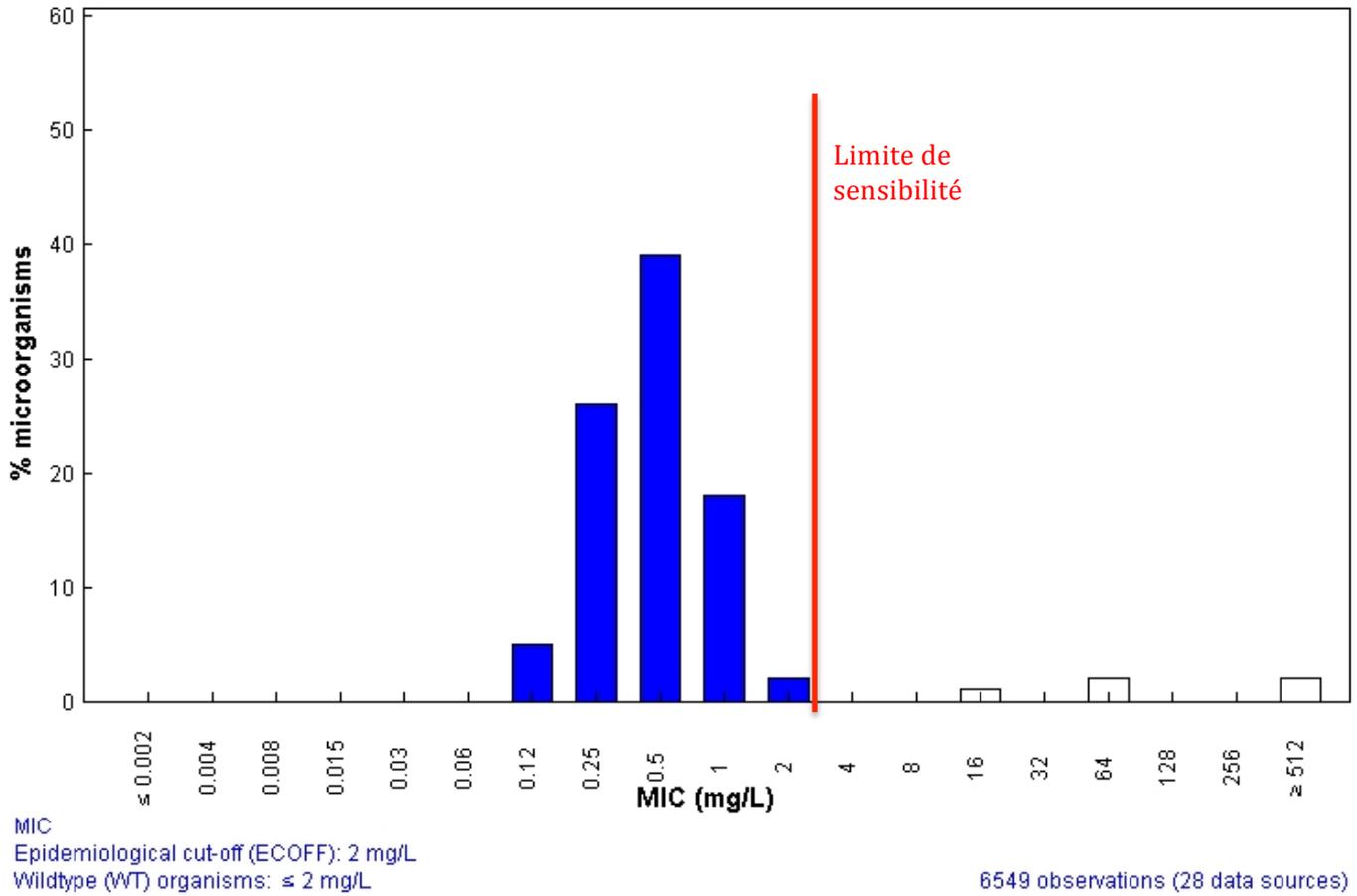


Image 4 – distribution de CMI in vitro pour E.faecium⁵

Teicoplanin / Staphylococcus aureus
International MIC Distribution - Reference Database 2019-03-11

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance

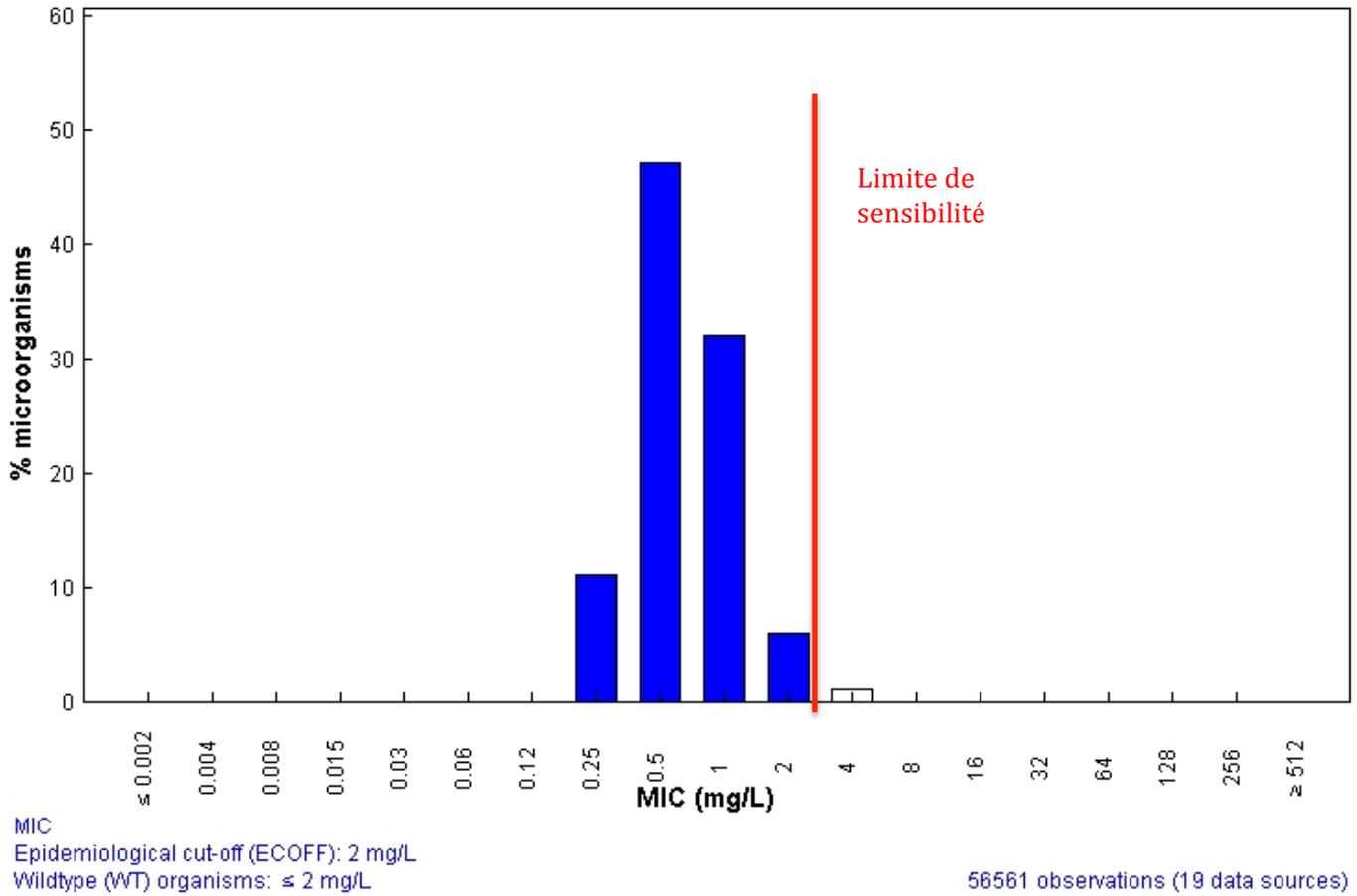


Image 5 – distribution de CMI in vitro pour S.aureus⁵

Teicoplanin / Staphylococcus aureus MRSA
International MIC Distribution - Reference Database 2019-03-11

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance

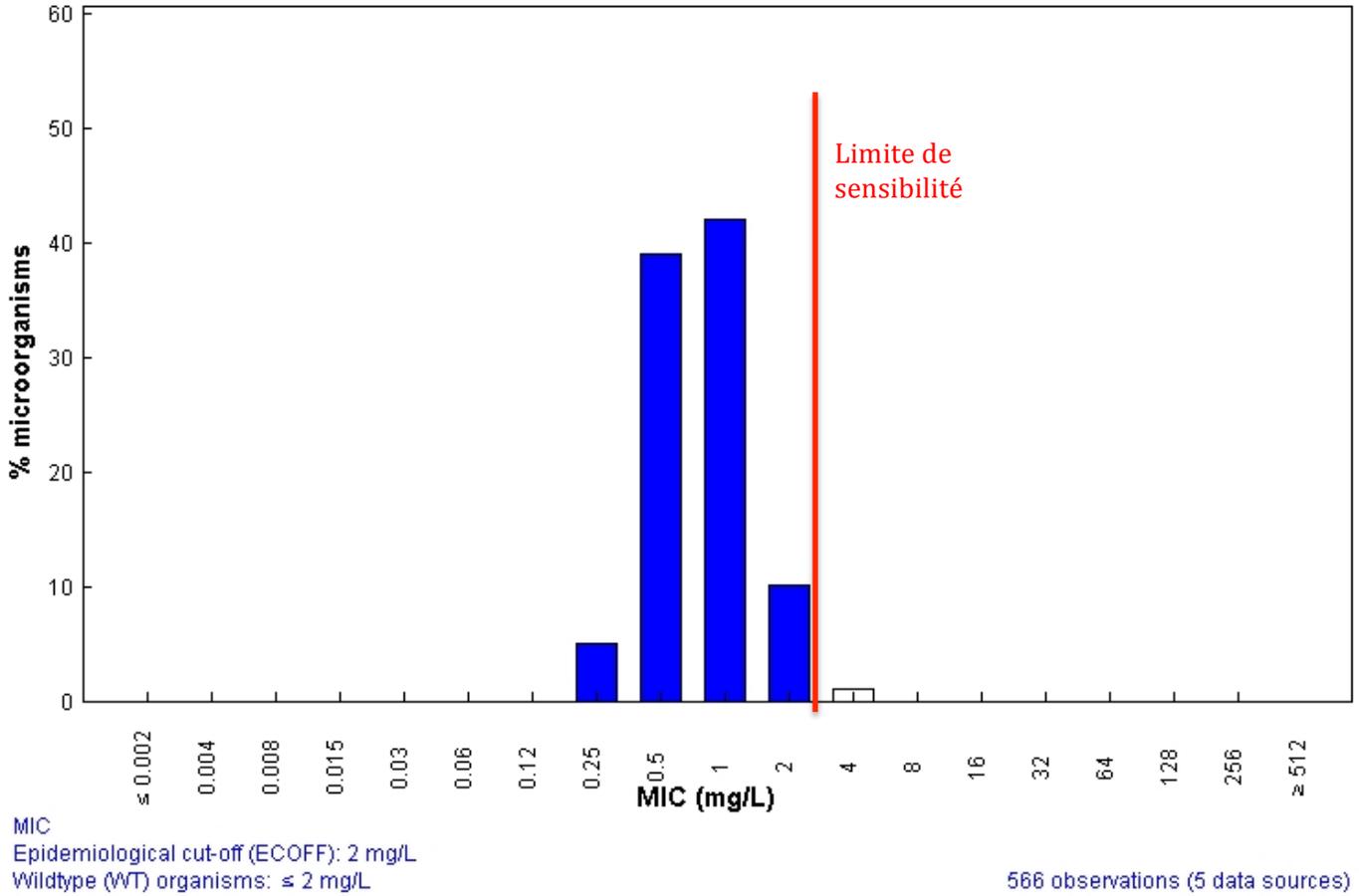


Image 6 – distribution de CMI in vitro pour S.aureus méticilline résistant⁵

En comparaison à la vancomycine, la teicoplanine présente moins d'effets indésirables, notamment une moindre néphrotoxicité. Il a en effet été montré que, même en augmentant les doses journalières de teicoplanine, la concentration résiduelle de 60 µg/l, à partir de laquelle il existe une potentielle toxicité de la teicoplanine, était rarement atteinte⁶. Par ailleurs, une méta analyse de la Cochrane montre que, à efficacité égale, la teicoplanine présente moins d'effets indésirables que la vancomycine, incluant la néphrotoxicité, recommandant ainsi l'usage de la teicoplanine chez les patients présentant un risque accru d'insuffisance rénale⁷.

d- Indications et schéma posologique.

La teicoplanine est indiquée chez les adultes et les enfants dès la naissance dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous, des infections ostéo-articulaires, des pneumopathies communautaires ou nosocomiales, des infections urinaires compliquées, des endocardites infectieuses et des péritonites⁸.

Son action contre les staphylocoques résistants à la méticilline et les entérocoques et sa bonne diffusion dans le péritoine en fait un antibiotique de choix dans le traitement probabiliste des péritonites nosocomiales. Il faut d'ailleurs noter que le protocole d'antibiothérapie probabiliste du service de réanimation chirurgicale préconise l'introduction probabiliste de la teicoplanine en 1^{ère} intention dans le traitement des péritonites graves nosocomiales. En effet, 20% des entérocoques identifiés dans les prélèvements péritonéaux des péritonites post-opératoires de notre service sont résistants à l'amoxicilline (exclusivement des *Enterococcus faecium*, données non publiées).

Afin d'obtenir une efficacité rapide au site infectieux, et compte-tenu de la longue demi-vie de la teicoplanine, l'administration d'une dose de charge permet d'atteindre

l'équilibre plus rapidement. Plusieurs études se sont ainsi appliquées à montrer l'importance de la réalisation d'une dose de charge afin d'obtenir une efficacité bactériologique rapide, en particulier chez les patients de réanimation et de soins intensifs^{9,10}.

La dose et la durée du traitement doivent être adaptés au site infecté et à la sévérité clinique de l'infection. Pour la plupart des infections de réanimation, le schéma posologique comporte 1 dose de charge de 3 à 5-6 injections espacées de 12 heures chacune, suivie d'une dose d'entretien en 1 injection par 24 heures débutant 12 heures après la dernière injection de dose de charge. Le Tableau 1 résume les indications, les schémas posologiques et les concentrations résiduelles cibles en fonction de l'origine et de la gravité du sepsis.

Indications	Dose de charge		Dose d'entretien	
	Dose de charge	Concentrations résiduelles ciblées pour les jours 3 à 5	Dose d'entretien	Concentrations résiduelles ciblées durant le traitement d'entretien
-Infections compliquées de la peau et des tissus mous - Pneumonies - Infections urinaires compliquées	400 mg par voie intraveineuse ou intramusculaire (soit environ 6 mg/kg de poids corporel) toutes les 12 heures pour 3 administrations	> 15 mg/l ⁽¹⁾	6 mg/kg de poids corporel par voie intraveineuse ou intramusculaire une fois par jour	> 15 mg/l ⁽¹⁾
- Infections ostéoarticulaires	800 mg par voie intraveineuse (soit environ 12 mg/kg de poids corporel) toutes les 12 heures pour 3 à 5 administrations	> 20 mg/l ⁽¹⁾	12 mg/kg de poids corporel par voie intraveineuse ou intramusculaire une fois par jour	> 20 mg/l ⁽¹⁾
- Endocardite infectieuse	800 mg par voie intraveineuse (soit environ 12 mg/kg de poids corporel) toutes les 12 heures pour 3 à 5 administrations	30 à 40 mg/l ⁽¹⁾	12 mg/kg de poids corporel par voie intraveineuse ou intramusculaire une fois par jour	> 30 mg/l ⁽¹⁾

¹ Mesure par méthode FPIA

Tableau 1 – Posologies de teicoplanine et objectifs thérapeutiques selon l'indication⁸.

Les concentrations sériques résiduelles (Cres) de teicoplanine doivent être surveillées à l'état d'équilibre, afin de monitorer l'efficacité du traitement et de rechercher une potentielle toxicité de la teicoplanine (apparaissant pour des résiduelles supérieures ou égales à 50 à 60 µg/ml). En raison de la longue demi-vie de la teicoplanine, ce dosage doit être réalisé après la dernière injection de la dose de charge, entre les jours 3 à 5. Il doit être fait dans les 6 heures précédant une nouvelle administration du traitement. Il est réalisé par une méthode de polarisation de fluorescence (fluorescence polarization immuno-assay system, FPIA).

Pour la plupart des infections à Gram positif, une concentration résiduelle d'au moins 10 µg/ml est recommandée, en particulier pour les entérocoques, très sensibles à la teicoplanine. Ceci correspond à une concentration résiduelle égale à 10 fois la CMI de la teicoplanine sur l'entérocoque. Cependant, il n'existe pas à notre connaissance d'études cliniques permettant de confirmer cette concentration résiduelle cible de la teicoplanine lors de son utilisation à visée anti-entérococcique.

Pour les infections sévères et les infections à staphylocoques, et notamment les staphylocoques résistants à la méticilline (SARM), une concentration résiduelle plus élevée est nécessaire. Plusieurs études ont en effet montré qu'une concentration résiduelle moyenne de teicoplanine d'au moins 13 µg/ml était retrouvée chez les patients ayant présentés une guérison bactériologique après traitement d'une infection à SARM^{11,12}.

Pour les endocardites et les infections ostéo-articulaires, du fait d'une moindre diffusion de la teicoplanine dans ces tissus, la concentration résiduelle doit être d'au moins 30 à 40 µg/ml.

e- Usage de la teicoplanine en réanimation.

Les schémas posologiques habituels de la teicoplanine, décrits dans le Vidal et utilisés en pratique courante, ont été déterminés à partir d'études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques chez des sujets sains^{13,14}. Or, chez les patients de réanimation, de nombreux facteurs peuvent modifier la pharmacocinétique des antibiotiques, notamment par augmentation du volume de distribution (syndrome inflammatoire, expansion volémique...) et de la fraction libre (hypoalbuminémie). Plusieurs études conduites sur des patients de soins intensifs et de réanimation ont montré la nécessité de majorer les doses initiales de teicoplanine afin d'obtenir une concentration résiduelle d'au moins 15 µg/ml dans le traitement des infections à SARM, permettant une efficacité clinique rapide^{15,16}. Par ailleurs, Nakano *et al.* ont montré, en 2015, que l'inflammation influait sur la pharmacocinétique de la teicoplanine, et que le SIRS score (Systemic Inflammatory Response Syndrom score)* pouvait refléter ces altérations et aider au choix de la posologie initiale de teicoplanine¹⁷.

Toutes ces études préconisent, chez les patients de réanimation, d'initier le traitement par teicoplanine avec une dose de charge de 10 à 12 mg/kg/12h pour 3 à 5 injections, puis une dose d'entretien de 12 mg/kg/24h initiée 12 heures après la fin de la dose de charge, adaptée aux concentrations résiduelles.

Alors que l'usage de la vancomycine est répandu et bien codifié, il existe peu de recommandations concernant l'utilisation de la teicoplanine en réanimation ; les posologies, la durée de la dose de charge et le moment du premier dosage ne sont pas formalisés. Par exemple, la SFAR recommande l'administration de teicoplanine à la dose initiale de 6 mg/kg/12h pendant 24h puis 6 mg/kg/j, sans plus de précision¹⁸.

* Pour les détails du SIRS score, se référer Tableau 2, Matériel et méthodes

Devant le recours croissant à la teicoplanine, l'absence de consensus concernant la dose de charge optimale et au regard des études déjà réalisées en réanimation, nous avons décidé d'évaluer les pratiques cliniques sur l'usage de teicoplanine en réanimation. Nous avons ensuite cherché à déterminer si le schéma posologique utilisé permettait d'atteindre les Cres souhaitées et quels en étaient les facteurs prédictifs.

Matériel et méthodes.

a- Schéma de l'étude.

Il s'agissait d'une étude monocentrique rétrospective réalisée dans les réanimations du CHU de Rouen (chirurgicale, médicale et neurochirurgicale). Tous les patients hospitalisés en réanimation du 1^{er} juin 2016 au 13 janvier 2019 et ayant reçu de la teicoplanine au moins une fois durant leur séjour ont été inclus. Seul le dosage de teicoplanine initial, réalisé à la fin de la dose de charge, a été analysé.

Pour chaque dossier analysé, nous avons recueilli les données épidémiologiques (âge, sexe, poids à l'entrée, taille avec calcul du poids idéal et index de masse corporelle (IMC)), le motif d'hospitalisation (regroupé en 3 catégories : médical, chirurgie urgente ou chirurgie programmée), le score de gravité à l'entrée en réanimation (IGSII), la durée de séjour en réanimation, la mortalité en réanimation ainsi que le recours à un support vital au cours du séjour (ventilation mécanique, amines vasopressives et épuration extra rénale).

Nous avons recherché pour chaque traitement par teicoplanine initié la porte d'entrée, la gravité du sepsis (sepsis, sepsis sévère ou choc septique) et les modalités d'initiation du traitement (probabiliste ou adapté). Pour les traitements probabilistes, la poursuite de la teicoplanine en adaptation secondaire et les bactéries traitées ont été recueillies. Pour les traitements adaptés, nous avons également recensé les bactéries traitées. Pour chaque traitement, nous avons colligé le nombre d'injection de la dose de charge (défini par une administration de teicoplanine toutes les 12 heures), le moment de réalisation de la résiduelle (avant la X^{ème} dose) et la posologie de teicoplanine en mg/kg/12h (rapportée au poids d'entrée, au poids réel et au poids idéal).

Nous avons également recueilli les facteurs pouvant modifier le volume de distribution (et donc la concentration plasmatique résiduelle de teicoplanine) dans les 48 heures précédant l'initiation du traitement, à savoir : expansion volémique en litre, protidémie et albuminémie, fonction rénale (via la créatininémie, la diurèse des 24 heures précédant le traitement et le score KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes)), le poids réel à l'initiation du traitement (et la prise de poids par rapport à l'entrée en réanimation), le SIRS score (Tableau 2)¹⁷, le SOFA score (Sepsis-related Organ Failure Assessment score) et le recours, au moment du traitement, à un support vital de réanimation (amines vasopressives, épuration extra rénale et ventilation mécanique). Pour les patients sous ventilation mécanique, la PEP et le rapport PaO₂/FiO₂ permettant de définir la présence d'un SDRA (Syndrome de Détresse Respiratoire Aigue), ont été recherchés. Pour les patients sous dialyse, le mode de dialyse (continue ou intermittente) a été noté.

Hyperthermie	1 point si présent
Hyperleucocytose > 12 G/L ou < 4 G/L	1 point si présent
Tachycardie > 90 bpm	1 point si présent
Tachypnée > 18 cpm	1 point si présent
Total	0 à 4 points

Tableau 2 – SIRS score

Seul le premier dosage de la résiduelle de teicoplanine a été analysé. Il a été considéré comme « résiduelle vraie » seulement s'il était réalisé dans les 6 heures précédant l'administration du traitement. Dans le cas contraire, et si d'autres dosages ultérieurs étaient disponibles et corrects, seule la première « résiduelle vraie » a été conservée.

b- Analyses statistiques.

L'étude statistique a comporté deux temps successifs.

Le premier, descriptif, concernait tous les patients inclus. Il visait à caractériser les pratiques d'utilisation de la teicoplanine. Les variables qualitatives ont été exprimées en nombre et pourcentage, les variables quantitatives en moyenne \pm écart-type.

Le second, analytique, a été réalisé uniquement sur les patients ayant une « résiduelle vraie » de teicoplanine. Il visait à rechercher les facteurs associés à l'obtention d'une résiduelle de teicoplanine dans les normes souhaitées. Pour cela, nous avons fait l'analyse avec deux valeurs de Cres cible :

- supérieure ou égale à 10 $\mu\text{g/ml}$ comme recommandé pour les infections à entérocoques,
- supérieure ou égale à 15 $\mu\text{g/ml}$ comme recommandé pour les sepsis graves et les suspicions d'infections à SARM.

Pour l'analyse univariée du premier seuil (10 $\mu\text{g/ml}$), la répartition des deux groupes a été supposée comme respectant la loi normale. Les données ont été analysées par comparaison de moyennes (t-test de Student) et analyses de contingence (Chi 2). L'analyse univariée a été complétée par une analyse multivariée de type régression logistique.

Pour l'analyse du second seuil (15 $\mu\text{g/ml}$), la répartition des deux groupes a été supposée comme ne respectant pas la loi normale. Les données ont été analysées par comparaison de moyennes (Mann et Whitney) et analyses de contingence (Test exact de Fisher).

Les analyses statistiques ont été réalisées grâce au logiciel GraphPad Prism8.

Résultats

a- Données descriptives.

Du 1^{er} juin 2016 au 13 janvier 2019, 128 patients ont reçu de la teicoplanine en réanimation. Soixante-dix-huit d'entre eux avaient eu un dosage de concentration résiduelle de teicoplanine (60,9%). Sur ces 78 patients, 5 ont été exclus en raison d'un traitement introduit avant leur entrée en réanimation. Au total, 73 patients des 3 réanimations du CHU ont été inclus. Parmi eux, 63 patients (86,3%) avaient un dosage de concentration résiduelle réalisé en « résiduelle vraie ». Cinquante et un de ces dosages avaient été correctement réalisés d'emblée, et 12 avaient été refaits en « résiduelle vraie » après un premier dosage mal réalisé.

Concernant les 63 dosages en « résiduelle vraie », 34 (54%) avaient une résiduelle supérieure ou égale à 10 µg/ml et 18 (28,6%) avaient une résiduelle supérieure ou égale à 15 µg/ml (Figure 3).

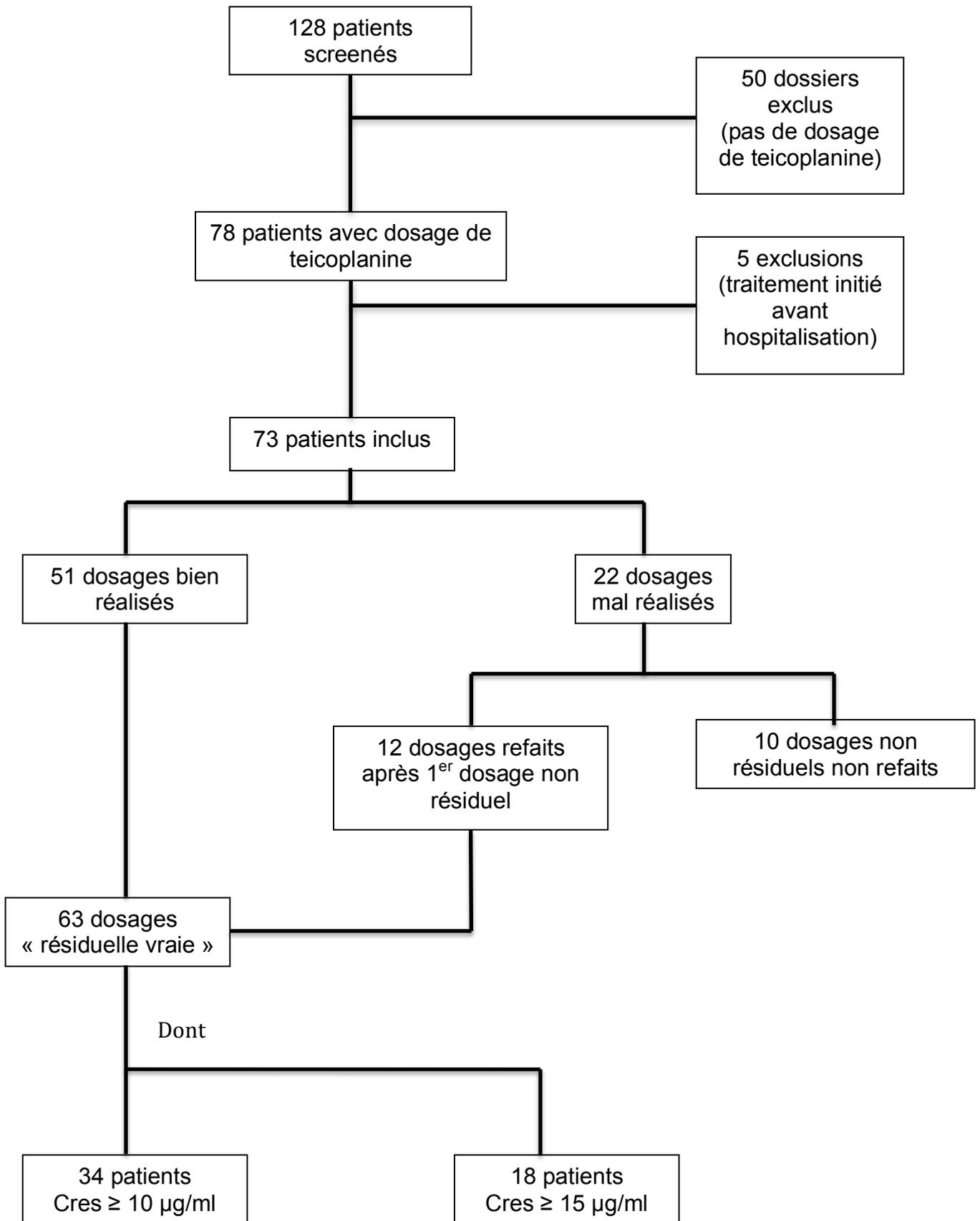


Figure 3 – Flow chart
 Cres : concentration plasmatique résiduelle de teicoplanine

Les caractéristiques des 73 patients inclus sont résumées dans le Tableau 3.

Age (ans)	63 ± 14
Sexe :	
- homme	53 (72,6%)
- femme	20 (27,4%)
Données morphologiques :	
- poids (kg)	81,3 ± 21,9
- taille (m)	1,71 ± 0,1
- IMC	28 ± 7,2
- poids idéal (kg)	65 ± 7,5
Motif d'hospitalisation :	
- médical	26 (35,6%)
- chirurgie urgente	42 (57,5%)
- chirurgie programmée	5 (6,8%)
IGSII	54 ± 19
Support vital :	
- ventilation mécanique	58 (79,5%)
- amines vasopressives	59 (80,8%)
- épuration extra rénale	35 (47,5%)
- les trois	29 (39,7%)
Durée de séjour en réanimation (jours)	20 ± 17,9
Mortalité	17 (23,3%)

Tableau 3 – Caractéristiques épidémiologiques des patients (n=73)

Les données quantitatives sont exprimées en moyenne ± écart type

les données qualitatives sont exprimées en nombre (%)

IMC : Indice de Masse Corporelle ; IGSII : Index de Gravité Simplifié

Le site infecté était une péritonite dans la majorité des cas (43 cas soit 58,9% des patients) (Tableau 4).

Péritonite	43 (58,9%)
Cutanée	3 (4,1%)
Pulmonaire	4 (5,5%)
KT	4 (5,5%)
Urinaire	4 (5,5%)
ORL	1 (1,4%)
Bactériémie	3 (4,1%)
Gangrène de Fournier	1 (1,4%)
Médiastinite	1 (1,4%)
Articulaire	2 (2,7%)
Endocardite	1 (1,4%)
Infection de prothèse vasculaire	1 (1,4%)
Non connue	5 (6,8%)
Total	73

Tableau 4 – Origine du sepsis (n=73) taille police à revoir

KT : infection sur cathéter

Données exprimées en nombre (%)

Pour 49 des 73 patients inclus (67,1%) le traitement était initié de façon probabiliste. Lors de l'introduction probabiliste de la teicoplanine, les germes ciblés étaient les entérocoques pour 36 patients (73,5%) et le SARM pour 11 patients (22,4%). Dans deux cas (4,1%) les germes suspectés n'ont pas pu être déterminés (pour les 2

patients, l'origine du sepsis était inconnue, mais survenait chez des patients en aplasie, avec une hospitalisation longue précédant l'entrée en réanimation).

Trente-sept patients avaient reçu un traitement par teicoplanine adapté aux germes retrouvés : pour 24 patients, il s'agissait d'une initiation après prélèvements bactériologiques, et pour 13 patients de la poursuite de teicoplanine après introduction probabiliste.

Les germes ont été retrouvés chez 32 des 37 patients ayant un traitement par teicoplanine adapté. Le détail des bactéries traitées est résumé dans le Tableau 5.

<i>Enteroccus faecium</i>	17 (45,9%)
<i>Enteroccus faecalis</i> avec co-infection	5 (13,5%)
Staphylocoque méti R	6 (16,2%)
Dont SARM	3 (8,1%)
Autre germe	4 (10,9%)
Non connue	5 (13,5%)
Total	37

Tableau 5 – Germes traités sur documentation bactériologique (traitements adaptés) (n=37)
Péni R : résistant à la pénicilline ; Méti R : résistant à la méticilline ; SARM : Staphylocoque aureus résistant à la méticilline
Données exprimées en nombre (%)

Les raisons du choix de la teicoplanine par rapport à la vancomycine après adaptation thérapeutique n'étaient pas toujours clairement définies dans les dossiers et n'ont donc pas pu être analysées. Lorsqu'elles étaient décrites, étaient évoqués des germes résistants (Entérocoques Résistant à la Vancomycine (ERV) et sensible à la teicoplanine par exemple), une toxicité de la vancomycine (toxidermie ou toxicité rénale), la gravité du tableau clinique (notamment chez des patients aplasiques avec

séjour hospitaliers prolongés) et la persistance de germes malgré traitement antibiotique adapté.

La dose moyenne de teicoplanine administrée en dose de charge, tout patient confondu, était de 981 ± 391 mg. Cela correspondait respectivement à $6,2 \pm 2,4$ mg/kg de poids d'entrée/12h, $7,6 \pm 3,0$ mg/kg de poids idéal/12h et $5,8 \pm 2,2$ mg/kg de poids réel/12h. La durée moyenne de la dose de charge était de 5 ± 3 doses, avec un minimum de 0 dose de charge et un maximum de 20 doses de charge. Cinquante-deux patients (soit 71%) avaient un schéma de dose de charge correct (entre 3 et 6 doses de charges, comme recommandé).

La durée moyenne du traitement était de $7,9 \pm 5,4$ jours.

La concentration plasmatique résiduelle moyenne était de $13,3 \pm 7,6$ µg/ml. Le dosage était effectué avant la $5^{\text{e}} \pm 1$ dose en moyenne (soit $3^{\text{e}} \pm 1$ jour).

Soixante-trois dosages (86,3%) ont été réalisés en résiduelle vraie. Parmi ces 63 dosages, 12 (19%) ont été refait suite à un premier dosage mal réalisé. Les mauvais dosages correspondaient à des dosages réalisés dans les 8 premières heures post-injection de teicoplanine ou des dosages réalisés dans les 24 premières heures de traitement. Parmi ces dosages mal réalisés non refaits, 3 (30%) correspondaient à des traitements adaptés (1 patient décédé à J5 de traitement antibiotique, 1 patient dont le traitement a été modifié en raison d'une co-infection avec des germes différents, 1 dont le traitement a été poursuivi 9 jours sans monitoring).

b- Données analytiques.

Dans le groupe des patients dont la résiduelle est correctement dosée (n=63), la concentration plasmatique moyenne était de $12,6 \pm 7,5$ µg/ml.

1- Résiduelle supérieure ou égale à 10 µg/ml.

Trente-quatre patients du groupe « résiduelle vraie » (54%) avaient une concentration résiduelle plasmatique de teicoplanine supérieure ou égale à 10 µg/ml. Les 2 groupes ainsi formés (Cres < 10 µg/ml et Cres ≥ 10 µg/ml) étaient comparables sur le plan des caractéristiques épidémiologiques, le score de gravité (IGSII) à l'admission, la gravité du sepsis et la porte d'entrée du sepsis (Tableau 6).

	Cres < 10 µg/ml (n=29)	Cres ≥ 10 µg/ml (n=34)	p
Age (ans)	66 ± 13	62 ± 13	0,2
IMC	27,8 ± 7,8	29 ± 7	0,5
IGSII	54 ± 18	52 ± 16	0,6
Durée de séjour (jours)	19,7 ± 14,5	18,2 ± 17,1	0,7
Gravité du sepsis :			
- sepsis	4 (13,8%)	10 (29,4%)	0,2
- sepsis sévère	4 (13,8%)	5 (14,7%)	0,9
- choc septique	21 (72,4%)	19 (55,9%)	0,2
Porte d'entrée :			
- péritonite	21 (72,4%)	17 (50%)	0,07
- urinaire	1 (3,5%)	3 (8,8%)	0,6
- pulmonaire	1 (3,5%)	1 (2,9%)	0,9
- autre	6 (20,6%)	13 (38,2%)	0,17

Tableau 6 – Caractéristiques épidémiologiques, porte d'entrée et gravité du sepsis (n=63)

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne ± écart-type, les variables qualitatives en nombre (%)

IMC : indice de masse corporelle ; IGSII : indice de gravité simplifié II

A l'analyse univariée, la dose de teicoplanine (en mg/kg de poids réel/12h) et le moment de réalisation du dosage (avant la X^{ème} dose) étaient significativement différents entre les 2 groupes : on retrouvait une posologie plus élevée dans le groupe Cres ≥ 10 $\mu\text{g/ml}$ ($6,4 \pm 2,2$ mg/kg de poids réel/12h vs. $5,4$ $\mu\text{g/kg}$ de poids réel/12h dans le groupe Cres < 10 $\mu\text{g/ml}$; $p=0,04$) tandis que le dosage était réalisé plus tard dans le groupe Cres ≥ 10 $\mu\text{g/ml}$ (avant la 5^{ème} ± 1 dose vs. 4^{ème} ± 1 dose dans le groupe Cres < 10 $\mu\text{g/ml}$; $p=0,03$) (Tableau 7).

	Cres < 10 $\mu\text{g/ml}$ (n=29)	Cres ≥ 10 $\mu\text{g/ml}$ (n=34)	p
Dose (mg/kg poids réel/12h)	$5,4 \pm 1,6$	$6,4 \pm 2,2$	0,04*
Dose (mg/kg poids admission/12h)	$6 \pm 2,5$	$7 \pm 2,3$	0,09
Dose (mg/j)	922 ± 224	1079 ± 497	0,1
Moment du dosage (avant X ^{ème} dose)	4 ± 1	5 ± 1	0,03*

Tableau 7 – Doses et moment du dosage de teicoplanine

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne \pm écart-type, les variables qualitatives en nombre (%)

* Résultats significatifs

Concernant les variables pouvant influencer sur le volume de distribution, résumées dans le Tableau 8, seul le recours à une épuration extra rénale différait dans les 2 groupes : 20,6% des patients du groupe Cres ≥ 10 $\mu\text{g/ml}$ bénéficiaient d'une dialyse au moment du traitement par teicoplanine alors que 48,3% des patients du groupe Cres < 10 $\mu\text{g/ml}$ étaient sous dialyse au moment du traitement ($p = 0,03$). A noter qu'il s'agissait de 2 dialyses intermittentes et 5 dialyses continues dans le groupe Cres ≥ 10 $\mu\text{g/ml}$, et de 14 dialyses continues dans le groupe Cres < 10 $\mu\text{g/ml}$.

	Cres < 10 µg/ml (n=29)	Cres ≥ 10 µg/ml (n=34)	p
Expansion volémique (litres)	2,1 ± 2,1	1,4 ± 1,6	0,2
Prise de poids (kg)	4,3 ± 6,2	6,3 ± 7,9	0,3
Protidémie (g/l)	52,6 ± 11,9	56,8 ± 10,8	0,1
Albuminémie (g/l)	18 ± 6,5	20,5 ± 5,4	0,1
Support vital :			
- ventilation mécanique	21 (72,4%)	17 (50%)	0,07
- amines	20 (69%)	19 (55,9%)	0,3
- EER	14 (48,3%)	7 (20,6%)	0,03*
SDRA	3 (10,3%)	1 (2,9%)	0,3
SOFA	8 ± 4	7 ± 4	0,3
SIRS score	3 ± 1	3 ± 1	0,2
KDIGO :			
- NP [§] -1	13 (44,8%)	17 (50%)	0,8
- 2-3	16 (55,2%)	17 (50%)	
Créatininémie (µmol/l)	164,8 ± 117,1	190,1 ± 128	0,4
Modalité de traitement :			
- probabiliste	18 (62,1%)	24 (70,6%)	0,6
- adapté	11 (37,9%)	10 (29,4%)	

Tableau 8 – Variables influant sur le volume de distribution

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne ± écart-type, les variables qualitatives en nombre (%)

EER : épuration extra rénale ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aigue ; SOFA : Sepsis-related Organ Failure Assessment ; SIRS score : Systemic Inflammatory Response Syndrom ; KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes (NP : non pertinent, pas d'insuffisance rénale)

* Résultats significatifs

§ NP : non pertinent (pas de dysfonction rénale)

En analyse multivariée, seul le moment du dosage apparaît comme facteur indépendant prédictif d'une résiduelle de teicoplanine supérieure ou égale à 10 µg/ml (Tableau 9).

	Odds Ratio	IC 95%	p
Dose (mg/kg poids réel/12h)	1,13	[0,88-1,47]	0,3
Moment du dosage	1,5	[1,01-2,22]	0,04*
Ventilation mécanique	0,39	[0,12-1,25]	0,11
EER	0,28	[0,07-1,05]	0,06
Protidémie	1,02	[0,97-1,07]	0,4

Tableau 9 – Facteurs favorisant l'obtention d'une résiduelle supérieure ou égale à 10 µg/ml

Cres : concentration résiduelle

EER : épuration extra rénale

IC 95% : intervalle de confiance à 95%

* Résultats significatifs

2- Résiduelle supérieure ou égale à 15µg/ml.

Parmi les 63 patients du groupe « résiduelle vraie », 18 patients (28,6%) avaient une concentration résiduelle de teicoplanine supérieure ou égale à 15 µg/ml. Les 2 groupes (Cres < 15 µg/ml et Cres ≥ 15 µg/ml) étaient comparables sur le plan des caractéristiques épidémiologiques, le score de gravité (IGSII) à l'admission, la gravité du sepsis et la porte d'entrée du sepsis (Tableau 10).

	Cres < 15 µg/ml (n=45)	Cres ≥ 15 µg/ml (n=18)	p
Age (ans)	69 [59-75,5]	60 [54-68]	0,05
IMC	27,5 [23,4-31,8]	28,7 [24,8-33]	0,6
IGSII	51 [45,5-63,5]	46 [39,5-58,5]	0,2
Durée de séjour (jours)	5,6 [5,1-6]	5,5 [5-6,3]	0,9
Gravité du sepsis :			
- sepsis	9 (20%)	5 (27,8%)	0,5
- sepsis sévère	5 (11,1%)	54 (22,2%)	0,3
- choc septique	31 (68,9%)	9 (50%)	0,2
Porte d'entrée :			
- péritonite	29 (64,4%)	9 (50%)	0,4
- urinaire	3 (6,7%)	1 (5,6%)	0,9
- pulmonaire	2 (4,4%)	0 (0%)	0,9
- autre	11 (24,4%)	8 (44,4%)	0,2

Tableau 10 – Caractéristiques épidémiologiques, porte d'entrée et gravité du sepsis
 Les variables quantitatives sont exprimées en médiane (25^{ème} percentile-75^{ème} percentile), les variables qualitatives en nombre (%)
 IMC : indice de masse corporelle ; IGSII : indice de gravité simplifié II

Il n'y avait aucune différence significative entre les 2 groupes en terme de schéma de dose de charge ou de moment du dosage (Tableau 11).

	Cres < 15 µg/ml (n=45)	Cres ≥ 15 µg/ml (n=18)	p
Dose (mg/kg poids réel/12h)	5,6 [5,1 - 6]	5,5 [5 - 6,3]	0,9
Dose (mg/kg poids admission/12h)	6,1 [5,3 - 6,7]	5,7 [5,4 - 6,5]	0,5
Dose (mg/j)	800 [800 - 1250]	1090 [800 - 1850]	0,06
Moment du dosage (avant X ^{ème} dose)	5 [3 - 6]	5 [4 - 6]	0,9

Tableau 11 – Doses et moment du dosage de teicoplanine
Les variables quantitatives sont exprimées en médiane (25^{ème} percentile-75^{ème} percentile)

En ce qui concerne les variables pouvant influencer sur le volume de distribution, il faut noter une moindre prévalence de malades ventilés dans le groupe Cres ≥ 15 µg/l (31 malades ventilés (68,9%) dans le groupe Cres < 15 µg/l vs. 7 malades (38,9%) dans le groupe Cres ≥ 15 µg/l ; p=0,04) (Tableau 12). Il n'y avait aucune autre différence entre les 2 groupes par ailleurs.

	Cres < 15 µg/ml (n=45)	Cres ≥ 15 µg/ml (n=18)	p
Expansion volémique (litres)	1,5 [0 - 3]	1 [0 - 3]	0,6
Prise de poids (kg)	6,1 [0 - 11,8]	3 [-0,9 - 8,9]	0,1
Protidémie (g/l)	54 [43 - 63,5]	58,5 [49,3 - 63,5]	0,3
Albuminémie (g/l)	18,5 [14,2 - 23,2]	19,9 [16,4 - 23,9]	0,4
Support vital :			
- ventilation mécanique	31 (68,9%)	7 (38,9%)	0,04*
- amines	29 (64,4%)	10 (55,6%)	0,6
- EER	11 (24%)	6 (33%)	0,9
SDRA	4 (8,9%)	0 (0%)	0,3
SOFA	8 [3 - 11]	7 [4 - 9]	0,4
SIRS score	3 [2 - 4]	2 [1 - 4]	0,2
KDIGO :			
- NP [§] -1	24 (53,3%)	6 (33,3%)	0,2
- 2-3	21 (46,7%)	12 (66,7%)	
Créatininémie (µmol/l)	131 [74,5 - 222,5]	213,5 [73 - 345,3]	0,09
Modalité de traitement :			
- probabiliste	28 (62,2%)	14 (77,8%)	0,4
- adapté	17 (37,8%)	4 (22,2%)	

Tableau 12 – Variables influant sur le volume de distribution

Les variables quantitatives sont exprimées en médiane (25^{ème} percentile-75^{ème} percentile), les variables qualitatives en nombre (%)

EER : épuration extra rénale ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aigue ; SOFA : Sepsis-related Organ Failure Assessment ; SIRS score : Systemic Inflammatory Response Syndrom ; KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes (NP : non pertinent, pas d'insuffisance rénale)

* Résultats significatifs

§ NP : non pertinent (pas de dysfonction rénale)

Discussion

a- Evaluation des pratiques cliniques

Sur notre période d'étude, seuls 60,9% des patients ayant reçu de la teicoplanine au cours de leur séjour en réanimation ont eu un dosage de Cres, ce qui signifie que 39,1% des patients ayant reçu de la teicoplanine au cours de notre période d'étude n'ont eu aucun monitoring de Cres. Plus d'un tiers des patients sous teicoplanine n'ont donc eu aucun suivi de l'efficacité ou de la toxicité du traitement, alors qu'un dosage simple et rapide est disponible. De plus, il faut noter que la SFAR recommande, chaque fois que cela est possible, de réaliser les dosages plasmatiques des traitements antibiotiques afin d'en monitorer l'effet¹⁸. En effet, les modifications pharmacodynamiques chez les patients de réanimation induisent des variations individuelles importantes et non prévisibles des concentrations plasmatiques des traitements et donc de leur efficacité et de leur toxicité.

N'ayant pas analysé individuellement les prescriptions des patients sans monitoring de Cres, nous ne savons pas s'il s'agissait de traitements probabilistes interrompus avant dosage de Cres (avec des dosages qui peuvent être non prescrits ou déprescrits après adaptation du traitement antibiotique), ou bien de traitements adaptés sans monitoring d'efficacité. Quoiqu'il en soit, la réalisation du dosage de Cres de teicoplanine doit être systématique dès l'initiation du traitement, cela permettant de s'assurer de l'efficacité du traitement (y compris probabiliste et permettant de déterminer la durée de traitement adapté), mais également de rechercher une potentielle toxicité de la teicoplanine (apparaissant pour des résiduelles supérieures à 50 à 60 µg/ml).

Concernant les 60,9% de patients ayant eu un dosage de teicoplanine, 86,3% ont été réalisés en « résiduelle vraie ». Parmi ces dosages correctement réalisés, 19% ont du être refait en raison d'une première résiduelle mal prescrite (trop tôt dans le schéma posologique, ou alors n'ayant pas été prélevé dans les 6 heures précédant l'injection suivante). Malgré des modalités de monitoring du traitement bien codifiées, celles-ci semblent méconnues par certains praticiens exerçant en réanimation, possiblement du fait d'une utilisation moins répandue de la teicoplanine. Ces dosages non correctement réalisés représentent un coût supplémentaire dans la prise en charge, en raison de la nécessité de refaire le dosage. Il représente par ailleurs une possible perte d'efficacité du traitement. Comme le soulignent de nombreuses études, il est en effet nécessaire d'obtenir rapidement une Cres dans les valeurs cibles afin d'obtenir une efficacité clinique rapide^{9,10,11,12}. Il faut en outre souligner la dangerosité d'une modifications des posologies basées sur un dosage mal réalisé, et donc faux, pouvant être à l'origine d'une perte d'efficacité du traitement ou bien à l'inverse de sur-risque de toxicité médicamenteuse.

De plus, 13,7% des dosages avaient été mal réalisés et n'ont pas été reprélevés. La plupart correspondaient à des traitements probabilistes, possiblement arrêtés avant nouveau dosage en raison d'une adaptation aux germes, ou à des traitements adaptés secondairement arrêtés (décès du patient, nouvelle infection avec d'autres germes). Pour l'un de ces dosages en revanche, il s'agissait d'un traitement adapté poursuivi pendant plusieurs jours sans monitoring de son efficacité. Pour ces patients dont le dosage n'avait pas été refait, cela signifie que l'efficacité du traitement est restée inconnue. Bien qu'il s'agisse de traitement probabiliste dans la plupart cas, un traitement efficace est requis dans les premiers jours de traitement, cela influant sur la durée totale de traitement, mais surtout sur la morbi-mortalité en réanimation. En effet,

une antibiothérapie non adaptée ou mal conduite dès les premières heures d'un sepsis grave est un facteur important de mauvais pronostic, avec une augmentation de la mortalité¹⁹.

Concernant le schéma posologique, seuls 71% des patients inclus avaient un schéma posologique correct, témoignant peut-être d'une méconnaissance du schéma thérapeutique, ou d'un oubli de modification de prescription. Pour les schémas posologiques incorrects, il s'agissait aussi bien de dose de charge trop courte, voire absente, que de poursuite du traitement en deux injections par jour sans modification de dose. Nous n'avons pas analysé les adaptations posologiques consécutives aux dosages de Cres, mais pour certains de ces schémas mal réalisés, la poursuite du traitement en deux injections par jour pourrait correspondre à des Cres trop basses par rapport aux valeurs cibles, pouvant justifier la poursuite des injections par 12 heures afin d'obtenir une efficacité rapide.

Il faut également noter que le schéma posologique et de monitoring de la teicoplanine proposé par le Vidal (à savoir 1 dose de charge de 3 à 5-6 injections espacées de 12 heures chacune, suivie d'une dose d'entretien en 1 injection par 24 heures débutant 12 heures après la dernière injection de dose de charge ; dosage de Cres entre les jours 3 à 5) est assez vague. Définir un schéma d'utilisation de la teicoplanine plus clair et plus strict pourrait aider les prescripteurs à mieux retenir ce schéma ainsi qu'à clarifier les modalités de monitoring.

Cette méconnaissance du schéma posologique et de la nécessité de réaliser systématiquement un dosage de Cres pourrait être améliorée par des actions de formation des équipes médicales. Une des propositions serait la réalisation d'un livret d'antibiothérapie regroupant les posologies initiales des principaux antibiotiques utilisées en réanimation, leurs schémas thérapeutiques et leurs modalités de monitoring

avec l'interprétation des résultats ainsi que des proposition de modification posologique. Par exemple, pour la teicoplanine : réaliser une dose de charge de 6 mg/kg/12h pendant 72h avec dosage de Cres à la fin de la dose de charge ; si Cres dans la cible, arrêt de la dose de charge et poursuite du traitement à 6 mg/kg/24h ; si Cres inférieure à la cible, poursuite de la dose de charge pendant 5 jours et nouveau dosage de Cres ; si toujours insuffisant, poursuite du traitement /12h et majoration des doses ; etc...

Une autre proposition pourrait être d'améliorer les préconfigurés de prescription de la teicoplanine sur ICCA avec un rappel des posologies et la mention du monitoring systématique à J3.

Les oublis de modification de prescription pourraient sans doute être réduits par l'anticipation des prescriptions permise par ICCA, permettant de prescrire, dès l'initiation du traitement, une date de fin de traitement, ainsi que de faire débiter une nouvelle prescription par anticipation.

b- Ciblage des entérocoques

Nous avons vu que la teicoplanine, dans nos réanimations, était majoritairement introduite pour le traitement probabiliste ou adapté des péritonites graves (58,9% des patients traités), ciblant ainsi les entérocoques résistants à l'amoxicilline (soit 20% environ des entérocoques de notre service). Le seuil choisi dans ce cas est une Cres ≥ 10 $\mu\text{g/ml}$, soit 10 fois la CMI, en raison d'un taux de fixation aux protéines plasmatiques de 90%. Il n'existe, à notre connaissance, aucune étude dans la littérature validant cette cible thérapeutique pour le traitement des entérocoques par la teicoplanine. Ce seuil est utilisé en pratique courante en raison de la grande sensibilité des entérocoques à la teicoplanine, avec des CMI à la teicoplanine inférieures à 1 mg/l. Ces CMI ont été

validées *in vitro*⁵. Il faut noter qu'en pratique courante, dans notre hôpital, les CMI entérocoques ne sont pas établies lors de la réalisation de l'antibiogramme.

Notre étude montre que les facteurs influençant l'obtention d'une Cres dans l'objectif thérapeutique ($\geq 10 \mu\text{g/ml}$) en fin de dose de charge sont la posologie initiale ainsi que le moment du dosage de Cres. En effet, nous avons retrouvé en analyse univariée des posologies plus élevées en moyenne dans le groupe Cres $\geq 10 \mu\text{g/ml}$, avec une posologie d'environ 6 mg/kg/12h ($6,4 \pm 2,2 \text{ mg/kg de poids réel/12h vs. } 5,4 \mu\text{g/kg de poids réel/12h}$ dans le groupe Cres $< 10 \mu\text{g/ml}$; $p=0,04$), correspondant aux posologies recommandées dans le Vidal et par la SFAR^{8,18}. Ces résultats sont en accord avec les études menées chez les patients de réanimation, qui mettent en évidence l'importance de la dose de charge dans l'obtention d'une efficacité clinique rapide, et préconisent une majoration des posologies de teicoplanine^{9,10,15,16}. Le moment du dosage était également plus tardif dans le groupe Cres $\geq 10 \mu\text{g/ml}$, avec un dosage réalisée avant la 5^{ème} dose en moyenne en analyse univariée et avec un Odds Ratio de 1,5 [1,01-2,22] en analyse multivariée. Cela peut être expliqué par la longue demi vie de la teicoplanine (de 30 à 180 heures). Ce dosage devrait être réalisé, selon les recommandations, après la fin de la dose de charge, entre les jours 3 à 5 de traitement, et donc après la 5^{ème} dose, afin d'être le reflet de l'état d'équilibre du traitement. Les prélèvements de Cres réalisés avant la 5^{ème} dose de traitement ne sont donc pas appropriés et ne doivent pas être réalisés car, n'étant pas le reflet de l'état d'équilibre du traitement, ils ne permettent pas un monitoring adéquat.

Nous avons également retrouvé une plus forte prévalence de patients sous épuration extra rénale continue dans le groupe Cres $< 10 \mu\text{g/ml}$. En théorie, la teicoplanine n'est pas dialysable, et il n'y a donc pas d'adaptation recommandée chez les patients dialysés pendant le traitement, que ce soit en dialyse intermittente ou continue.

Cependant, une étude publiée en 2012 a retrouvé une élimination de la teicoplanine dans un modèle d'hémodiafiltration continue, par adsorption de la teicoplanine sur les filtres de dialyse²⁰. Par ailleurs, une étude récente conduite in vivo, chez des patients sous hémodiafiltration continue, montre une variabilité importante de Cres, indépendamment de la posologie initiale, suggérant une élimination partielle de la teicoplanine par l'EER²¹. Ce point nécessiterait de poursuivre les investigations afin de confirmer ou d'infirmer cette constatation, et d'établir un schéma posologique adapté aux patients sous hémodiafiltration continue, afin d'obtenir rapidement des Cres dans les valeurs cibles.

Notre étude montre également une tendance à une plus forte proportion de patient en choc septique dans le groupe Cres < 10 µg/ml, sans que cela ne soit significatif. Nous savons que la gravité du sepsis modifie le volume de distribution (par hyperperméabilité capillaire, recours plus important à l'expansion volémique avec phénomènes de dilution). Une étude a bien démontré que la pharmacocinétique de la teicoplanine était altérée chez des patients présentant un SIRS, avec une corrélation des Cres de teicoplanine avec le SIRS score¹⁷. Notre étude ne montre pas de telle différence, mais ce résultat peut être expliqué par un manque de puissance de notre série.

c- Ciblage des Staphylocoques *sp.* résistants à la méticilline, dont le SARM

La teicoplanine est connue et largement utilisée pour son action anti staphylococcique, avec une efficacité démontrée sur les Staphylocoques *sp.* résistants à la méticilline, dont les SARM⁷. Afin d'obtenir une efficacité bactériologique rapide, il a été montré la nécessité d'obtenir des Cres plus élevées, au moins égales à 15 µg/ml^{11,12}. Dans notre étude, seuls 28,6% des patients avaient une Cres ≥ 15 µg/ml. Par conséquent, 71,4% des patients sous teicoplanine se seraient ainsi trouvés en situation

de sous dosage de teicoplanine à visée anti staphylococcique. Nous n'avons pas mis en corrélation les bactéries ciblées et les dosages plasmatiques de teicoplanine, nous ne savons par conséquent pas si les seuils de Cres sont cohérents avec les germes visés. Il faut cependant rappeler que toutes les études s'intéressant aux propriétés anti staphylococciques de la teicoplanine insistent sur la nécessité d'obtenir rapidement une Cres ≥ 15 $\mu\text{g/ml}$ afin d'obtenir une guérison clinique^{11,12}. Elles ont pour cela montré que les posologies initiales de teicoplanine devaient être plus élevées, et le monitoring plus strict^{15,16,17}. En cas de ciblage du SARM, le prescripteur doit avoir pour objectif d'obtenir d'une Cres ≥ 15 $\mu\text{g/ml}$ en fin de dose de charge.

Cependant, nous avons vu que, *in vitro*, 90% des SARM avaient une CMI à la teicoplanine inférieure ou égale à 1 mg/l⁵. La cible de Cres devant être au moins égale à 10 fois la CMI, des seuils de Cres plus bas peuvent être suffisant à l'obtention d'une guérison bactériologique. Toutefois, l'abaissement des seuils de Cres visés ne peut être permis que par la détermination des CMI des bactéries isolées.

Dans notre étude, il n'existait pas de différence significative entre les groupes Cres < 15 $\mu\text{g/ml}$ et Cres ≥ 15 $\mu\text{g/ml}$, hormis en ce qui concerne le recours à la ventilation mécanique. Nous avons en effet trouvé une plus forte prévalence de patients ventilés dans le groupe Cres < 15 $\mu\text{g/ml}$. Il n'existe pas, à notre connaissance, d'étude dans la littérature suggérant un impact de la ventilation mécanique sur le taux plasmatique résiduel de teicoplanine. Il est à noter que, notamment pour les aminosides, la ventilation mécanique est à l'origine de modification pharmacocinétique et induit une réduction des taux plasmatiques d'aminosides avec un sur-risque de sous dosage médicamenteux²². Notre analyse souffre d'un manque de puissance évident, et nécessite de poursuivre les recherches afin de trouver les facteurs influençant l'obtention d'une

Cres de teicoplanine $\geq 15 \mu\text{g/ml}$, et de prouver de façon fiable un éventuel effet de la ventilation mécanique sur la pharmacocinétique de la teicoplanine.

Conclusion

Cette étude montre que, malgré une majoration récente de l'usage de la teicoplanine en réanimation au CHU de Rouen, les schémas posologiques, les modalités de monitoring de l'efficacité et de la toxicité du traitement, ainsi que les cibles thérapeutiques visées restent encore insuffisamment connus. Le monitoring de l'efficacité de la teicoplanine est un point clé du traitement, surtout chez les patients de réanimation dont la pharmacocinétique peut être considérablement modifiée. Une formation des professionnels de santé amenés à prescrire la teicoplanine pourrait être envisagée afin de parfaire son usage.

De plus, nous avons montré qu'une majoration des doses, et un dosage plus tardif de concentration plasmatique résiduelle, du fait de la demi-vie longue de la teicoplanine, permettaient d'obtenir une efficacité biologique et d'atteindre plus rapidement les valeurs cibles de concentration résiduelle plasmatique.

D'autres études seront par la suite nécessaires afin d'affiner la connaissance des facteurs pouvant influencer sur l'efficacité du traitement par teicoplanine, notamment vis-à-vis des staphylocoques *sp.*

Bibliographie

1- Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM)

<https://www.agence-prd.ansm.sante.fr>

2- Laboratoire Cerba, Caractéristiques de la teicoplanine – <https://www.lab.cerba.com>

3- J. Caillon *et al.*, “Bactericidal effect of daptomycin compared with vancomycin and teicoplanin against gram-positive bacteria,” *Pathol Bio*, vol 37, pp 540-548, 1989

4- Comité de l’Antibiogramme de la Société Française de Micorbiologie (CASFM) –
Recommandations 2018 v.2.0 Septembre – <https://www.sfm-microbiologie.org>

5- EUCAST 2 Search Database

<https://mic.eucast.org/Eucast2/searchcontroller/search.jsp?action=init>

6- P. C. Matthews *et al.*, “Increased teicoplanin doses are associated with improved serum levels but not drug toxicity,” *J. Infect.*, vol. 68, no. 1, pp. 43–49, Jan. 2014.

7- D. D. G. Bugano *et al.*, “Cochrane meta-analysis: teicoplanin versus vancomycin for proven or suspected infection,” *Einstein (Sao Paulo)*, vol. 9, no. 3, pp. 265–282, Sep. 2011.

8- Vidal – <https://www.vidal.fr>

9- A. Nakamura *et al.*, “Development of a teicoplanin loading regimen that rapidly achieves target serum concentrations in critically ill patients with severe infections,” *J. Infect. Chemother.*, vol. 21, no. 6, pp. 449–455, Jun. 2015.

- 10- F. Pea *et al.*, "Teicoplanin therapeutic drug monitoring in critically ill patients: a retrospective study emphasizing the importance of a loading dose," *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 51, no. 4, pp. 971–975, Apr. 2003.
- 11- J.-T. Wang *et al.*, "Loading dose required to achieve rapid therapeutic teicoplanin trough plasma concentration in patients with multidrug-resistant gram-positive infections," *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, vol. 110, no. 5, pp. 416–420, May 2012.
- 12- Y.-L. Dong *et al.*, "An assessment of teicoplanin use and monitoring serum levels in a Chinese teaching hospital," *Int J Clin Pharmacol Ther*, vol. 49, no. 1, pp. 14–22, Jan. 2011.
- 13- J. A. Smithers *et al.*, "Pharmacokinetics of teicoplanin upon multiple-dose intravenous administration of 3, 12, and 30 milligrams per kilogram of body weight to healthy male volunteers," *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 36, no. 1, pp. 115–120, Jan. 1992.
- 14- L. Bourguignon *et al.*, "Pharmacokinetics of teicoplanin in the elderly : construction of a model for therapeutic drug monitoring, " *J Pharm Clin*, vol 27, pp. 189-194, Sept. 2008
- 15- K. Matsumoto *et al.*, "Determination of teicoplanin trough concentration target and appropriate total dose during the first 3 days: a retrospective study in patients with MRSA infections," *J. Infect. Chemother.*, vol. 16, no. 3, pp. 193–199, Jun. 2010.
- 16- T. Ueda *et al.*, "High-dose regimen to achieve novel target trough concentration in teicoplanin," *J. Infect. Chemother.*, vol. 20, no. 1, pp. 43–47, Jan. 2014.

17- T. Nakano *et al.*, "Change of teicoplanin loading dose requirement for incremental increases of systemic inflammatory response syndrome score in the setting of sepsis," *Int J Clin Pharm*, vol. 38, no. 4, pp. 908–914, Aug. 2016.

18- Société Française d'Anesthésie et de Réanimation, Recommandations formalisées d'experts – Administration des antibiotiques en réanimation – 2017

19- S.Harbarth *et al.* "Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis," *Am J Med*, vol.115, pp.529-535, Nov. 2003.

20- Y. Shiraishi *et al.*, "Elimination of teicoplanin by adsorption to the filter membrane during haemodiafiltration: screening experiments for linezolid, teicoplanin and vancomycin followed by in vitro haemodiafiltration models for teicoplanin," *Anaesth Intensive Care*, vol. 40, no. 3, pp. 442–449, May 2012.

21- S. K. Lim *et al.*, "High variability of teicoplanin concentration in patients with continuous venovenous hemodiafiltration," *Hemodial Int*, vol. 23, no. 1, pp. 69–76, Jan. 2019.

22- ANSM – Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable : gentamicine, tobramycine, nétilmycine, amikacine – propriétés pharmacologiques, indications, posologies et modes d'administration, surveillance du traitement. Mars 2011