

Mise à jour du traitement des infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline

Cindy Tremblay

Résumé

Objectif : Discuter des choix de traitements antibiotiques dans les infections à SARM, dont celles contractées en milieu communautaire.

Source des données et sélection des études : Nous avons effectué une revue de la littérature scientifique en consultant PubMed. Nous avons également entrepris l'examen des études cliniques, des revues systématiques et des méta-analyses portant sur les traitements antibiotiques des infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline, contractées en milieu hospitalier (SARM-N) et en milieu communautaire (SARM-C).

Analyse des données : Depuis une dizaine d'années, le type *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline est devenu l'une des causes d'infections graves les plus communes. De nouvelles souches font maintenant émergence, comme le type *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline, contracté en milieu communautaire. Les antibiotiques standards sont toujours utilisés pour le traitement des infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline, contractées en milieu communautaire, mais d'anciennes molécules, comme la clindamycine, les tétracyclines et le triméthoprime-sulfaméthoxazole peuvent également être utilisées dans le traitement de ces infections. De plus, pour le traitement des infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline en général, de nouvelles avenues thérapeutiques font maintenant leur apparition, comme la tigécycline et la daptomycine.

Conclusion : Les choix de traitement des infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline s'élargit, mais aucun des nouveaux traitements n'offre encore assez d'avantages pour surpasser les molécules, telle la vancomycine. L'identification adéquate des souches selon le milieu de propagation de l'infection et selon la présence de résistance est importante pour l'application d'un traitement adéquat de l'infection.

Mots clés : *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM), *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline contracté en milieu communautaire, vancomycine, tigécycline, daptomycine, linézolide, clindamycine, triméthoprime-sulfaméthoxazole, tétracycline, quinupristin-dalfoprstin.

Introduction

Staphylococcus aureus (SA) est une bactérie à Gram positif pouvant causer plusieurs types d'infections. Les premières souches de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) ont été décrites pour la première fois en 1961¹. Au Canada, les premiers cas de SARM ont été répertoriés en 1981². Ayant développé une multirésistance avec le temps, le type SARM est devenu problématique dans les années 90³.

La fréquence des infections à SARM est en croissance. Le taux total d'infections à SARM observées aux États-Unis a augmenté entre 1998 et 2005 de 53 %⁴. Une récente étude utilisant les données d'un programme de surveillance a estimé qu'en 2005, aux États-Unis, il y aurait eu 94 360 cas d'infection invasive à SARM, qui auraient provoqué 18 650 décès intrahospitaliers⁵. Le SARM est également en augmentation constante dans les hôpitaux canadiens. Il est associé à un plus grand taux de mortalité et à une augmentation de la durée et des coûts d'hospitalisation. Une étude a démontré qu'entre 1995 et 2004, le taux de SARM dans les hôpitaux canadiens était passé de 0,46 à 5,9 cas pour 1000 hospitalisations⁶. Selon une autre étude effectuée dans 48 centres canadiens en 2006, 11 700 des 29 000 patients hospitalisés porteurs de SARM présentaient une infection. Cette même étude rapporte que cette bactérie aurait été la cause du décès d'environ 2 300 Canadiens, entraînant des coûts de santé de 200 à 250 millions de dollars⁷.

Apparition de nouvelles souches SARM

Le SARM est généralement contracté en milieu hospitalier (SARM-N). Toutefois, depuis quelques années, ce défi médical que représente le SARM-N laisse place à un nouveau défi, le SARM acquis en milieu communautaire (SARM-C). Le premier cas de SARM-C a été décrit au Michigan en 1982⁸. Depuis, la fréquence des infections à SARM-C est en augmentation constante⁹. Ces infections représentent actuellement de 8 à 20 % de toutes les infections à SARM¹⁰.

Cindy Tremblay, B.Sc., M.Sc., est pharmacienne à l'Hôpital Laval, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec

Nous avons répertorié au moins huit définitions pour différencier les deux souches de SARM. La principale d'entre elles, concernant les infections au SARM-N, caractérise les patients ayant reçu un diagnostic plus de 72 heures après leur admission dans un hôpital⁸. Contrairement au SARM-N, le SARM-C se propage dans la population, particulièrement chez les personnes pratiquant un sport de contact, les détenus, les militaires, les enfants en garderie, les autochtones, les hommes ayant des relations homosexuelles et les utilisateurs de drogues injectables⁸. Afin de différencier officiellement ces deux entités, le Centre pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC) a élaboré des critères de différenciation⁸. Le SARM est considéré comme étant contracté en communauté lorsqu'il répond à tous les critères suivants :

- Diagnostic d'une infection à SARM chez un patient en soins ambulatoires OU culture positive pour le SARM dans les premières 48 heures de l'admission du patient dans un centre hospitalier ;
- Absence d'antécédents d'infection ou de colonisation au SARM ;
- Absence de chacune de ces particularités dans l'année précédant l'infection :
 - Hospitalisation ;
 - Admission dans un établissement de longue durée ;
 - Dialyse ;
 - Chirurgie ;
- Absence de cathéters permanents ou d'autres appareils médicaux traversant la peau.

Résistance aux antibiotiques

La caractéristique fondamentale distinguant le SARM du type *Staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline (SASM) est la production des *Penicillin-Binding Proteins* modifiées, les PBP_{2a}. Cette protéine est encodée par le gène *mecA*. Elle agit comme transpeptidase, reliant les peptidoglycanes essentielles à la structure membranaire de la cellule bactérienne. Les PBP_{2a} sont différentes des PBP ordinaires par leur très faible affinité pour les antibiotiques possédant un anneau bêta-lactame. Le gène *mecA* est localisé sur la cassette chromosomale staphylococcique (CCS), un élément génétique mobile. Cette cassette contient les gènes responsables

de la régulation de l'expression du *mecA*. Jusqu'à maintenant, cinq types majeurs de *mecCCS* ont été identifiés (I-V). Les types I, II et III sont ceux retrouvés le plus fréquemment dans les isolats du SARM-N⁸. Ils confèrent une résistance à d'autres antibiotiques en plus des bêta-lactames. Les types IV et V sont plus petits, caractérisent plutôt les SARM-C et ne confèrent pas de résistance à d'autres antibiotiques que les bêta-lactames⁸. En effet, le SARM-N a développé avec le temps d'autres mécanismes de résistance, ce qui lui confère une résistance à d'autres antibiotiques, tels les macrolides, les aminoglycosides, les quinolones, les tétracyclines, les lincosamides et les streptogramines de type B. Ces souches sont toutefois généralement sensibles au triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP-SMX), bien qu'un nombre croissant de colonies y soient résistantes³.

Jusqu'au début des années 2000, le SARM-C était moins inquiétant, puisqu'il n'était résistant qu'aux bêta-lactames. Toutefois, depuis 2004, certaines souches virulentes de SARM-C ont émergé. Les souches USA400 et USA300 ont, entre autres, été la cause de plusieurs infections invasives graves⁸. La souche USA300 semble différente du SARM-C identifié au départ, puisqu'on observe maintenant une multirésistance. Cette souche porte fréquemment le gène codant pour la leucocidine de Panton-Valentine (gène *pvl*), une toxine qui rend la souche plus pathogène et qui peut entraîner de la nécrose tissulaire⁸. Actuellement, ces deux souches sont peu observées au Canada, bien que la fréquence des infections causées par celles-ci semble être en augmentation. L'apparition de ces nouvelles souches commence maintenant à se répandre dans les milieux hospitaliers et rend la distinction entre le SARM-N et le SARM-C plus difficile.

Options de traitements

Jusqu'à maintenant, plusieurs options thérapeutiques ont été étudiées pour traiter les infections au SARM-N. Toutefois, peu de données sont disponibles pour le traitement des infections au SARM-C. Puisque cette souche répondrait à un plus grand nombre d'antibiotiques que le SARM-N, davantage d'options thérapeutiques seraient disponibles. Cependant, la plupart des traitements potentiels n'ont pas été étudiés cliniquement. De plus, l'ap-

Tableau I : Caractéristiques du SARM-C et du SARM-N

Propriétés	SARM-C	SARM-N
Durée de la culture après l'admission	24-72 h	> 72 h
Résistance aux antibiotiques	Résistance sélective aux bêta-lactames	Multirésistance
Caractéristiques moléculaires		
Clone	USA300 ou USA400	USA100, USA500, USA800
Type de CCS _{mec}	IV (V occasionnellement)	I, II ou III
Présence de la toxine PVL	Oui (> 80 %)	Rare

CCS_{mec} : Cassette chromosomique staphylococcique; PVL : Leucocidine de Panto-Valentine;
 SARM-C : *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline d'origine communautaire;
 SARM-N : *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline d'origine nosocomiale

Tableau II : Agents antimicrobiens pouvant être utilisés dans le traitement des infections à SARM (adapté des références^{1, 8, 43, 49, 50})

Agents	Mécanisme d'action	Doses habituelles	Indications	Peut être utilisé pour SARM-N SARM-C	Pharmacodynamique	Commentaires
Clindamycine	Se lie à l'unité 50S ribosomale et inhibe la synthèse protéique bactérienne	300-450 mg PO q 6 h IPTM aiguës : 600-900 mg IV q 6-8 h	IPTM à SARM : Traitement empirique et traitement	NON ***	OUI OUI	Bactériostatique Temps dépendant Utiliser avec prudence, résistance induite possible chez patient ayant SARM-C; Serait efficace pour réduire la production de toxines bactériennes. Non indiqué en monothérapie dans les cas de bactériémie; Bonne distribution tissulaire en général.
Doxycycline	Se lie à l'unité 30S ribosomale et inhibe la synthèse protéique bactérienne	100 mg PO/IV q 12 h	IPTM à SARM : Traitement empirique*** et traitement	NON ***	OUI OUI	Bactériostatique à bactéricide Temps dépendant Données limitées par rapport à son utilisation; Bonne distribution en général; Ne couvre pas le <i>Streptococcus pyogenes</i> .
TMP-SMX*	Inhibe des étapes séquentielles dans la synthèse des folates, donc prévient la réplication de l'ADN	160 mg PO q 12 h*** Infections aiguës : 10-15 mg/kg/IV en 2-3 doses***	IPTM à SARM : Traitement empirique*** et traitement	OUI	OUI	Bactéricide Bonne distribution a/n tissulaire et du SNC; Ne couvre pas le <i>Streptococcus pyogenes</i> .
Vancomycine*	Inhibe la synthèse de la membrane cellulaire	15 mg/kg IV q 12 h	IPTM aiguë à SARM Pneumonies à SARM Bactériémies à SARM	OUI	OUI	Bactéricide lent Temps dépendant (ratio AUC:CMI) Pénétration au SNC et pulmonaire limitée. Creux visé controversé pour le traitement des pneumonies à SARM; Pénétration au SNC et pulmonaire limitée.
Linézolide	Se lie à l'unité 50S ribosomale et inhibe la synthèse protéique bactérienne	600 mg PO/IV q 12 h	IPTM aiguë à SARM Pneumonies à SARM Bactériémies à SARM (indication non officielle)	OUI	OUI	Bactériostatique Temps dépendant Bonne distribution a/n tissulaire et du SNC; Thrombocytopenies possibles et polyneuropathies irréversibles rapportées lorsqu'utilisé >28 jours; Serait efficace pour réduire la production de toxines bactériennes.
Daptomycine*	Augmente l'afflux de potassium hors de la cellule bactérienne, dépoliarise la cellule et inhibe la synthèse protéique bactérienne	IPTM : 4 mg/kg IV q 24 h Bactériémies aiguës 6 mg/kg IV q 24 h (doses utilisées ad 8-12 mg/kg mais non approuvées officiellement)	IPTM aiguë à SARM Bactériémies à SARM	OUI	OUI	Bactéricide Concentration-dépendant Ne peut être utilisé pour les pneumonies : inactive par surfactant pulmonaire; Approuvé seulement pour les IPTM; Émergence de résistance rapportée; Pénétration au SNC limitée.
Tigécycline	Se lie à l'unité 30S ribosomale et inhibe la synthèse protéique bactérienne	100 mg IV 1 ^{re} dose puis 50 mg IV q 12 h	IPTM aiguë à SARM Pneumonies à SARM (indication non officielle)	OUI	OUI	Bactériostatique Temps dépendant (ratio AUC:CMI) Taux sériques inadéquats dans les cas de bactériémie; Bonne distribution tissulaire, faibles concentrations sériques.

Note : * Ajustement requis dans les cas d'insuffisance rénale ** Dose basée sur la composante triméthoprine *** Taux de résistance au SARM-N élevé

**** Ne pas utiliser si on soupçonne la présence de *Streptococcus pyogenes*

AUC : Aire sous la courbe; CMI : Concentrations minimales inhibitrices; IPTM : Infection de la peau et des tissus mous; SARM-C : Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline contracté en milieu communautaire; SARM-N : Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline d'origine nosocomiale; SNC : Système nerveux central; TMP-SMX : Triméthoprine-Sulfaméthoxazole

parition de nouvelles souches plus virulentes et multi-résistantes rend les choix de traitement plus difficiles. Nous verrons les différentes options utilisées pour le traitement du SARM et plus spécifiquement pour le traitement du SARM-C.

CLINDAMYCINE (DALACIN^{MD})

Pharmacologie

La clindamycine est un agent bactériostatique qui appartient à la classe des lincosamides. Elle inhibe la synthèse protéique bactérienne en se liant à un site de l'unité 50S ribosomale³. Elle est principalement active contre les organismes à Gram positif. Son activité contre le SA, et particulièrement contre le SARM, est variable. La clindamycine a l'avantage d'offrir une excellente biodisponibilité par voie orale et intraveineuse. Elle représente un bon choix, surtout pour les infections de la peau et des tissus mous (IPTM), étant donné sa bonne pénétration tissulaire et osseuse. On la préfère souvent au TMP-SMX, puisqu'elle est aussi active contre l'espèce *Streptococcus pyogenes*. Il est donc possible de l'utiliser en traitement empirique pour les IPTM.

Utilisation clinique

Les isolats SARM-N présentent souvent une résistance constitutive à la clindamycine, qui n'est donc pas un choix de traitement pour soigner les infections causées par ces souches. Par contre, les isolats SARM-C sont, pour la plupart, sensibles à la clindamycine⁸. Ils ont une altération de la structure liante ribosomale qui les rend résistants aux macrolides, mais sensibles à la clindamycine. Ayant la particularité d'inhiber la production bactérienne de toxines, cet antibiotique semble représenter un excellent choix de traitement pour les infections au SARM-C¹¹. Son efficacité contre cette toxine n'est, par contre, pas démontrée cliniquement pour le moment.

Certains SARM-C développent aussi à l'occasion des résistances à la clindamycine³. Encodée par le gène *erm* (phénotype MLSb), la résistance à la clindamycine peut être constitutive ou induite. Lorsque la résistance de type MLSb est constitutive, l'antibiogramme révèle une résistance à la clindamycine et à l'érythromycine. Toutefois, lorsque la résistance à la clindamycine est induite, l'antibiogramme ne la détecte pas et présente donc la souche comme étant sensible à la clindamycine¹². Il est possible de différencier cette sensibilité par le D-test, pouvant être effectué par la majorité des laboratoires.

L'expérience et les opinions des experts appuient l'utilisation de la clindamycine pour le traitement des infections à SARM-C. La clindamycine a comme avantages une bonne biodisponibilité, un bon profil d'effets indésirables et une activité contre l'espèce *Streptococcus pyogenes*. Elle représente donc un bon choix lorsqu'un traitement empirique est requis. Cependant, étant donné

le faible nombre d'études comparatives disponibles dans les cas d'infections graves, l'usage de la clindamycine devrait pour le moment être réservé aux infections moins aiguës.

TRIMÉTHOPRIME-SULFAMÉTHOXAZOLE (BACTRIM^{MD})

Pharmacologie

Le triméthoprim et le sulfaméthoxazole (TMP-SMX) inhibent certaines étapes séquentielles dans la synthèse des folates¹. Cette combinaison, considérée comme synergique, procure une activité bactéricide contre plusieurs souches bactériennes. Malgré que la sensibilité au TMP-SMX ait diminué dans les organismes à Gram négatif, elle demeure supérieure à 80 % dans les isolats SA, y compris les SARM. Le TMP-SMX a une bonne biodisponibilité par voie orale. Sa pénétration dans les tissus corporels est aussi très bonne. Éliminé principalement par les urines, cet antibiotique requiert toutefois un ajustement dans les cas d'insuffisance rénale.

Utilisation clinique

Peu d'études cliniques évaluent son efficacité dans les infections à SARM. Une étude à répartition aléatoire, à double insu, effectuée auprès de 101 patients ayant contracté des infections à SA de différents types et publiée en 1992 révèle que le TMP-SMX aurait un effet moindre que la vancomycine¹³. Le SARM constituait 47 % des isolats. Tous les échecs au TMP-SMX se sont cependant produits chez des patients ayant une infection à SARM. Ainsi, cette étude laisse entendre que le TMP-SMX pourrait être considéré comme traitement de remplacement possible de la vancomycine dans certains cas d'infection à SARM.

Les souches SARM-C semblent répondre également à cet antibiotique, mais encore une fois, peu d'études cliniques et de rapports de cas démontrent son efficacité dans ce contexte infectieux⁸. Dans de petites études, le TMP-SMX a été observé comme étant efficace contre certains SARM-C dépendamment de la région métropolitaine⁸. Notons aussi que lorsqu'il est utilisé pour le traitement d'infections au SARM-C, le TMP-SMX doit être dosé de manière appropriée. Les données comparant cet antibiotique à la vancomycine dans les cas d'infections au staphylocoque, y compris les bactériémies et les endocardites, ont démontré que la dose appropriée de TMP était de 10-15 mg/kg/jour¹².

Ainsi, l'activité du TMP-SMX contre le SARM, son profil pharmacocinétique et pharmacodynamique ainsi que son faible coût font de cet antibiotique une bonne option pour le traitement des infections non aiguës à SARM, y compris le SARM-C. De plus, puisqu'on retrouve également une résistance fréquente de l'espèce *Streptococcus pyogenes* et *Streptococcus agalactiae* au TMP-SMX, on

doit éviter d'utiliser cet antibiotique en traitement empirique lorsqu'on suspecte la présence de ces pathogènes¹².

TETRACYCLINES

Pharmacologie

Les tétracyclines inhibent la synthèse protéique des bactéries en se liant à l'unité du ribosome. À hautes doses, les tétracyclines sont bactéricides. Ces molécules auraient une bonne activité contre le SARM-C, mais les souches SARM-N y sont habituellement résistantes. On rapporte qu'environ 88 % des SARM-C seraient encore sensibles aux tétracyclines¹⁰. La doxycycline est celle qui est le plus communément utilisée parmi les tétracyclines, parce qu'elle a le meilleur profil pharmacologique et d'innocuité. Cet antibiotique a une distribution élevée dans les tissus corporels, une bonne absorption gastro-intestinale et ne s'accumule pas en situation d'insuffisance rénale.

Utilisation clinique

Peu de données sont encore disponibles pour évaluer leur efficacité réelle. À l'exception d'une étude à répartition aléatoire comparative sur l'efficacité de la doxycycline dans le traitement des infections à SARM, les données se limitent à des rapports de cas et des études rétrospectives. Dans cette étude, Cenizal et coll. comparent la doxycycline et le TMP-SMX dans le traitement des IPTM. Après 10 à 14 jours de traitement, tous les patients ont répondu à la doxycycline, même les 15 patients ayant une infection à SARM, comparativement à 79 % de réponse au TMP-SMX¹⁴. De plus, le taux d'échecs cliniques était de 9 %, tous rapportés dans le groupe TMP-SMX. Le même groupe a rapporté une série de cas chez 282 patients ayant des épisodes d'IPTM à SARM. Pour 192 patients traités avec une bêta-lactame, 168 patients (88 %) ont été traités avec succès, comparativement à 96 % qui avaient reçu la doxycycline et la minocycline¹⁵. Ces résultats démontrent que les tétracyclines semblent être une option possible en cas d'infections modérées. Par contre, les données disponibles au sujet des infections plus graves à SARM sont trop peu nombreuses pour justifier l'utilisation des tétracyclines dans ce contexte.

Ruhe et coll. ont évalué 276 patients ayant un IPTM à SARM-C. Le taux de succès du traitement aux tétracyclines a été de 96 %¹⁵. Ces agents pourraient donc être un choix adéquat lors d'infections au SARM-C. Il est par contre important de s'assurer que la souche n'y soit pas résistante.

Ainsi, malgré le peu de données disponibles, la doxycycline semble être une option de traitement peu coûteuse et efficace dans le traitement des infections moins aiguës à SARM, incluant le SARM-C, particulièrement lors d'IPTM. Cette molécule semble d'ailleurs plus effi-

cace que le TMP-SMX dans ce contexte. Par contre, les tétracyclines n'ont pas une activité satisfaisante contre le type *Streptococcus pyogenes*, souvent présent dans les infections de la peau. Lorsqu'on suspecte la présence de ce pathogène et qu'il s'agit d'une couverture empirique pour les IPTM, l'utilisation de ces antibiotiques n'est donc pas recommandée.

QUINUPRISTIN-DALFOPRISTIN (SYNERCID^{MD})

Le quinupristin-dalfopristin est un antibiotique bactéricide semi-synthétique, composé de deux streptogramines³. Ce médicament a d'abord été accueilli avec beaucoup d'espoir. Cependant, en raison de son coût élevé et de son profil d'effets indésirables, il a été peu utilisé. D'ailleurs, depuis mai 2008, ce médicament n'est plus disponible au Canada. Il est toutefois intéressant de mentionner que, présentement, d'autres médicaments de la même classe sont à l'étude.

VANCOMYCINE

Pharmacologie

La vancomycine est un glycopeptide à haut poids moléculaire, qui inhibe la synthèse de la membrane cellulaire. La grosseur de la molécule de vancomycine diminue sa pénétration dans la membrane externe des bactéries à Gram négatif, ce qui limite son spectre d'activité aux bactéries à Gram positif. La vancomycine doit être administrée par voie intraveineuse, puisqu'étant donné son poids moléculaire élevé, elle est peu biodisponible par voie orale. La vancomycine a une faible pénétration pulmonaire. De plus, cet antibiotique étant excrété par les reins, il nécessite un ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale. La néphrotoxicité est rarement induite par l'administration de vancomycine, mais l'action de celle-ci peut être potentialisée par la coadministration d'autres médicaments néphrotoxiques.

Utilisation clinique

La vancomycine est indiquée principalement dans le traitement des infections graves causées par le SARM, que celui-ci soit acquis en milieu hospitalier ou en milieu communautaire. C'est le traitement antibiotique le plus utilisé contre le SARM et pour lequel on a le plus d'expérience clinique. Toutefois, peu d'études comparatives sont disponibles pour appuyer son efficacité réelle. Un nombre croissant d'études comparent son efficacité avec celle des nouveaux agents actifs contre le SARM, particulièrement pour le traitement des IPTM et pour les infections pulmonaires. La vancomycine obtient souvent des résultats inférieurs, mais pas nécessairement significatifs.

La vancomycine est un antibiotique utilisé depuis longtemps. Ce n'est toutefois que récemment que des cas de résistance du SA ont commencé à se manifester. La caractéristique principale associée aux échecs de trai-

tement du SA avec la vancomycine est l'augmentation des concentrations minimales inhibitrices (CMI)¹⁷. L'augmentation des taux de résistance du SA à la vancomycine a dernièrement incité le Clinical Laboratory Standards Institute à modifier les critères de sensibilité liés au type de résistance à la vancomycine. Le critère de sensibilité pour déterminer les souches non résistantes a été diminué à 2 µg/ml. Certaines souches ayant une résistance appelée intermédiaire (VISA) se définissent par des CMI qui se situent entre 4 et 8 µg/ml. Ce type de résistance serait lié à une diminution de sensibilité causée par une production excessive de peptidoglycane ayant pour effet d'emprisonner les molécules de vancomycine, ce qui les empêche d'atteindre leur cible bactérienne¹⁸. D'autres souches de résistance plus élevée (VRSA) sont caractérisées par des CMI \pm 16 µg/ml. L'acquisition du gène vanA en serait la cause. Ces souches, dont quelques-unes ont été décelées aux États-Unis, sont actuellement très peu fréquentes¹⁹. Finalement, plusieurs souches de SARM ont également démontré une hétérorésistance à la vancomycine (hVISA). Le hVISA démontre une grande corrélation avec les échecs cliniques. Il n'existe actuellement pas de méthode efficace et fiable pour détecter le hVISA, mais il est connu que les CMI situés entre 1 et 2 µg/ml s'apparentent souvent à ces souches.

Sakoulas et coll. ont étudié 30 isolats de SARM pour des patients inclus dans des études cliniques chez qui le traitement à la vancomycine avait échoué. Ils ont découvert que, pour une CMI de 0,5 µg/ml, le taux de succès clinique était d'environ 56 % comparativement à environ 9 % pour une CMI située entre 1 et 2 µg/ml¹⁷. De plus, un traitement à la vancomycine dans les 30 jours précédents était prédictif d'une plus grande CMI du SARM et d'une moins bonne efficacité thérapeutique de la vancomycine. Ceci pourrait être lié à la réduction du ratio aire sous la courbe sur la concentration minimale inhibitrice (AUC:CMI). En effet, une étude de Moise-Broder et coll., comprenant 180 patients ayant des infections respiratoires basses causées par le SA, a démontré qu'un ratio AUC:CMI d'au moins 400 µg•h/ml était prédictif d'un plus grand succès clinique¹⁷.

L'augmentation des CMI du SA ainsi que les résultats présentés précédemment laissent entendre que l'augmentation des doses permettrait d'améliorer l'efficacité de la vancomycine. Cette constatation a mené à la recommandation de maintenir les concentrations de vancomycine entre 15 et 20 µg/ml pour les patients ayant une pneumonie nosocomiale à SARM. Aucune étude n'a cependant pu démontrer qu'une amélioration clinique significative se produisait chez ces patients, entre autres ceux chez qui le SARM aurait une CMI > 2 µg/ml. Des travaux récents laissent entendre qu'un ratio AUC:CMI libre de \geq 500 µg•h/ml serait nécessaire²⁰. Par contre, une analyse rétrospective récente menée auprès de 102 patients ayant une pneumonie nosocomiale a démontré que ni les concentrations de vancomycine ni l'estimation de l'AUC

n'étaient liées au taux de survie²⁰. Toutefois, le maintien d'un ratio AUC/CMI plus élevé peut prévenir l'émergence de souches hVISA et VISA. Finalement, il est important de noter qu'en plus de ne pas être aussi efficace que souhaité, la vancomycine administrée à des doses plus élevées peut avoir des conséquences potentiellement néfastes, telle la néphrotoxicité¹⁸. Un suivi plus serré est par conséquent nécessaire.

Peu d'études démontrent clairement l'efficacité de la vancomycine pour contrer les infections au SARM-C. Par contre, l'expérience clinique liée à cette molécule démontre qu'elle doit encore constituer le premier choix de traitement, indépendamment de la souche de SARM. Il est important de noter que la vancomycine est moins efficace lorsqu'il y a production de toxines par la bactérie. Il est alors recommandé d'utiliser une autre option de traitement, comme le linézolide ou la clindamycine, ou encore d'utiliser la vancomycine en combinaison avec la clindamycine. La vancomycine reste donc pour le moment l'antibiotique de choix dans le traitement des infections modérées à graves en cas de SARM-N et de SARM-C. On doit cependant l'utiliser avec prudence, puisqu'on observe des cas de résistance de plus en plus fréquents. Une détermination de la CMI du SARM devrait d'ailleurs être effectuée dans chaque centre hospitalier, puisque celle-ci varie d'un milieu à l'autre. Il faut toutefois garder présent à l'esprit qu'une CMI \leq 2 µg/ml n'est pas toujours synonyme de succès thérapeutique étant donné la faible pénétration de la molécule dans certains tissus et la présence possible de souches hétérogènes lorsque les CMI > µg/ml²¹.

Tableau III : Sensibilité de la vancomycine aux différentes souches de Staphylococcus aureus (adapté de la référence 17)

Sensibilité	Souches	CMI (µg/ml)
Sensible	SASV	= 2
Hétérorésistante	hVISA	1 à 2
Intermédiaire	VISA	4 à 8
Résistante	VRSA	= 16

CMI : Concentrations minimales inhibitrices;
hVISA : Staphylococcus aureus intermédiaire à la vancomycine hétérogène;
VISA : Staphylococcus aureus intermédiaire à la vancomycine;
VRSA : Staphylococcus aureus résistant à la vancomycine;
SASV : Staphylococcus aureus sensible à la vancomycine.

LINÉZOLIDE (ZYVOXAM^{MD})

Pharmacologie

Disponible depuis 2000, le linézolide est le premier agent antibiotique de la classe des oxazolidinone à être utilisé. Cette molécule synthétique inhibe l'union des sous-unités ribosomales 50S et 30S qui forment le complexe 70S, requis pour la synthèse protéique. De par son mécanisme d'action unique, elle ne produit pas de réaction croisée avec d'autres antibiotiques³. Cet agent bactériostatique

a une bonne efficacité contre les bactéries à Gram positif, dont les organismes résistants à la vancomycine. Le linézolide s'est en outre révélé efficace pour réduire la production des toxines qui peuvent être présentes dans certains isolats du SARM-C. Le linézolide a démontré son efficacité dans les IPTM, dans les bactériémies et dans les pneumonies causées par les bactéries à Gram positif. En effet, il pénètre bien dans la peau et les tissus mous⁸. De plus, contrairement à la vancomycine, il pénètre bien les tissus pulmonaires. Son utilisation est pour le moment approuvée pour les IPTM et les pneumonies à SARM. Le linézolide est donné à des doses de 600 mg per os ou par voie intraveineuse toutes les 12 heures. Métabolisé dans le foie, le linézolide n'a pas besoin d'ajustement de doses dans les cas d'insuffisance rénale. Le linézolide est un faible inhibiteur réversible de la monoamine oxydase. Il faut par conséquent être vigilant lorsqu'on l'administre avec un autre agent qui augmente le taux de sérotonine, puisque l'apparition d'un syndrome sérotoninergique est possible. Le linézolide peut aussi causer plusieurs effets indésirables importants, comme les thrombocytopenies, les neuropathies périphériques, la névrite optique et l'acidose lactique. L'effet indésirable le plus craint lors de l'utilisation du linézolide est la thrombocytopenie. Par contre, une étude récente de Nasraway et coll. a évalué les risques de thrombocytopenies chez les patients souffrant d'une pneumonie nosocomiale traitée par le linézolide ou la vancomycine pendant plus de 5 jours. Les thrombocytopenies se sont produites chez 6,4 % des patients du groupe linézolide et chez 7,7 % de ceux du groupe vancomycine²². Ce risque est donc à prendre en considération lors de traitements prolongés, par exemple des ostéomyélites.

Utilisation clinique

De plus en plus d'études, maintenant disponibles, comparent l'utilisation du linézolide à divers antibiotiques dans différents types d'infections. Weigelt et coll. ont comparé, dans une étude ouverte à répartition aléatoire, l'efficacité du linézolide par rapport à la vancomycine. Le succès clinique était similaire dans les deux groupes. Cependant, pour les patients ayant une infection à SARM, l'efficacité du linézolide surpassait celle de la vancomycine (87 % vs 48 % d'éradication microbiologique)²³. Ces avantages ne relèvent cependant que d'analyses de sous-groupes ou de résultats de petites études. De plus grandes études sont donc nécessaires.

Une autre étude a été effectuée auprès de patients ayant une ostéomyélite à Gram positif. Le taux de guérison était de plus de 60 % pour les infections à SARM²⁴. La concentration du linézolide sur la structure osseuse est variable comme avec la vancomycine, et n'atteint pas la CMI de certains isolats³. De plus, comme nous l'avons mentionné précédemment, la toxicité possible à long terme du linézolide reste un problème étant donné le traitement prolongé requis. Il n'est donc pas recommandé

d'utiliser cette molécule lorsque d'autres options sont disponibles.

L'efficacité du linézolide pour le traitement des pneumonies nosocomiales a été comparée à celle de la vancomycine dans deux études prospectives multicentriques à répartition aléatoire et à double insu. Les deux antibiotiques étaient combinés à l'aztréonam. Ces études avaient un design identique, mais étaient effectuées séparément. Ces études prises individuellement ont démontré que l'effet du linézolide n'était pas inférieur à celui de la vancomycine. Dans la première étude, l'éradication microbiologique était plus faible avec le linézolide qu'avec la vancomycine²⁵. Dans la deuxième étude, on a observé l'inverse²⁶. Les rapports originaux comportaient une analyse de l'éradication microbiologique dans les sous-groupes de patients avec SA, dont le type SARM. Ces différences n'étaient pas significatives. Des deux études, ni l'une ni l'autre n'ont rapporté de taux de guérison clinique global. Toutefois, il existe une analyse combinant les résultats des deux études sur le plan de la guérison clinique des patients ayant une infection de type SA²⁷. Dans cette analyse, 43,4 % des patients du sous-groupe SA traités à la vancomycine avaient obtenu une guérison clinique contre 51,5 % de ceux traités au linézolide comparativement au groupe SARM, où 59 % des patients traités au linézolide ont été cliniquement guéris contre 35,5 % de ceux traités à la vancomycine. La différence pour le sous-groupe *Staphylococcus aureus* n'était pas significative, mais la différence pour le sous-groupe SARM l'était. Cette analyse a été le centre de plusieurs controverses. Les critiques de ces études rapportent, entre autres, des doses de vancomycine non optimales. Ainsi, des études supplémentaires sont nécessaires pour réellement démontrer la supériorité du linézolide. Une autre étude est actuellement en cours pour ce qui est de l'utilisation du linézolide pour le traitement des pneumonies nosocomiales à SARM.

Shorr et coll. ont analysé cinq études qui comparaient le linézolide à la vancomycine dans le traitement de la bactériémie secondaire au SARM. Chez 53 patients, ils ont trouvé que l'action du linézolide n'était pas inférieure à celle de la vancomycine en ce qui avait trait à la microbiologie et à la survie. Cependant, peu de patients étaient inclus dans cette étude, il y avait absence de monitoring de la vancomycine et prédominance des IPTM, ce qui diminue la gravité de l'infection²⁸.

Pour les infections à SARM-C, peu de données sont disponibles. Par contre, en théorie, il s'avèrerait être un meilleur choix que la vancomycine, puisqu'il a une meilleure pénétration pulmonaire et qu'il inhibe la sécrétion des facteurs de virulence qui sont dans certains cas présents dans les infections au SARM-C³.

Étant le seul agent de sa classe, le linézolide laisse planer une certaine appréhension quant à sa surutilisation

et à l'émergence potentielle de résistance. La résistance à l'*Enterococcus faecium* est d'ailleurs un problème actuellement, ce qui n'est pas le cas avec le SA, comme l'indiquent certaines données de surveillance^{29,32}. Certains cas de résistance ont cependant été rapportés lorsque le médicament était utilisé sur une longue période³¹. Le premier cas remonte à 2001, où les CMI avaient augmenté de 2 à 32 µg/ml après 4 semaines de traitement au linézolide³². Depuis lors, des cas semblables se sont ajoutés. Même si, pour le moment, la résistance au linézolide reste rare, il est donc important de bien utiliser cette molécule afin de lui conserver son efficacité.

Ainsi, pour les infections à SARM-N, le linézolide s'avère un excellent choix de traitement, particulièrement pour les infections pulmonaires et les IPTM. Par contre, il ne devrait pas être utilisé comme premier choix dans les bactériémies et les pneumonies, en raison du manque de données démontrant sa supériorité par rapport à la vancomycine pour le traitement de ces infections. Pour les infections de type SARM-C, le linézolide semble une option avantageuse. Possédant une excellente biodisponibilité par voie orale, il peut facilement être utilisé pour les patients en soins ambulatoires. Son coût élevé est par contre un frein important pour son utilisation. Le linézolide garde donc une place limitée dans les choix de traitement.

DAPTOMYCINE (CUBICIN^{MD})

Pharmacologie

La daptomycine a été approuvée en septembre 2003 à une dose de 4 mg/kg/jour pour le traitement des IPTM et en 2006, à une dose de 6 mg/kg/jour pour le traitement de la bactériémie à SA. Cet antibiotique est le premier médicament de la classe des lipopeptides cycliques. La daptomycine cause la dépolarisation de la membrane bactérienne, ce qui produit une inhibition de la synthèse des protéines, de l'ARN et de l'ADN et ultimement la mort cellulaire. Elle a un potentiel bactéricide rapide contre les organismes à Gram positif, dont plusieurs souches multirésistantes⁸. Son activité dépend de la concentration combinée à un effet postantibiotique prolongé (1 à 6 heures). Certains effets indésirables importants sont possibles, entre autres certaines myopathies, et sont associés à une élévation de la créatine phosphokinase sérique réversible dans les 7 à 10 jours après l'arrêt de la thérapie. Il est donc important d'interrompre l'administration de statines lors de l'antibiothérapie. La daptomycine est éliminée par les reins, donc un ajustement est requis lors d'insuffisance rénale. Pour le moment, la daptomycine n'a d'indication officielle que dans le traitement des IPTM.

Utilisation clinique

Plusieurs études *in vitro* ont confirmé l'activité de la daptomycine contre les souches de SARM-N. Cependant,

son rôle dans les infections au SARM-C n'est pas encore établi. Deux études multicentriques à répartition aléatoire ont comparé l'efficacité et l'innocuité de la daptomycine 4 mg/kg/j par rapport à celles de la vancomycine ou d'une pénicilline semi-synthétique dans le traitement des IPTM³³. L'ajout de métronidazole ou d'aztréonam était possible. Chez 902 patients, le taux de succès clinique a été de 83,4 % pour la daptomycine comparativement à 84,2 % pour le groupe comparateur. Pour les patients ayant une infection à SARM, le taux de succès était de 75 % pour la daptomycine et de 69,4 % pour la vancomycine. Ces résultats laissent entendre une équivalence entre l'efficacité de ces deux derniers antibiotiques dans le traitement du SARM.

Peu de données sont disponibles pour le traitement à la daptomycine des infections des os et des articulations. Une revue systématique de l'utilisation de la daptomycine dans le traitement de ces infections a récemment été publiée³⁴. Elle révèle la guérison de 50 des 65 patients (77 %). Précisons que 30 des 50 patients guéris souffraient d'une infection de type SARM. La résistance à la daptomycine s'est toutefois développée dans six cas, ce qui diminue l'intérêt d'utiliser la daptomycine pour le traitement des infections dans ces contextes infectieux.

L'utilisation de la daptomycine pour traiter la pneumonie contractée en milieu communautaire (PAC) a été évaluée dans une étude qui a dû être interrompue précocement. Dans cette étude de phase III, le taux d'événements cardiorespiratoires sérieux était plus élevé dans le groupe daptomycine que dans le groupe ceftriaxone. On a donc conclu que la daptomycine interagit *in vitro* avec le surfactant pulmonaire, ce qui résulte en une inactivation de l'activité antibactérienne³⁵. L'utilisation de la daptomycine n'est donc pas approuvée pour le traitement de la pneumonie et des infections pulmonaires.

L'efficacité de la daptomycine a été évaluée également pour le traitement d'infections plus aiguës. Une étude récente a comparé l'administration de la daptomycine 6 mg/kg/j à celle de la gentamicine à faible dose combinée avec la vancomycine ou avec une pénicilline antistaphylocoque à 124 patients ayant une endocardite ou une bactériémie. Cette étude a démontré que l'effet de la daptomycine n'était pas inférieur à celui des autres antibiotiques. Toutefois, elle a également révélé que, chez cinq patients sur qui la daptomycine n'avait pas et d'effet, les CMI avaient augmenté de 0,25-0,5 jusqu'à 2-4 µg/ml³. De plus, 25 % des patients ont eu une élévation de la créatine phosphokinase, comparativement à 12,5 % dans le groupe conventionnel (p = 0,04), ce qui a mené à l'interruption de l'étude pour trois patients.

Les cas de résistance à la daptomycine, bien que celle-ci soit un médicament récent, sont donc de plus en plus rapportés. Une étude mentionne des CMI de 0,25 µg/ml dans 713 cas de SASM et de 0,5 µg/ml dans 305 cas de

SARM, avec un critère de sensibilité < 1 µg/ml³⁶. La définition de la résistance à la daptomycine n'a pas encore été établie. Cependant, des CMI ≥ 2 µg/ml ont été associées à des échecs cliniques³⁷. Quelques isolats VISA démontrent une sensibilité réduite à la daptomycine (CMI > 2 µg/ml)¹. Plusieurs rapports de cas ont démontré un lien entre les augmentations des CMI de vancomycine et de daptomycine, même si les mécanismes de résistance n'ont pas été complètement élucidés. Ainsi, l'apparition de résistance à la vancomycine pourrait également limiter l'utilisation du traitement à la daptomycine. Lorsque les CMI sont > 2, on ne devrait pas utiliser la daptomycine. Pour faire face à des augmentations de résistance, on a estimé que des doses allant jusqu'à 12 mg/kg/jour pour une durée de deux semaines pouvaient être envisageables. Il est donc recommandé d'utiliser de plus hautes doses lors d'infections aiguës³⁸.

Ainsi, la daptomycine agit rapidement contre les bactéries à Gram positif⁹. Son profil sans danger et son administration unique quotidienne font de cet antibiotique un choix intéressant. Cependant, l'usage de la daptomycine est pour le moment réservé aux patients ayant des infections de type SARM, qui ne peuvent recevoir la vancomycine ou chez qui ce traitement a échoué³⁹. Il est important d'être prudent lors des infections à VISA, puisqu'on a rapporté une sensibilité diminuée à la daptomycine. Le rôle de cette dernière dans le traitement des infections SARM-C n'a pas encore été établi, bien que ce lipopeptide puisse être utilisé dans les cas d'IPTM au SARM-C graves, lorsque la vancomycine ne peut être administrée⁴⁰. Son coût élevé diminue également l'intérêt à utiliser cette molécule. D'autres études sur la daptomycine sont en cours pour le traitement de diverses infections.

TIGÉCYCLINE (TYGACIL^{MD})

Pharmacologie

Approuvée par la FDA en juin 2005 pour le traitement des IPTM, dont celles causées par le SARM, la tigécycline est le premier agent approuvé de la classe des glycyliclines, dérivés structuraux de la minocycline. Cet antibiotique est également approuvé pour le traitement des infections intra-abdominales compliquées, sauf lorsque l'infection est, entre autres, causée par le germe pathogène SARM, puisque cette souche n'a pas été prise en considération dans les études effectuées. La particularité de la tigécycline est qu'elle confère une couverture étroite des bactéries à Gram positif résistantes et de plusieurs bactéries à Gram négatif, dont certaines multirésistantes¹². La tigécycline serait efficace contre le SARM, le SARM, le VISA et le VRSA. Un groupe N-alkyl-glycylamino en position 9 confère à la molécule une protection contre les mécanismes de résistance comparativement aux tétracyclines, de par sa liaison cinq fois plus efficace au site ribosomal. D'ailleurs, malgré le faible recul dans le temps que nous avons pour évaluer le développement

de résistance à la tigécycline, nous pouvons déjà constater que la sensibilité des patients à cet agent ne semble pas avoir changé au fil des ans¹. Disponible uniquement par voie intraveineuse, la tigécycline aurait un effet postantibiotique prolongé. Les paramètres pharmacodynamiques liés à l'efficacité clinique semblent afficher un ratio AUC:CMI, selon des études *in vitro*. Ce médicament atteint de faibles concentrations sériques, osseuses et synoviales, mais de grandes concentrations au niveau de la vessie, des poumons et du colon, et sa pénétration est élevée au niveau de la peau¹. Comme il est peu métabolisé et excrété par les voies biliaires, un ajustement des doses servies aux patients souffrant d'insuffisance hépatique grave est requis. Finalement, son profil d'innocuité est bon, à l'exception de la fréquence des nausées et vomissements qui a été élevée lors des études.

Utilisation clinique

Deux études comparent la tigécycline à la combinaison vancomycine-aztréonam pour des patients hospitalisés pour une IPTM. Le taux de guérison clinique était similaire entre les deux groupes. Chez les 65 patients ayant une infection à SARM (32 dans le groupe tigécycline et 33 dans le groupe comparateur), l'éradication microbiologique a été de 78,1 % dans le groupe tigécycline et de 75,8 % dans le groupe vancomycine. Seulement 50 de ces patients avaient une infection de type SARM, alors que les souches de SARM étudiées étaient surtout de type IV et positif pour le pvl, donc les souches étaient de type SARM-C¹.

Même si la FDA ne mentionne pas la tigécycline pour le traitement de la pneumonie, quelques résultats probants laissent entendre qu'elle pourrait être efficace dans ce contexte. Une étude pharmacocinétique et pharmacodynamique intrapulmonaire a révélé que les concentrations dans le liquide épithélial et dans les cellules alvéolaires étaient plus élevées que celles trouvées dans le sérum⁴¹. Une étude regroupant deux études de phase III a évalué la tigécycline comparativement à la lévofloxacine pour le traitement de la PAC. Le taux de guérison était similaire (79,7 % dans le groupe lévofloxacine et 81 % dans celui de la tigécycline), mais aucune donnée n'était disponible sur la fréquence des infections au SA¹. Des études supplémentaires sont donc nécessaires pour évaluer l'efficacité de la tigécycline dans le traitement de la PAC et de la pneumonie nosocomiale.

Pour le moment, l'utilisation de la tigécycline dans le traitement des infections à SARM s'applique surtout aux infections polymicrobiennes ou aux patients présentant une contre-indication aux autres antibiotiques. Le manque d'études relatives aux infections graves, la non-disponibilité de cet agent par voie orale ainsi que les faibles concentrations sériques atteintes restreignent son utilisation pour le traitement de multiples infections. Les résultats de nouvelles études présentement en cours nous aideront à mieux définir l'utilité de la tigécycline dans les prochaines années.

Agents en développement

DALBAVANCINE, TÉLAVANCINE ET ORITAVANCINE

Deux nouveaux lipoglycopeptides semi-synthétiques sont présentement à l'étude, soit la dalbavancine et la télavancine⁴². Ces deux molécules auraient une activité bactéricide et sont disponibles par voie parentérale. La télavancine agirait selon deux mécanismes, ce qui pourrait ralentir le développement de résistance à cette molécule. Jusqu'à maintenant, la dalbavancine a été évaluée dans deux études de phase II et dans une étude de phase III pour le traitement des IPTM⁴³. La télavancine a été également étudiée pour le traitement des IPTM⁴⁴ et fait présentement l'objet d'une étude de phase III pour le traitement de la pneumonie contractée en milieu hospitalier.

Loritavancine est un nouveau glycopeptide semi-synthétique ayant une bonne activité contre les germes SARM et l'entérocoque résistant à la vancomycine (ERV). Il a également une très longue demi-vie d'environ 100 heures⁴². Pour le moment, peu d'études sont encore disponibles sur ce nouvel agent.

CEFTOBIPROLE (ZEFTERA^{MD})

Le ceftobiprole est une céphalosporine de nouvelle génération ayant une activité *in vitro* contre les bactéries à Gram positif et Gram négatif. Il aurait une grande affinité contre les PBP2 et serait donc actif contre les souches SARM, VISA et peut-être même VRSA (un rapport de cas). Deux études de phase III dans le traitement des IPTM récentes ont démontré un taux de guérison comparable aux autres agents utilisés, dont la vancomycine³⁹. Le ceftobiprole est présentement étudié pour le traitement de la pneumonie nosocomiale⁴⁵.

Discussion

La fréquence de SARM est très variable, dépendamment du centre hospitalier, de l'endroit géographique, du lieu où l'infection a été contractée et du site de l'infection. Tous ces facteurs doivent être pris en considération lors du choix de l'antibiothérapie. Il est avant tout important de déterminer si la souche en cause est d'origine nosocomiale ou communautaire. Cette différenciation est cependant difficile à faire vu l'apparition de souches SARM-C plus virulentes. Il est donc important pour chaque centre de déterminer les types de souches en cause dans les infections, afin de mieux connaître la fréquence des infections de type SARM-N et SARM-C dans leur milieu. Cerner la fréquence d'apparition des souches permet de mieux choisir le traitement des infections causées par ces bactéries. Il est possible d'entamer un traitement empirique dans la mesure où on tient compte de la présence possible des autres micro-organismes. La détermination des taux de résistance du SARM est également une étape importante que doit prendre en compte chaque centre hospitalier.

Le choix de l'antibiotique doit être fait non seulement en fonction de la souche identifiée, mais aussi en fonction de la gravité de l'infection et de la localisation du foyer infectieux. La gravité des infections au SARM doit être considérée à deux niveaux, soit les infections simples, comme les IPTM, et les infections complexes, y compris les pneumonies et les bactériémies³⁹.

Dans les infections modérées, lorsque l'on suspecte la présence de SARM-C, les tétracyclines et le TMP-SMX sont des options disponibles par voie orale. Par contre, en traitement empirique, lorsque l'on suspecte en plus la présence de SARM-C, *Streptococcus pyogenes*, on recommande d'utiliser un antibiotique, comme la clindamycine. L'usage de la clindamycine est également recommandé lorsque l'on suspecte la production de toxines par la souche de type SARM-C. On doit toutefois effectuer le D-test avant d'utiliser la clindamycine. Le linézolide est très efficace contre l'infection de type SARM-N et SARM-C, mais puisqu'il est coûteux, il doit être réservé aux infections plus aiguës ou aux patients intolérants aux autres options thérapeutiques. Dans les cas d'IPTM à SARM-N, on recommande un antibiotique par voie intraveineuse. Il est alors possible d'utiliser la vancomycine. Les autres options thérapeutiques, comme la tigécycline, la daptomycine et le linézolide par voie intraveineuse sont utiles lorsque la vancomycine n'est pas tolérée ou inefficace.

Pour les infections plus aiguës, le traitement optimal n'a pas toujours pu être établi. La vancomycine demeure le premier choix, surtout pour le traitement des bactériémies et des pneumonies. Mais des échecs cliniques sont de plus en plus fréquents. En présence d'infection pulmonaire, la vancomycine et le linézolide sont l'indication officielle. La vancomycine semble toutefois peu pénétrer dans le liquide alvéolaire. Ainsi, il est important d'obtenir un creux plasmatique plus élevé afin d'atteindre une concentration pulmonaire optimale⁴⁶. Le linézolide est considéré par plusieurs cliniciens comme étant égal ou supérieur à la vancomycine pour le traitement de la pneumonie à SARM. Mais son coût élevé vient limiter son utilisation aux intolérances ou aux échecs de traitement à la vancomycine ainsi qu'aux patients présentant une insuffisance rénale. Les recommandations canadiennes sont les seules à se préoccuper du traitement des infections pulmonaires au SARM-C⁴⁷. Ces lignes directrices considèrent le linézolide supérieur à la vancomycine pour le traitement de ces infections. Ces recommandations ne s'appuient sur aucune étude. Elles proviennent du fait que le SARM-C peut sécréter des toxines pvl, dont des agents qui agissent sur la synthèse de la membrane cellulaire, comme la vancomycine, qui peuvent accélérer le largage⁴⁰. Au contraire, les agents qui inhibent la synthèse protéique bactérienne, comme la clindamycine ou le linézolide, suppriment la production des toxines. Ainsi, ces données laissent entendre que la vancomycine ne serait pas l'agent idéal lorsqu'il s'agit de traiter une infection de type SARM-C et que le linézolide semble préfé-

nable. Mais ceci n'a pas été démontré cliniquement. Une seule série de cas touchant quatre patients a démontré un échec clinique à la vancomycine, mais un succès avec le linézolide ou la clindamycine dans le traitement de la pneumonie nécrosante causée par le SARM-C sécrétant des facteurs de virulence *pvl*¹¹. D'autres rapports de cas n'obtiennent cependant pas de résultats aussi positifs. On propose donc que si la vancomycine doit être utilisée pour traiter ce type d'infection, elle ne soit pas utilisée en monothérapie⁴⁶. Peu d'options thérapeutiques de remplacement lors d'infections pulmonaires à SARM sont possibles. La tigécycline peut être utilisée, mais il est préférable que son administration ne soit entamée que lorsque les autres agents ne peuvent être utilisés, puisque peu d'études se sont penchées pour le moment sur cette indication⁴⁰. La daptomycine ne peut être utilisée lors d'infections pulmonaires étant donné son inactivation par le surfactant pulmonaire. De plus vastes études portant sur le traitement de la pneumonie à SARM-C sont donc nécessaires.

Pour le moment, les lignes directrices relatives au traitement des bactériémies à SARM recommandent l'utilisation de la vancomycine en visant des creux de 10 à 15 µg/ml³⁸. Parmi les nouveaux agents, la daptomycine est le seul antibiotique autre que la vancomycine indiqué pour le traitement de la bactériémie et de l'endocardite. Cependant, l'émergence de résistance à cet antibiotique rend ce choix moins intéressant, particulièrement lors d'infections aiguës. On suggère d'utiliser la daptomycine à doses plus élevées dans ces situations³⁸. Pour le moment, le linézolide n'a pas été étudié pour le traitement des bactériémies à SARM, mais certains rapports de cas démontrent son efficacité⁴⁷. Pour le SARM-C, le TMP-SMX a une action bactéricide rapide, il s'avère donc être une option possible. Par contre, peu d'études appuient cette utilisation. La clindamycine ne doit pas être utilisée en monothérapie, puisqu'un haut taux d'échecs thérapeutiques et d'infections récurrentes est possible lors d'infections aiguës³⁸. La tigécycline est indiquée seulement pour les IPTM. Elle n'a pas été étudiée pour les cas de bactériémies et d'endocardites, et elle atteint de faibles concentrations sériques qui n'excèdent pas 1 µg/ml, son utilisation doit donc être limitée.

Conclusion

Notre connaissance du SARM reste pour le moment limitée. Les choix de traitements des infections à SARM s'élargissent, mais aucun des nouveaux traitements n'offre encore assez d'avantages pour surpasser les molécules telles que la vancomycine. Les choix de traitements pour soigner les infections à SARM-C semblent être plus nombreux que pour les infections à SARM-N. Cependant, la difficulté de détecter adéquatement les souches et les conséquences importantes que peuvent entraîner un mauvais choix de traitement antibiotique incitent à la prudence. De nouveaux agents en développement sont donc attendus avec impatience. Pour le moment, il est

important de miser sur la prévention et surtout sur la différenciation des souches. La nécessité de caractériser les souches de nos milieux hospitaliers et le cumul de statistiques sur l'émergence de résistance à la vancomycine ou à d'autres agents deviendront de plus en plus importants pour diriger nos choix de traitement.

Pour correspondance :

Cindy Tremblay

Hôpital Laval

2725, chemin de Sainte-Foy

Québec (Québec) G1V 4G5

Téléphone : 418 656-8711, poste 3308

Télécopieur : 418 656-4656

Courriel : cindy.tremblay.hl@ssss.gouv.qc.ca

Remerciements

L'auteure désire remercier Louis Dumont, pharmacien à l'Hôpital Laval, pour les commentaires constructifs transmis au cours de la rédaction du manuscrit.

Abstract

Objective: To discuss antibiotic treatment options for MRSA, specifically for community acquired MRSA.

Source of data and study selection: A literature review was done using PubMed. Clinical studies, systematic reviews, and meta-analyses dealing with antibiotic treatment of community- (CA-MRSA) or hospital-acquired (HA-MRSA) methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* were also evaluated.

Data analysis: Over the last ten years, methicillin resistant *Staphylococcus aureus* has become one of the causes of common severe infections. New strains such as community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* are now emerging. Standard antibiotics are still used for the treatment of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; but older drugs like clindamycin, tetracyclines, and trimethoprim/sulfamethoxazole can also be used to treat such infections. New therapeutic options like tigecycline and daptomycin are now available for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

Conclusion: More treatment options exist for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, but these currently do not offer any added benefit over drugs like vancomycin. Proper identification of strains according to clinical setting and the presence of resistance is important for adequate treatment of the infection.

Key words: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin, tigecycline, daptomycin, linezolid, clindamycin, trimethoprim-sulfamethoxazole, tetracycline, quinupristin-dalfopristin.

Références

1. Loffler CA, Macdougall C. Update on prevalence and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007;5:961-81.
2. Low DE, Garcia M, Callery S, P, Devlin HR, Campell I. *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline-Ontario. *RHMC* 1981;7:249-50.
3. Anstead GM, Quinones-Nazario G, Lewis JS 2nd. Treatment of infections caused by resistant *Staphylococcus aureus*. *Methods Mol Biol* 2007;391:227-58.
4. Styers D, Sheehan DJ, Hogan P, Sahn DF. Laboratory-based surveillance of current antimicrobial resistance patterns and trends among *Staphylococcus aureus*: 2005 status in the United States. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2006;5:2.
5. Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, Petit S, Gershman K, Ray S et coll. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA* 2007;298:1763-71.
6. Goetghebuer M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A public health issue with economic consequences. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2007;18:27-34.
7. Programme canadien de surveillance des infections nosocomiales (PC SIN). Site du PC SIN, [En ligne]. <http://www.phac-aspc.gc.ca/nois-sinp/projects/pdf/mrsa-report2006-fra.pdf/> (site visité le 9 juillet 2008)
8. Rybak MJ, LaPlante KL. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a review *Pharmacotherapy* 2005;25:74-85.
9. Chambers HF. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*? *Emerg Infect Dis* 2001;7:178-82.
10. Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, Sanza LT, Como-Sabetti K, Jernigan JA et coll. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *N Engl J Med* 2005;352:1436-44.
11. Micek ST, Dunne M, Kollef MH. Pleuropulmonary complications of Pantone-Valentine leukocidin-positive community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: importance of treatment with antimicrobials inhibiting exotoxin production. *Chest* 2005;128:2732-8.
12. Ellis MW, Lewis JS 2nd. Treatment approaches for community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Curr Opin Infect Dis* 2005;18:496-501.
13. Markowitz N, Quinn EL, Saravolatz LD. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with vancomycin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infection. *Ann Intern Med* 1992;117:390-8.
14. Cenizal MJ, Skiest D, Lubner S, Bedimo R, Davis P, Fox P et coll. Prospective randomized trial of empiric therapy with trimethoprim-sulfamethoxazole or doxycycline for outpatient skin and soft tissue infections in an area of high prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:2628-30.
15. Ruhe JJ, Menon A. Tetracyclines as an oral treatment option for patients with community onset skin and soft tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:3298-303.
16. European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). Site du EARSS, [En ligne]. http://www.rivm.nl/earss/result/Monitoring_reports/Annual_reports.jsp/ (site visité le 9 juillet 2008)
17. Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, Forrest A, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Clin Microbiol* 2004;42:2398-402.
18. Boucher HW, Corey GR. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2008;46(Suppl 5):S344-9.
19. Tenover FC, Moellering RC Jr. The rationale for revising the Clinical and Laboratory Standards Institute vancomycin minimal inhibitory concentration interpretive criteria for *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2007;44:1208-15.
20. Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA, McKinnon PS, Ritchie DJ, Micek ST et coll. Predictors of mortality for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* health-care-associated pneumonia: specific evaluation of vancomycin pharmacokinetic indices. *Chest* 2006;130:947-55.
21. Sakoulas G, Gold HS, Cohen RA, Venkataraman L, Moellering RC, Eliopoulos GM. Effects of prolonged vancomycin administration on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a patient with recurrent bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:699-704.
22. Nasraway SA, Shorr AF, Kuter DJ, O'Grady N, Le VH, Cammarata SK. Linezolid does not increase the risk of thrombocytopenia in patients with nosocomial pneumonia: comparative analysis of linezolid and vancomycin use. *Clin Infect Dis* 2003;37:1609-16.
23. Weigelt J, Kaafarani HM, Itani KM, Swanson RN. Linezolid eradicates MRSA better than vancomycin from surgical-site infections. *Am J Surg* 2004;188:760-6.
24. Rayner CR, Baddour LM, Birmingham MC, Norden C, Meagher AK, Schentag JJ. Linezolid in the treatment of osteomyelitis: results of compassionate use experience. *Infection* 2004;32:8-14.
25. Wunderink RG, Cammarata SK, Oliphant TH, Kollef MH. Linezolid Nosocomial Pneumonia Study Group. Continuation of a randomized, double-blind, multicenter study of linezolid versus vancomycin in the treatment of patients with nosocomial pneumonia. *Clin Ther* 2003;25:980-92.
26. Rubinstein E, Cammarata S, Oliphant T, Wunderink R. Linezolid Nosocomial Pneumonia Study Group. Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind, multicenter study. *Clin Infect Dis* 2001;32:402-12.
27. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Kollef MH. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest* 2003;124:1789-97.
28. Shorr AF, Kunkel MJ, Kollef M. Linezolid versus vancomycin for *Staphylococcus aureus* bacteraemia: pooled analysis of randomized studies. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:923-9.
29. Hoban DJ, Bouchillon SK, Johnson BM, Johnson JL, Dowzicky MJ. Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST Program) Group. In vitro activity of tigecycline against 6792 Gram-negative and Gram-positive clinical isolates from the global Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST Program, 2004). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;52:215-27.
30. Draghi DC, Sheehan DJ, Hogan P, Sahn DF. In vitro activity of linezolid against key gram-positive organisms isolated in the United States: results of the LEADER 2004 surveillance program. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:5024-32.
31. Lomaestro BM. Resistance to linezolid. Are we surprised? How hard should we look? *Ann Pharmacother* 2003;37:909-11.
32. Tsiodras S, Gold HS, Sakoulas G, Eliopoulos GM, Wennersten C, Venkataraman L et coll. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 2001;358:207-8.
33. Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campanaro E, Eisenstein BI. Daptomycin 98-01 and 99-01 Investigators. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis* 2004;38:1673-81.
34. Falagas ME, Giannopoulou KP, Ntziora F, Papageorgopoulos PJ. Daptomycin for treatment of patients with bone and joint infections: a systematic review of the clinical evidence. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:202-9.
35. Silverman JA, Mortin LI, Vanpraagh AD, Li T, Alder J. Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: in vitro modeling and clinical impact. *J Infect Dis* 2005;191:2149-52.
36. Critchley IA, Blosser-Middleton RS, Jones ME, Thornsberry C, Sahn DF, Karlovsky JA. Baseline study to determine in vitro activities of daptomycin against gram-positive pathogens isolated in the United States in 2000-2001. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:1689-93.
37. Hayden MK, Rezaei K, Hayes RA, Lolans K, Quinn JP, Weinstein RA. Development of Daptomycin resistance in vivo in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2005;43:5285-7.
38. Cosgrove SE, Fowler VG Jr. Management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2008;46 (Suppl 5):S386-93.
39. Lewis JS 2nd, Ellis MW. Approaches to serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections with decreased susceptibility to vancomycin: clinical significance and options for management. *Curr Opin Infect Dis* 2007;20:568-73.
40. Avdic E, Cosgrove SE. Management and control strategies for community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:1463-79.
41. Conte JE Jr, Golden JA, Kelly MG, Zurlinden E. Steady-state serum and intrapulmonary pharmacokinetics and pharmacodynamics of tigecycline. *Int J Antimicrob Agents* 2005;523-9.
42. Micek ST. Alternatives to vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Infect Dis* 2007;45(Suppl 3):S184-90.
43. Jauregui LE, Babazadeh S, Seltzer E, Goldberg L, Krievins D, Frederick M et coll. Randomized, double-blind comparison of once-weekly dalbavancin versus twice-daily linezolid therapy for the treatment of complicated skin and skin structure infections. *Clin Infect Dis* 2005;41:1407-15.
44. Stryjowski ME, O'Riordan WD, Lau WK, Pien FD, Dunbar LM, Vallee M et coll. Telavancin versus standard therapy for treatment of complicated skin and soft-tissue infections due to gram-positive bacteria. *Clin Infect Dis* 2005;40:1601-7.
45. Schmidt-Ioanias M, de Roux A, Lode H. New antibiotics for the treatment of severe staphylococcal infection in the critically ill patient. *Curr Opin Crit Care* 2005;11:481-6.
46. Rubinstein E, Kollef MH, Nathwani D. Pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2008;46(Suppl 5):S378-85.
47. Barton M, Hawkes M, Moore D, Conly J, Nicolle L, Allen U et coll. Guidelines for the prevention and management of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA): A perspective for Canadian health care practitioners. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2006;17:4C-24C.
48. Herman R, Kee V, Moores K, Ross M. Etiology and treatment of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Health-Syst Pharm* 2008;65:219-25.