

## Infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline en milieu hospitalier : est-il temps de reléguer la vancomycine aux oubliettes ?

Luc Bergeron<sup>1</sup>, B.Pharm., M.Sc., FCSHP, Sylvie Carle<sup>2</sup>, B.Pharm., M.Sc.

<sup>1</sup>Pharmacien, CHUL du CHU de Québec, professeur de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval et président du Regroupement des pharmaciens experts en infectiologie de l'A.P.E.S., Québec (Québec) Canada;

<sup>2</sup>Pharmacienne, adjointe au chef, soins pharmaceutiques et enseignement au Département de pharmacie du Centre universitaire de Santé McGill, clinicienne associée à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal, ainsi que membre du Regroupement des pharmaciens experts en infectiologie de l'A.P.E.S., Montréal (Québec) Canada

Reçu le 25 janvier 2013; Accepté après révision le 11 février 2013

Le *Staphylococcus aureus* est l'un des principaux pathogènes impliqués dans les infections nosocomiales. Il est fréquemment responsable des bactériémies, des infections de site chirurgical et des pneumonies nosocomiales. L'émergence de la résistance du *S. aureus* modifie considérablement notre approche empirique du traitement des ces infections. Les conséquences d'une infection à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) sont majeures. Le taux de mortalité et la durée d'hospitalisation sont supérieurs à ceux lors d'une infection par un staphylocoque sensible aux antibiotiques<sup>1</sup>.

Pour ces raisons, le SARM et les autres bactéries à Gram positif multirésistantes, comme l'entérocoque résistant à la vancomycine (ERV), sont directement responsables de l'arrivée des derniers antibiotiques sur le marché canadien : le linézolide (2001), la tigécycline (2006), la daptomycine (2007), le maintenant défunt ceftobiprole (2008), la télavancine (2009) et possiblement la ceftaroline. Aucun de ces antibiotiques cependant n'a réussi à déloger de façon convaincante la vancomycine comme agent de première intention dans le traitement des infections causées par le SARM.

Notre collègue du Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM) présente dans ce numéro les résultats d'un travail considérable d'évaluation de la place de ces nouvelles molécules dans l'arsenal thérapeutique actuel<sup>2</sup>.

Bien que l'ensemble des recommandations émises par le PGTM soient bien appuyées par des données probantes, on ne doit pas oublier qu'il existe un décalage certain entre ce que l'on exige des nouvelles molécules (essais cliniques à répartition aléatoire idéalement à double insu, résultats statistiquement significatifs, non-infériorité) et ce sur quoi on établit les comparaisons (données historiques avec un antibiotique dont on ne connaît pas encore le schéma posologique optimal après soixante ans !!!). Par contre, on souhaite bénéficier de données pertinentes et de bonne qualité sur ces nouvelles molécules (souvent très coûteuses et non dépourvues d'effets indésirables sérieux). Ce n'est pas

vraiment le cas pour plusieurs d'entre elles (ex : tigécycline, daptomycine). Le flou artistique entourant les disparités dans les résultats de l'étude ZEPHYR, soulevé par les collègues du PGTM et l'absence de réponse claire de Pfizer sont préoccupants, bien que la valeur du linézolide ne soit pas du tout remise en question<sup>3</sup>.

La vancomycine demeure par ailleurs un agent qui est loin de présenter les caractéristiques idéales : son action antibactérienne est lente, son schéma d'administration optimal reste nébuleux et l'intervalle thérapeutique actuellement préconisé est largement basé sur des données *in vitro* et presque sans corroboration clinique<sup>4</sup>. Seule une étude rétrospective publiée récemment a pu établir un lien entre l'efficacité de la vancomycine et l'obtention des cibles proposées (creux entre 15 à 20 µg/ml et ratio  $AUC_{24h}/CMI \geq 400$ ) auprès de patients traités pour une bactériémie à SARM<sup>5</sup>.

De multiples questions restent sans réponse claire pour les cliniciens : l'administration systématique d'une dose de charge pourrait-elle permettre d'obtenir RAPIDEMENT des creux plus élevés, et partant, une meilleure efficacité ? L'administration en perfusion continue plutôt qu'en perfusion intermittente pourrait-elle être la solution en vue de ménager la chèvre et le chou (concentrations sériques « thérapeutiques » constantes et néphrotoxicité comparable à l'administration « conventionnelle » de vancomycine)<sup>6</sup> ?

Les cliniciens sont régulièrement confrontés à des patients présentant une infection à SARM présumée ou confirmée pour lesquels l'utilisation de vancomycine n'est pas possible ni souhaitable (ex. intolérance, contre-indication ou non-réponse à la vancomycine malgré l'obtention de concentrations sériques adéquates). Pour d'autres patients, il s'agit de fluctuations dans la pharmacocinétique de la vancomycine (pédiatrie, dialyse et hémofiltration, immunosupprimés, soins critiques) qui ajoutent à la complexité du monitoring et des décisions sur la prise en charge du traitement antibiotique. Le vieillissement de la population constitue un défi additionnel pour les cliniciens qui sont confrontés à des patients plus vulnérables aux

infections en raison de l'accumulation des problèmes de santé, dont la fonction rénale est souvent compromise et qui sont souvent colonisés par le SARM à la suite de séjours répétés en milieu hospitalier ou encore en centre de soins prolongés. Bien que plusieurs antibiotiques actifs contre le SARM soient à notre disposition, chacun d'entre eux présente des caractéristiques uniques qui en font des candidats possibles pour certaines indications ou encore des options à éviter. La sélection du traitement de seconde intention le plus approprié dans ces situations constitue souvent un casse-tête pour les médecins et pharmaciens. Nos collègues du PGTM précisent et commentent les choix possibles pour les divers types d'infections causées par le SARM<sup>2</sup>.

La fréquence des infections à SARM semble en légère diminution au Québec depuis quelques années, mais cette bactérie est toujours responsable d'un nombre significatif d'infections sérieuses. Le travail du PGTM constitue un outil d'aide à la prise de décision, qui sera précieux pour les

cliniciens et leur permettra certainement de mieux cerner les options les plus pertinentes pour traiter de façon efficace et sécuritaire les infections causées par cette bactérie, qui fait maintenant partie de notre environnement quotidien.

### Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

### Conflit d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflit d'intérêts potentiels. Luc Bergeron a déjà donné des conférences ou été consultant pour Merck et Pfizer. Sylvie Carle a été membre d'un comité consultatif pour Pfizer (linézolide).

---

### Références

1. Institut national de santé publique du Québec. SPIN-SARM [en ligne] <http://www.inspq.qc.ca/aspx/fr/spin.aspx?sortcode=1.53.54.61.66.68/> (site visité le 23 janvier 2013).
2. Michel MC. Infection nosocomiale à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline chez un patient adulte hospitalisé : quel antibiotique choisir ? *Pharmactuel* 2013;46:23-33.
3. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, Shorr AF, Kunkel MJ, Baruch A et coll. Linezolid in nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study *Clin Infect Dis* 2012;54:621-9.
4. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R Jr, Craig W, Billeter M et coll. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American society of health-system pharmacists, the infectious diseases society of America, and the society of Infectious diseases pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm* 2009;66:82-98.
5. Kullar R, Davis SL, Levine DP, Rybak MJ. Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant *staphylococcus aureus* bacteremia: support for consensus guidelines suggested targets. *Clin Infect Dis* 2011;52:975-81
6. Wisocki M, Delatour F, Faurisson F, Rauss A, Pean Y, Misset B et coll. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe Staphylococcal infections: prospective multicenter randomized study. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;45:2460-7.