

La vancomycine

Extrait de la liste des médicaments de la PIC

Édition juin 2015

13. La vancomycine

Laurent Christin, 2009

La vancomycine est un antibiotique de la famille de glycopeptides. La substance a été isolée à partir d'une culture d'un streptocoque (*S. orientales*) et introduite en 1956 en raison de son efficacité dans le traitement des infections par des staphylocoques résistants à la pénicilline. Suite à la mise sur le marché de la méthicilline, efficace contre ces germes, la vancomycine a perdu de sa popularité en raison d'effets secondaires. Il faut préciser qu'une bonne partie de ceux-ci étaient dus à des contaminants présents dans les préparations de l'époque.

I. Mécanisme d'action.

Pour être efficace, c'est-à-dire bactéricide, la vancomycine doit se lier à des protéines de surface des bactéries cibles. Seules certaines bactéries sont revêtues de ces protéines : les gram positifs (coques ou bâtonnets). Par conséquent, la vancomycine n'est efficace contre aucune bactérie gram négatif (coque ou bâtonnet) ; leur paroi ne contenant aucune protéine "réceptrice" à la vancomycine.

L'attachement de la vancomycine aux protéines des parois bactériennes inhibe la synthèse de composants structurels indispensables à l'intégrité bactérienne. La bactérie est alors incapable de terminer son cycle de reproduction (division) et donc de se multiplier. La densité de population bactérienne s'abaisse, donnant une meilleure chance aux défenses de l'hôte de prendre le dessus. De plus, les parois bactériennes altérées ne permettent plus à la bactérie de préserver son équilibre

intérieur, menant ainsi à l'épuisement métabolique et à la mort des germes.

II. Utilisation de la vancomycine

Indications :

La vancomycine n'est efficace que contre les germes Gram+. L'augmentation de la prévalence et de l'incidence d'infections à des germes résistants aux pénicillines ont provoqué une augmentation importante de l'utilisation de la vancomycine, ceci malgré les nombreux inconvénients et effets secondaires qu'on lui attribue. Il y a de bonnes évidences dans la littérature qui montrent que l'apparition de ces germes à résistance intermédiaire ou élevée dépend des doses utilisées. La conservation de doses plasmatiques résiduelles le plus élevées possible, sans engendrer d'effets secondaires significatifs, minimise le risque de sélection de germes résistants.

1. Usage parentéral

La vancomycine n'est pas absorbée par le tractus digestif dans des proportions significatives, donc doit être administrée par voie parentérale pour traiter les infections (intraveineuse, intra-péritonéale, intra-vitréenne, intra-ventriculaire [CSF]). Selon les dernières recommandations de la société américaine de maladies infectieuses, la vancomycine doit être dosée selon le poids réel et non pas le poids idéal. L'administration continue n'offre pas d'avantage sur l'administration intermittente.

2. Administration orale

L'administration par voie orale n'est indiquée que dans certains cas réfractaires exceptionnels de colite pseudo-membraneuse (*C. difficile*).

III. Dosage

La dose de vancomycine doit être ajustée suivant la clearance de la créatinine. En raison de sa bonne marge thérapeutique, une estimation de la clearance est suffisante pour ajuster la dose (table).

Lors d'infections sévères par des germes virulents telle qu'une endocardite à staphylocoque doré résistant à la méthicilline, les doses doivent être suffisamment élevées pour éviter un taux résiduel <10 mg/l. Le dosage plasmatique de la vancomycine est donc recommandé dans ces situations particulières. Le dosage par kg de poids réel garantit que le pic plasmatique sera suffisamment élevé (~40 mg/mL) pour assurer l'effet bactéricide. Quant au taux résiduel, il devrait être 15-20 mg/l.

Lors d'infections graves (ex. pneumonie ou méningite à MRSA), une dose de charge (25-30 mg/kg) est indiquée chez les patients dont la fonction rénale est normale, ceci pour atteindre un index bactéricide (AUC/MIC) favorable (>400).

Le maintien de taux plasmatiques adéquat peut nécessiter un dosage aux 8 heures plutôt qu'aux 12 heures, comme habituellement prescrit. Si la dose unitaire dépasse 1g, la durée de perfusion doit être prolongée d'une heure par gramme supplémentaire (ex: 1.5 g = 1.5h)

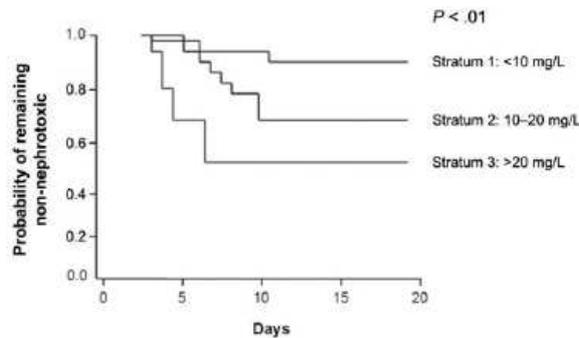
Table 1

Dose de vancomycine en cas d'infection à Staphylocoque avec MICvan <2 mg/l, en fonction de l'estimation de la clearance de la créatinine	
Clearance estimée (mL/min)	Dose de vancomycine i.v.
>90	15-20 mg/kg aux 8 ou 12 heures selon taux résiduel
70-89	10-15 mg 2x/jour
46-79	20 mg/kg 1 x/j
30-45	15 mg 1 x/j
15-29	1 -2 g toutes les 48 heures
<15	1 - 2g toutes les 5-7 jours

Il est recommandé de doser un taux résiduel avant la 4^{ème} dose, ceci de façon générale. Si le résultat est satisfaisant et que la fonction rénale reste stable, un dosage hebdomadaire suffit. Dans certaines situations (soins intensifs, brûlés, hémodiffusion continue, dialyse, anasarque, etc.) une mesure beaucoup plus fréquente des taux résiduels peut s'avérer nécessaire.

IV. Effets indésirables

Ils sont rares avec la vancomycine. Une perfusion trop rapide peut être responsable d'une vasodilatation cutanée et sudation prédominant sur le tronc et la nuque (*red man syndrome* dû à la libération d'histamine); il ne s'agit pas d'une réaction allergique et ne nécessite pas l'arrêt du traitement mais simplement le ralentissement de la vitesse de perfusion. La vancomycine est légèrement néphrotoxique; cette toxicité peut potentialiser celle d'autres antibiotiques (aminoglycosides : amikacin, nétromyicine, tobramycine etc.) utilisés simultanément. Ces remarques s'appliquent aussi à son ototoxicité. Très rarement, la vancomycine peut être responsable d'une thrombocytopénie et de réactions allergiques. La toxicité de la vancomycine est directement liée aux taux résiduels (fig 1).

Fig 1.

CID 2009:49 (15 August)

V. Indications.

La vancomycine devrait être considérée comme un antibiotique de réserve pour le traitement de certaines infections par des germes gram positifs sensibles. Son usage devrait être limité à des situations exceptionnelles où l'usage d'un autre antibiotique, en général un β -lactame (pénicilline, céphalosporine) n'est pas possible en raison d'allergie vraie, sévère, ou de résistance à ces antibiotiques. Il est habituel de traiter les patients dialysés avec de la vancomycine lors d'infection de shunts ou de péritonite dues à des staphylocoques par exemple. Des études in vitro tendent cependant à montrer que les β -lactames du type oxacilline sont plus bactéricides si les germes y sont sensibles. Le confort de l'injection (bi)-hebdomadaire de vancomycine motive cependant son usage dans ces circonstances, au risque d'engendrer des résistances.

L'usage de la vancomycine orale pour le traitement de la colite aux antibiotiques (pseudo-membraneuse) due à *C. difficile* devrait lui aussi être réservé à des situations particulières, telles qu'échecs répétés de traitement par métronidazole seul ou colite compliquée d'un mégacolon toxique. Dans cette dernière circonstance, l'usage de la vancomycine (p.os) et du métronidazole (p.os ou i.v.) simultanément est envisageable, ceci naturellement en plus de l'arrêt des antibiotiques soupçonnés d'avoir induit la colite.

La vancomycine reste l'antibiotique de choix pour le traitement empirique d'infections suspectes d'être dues au MRSA. Il existe de nouveaux antibiotiques efficaces contre les germes Gram + résistants aux pénicillines. A ce jour, il n'y a pas d'évidence irréfutable que ces antibiotiques soient plus efficaces que la vancomycine. Quelques études tendent à démontrer le contraire, comme dans le cas de pneumonies à MRSA en comparaison au linezolide, alors que la vancomycine a été sous dosée si l'on adopte les recommandations de la société américaine de maladies infectieuses (ci-dessus, table 1).

VI. Limitations et résistance

Certains germes gram positifs sont intrinsèquement résistants à la vancomycine (*Leuconostoc*, *Lactobacillus*, *Pediococcus*) mais peuvent être sensibles à d'autres antibiotiques. Ces germes sont rarement rencontrés en pratique courante.

Depuis quelques années, on observe une augmentation inquiétante de la résistance de certains germes à la vancomycine. L'exemple d'actualité concerne l'entérocoque (*E. faecalis*). Ce germe peu virulent peut être responsable d'infections graves, dont la plus sévère est l'endocardite. Le traitement classique de cette infection est l'association synergique β -lactame + aminoglycoside. Depuis quelques années, on remarque que de plus en plus d'entérocoques sont résistants à cette association. La seule alternative dans ces cas est la vancomycine. Cependant, depuis une dizaine d'année, on recense de plus en plus de cas de résistance à la vancomycine, donc d'infection pour lesquelles nous n'avons à l'heure actuelle aucun traitement efficace.

L'historique de la résistance à la vancomycine est intéressant et illustre comment l'usage incontrôlé des antibiotiques peut amener à une telle

situation. En effet, l'usage abondant d'antibiotiques à très large spectre affecte la flore intestinale. D'une part, les céphalosporines, auxquelles les entérocoques sont intrinsèquement résistants, favorisent leur prédominance dans la flore intestinale. D'autre part, ces antibiotiques déséquilibrent la flore du côlon et favorise la prolifération de *C. difficile*, l'agent responsable de la colite pseudo-membraneuse. La prescription de vancomycine orale, plutôt que du métronidazole, pour le traitement de cette colite induit la sélection des entérocoques de la flore intestinale qui sont moins sensibles puis résistants à la vancomycine.

Des études ont montré dernièrement que l'usage strictement contrôlé des céphalosporines et autres antibiotiques forts inducteurs de colite pseudo-membraneuse (clindamycine, etc.) ainsi que la limitation de prescription de la vancomycine orale aux cas de colite pseudo-membraneuse réfractaire prévenait l'apparition des entérocoques résistants à la vancomycine et pouvait empêcher leur propagation.

Dans le même ordre d'idée mais bien plus inquiétant vu leur virulence, est l'identification de staphylocoques dorés résistants aussi bien à la méthicilline ("MRSA") qu'à la vancomycine. De telles souches ont été identifiées *in vitro*. Il semble que cette résistance à la vancomycine est acquise par les staphylocoques grâce à l'intégration au sein de leur génome de portions d'ADN cédées par des entérocoques résistants à la vancomycine. Ces portions de gènes une fois intégrées leur confèrent ensuite la résistance à la vancomycine. La perspective d'infections à staphylocoques dorés intraitables est extrêmement inquiétante vu la prévalence de telles infections, dans la communauté comme à l'hôpital.

VII. Conclusion

La vancomycine est utilisée depuis de nombreuses années pour le traitement d'infections par des bactéries gram positifs. L'usage incontrôlé d'antibiotiques à large spectre a favorisé l'apparition de germes résistants, tels les entérocoques, qui peuvent alors être responsables d'infection grave pour lesquelles nous n'avons pas à l'heure actuelle de traitement efficace. La propagation de cette résistance aux staphylocoques, responsables de nombreuses infections graves en dehors et au sein de l'hôpital, constituerait une véritable catastrophe épidémiologique. Seule l'application stricte de mesures efficaces de contrôle de l'usage de la vancomycine et d'autres antibiotiques peut permettre d'éviter ce qui paraît aujourd'hui comme inévitable.