



HAL
open science

Le suivi thérapeutique de la vancomycine en milieu hospitalier

Kamille Belahreche

► **To cite this version:**

Kamille Belahreche. Le suivi thérapeutique de la vancomycine en milieu hospitalier. Sciences pharmaceutiques. 2014. hal-01770769

HAL Id: hal-01770769

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01770769>

Submitted on 29 Mar 2021

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

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



AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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

UNIVERSITE DE LORRAINE

2014

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 26/11/2014, sur un sujet dédié à :

**LE SUIVI THERAPEUTIQUE DE LA
VANCOMYCINE EN MILIEU HOSPITALIER**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Kamille BELAHRECHE**

Né le 15/05/1984

Membres du Jury :

Président : M. Stéphane GIBAUD, Maître de Conférences.

Juges : M. Benoit BLANCHET, Docteur en pharmacie,
Mme. Catherine DEMANGE, Docteur en pharmacie,
M. Alexandre AMIN, Docteur en pharmacie.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2014-2015

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Brigitte LEININGER-MULLER

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Chantal FINANCE

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la filière Officine :

Béatrice FAIVRE

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable de la filière Hôpital :

Béatrice DEMORE

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Raphaël DUVAL

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérard CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDIAKIS

Marie-France Pochon

Anne ROVEL

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

*Section
CNU**

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Chantal FINANCE	82	<i>Virologie, Immunologie</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Alain NICOLAS	80	<i>Chimie analytique et Bromatologie</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	<i>Santé publique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Biologie cellulaire, Hématologie</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Environnement et Santé</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>

Alain MARSURA	32	<i>Chimie organique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Xavier BELLANGER	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>

ENSEIGNANTS (suite)	<i>Section CNU*</i>	<i>Discipline d'enseignement</i>
Florence DUMARCAY	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER	85/86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie, Hygiène sanitaire</i>
Francine KEDZIEREWICZ	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86	<i>Droit en Santé</i>
Faten MERHI-SOUSSI	87	<i>Hématologie</i>
Christophe MERLIN	87	<i>Microbiologie</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Francine PAULUS	85	<i>Informatique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Gabriel TROCKLE	86	<i>Pharmacologie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>
Colette ZINUTTI	85	<i>Pharmacie galénique</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER

86

Sémiologie

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD

11

Anglais

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :



D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

Je tiens à exprimer tout d'abord mes remerciements aux membres du Jury qui ont accepté d'évaluer mon travail de thèse.

A Monsieur Stéphane GIBAUD,

Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Nancy,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence du jury et la co-direction de cette thèse.

Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma plus haute considération.

A mon Directeur de thèse,

Monsieur Benoit BLANCHET,

Praticien hospitalier à l'hôpital Cochin (APHP)

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter, de diriger cette thèse et de la juger.

Je vous remercie pour votre disponibilité, le partage de vos connaissances, votre esprit critique et vos encouragements surtout dans les derniers mois.

Je vous adresse mes remerciements les plus sincères, soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

A Madame Catherine DEMANGE,

Chef de service de Pharmacie du Centre Hospitalier de Remiremont

Pour avoir aimablement accepté de participer à ce jury de thèse. Soyez assurée de

l'honneur que vous me faites. Pour votre encadrement et le partage de vos connaissances durant mon stage de 5ème année.

Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mes sincères remerciements.

A Monsieur Alexandre AMIN,

Pharmacien assistant spécialiste à l'hôpital Necker,

Je vous remercie vivement d'avoir accepté de faire l'honneur de participer à ce jury, Je vous en suis très reconnaissant.

A Monsieur Philippe BOURGET,

Chef de service de pharmacie clinique de l'hôpital Necker,

Pour votre soutien et vos encouragements tout au long de la rédaction de ma thèse

A ma mère,

A qui je dédie cette thèse, merci pour ton soutien, ta présence durant toutes ces années qui ont été plus ou moins faciles, tu resteras à jamais dans mon cœur.

A mon père,

Pour m'avoir encouragé sans cesse sur cette voie qui aboutit ce jour. Un immense merci pour ton amour inlassable.

A ma très chère Alisa,

Pour ton soutien indéfectible, ta présence à mes côtés a été une source de force inépuisable

A ma sœur et à mon frère,

Merci d'être là. Pour tous ces moments passés ensemble, à nos délires, nos bonheurs partagés ensemble. Je tiens fort à vous.

A Omar et à tous mes amis de longues dates. Que notre amitié dure toujours !

TABLE DES MATIERES

1. Introduction	6
2. Généralités sur la vancomycine.....	7
2.1 Place de la vancomycine dans la famille des glycopeptides.....	8
2.2 Production et purification de la vancomycine.....	9
2.3 Propriétés physicochimiques.....	9
3. Pharmacodynamie.....	11
3.1 Rappels sur la synthèse du peptidoglycane.....	12
3.1.1 Structure du peptidoglycane.....	12
3.1.2 Synthèse du peptidoglycane.....	13
3.1.3 Inhibition de la synthèse de peptidoglycane par la vancomycine.....	17
3.2 Spectre d'activité antimicrobienne.....	18
3.3 Activité bactéricide de la vancomycine.....	19
3.4 Association de la vancomycine avec d'autres antibiotiques.....	20
3.5 Résistances à la vancomycine.....	21
3.5.1 Résistance naturelle.....	21
3.5.2 Résistance acquise.....	22
3.6 Paramètres PK/PD.....	24
4. La vancomycine en situation clinique.....	26
4.1 Indications cliniques de la vancomycine.....	26
4.2 Toxicité.....	29
5. Pharmacocinétique.....	30
5.1 Absorption.....	30
5.2 Distribution.....	33
5.2.1 Liaison aux protéines plasmatiques.....	34
5.2.2 Diffusion tissulaire.....	34
5.3 Métabolisme.....	37
5.4 Elimination.....	38
5.5 Populations particulières.....	40
5.5.1 Nouveau-né et enfant.....	40
5.5.2 Sujet âgé.....	41

5.5.3 Insuffisant rénal.....	42
5.5.4 Patient brûlé.....	45
5.5.5 Patient immunodéprimé.....	46
5.5.6 Sujet obèse.....	47
5.5.7 Résumé.....	48
5.5.8 Pharmacocinétiques... ..	49
5.6 Interactions médicamenteuses.....	51
5.6.1 Interactions conduisant à une réaction d'hypersensibilité.....	52
5.6.2 Interactions conduisant à une ototoxicité.....	52
5.6.3 Interaction conduisant à une néphrotoxicité.....	52
6. Suivi thérapeutique pharmacologique de la vancomycine.....	53
6.1 Définition et intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique.....	53
6.2 Bases du suivi thérapeutique de la vancomycine.....	58
6.2.1 Relation concentration-efficacité.....	58
6.2.2 Influence du schéma d'administration dans la relation concentration-effet.....	60
6.2.3 Relation toxicité-concentration.....	62
a) Néphrotoxicité.....	62
b) Ototoxicité.....	65
6.2.4 Bénéfices du STP en termes de pharmacéconomie.....	66
6.3 Consensus sur le STP de la vancomycine.....	67
6.3.1 Consensus Nord-Américain.....	67
6.3.2 Consensus Français.....	69
7. Conclusion.....	71
8. Références bibliographiques.....	72

FIGURES

<u>Figure 1</u> : Formule chimique développée de la vancomycine.....	10
<u>Figure 2</u> : Inhibition de la synthèse de peptidoglycane par la vancomycine au sein de la bactérie.....	12
<u>Figure 3</u> : Structure de la sous-unité du peptidoglycane chez le staphylocoque.....	13
<u>Figure 4</u> : Schéma global de la synthèse du peptidoglycane.....	14
<u>Figure 5</u> : Transglycosilation : formation de la liaison β 1-4 interosidique.....	15
<u>Figure 6</u> : Transpeptidation : formation de la liaison interosidique entre deux chaînes de polysaccharides.....	16
<u>Figure 7</u> : Mécanisme d'action principal de la vancomycine.....	18
<u>Figure 8</u> : Paroi des bactéries à Gram négatif et des bactéries à Gram positif.....	19
<u>Figure 9</u> : Paramètres pharmacodynamiques chez des souris infectées à <i>Staphylococcus aureus</i> et traitées par vancomycine.....	25
<u>Figure 10</u> : Corrélation linéaire entre la clairance de la créatinine et la concentration sérique de vancomycine chez 93 patients atteints de choc septique.....	39
<u>Figure 11</u> : Comparaison des concentrations sériques en vancomycine chez un volontaire sain recevant 1 g toutes les 12 heures et chez un insuffisant rénal traité par 750 mg toute les 12 heures.....	43
<u>Figure 12</u> : Evolution des concentrations sériques de vancomycine chez le sujet brûlé.....	46
<u>Figure 13</u> : Evolution des concentrations sériques de la vancomycine chez le sujet neutropénique.....	47
<u>Figure 14</u> : Concept de zone thérapeutique.	54
<u>Figure 15</u> : Schéma du contrôle adaptatif lié au STP.....	56

TABLEAUX

<u>Tableau I</u> : Classification des glycopeptides.....	8
<u>Tableau II</u> : Effet de l'association de divers antibiotiques avec la vancomycine.....	21
<u>Tableau III</u> : Concentrations sériques en vancomycine pour une dose journalière de 2 grammes répartie en 2 ou 4 perfusions.....	31
<u>Tableau IV</u> : Diffusion de la vancomycine dans différents liquides de l'organisme après administration d'une ou plusieurs doses de 500 mg.....	35
<u>Tableau V</u> : Caractéristiques pharmacocinétiques de la vancomycine chez l'enfant.....	41
<u>Tableau VI</u> : Variations pharmacocinétiques de la vancomycine en fonction de l'état du sujet.....	49
<u>Tableau VII</u> : Doses de vancomycine recommandées en fonction de la clairance de la créatinine.....	51
<u>Tableau VIII</u> : Situations cliniques pouvant motiver le dosage sanguin d'un médicament....	57
<u>Tableau IX</u> : Recommandations d'utilisation de la vancomycine en France.....	69

ABREVIATIONS ET ACRONYMES

ARN: Acide ribonucléique.

ASC: Aire sous la courbe.

ASHP: The American Society of Health-System Pharmacist. C_0 :
Concentration résiduelle.

CL_v : Clairance de la vancomycine.

C_{max} : Concentration plasmatique au pic.

C_{min} : Concentration résiduelle.

CMI: Concentration minimale inhibitrice.

C_{ss} : Concentration à l'état d'équilibre.

DC: Dose de charge.

DE: Dose d'entretien.

ELF: Film liquidien de l'épithélium.

EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.

IDSA: Infectious Diseases Society of America.

IgA : Immunoglobulines A.

InVS: Institut de Veille Sanitaire.

IVL: Intraveineuse lente.

LCR: Liquide céphalo-rachidien.

NAG: N-acétyl-glucosamine.

NAM: acide N-acétyl-muramique.

PC: Perfusion continue.

PK/PD: Pharmacocinétique/Pharmacodynamique.

PLP: Protéines de liaison aux Pénicillines.

SARM: Staphylococcus aureus résistant à la méticilline.

SNC: Système nerveux central.

SIDP: Society of Infectious Diseases Pharmacists.

STP: Suivi thérapeutique pharmacologique.

$T_{1/2}$: Temps de demi-vie.

V_d : Volume de distribution.

VISA : Vancomycin intermediate-resistant S. aureus

1. Introduction :

Le 20ème siècle fut sans nul doute l'âge d'or des plus grandes découvertes dans le domaine technologique et scientifique. Parmi toutes ces innovations, la découverte et le développement des antibiotiques représenta un énorme progrès qui a révolutionné l'histoire des sciences médicales et a permis de réels progrès thérapeutiques, dont la diminution de la mortalité associée aux maladies infectieuses. C'est ainsi qu'en 1928, Sir Alexander Fleming découvre de manière accidentelle la pénicilline et son pouvoir antibactérien (Rolinson,1998).

Il s'en suivit d'autres antibiotiques de différentes classes dont les glycopeptides représentés par la teicoplanine et la vancomycine. Cette dernière produite naturellement par des souches de *Nocardia orientalis* fut découverte en 1956. La vancomycine est un antibiotique tempsdépendant, actif sur les bactéries à Gram positif dont les staphylocoques (même les souches méticilline-résistantes), les streptocoques, entérocoques, pneumocoques, les bacilles à Gram positif et les anaérobies à Gram positif. L'usage de la vancomycine est réservé aux hôpitaux pour la prise en charge d'infections dues à des germes multirésistants pour lesquels il représente le dernier rempart thérapeutique.

Cependant, l'efficacité remarquable de la vancomycine sur ces germes s'est accompagnée d'une utilisation massive et répétée en santé humaine et animale. Ce phénomène a généré une pression sur les bactéries, qui ont développé des systèmes de défense contre la vancomycine. De plus, l'apparition et l'accroissement des souches intermédiaires ou résistantes à la vancomycine sont aussi souvent liés à une utilisation non optimale de l'antibiotique.

Etant donné que la vancomycine est un antibiotique à faible index thérapeutique, l'un des axes pour optimiser la prise en charge des patients est la réalisation d'un suivi thérapeutique pharmacologique (STP) dont l'objectif est de surveiller les taux sériques de vancomycine afin d'éviter les sous ou surdosages qui peuvent s'avérer délétères en termes d'efficacité ou de toxicité. Récemment, au vu entre autres de l'accroissement rapide des souches intermédiaires ou résistantes à la vancomycine, des sociétés savantes (Nord Américaine et Française) en infectiologie ont émises de nouvelles recommandations pour l'utilisation de la vancomycine en milieu hospitalier et son STP.

L'objectif de ce travail est de faire une synthèse bibliographique de toutes les données concernant la vancomycine afin d'assurer au mieux une utilisation optimale. Dans un premier temps, seront présentés la structure et les propriétés physicochimiques de la vancomycine, ainsi que son mécanisme d'action. Puis, son profil pharmacocinétique associé aux différentes sources de variabilité inter et intra-individuelle de l'exposition sérique seront décrits. Enfin, seront développés le rôle du suivi thérapeutique pharmacologique (STP) dans l'amélioration de l'efficacité thérapeutique, de la prévention de la toxicité et de son bénéfice en termes de pharmacoéconomie, ainsi que les dernières recommandations des sociétés savantes Nord Américaine et Française pour l'utilisation du STP en pratique clinique.

2. Généralités sur la vancomycine :

La vancomycine est un agent antibiotique naturel « temps-dépendant » découvert sur des cultures d'Actinomycetes : *Streptomyces orientalis*.

Ce glycopeptide tricyclique a été découvert en 1956 dans le sol de la jungle de Bornéo. Cet antibiotique a occupé la première place des drogues anti-staphylococcique majeures en raison de son spectre étroit et de l'absence relative de résistance.

2.1 Place de la vancomycine dans la famille des glycopeptides :

La vancomycine est un antibiotique naturel de structure glycopeptidique proche de la téicoplanine par son mécanisme d'action et son spectre d'action. Ces deux antibiotiques appartiennent à la famille des glycopeptides, au sein de laquelle quatre groupes ont été définis, selon leur structure chimique (Tableau I) (Bryskier, 2005). Parmi ces glycopeptides, peuvent être cités entre autres, la vancomycine, la téicoplanine, la ristocétine, l'avoparcine et la pactaplanine (Bryskier, 2005a, Barna, Williams, 1984, Bryskier, 2005b):

Tableau I: Classification des glycopeptides (Bryskier, 2005a, Bryskier, 2005b).

Groupe	Antibiotiques	Acide aminé en position 1	Acide aminé en position 3	Sucres
I	Vancomycine, Oritavancine Chloroorienticine, Orienticine, Décaplanine, Erémomycine, N- désméthylvancomycine, A-82846, UK-72051	Leucine	Asparagine	Glucose, vancosamine, 4- épivancosamine
II	Avoparcine, Actinodine Chloropolysporine, Galacardine Helvecardine, Synmonicine	Para- hydroxyphényl- glycine	Para- hydroxyphényl- glycine	Acosamine, actinosamine, ristosamine, mannose, rhamnose,
III	Ristocétine, Actaplanine	β -hydroxyphényl- glycine	Méta- hydroxyphényl- glycine	Ristosamine
IV	Téicoplanine, Dalbavancine Télévancine, Ardacine, Kibdéline, Parvocidine	p-hydroxyphényl- glycine	3,5- hydroxyphényl- glycine	Glucosamine, mannose

- Les trois premiers groupes possèdent des variations des résidus aminoacides au niveau des N-terminaux de la chaîne peptidique.
- Le quatrième groupe ou groupe lipoglycopeptidique se caractérise par la présence de fragments d'acides gras.

2.2 Production et purification de la vancomycine :

La vancomycine est produite à partir d'une culture de *Streptomyces orientalis* ou de *Nocardia orientalis* (McCormick, McGuire, Pittenger et al., 1955-1956). Après fermentation, le milieu contenant la vancomycine brute subit une série de purifications sur résine qui élimine les substances étrangères et réduit le taux d'impuretés : la vancomycine B est ainsi obtenue. Ainsi, ces différentes étapes de purification permettent ainsi d'obtenir un principe actif de qualité constante.

Depuis sa découverte en 1956, la vancomycine a connu quatre grandes étapes de purification qui ont profondément modifié la teneur en impuretés du produit fini et par conséquent sa tolérance. En 1958, un premier procédé de fabrication a permis d'obtenir un produit fini avec un coefficient de pureté de l'ordre de 70 %. En 1960, ce coefficient de pureté a été augmenté à 75 %. En 1985, l'utilisation d'un procédé de purification au phosphate a permis d'améliorer ce coefficient de pureté à 80 %. Enfin, en 1986, une purification chromatographique finale réalisée en fin de procédé, a permis l'obtention d'un coefficient de pureté supérieur à 92 %.

2.3 Propriétés physicochimiques :

Les formules brutes de la vancomycine et de son sel sont les suivantes :

Vancomycine-base: $C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24}$, Poids moléculaire (PM) = 1449 g.mole

Chlorhydrate de vancomycine : $C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24}$, HCL, PM = 1486 g.mole

La Figure 1 illustre la taille et la complexité de la vancomycine. Les chimistes décrivent un glycopeptide tricyclique auquel sont rattachés deux tyrosines chlorées, trois phénylglycines substituées, du glucose, un sucre aminé (la vancosamine), de la N-méthyl-leucine et de l'acide amide aspartique.

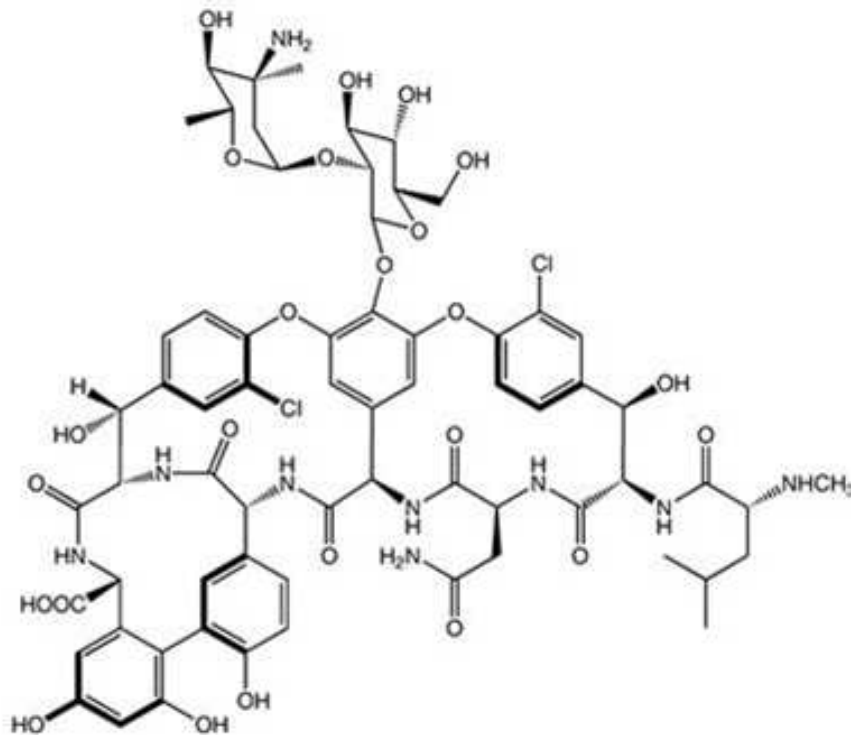


Figure 1 : Formule chimique développée de la vancomycine (Formule : $C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24}$, Poids moléculaire 1449 g.mole).

La présence de ces nombreuses fonctions et groupes ionisables contribue à expliquer deux propriétés chimiques remarquables de cette substance, à savoir, la possibilité de liaison avec les ions métalliques et, au niveau de la paroi bactérienne, la formation de complexes avec les peptides terminés par certaines séquences d'acides aminés.

La structure chimique exacte de la vancomycine fut déterminée en 1978 par une analyse basée sur la diffraction aux rayons-X (Sheldrick, Jones, Kennard et al., 1978).

Le chlorhydrate de vancomycine est une poudre blanche, hygroscopique, facilement soluble dans l'eau. En revanche, elle est peu soluble dans l'éthanol et pratiquement insoluble dans le chloroforme (Pharmacopée Européenne, 3^e édition). Sa solubilité dans l'eau dépend du pH. Ainsi, la vancomycine est très soluble au pH de reconstitution (pH = 4), alors que sa

solubilité diminue lorsque le pH tend vers la neutralité. Enfin, la vancomycine est soluble en pH alcalin mais ce dernier lui confère une instabilité en solution.

La concentration minimale à laquelle la précipitation se produit à pH 7 est d'environ 12 mg/mL, soit une concentration 1000 fois supérieure aux concentrations susceptibles d'être observées dans les tissus de patients traités par vancomycine.

3. Pharmacodynamie :

Les groupements fonctionnels et ionisables de la vancomycine se lient facilement à des ions métalliques et forment des complexes avec certains peptides des membranes bactériennes (Bourgeois, Bingen, Lambert-Zechovsky, 1992).

A ce jour, trois types de mécanisme d'action ont été identifiés pour la vancomycine :

- Une inhibition de la synthèse de peptidoglycane par inhibition des réactions de transpeptidation et de transglycosilation (Casetta, Bingen, Lambert-Zechovsky, 1991).
- Un effet direct sur la membrane cytoplasmique : augmentation de la perméabilité (Jordan, 1965).
- Une inhibition de la synthèse de l'ARN (Reynolds, 1989).

Cependant, le mécanisme d'action majeur reste l'inhibition de la synthèse du peptidoglycane (Figure 2).

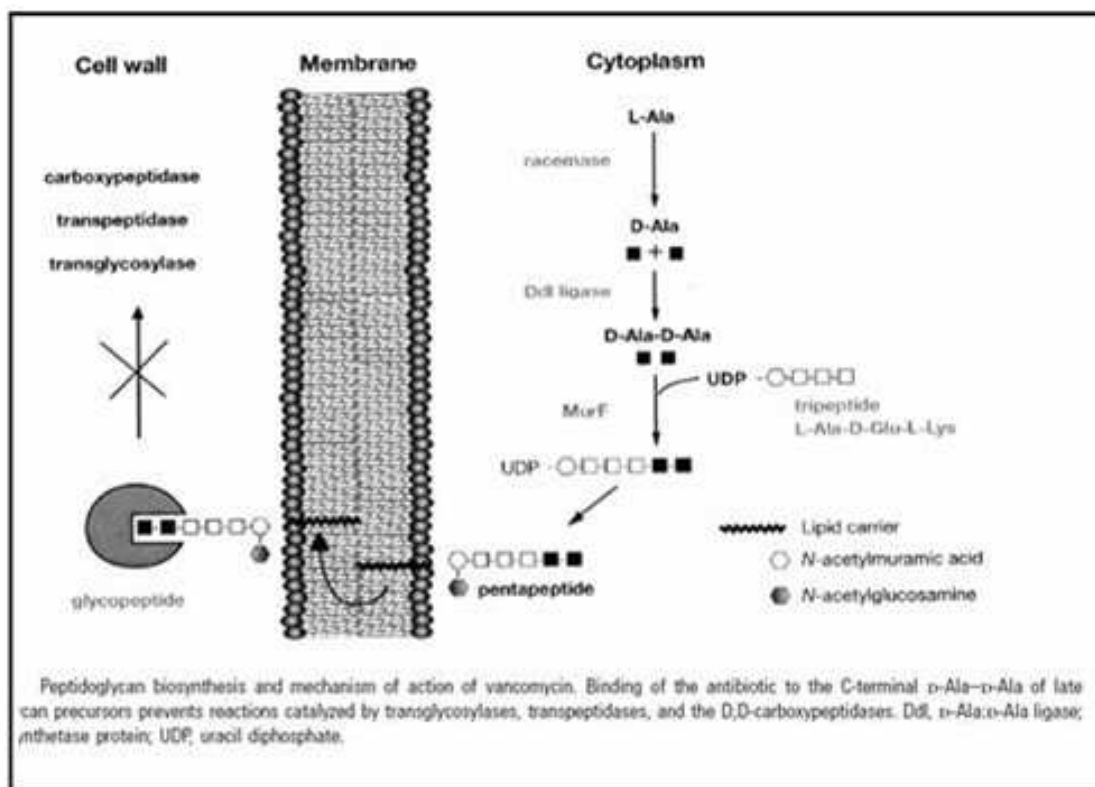


Figure 2: Inhibition de la synthèse de peptidoglycane par la vancomycine au sein de la bactérie (Courvalin, 2006).

3.1 Rappels sur la synthèse du peptidoglycane :

3.1.1 Structure du peptidoglycane :

Le peptidoglycane, principal constituant de la paroi des bactéries à Gram positif, est une macromolécule constituée de chaînes linéaires polysaccharidiques reliées entre elles par de courtes chaînes peptidiques. A la suite de la polymérisation des sous-unités de peptidoglycane, il en résulte une structure réticulée (Shockman, Barrett, 1983).

Chaque sous-unité de peptidoglycane est composée d'un dioside incluant un N-acide acétyl muranique (NAM), un N-acétyl glucosamine (NAG) et une chaîne à 5 acides aminés reliée par une liaison amide au NAM.

La Figure 3 présente chez le staphylocoque, la chaîne pentapeptide constituée de L-alanine, D-glutamine, L-lysine, D-alanine, D-alanine.

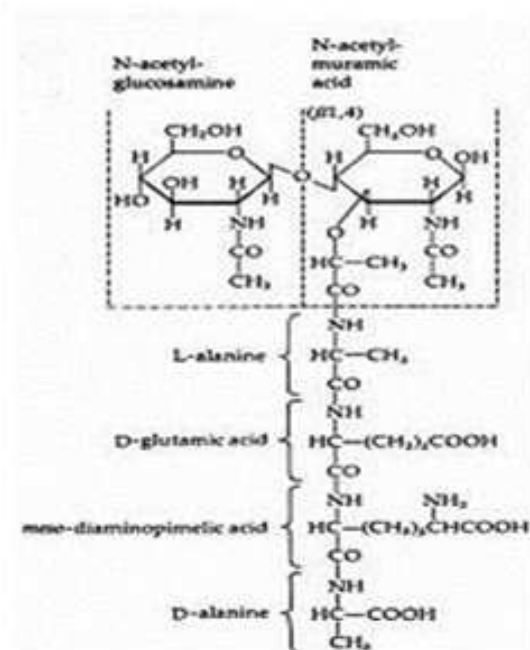


Figure 3 : Structure de la sous-unité de peptidoglycane chez le staphylocoque (Casetta, Bingen, Lambert-Zechovsky, 1991).

3.1.2 Synthèse du peptidoglycane :

Les précurseurs NAM, NAG et le pentapeptide sont synthétisés au sein du cytoplasme, puis assemblés sur un transporteur lipidique spécifique dans la membrane cytoplasmique (l'undécaprénylphosphate) (Figure 4). Ce dernier va transférer la sous-unité sur la face externe de la membrane interne cytoplasmique où se localisent les enzymes capables d'insérer le disaccharide pentapeptide dans le peptidoglycane préexistant.

Ces enzymes peuvent être groupées en deux systèmes :

- un système de biosynthèse.
- un système régulateur

Le système de biosynthèse permet l'intégration de la sous-unité dans le peptidoglycane par deux types de liaisons : des liaisons interosidiques et interpeptidiques.

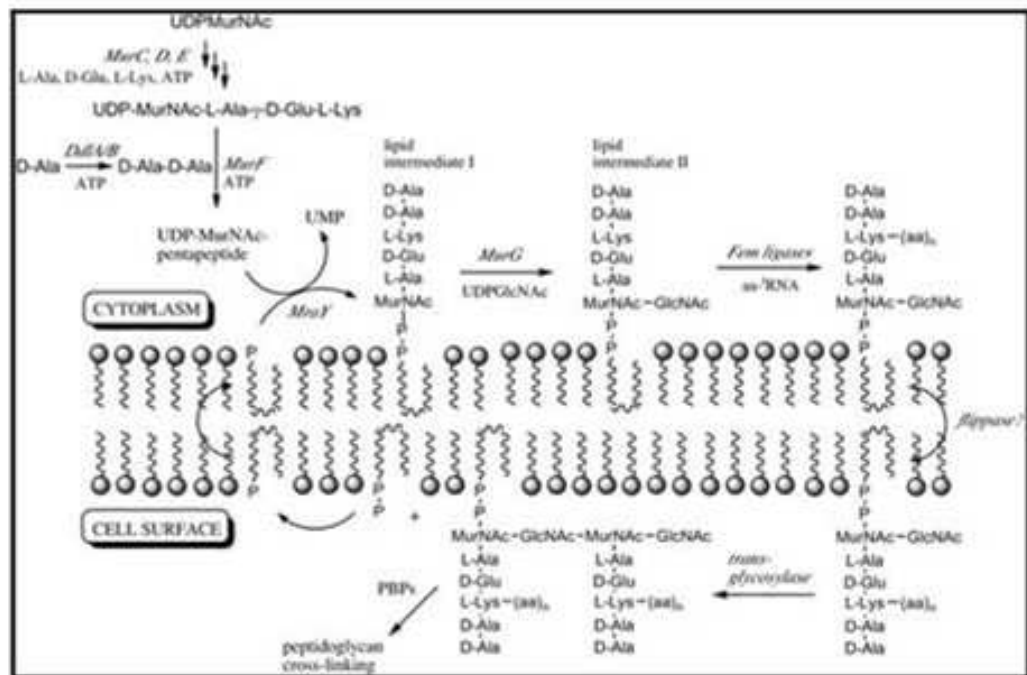


Figure 4: Schéma global de la synthèse du peptidoglycane (Schouten, Bagga, Lloyd et al., 2006)

Ces liaisons sont assurées par des enzymes appelées : protéines de liaison aux pénicillines (PLP) de haut poids moléculaire, qui sont les transglycosylases et les transpeptidases. Ainsi, les transglycosylases sont responsables de la polymérisation linéaire polysaccharidique (liaison interosidique β 1-4) (Figure 5).

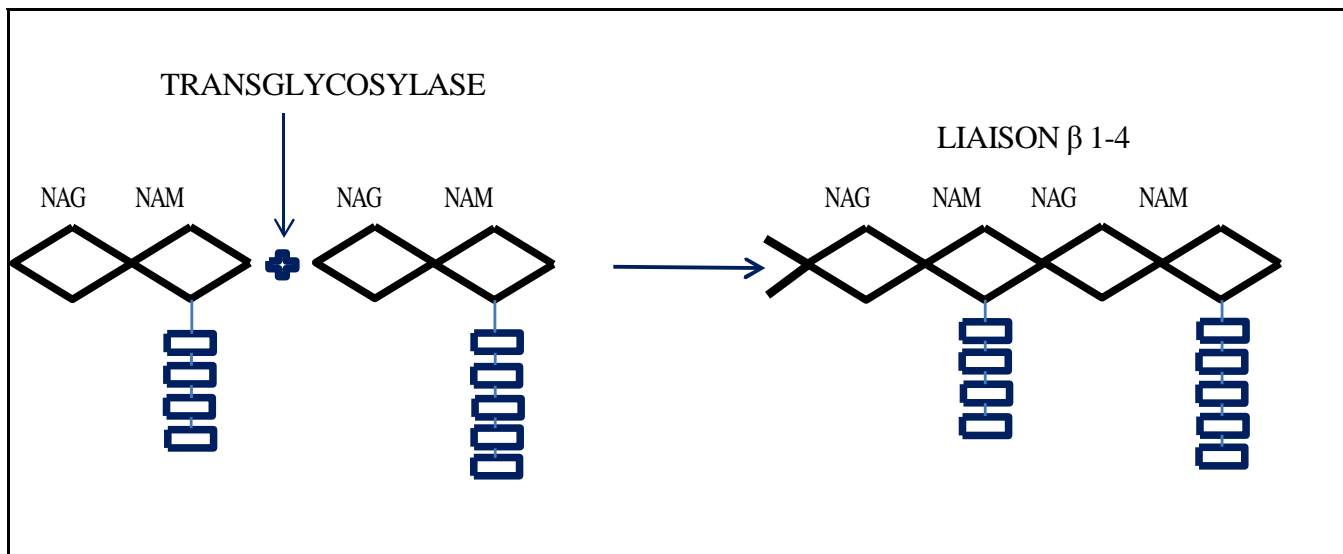


Figure 5: Transglycosilation : formation de la liaison β 1-4 interosidique (Casetta, Bingen, Lambert-Zechovsky, 1991).

Les transpeptidases sont responsables de la réticulation du peptidoglycane par la formation des ponts peptidiques entre les chaînes de polysaccharides (liaisons interpeptidiques) (Figure 6). Le substrat des transpeptidases est le dipeptide D-alanyl-D-alanyl (D-ala-D-ala) terminal du pentapeptide.

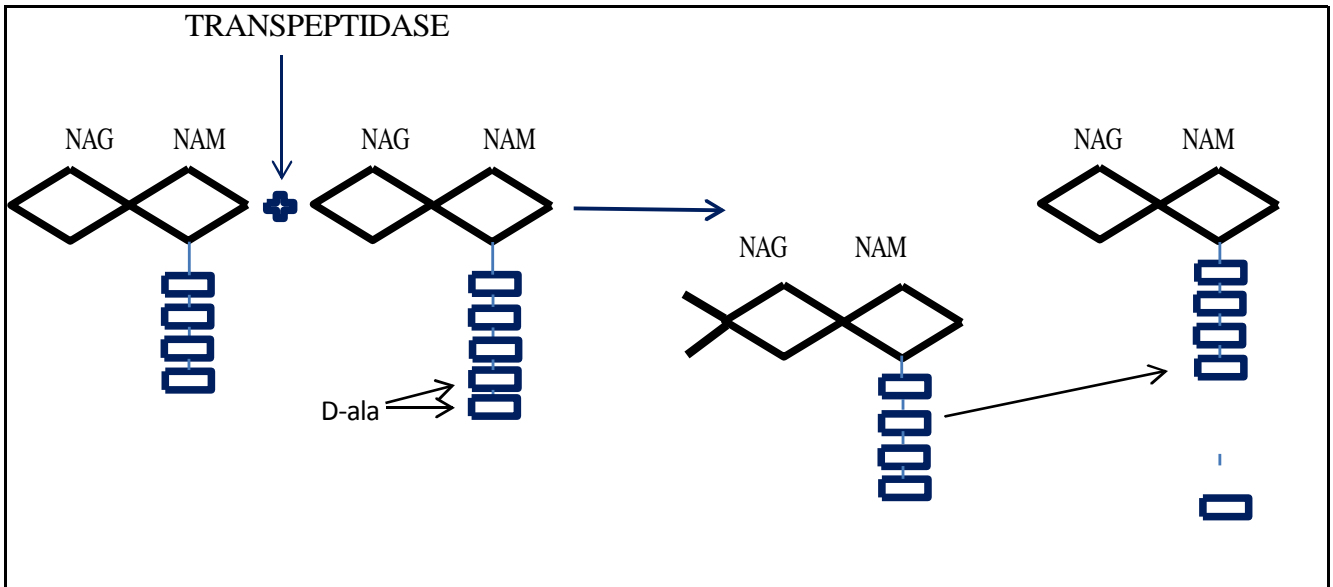


Figure 6: Transpeptidation : formation de la liaison interosidique entre deux chaînes de polysaccharides (Casetta, Bingen, Lambert-Zechovsky, 1991).

Le système régulateur comporte les PLP de bas poids moléculaire : les carboxypeptidases et les endopeptidases. Elles assurent la régulation de la réticulation du peptidoglycane, c'est-à-dire le nombre de ponts peptidiques intervenant dans la rigidité et la forme de la paroi.

Les carboxypeptidases hydrolysent le dernier D-alanine du pentapeptide, ce qui entraîne une diminution du nombre de D-ala - D-ala disponible pour la transpeptidation.

Les endopeptidases hydrolysent les ponts peptidiques déjà formés.

L'activité conjointe de ces deux systèmes est donc nécessaire au maintien de la structure cohérente de la paroi bactérienne (Mengin-Lecreulx, Texier, Rousseau, et al., 1991).

3.1.3 Inhibition de la synthèse de peptidoglycane par la vancomycine :

L'acide aminé en position N-terminal (N-méthyl-leucine) de la vancomycine se fixe de façon spécifique aux peptides porteurs de la séquence, D-ala D-ala, par l'intermédiaire de groupement hydroxyle libre.

La vancomycine masque ainsi le site d'action des transpeptidases qui ne peuvent plus assurer la formation des ponts peptidiques (Figure 7). De plus, l'encombrement stérique de la molécule est tel qu'il altère la polymérisation linéaire interosidique assurée par les transglycosylases. Il en résulte une inhibition des réactions de transpeptidation et de transglycosilation qui provoque un arrêt de la synthèse du peptidoglycane, constituant essentiel de la paroi bactérienne (Reynolds, 1989). Au final, la vancomycine inhibe la croissance de la paroi bactérienne.

Parmi les antibiotiques inhibiteurs de la synthèse de la paroi, la vancomycine agit à un stade plus précoce que les bêtalactamines dans la synthèse du peptidoglycane et plus tardivement que la fosfomycine.

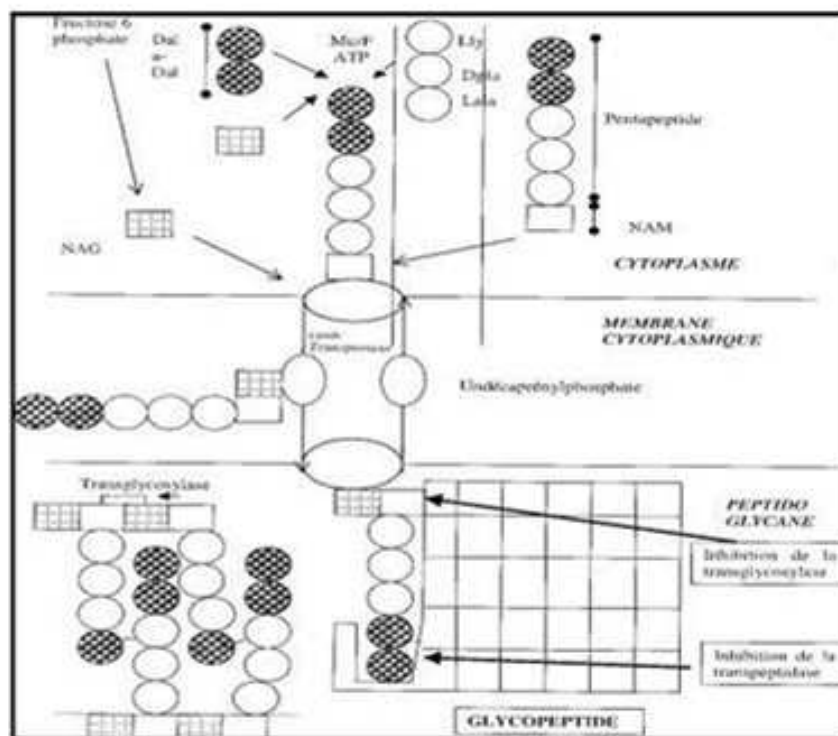


Figure 7: Mécanisme d'action principal de la vancomycine (Reynolds, 1989).

3.2 Spectre d'activité antimicrobienne :

Le spectre de la vancomycine est considéré comme étroit puisqu'elle agit principalement sur les bactéries à Gram positif.

Le peptidoglycane localisé sur la face externe de la membrane interne cytoplasmique (Figure 8), est accessible à la vancomycine que chez les bactéries à Gram positif, pour qui la membrane externe ne constitue pas un frein à la diffusion de la vancomycine. Ainsi, la vancomycine est active sur les *Staphylococcus aureus* et les staphylocoques à coagulase négative, que ces souches soient sensibles ou non à la méticilline. Toutes les souches de pneumocoques testées, incluant des souches résistantes à la pénicilline, sont sensibles à la vancomycine. Ainsi, cette dernière est active sur les streptocoques des groupes A, B, C et G, sur les entérocoques ainsi que sur la grande majorité des souches de *Streptococcus viridans* et *Streptococcus bovis*.

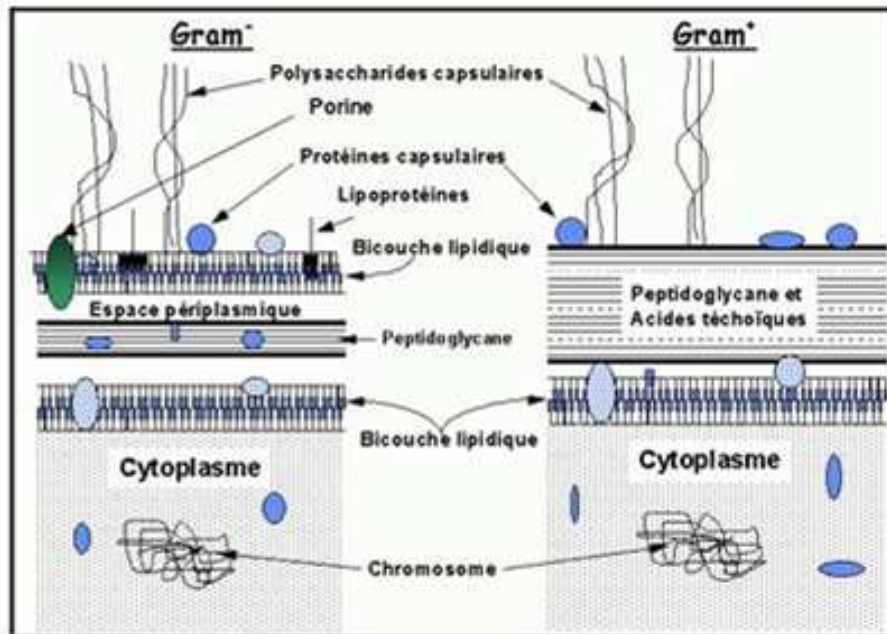


Figure 8 : Paroi des bactéries à Gram négatif et des bactéries à Gram positif (Bisognano, 2000).

La vancomycine est également active sur des anaérobies Gram positif tels que *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens* et certains bacilles Gram positif tels que *Corynebacterium jeikeium*, *Listeria monocytogenes* et *Borrelia burgdorferi*. En revanche, la vancomycine est inactive sur la plupart des bactéries Gram négatif par défaut de pénétration à travers la membrane externe. En effet, cette molécule hydrophile est bien trop volumineuse pour traverser les porines de la membrane externe de ces bactéries à Gram négatif (Reynolds, 1989).

Il existe des résistances naturelles à la vancomycine chez *Leuconostoc*, *Erysipelothrix*, *Pediococcus*, *Lactobacillus* et *Nocardia*. Le mécanisme de cette résistance est à ce jour non élucidé. Enfin, la vancomycine n'a pas d'activité vis-à-vis des mycobactéries, des champignons et des levures.

3.3 Activité bactéricide de la vancomycine :

La vancomycine est bactéricide sur les bactéries en phase exponentielle de croissance.

Contrairement au β -lactamines, la bactéricidie due à la vancomycine est lente. Les concentrations tissulaires efficaces ne sont obtenues qu'entre 24 et 48 heures après initiation du traitement. Cette activité bactéricide est temps-dépendante. Ceci se traduit par le fait que l'effet maximum bactéricide de la vancomycine est observé jusqu'à une concentration-seuil. Au-delà de cette dernière, aucune augmentation significative de l'effet n'est observée. Au final, l'effet bactéricide de la vancomycine dépend plus du temps d'exposition que de la concentration.

Dans ce contexte, un moyen pratique d'avoir des concentrations résiduelles suffisamment élevées pour réduire la fréquence des résistances serait l'administration de vancomycine en perfusion continue, ceci permettant d'augmenter le temps de contact de cet antibiotique avec les germes sur le site infecté.

3.4 Association de la vancomycine avec d'autres antibiotiques :

La vancomycine peut être utilisée en monothérapie, mais dans certaines indications, des associations sont conseillées. L'étude in vitro de l'activité antibactérienne de la vancomycine en association avec différents antibiotiques, a fait l'objet de nombreux travaux (Tableau II).

La vancomycine s'est révélée active seule ou en association avec les aminosides dans les endocardites à *Streptococcus viridans* ou *Streptococcus bovis*. Dans les endocardites à entérocoques (par exemple *Streptococcus faecalis*), la vancomycine doit être associée à un aminoside. L'association vancomycine/aminoside doit faire l'objet d'une surveillance accrue en raison du risque de majoration de néphrotoxicité et d'ototoxicité.

L'association vancomycine-quinupristine/dalfopristine est synergique sur les *Enterococcus faecium* résistants à la vancomycine. Enfin, des antibiotiques tels que l'acide fusidique, la rifampicine et la fosfomycine peuvent être associés à la vancomycine pour prévenir l'émergence de souches résistantes de staphylocoques.

Tableau II : Effet de l'association de divers antibiotiques avec la vancomycine (Bourgeois, Bingen, Lambert-Zechovsky, 1992).

Vancomycine +	Staphylococcus aureus	Staphylococcus epidermidis	Enterococcus
Aminosides	Pas d'intérêt	Pas d'intérêt	Synergie
Rifampicine	Indifférence ou Antagonisme	Synergie	Indifférence
Imipénème	Synergie	Synergie	Pas d'intérêt
Péfloxacine	Addition	Addition	Pas d'intérêt
Fosfomycine	Synergie	Synergie	Pas d'intérêt

3.5 Résistances à la vancomycine :

3.5.1 Résistance naturelle :

Aucun staphylocoque ne présente de résistance naturelle à la vancomycine.

En revanche, certains entérocoques incluant *Enterococcus gallinarum*, *Enterococcus casseliflavus* et *Enterococcus flavescens* présentent une résistance naturelle à la vancomycine. Pour ces bactéries, les trois phénotypes appelés Van C1, Van C2 et Van C3 présentent un bas niveau de résistance à la vancomycine (Clark, Teixeira, Facklam, et al., 1998). La localisation de ces gènes est chromosomique et leur expression est constitutive.

3.5.2 Résistance acquise :

Staphylococcus aureus :

Les CMI de la vancomycine pour le *Staphylococcus aureus* se dispersent de 0,25 à 2 mg/L, la CMI modale étant de 1 mg/L (Lebreton, Depardieu, Bourdon et al., 2011). Certaines souches peuvent parfois avoir des CMI > 2mg/L (sans dépasser 8 mg/L), elles sont alors catégorisées comme « résistantes ». Ces souches sont appelées « hétéroVISA » (Hiramatsu, 2001). Elles sont également souvent résistantes à la téicoplanine (CMI 4 -16 mg/L).

Les mécanismes de résistance de ces souches résistantes sont multifactoriels (Hiramatsu, 2001).

- Paroi épaissie (environ 2 fois).
- Activité autolytique accrue.
- Relargage de débris de peptidoglycane.
- Production accrue de producteurs monomériques.

Ces différents éléments se traduisent par une réorganisation complexe du métabolisme du peptidoglycane dont la conséquence directe est l'inhibition de l'accès de la vancomycine à sa cible.

En Europe, il n'existe pas de souches de *Staphylococcus aureus* hautement résistantes à la vancomycine. En revanche, aux Etats Unis, il a été rapporté l'existence de souches hautement résistantes à la vancomycine (Gould, 2010). La résistance de ces souches est liée à l'acquisition de plasmide portant le gène Van A originaire des entérocoques résistants à la vancomycine.

Staphylocoque à coagulase négative :

La distribution de la CMI de la vancomycine montre un décalage vers le haut en comparaison à celle observée pour le *Staphylococcus aureus*. Ainsi, des CMI à 1 et 2 mg/L

sont plus fréquemment observées pour le Staphylocoque à coagulase négative. Comme pour le *Staphylococcus aureus*, la concentration critique est fixée à 2 mg/L. Cependant, l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) vient de la fixer à 4 mg/L (Lebreton, Depardieu, Bourdon et al., 2011).

Les entérocoques :

Quatre types de résistance acquise (Van A, Van B, Van D et Van E) ont été décrits à ce jour pour les entérocoques. Les trois principaux sont à l'origine d'une modification de la cible due à l'acquisition par la bactérie d'un des trois types d'opérons de gènes décrits Van A, Van B et Van D (Woodford, 2001). Ces mutations causent une modification de la séquence terminale du peptidoglycane (D-Ala-D-Lac) qui résulte en une inhibition de la fixation de la vancomycine à ce dernier.

- Le phénotype Van A (*Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus avium*) correspond à un haut niveau de résistance à la vancomycine (CMI = 64 - 1000 mg/L) et à la téicoplanine (CMI = 16 - 512 mg/L). Cette résistance est transférable, et portée le plus souvent par un plasmide de 34 à 40 Kb.
- Le phénotype Van B (*Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis* et *Streptococcus bovis*) est caractérisé par un niveau de résistance variable à la vancomycine (CMI = 4 - 100 mg/L) mais par une sensibilité conservée à la téicoplanine (CMI = 0,5 - 1 mg/L). Son support génétique est chromosomique.
- Le phénotype Van D (*Enterococcus faecium*) a une résistance constitutive à la vancomycine (CMI = 64 mg/L).

Contrairement au phénotype Van D, les phénotypes Van A et Van B sont transférables. La conséquence de ce transfert est un risque élevé de contamination, d'où un risque majeur pour l'écologie.

3.6 Paramètres PK/PD :

Différents paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ont été proposés pour optimiser le traitement par la vancomycine. Ces paramètres incluaient le temps (t) durant l'intervalle d'administration où la concentration en vancomycine est supérieure à la CMI, le ratio aire sous la courbe (ASC) des concentrations en vancomycine sur la CMI, et le ratio concentration maximale (C_{max}) en vancomycine sur la CMI. Ces paramètres sont abrégés de la manière suivante : $t > CMI$, ASC/CMI et C_{max}/CMI . A partir de données issues d'études réalisées chez l'animal et de celles publiées chez l'homme, le ratio ASC/CMI semblerait être l'indicateur PK/PD le plus pertinent pour refléter l'activité pharmacologique de la vancomycine (Rybak, 2006a, Craig, 2003, Craig, 1998, Drusano, 2004, Rybak, 2006b).

Différentes études ont montré que l'élimination des *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus epidermidis* par la vancomycine n'est pas concentration dépendante (Ackerman, Vannier, Eudy, 1992, Löwdin, Odenholt, Cars, 1998, Larsson, Walker, Raddatz et al., 1996). En utilisant des modèles de souris neutropéniques, des auteurs ont conclu que l' ASC/CMI était le meilleur paramètre pharmacodynamique pour évaluer l'efficacité de la vancomycine sur des souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méticilline, qui incluaient entre autres celles (Figure 9) ou intermédiaire à la vancomycine (VISA) (Rybak, 2006, Craig, 2003)

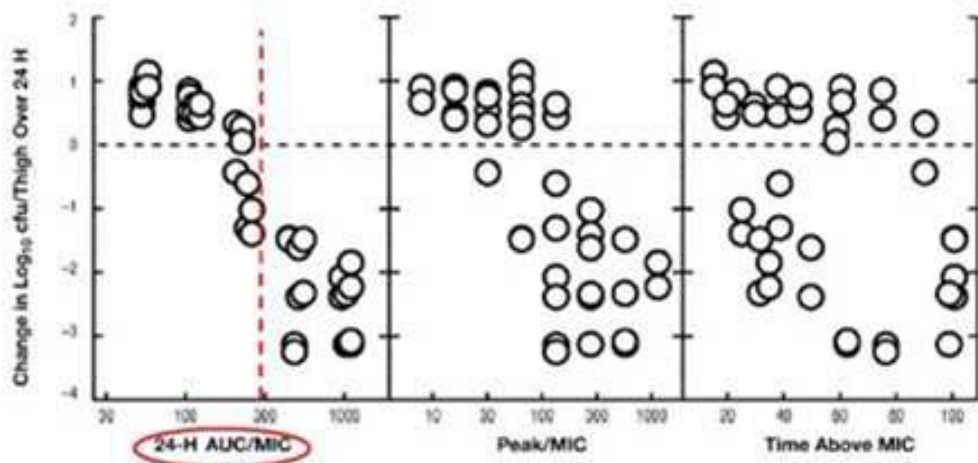


Figure 9 : Paramètres pharmacodynamiques chez des souris infectées à *Staphylococcus aureus* et traitées par vancomycine (Rybak, 2006)

Craig et al. ont récemment évalué chez des souris neutropéniques l'intérêt de surveiller le ratio de l'ASC des concentrations libres (ASC_{10-24h}) de vancomycine sur la CMI (Craig, Andes, 2006). Les souris étaient infectées par des souches *Staphylococcus aureus* VISA. Au final, les auteurs rapportent la nécessité d'avoir un ratio $ASC_{10-24h}/CMI > 100-250$ pour obtenir une efficacité clinique satisfaisante. Etant donné que la fixation de la vancomycine aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 50-55 %, les auteurs suggèrent que des valeurs de ratio ASC_{0-24h}/CMI autour de 500 pourraient permettre d'obtenir un effet satisfaisant de la vancomycine sur ces souches chez les hommes.

Moise-Broder et al. ont évalué l'utilisation du ratio ASC/CMI pour prédire l'efficacité de la vancomycine chez 108 patients ventilés et souffrant d'une pneumopathie à *S. aureus* (Rybak, 2006, Craig, 2003). Cette étude suggère un ratio cible $ASC/CMI \geq 350$ pour l'obtention d'un succès clinique et de 850 pour un succès microbiologique total.

Pour des bactéries ayant une CMI de 1 mg/L, l'administration de 1 gramme de vancomycine toutes les 12 heures serait suffisante pour obtenir un ratio ASC/CMI de l'ordre de 250 chez la plupart des patients de 80 kg et ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine de 100 mL/min). En revanche, de plus fortes doses de vancomycine seraient nécessaires pour atteindre un objectif de 850 pour le ratio ASC/CMI.

En conclusion, le dernier consensus américain sur le suivi thérapeutique de la vancomycine propose le ratio ASC/CMI comme meilleur paramètre prédictif de l'effet de la vancomycine en situation clinique et l'obtention d'un ratio ASC/CMI >400 pour obtenir une bonne efficacité clinique (Rybak, 2009).

4. La vancomycine en situation clinique :

4.1 Indications cliniques de la vancomycine :

Les infections à Staphylocoques :

Dans le cas d'infection à Staphylocoques à localisation : endovasculaire, pleuro-plumonaire, rénale et urinaire, dans les parties molles, les os, le système nerveux central (SNC), la vancomycine est l'antibiotique utilisée si le patient présente une allergie aux bêta-lactamines et si le germe est résistant à la méticilline.

Les infections à Streptocoques (Pneumocoque, Entérocoque, autres...) :

La vancomycine est utilisée dans les infections à streptocoques si le germe est résistant à la pénicilline et si le patient présente également une allergie aux β -lactamines.

Elle peut être également utilisée en cas de méningite à pneumocoque grave ou dans un contexte de risque de sensibilité diminuée à la pénicilline.

Les agranulocytoses fébriles :

La vancomycine est utilisée en cas de forte suspicion d'infection à Staphylocoque (suspicion d'une porte d'entrée cutanée) à J3 d'un échec de traitement par β -lactamines + aminosides.

Les endocardites infectieuses :

La vancomycine est utilisée (prophylaxie, curatif) en cas d'allergie du patient aux β -lactamines ou de résistance de la souche aux β -lactamines.

Les colites pseudo-membraneuses à Clostridium difficile :

La vancomycine par voie orale est uniquement indiquée en cas d'inefficacité du métronidazole et sur avis spécialisé.

Le traitement local des infections de cathéters :

Cela concerne les infections de cathéter de dialyse péritonéale, d'hémodialyse, et de chambre implantable.

La prophylaxie des infections post-opératoires (site opératoire) :

-Les chirurgies à risque staphylococcique (chirurgie cardiaque, vasculaire, orthopédique, neurochirurgie) nécessitent l'utilisation de la vancomycine en prophylaxie.

-La vancomycine est également utilisée en prophylaxie si le patient présente une allergie aux β -lactamines et si le risque d'infection à Staphylocoque résistant à la méticilline est accru (reprise chirurgicale précoce surtout).

Synthèse :

En probabiliste:

La vancomycine est indiquée en cas de :

-Méningites avec suspicion de Pneumocoque résistant à la pénicilline (antécédent d'otite récente, neurochirurgie) en association avec une céphalosporine de 3^e génération (Cefotaxime).

- Infection menaçant le pronostic vital en association avec une β -lactamine et un aminoside : syndrome septique chez le neutropénique, pneumonie et nosocomiale tardive, péritonite nosocomiale.

En curatif:

La vancomycine est indiquée en cas d'infection à:

- Staphylocoque méticilline-résistant (SARM).
- Streptocoque (γ compris Pneumocoque et Entérocoque) en cas d'allergie ou de résistance aux β -lactamines
- Corynebacteries et bacillus pathogènes pénicilline-résistant
- De colites pseudo-membraneuse à Clostridium difficile (125 mg par voie orale toutes les 6 heures pendant 5 à 10 jours).

En prophylaxie:

La vancomycine est indiquée en cas de re-intervention en chirurgie cardiaque, orthopédique ou neurochirurgie sur un patient suspect de colonisation à SARM ou en cas d'allergie aux β -lactamines.

Elle est également utilisée en cas de décontamination digestive avant aplasie induite par les anticancéreux, en association avec la Polymyxine et la Nystatine.

Il est important de rappeler que la vancomycine par voie orale n'est pas absorbée. Sa seule indication par voie orale est donc le traitement de la colite pseudomembraneuse : en première intention dans la colite sévère, au premier trimestre de la grossesse et durant l'allaitement, et si le métronidazole s'est avéré inefficace.

4.2 Toxicité :

Anciennement, la vancomycine était associée à une toxicité rénale et auditive fréquente, causée en partie par les impuretés présentes dans la formulation. Toutefois, la toxicité semble plus rare avec la formulation actuelle purifiée.

L'incidence d'ototoxicité associée à la vancomycine varie entre 1 à 9 %. Elle se présente en général sous forme de tinnitus réversible. Elle est rapportée lors d'utilisation d'une haute dose de vancomycine à des concentrations sériques de plus de 80 mg/L, ce qui est largement supérieur aux concentrations maximales atteintes de nos jours (35 à 50 mg/L).

Quant à la néphrotoxicité, elle a été rapportée chez seulement 5 à 7 % des patients recevant de la vancomycine en monothérapie, et s'est avérée réversible à l'arrêt du médicament. Il faut garder à l'esprit qu'en association avec les aminosides, la vancomycine peut potentialiser la néphrotoxicité associée aux aminosides. Il en est de même pour l'amphotéricine B et la ciclosporine dont la néphrotoxicité peut être également potentialisée par la vancomycine.

L'administration intraveineuse (IV) de vancomycine peut être associée à l'apparition d'érythème au niveau du cou, du visage et du torse accompagné de prurit et d'hypotension : le «red-man syndrome» ou «red-neck syndrome». Ce phénomène n'est pas une réaction de type allergique, il est plutôt causé lors de la perfusion par une libération accrue d'histamine par les mastocytes. Afin de prévenir ce type de réaction, la perfusion IV doit se faire à une vitesse maximale de 1 g par heure, ou même plus lentement. Si toutefois la réaction se présente, la perfusion devra alors être ralentie (administration en 2 heures) et un traitement de support à base d'antihistaminique pourra être prescrit afin de contrôler les symptômes.

Pour les perfusions suivantes, une dose prophylactique d'antihistaminique devra être administrée 45 à 60 minutes avant la perfusion.

Enfin, les effets indésirables les plus fréquents, comme la fièvre, des frissons et des phlébites, ne sont pas liés aux concentrations sériques de vancomycine.

5. Pharmacocinétique :

La pharmacocinétique de la vancomycine est très variable d'un sujet à l'autre. La détermination des taux sériques est donc essentielle, afin d'obtenir des concentrations sériques bactéricides nécessaires à son activité temps-dépendante, et afin d'optimiser sa tolérance (Casetta, Bingen, Lambert-Zechovsky, 1991)

5.1 Absorption :

La vancomycine est usuellement administrée par IV ou orale. En dépit d'une biodisponibilité satisfaisante, la voie intramusculaire n'est pas utilisée en raison d'une possible nécrose tissulaire au point d'injection. De plus, cette voie d'administration est très douloureuse pour le patient. La voie préférentielle est donc la voie IV avec une durée de perfusion de 1 heure. Certains auteurs recommandent de ne pas perfuser plus de 7,5 à 15 mg/minute (Matzke, McGory, Halstenson et al., 1984, Healy, Sahai, Fuller et al., 1990). Chez le sujet à fonction rénale normale, les concentrations sériques sont proportionnelles à la dose administrée.

Le Tableau III présente les concentrations sériques de vancomycine après une dose journalière de 2 grammes répartie en 2 ou 4 perfusions:

Tableau III: Concentrations sériques de vancomycine pour une dose journalière de 2 grammes répartie en 2 ou 4 perfusions (Healy, Polk, Garson, 1987).

	500 mg toutes les 6 heures	1 g toutes les 12 heures
C_{max} (mg/L)	40,3 ± 6,2	65,7 ± 7,9
C_{1h} (mg/L)	22,6 ± 3,2	33,7 ± 3,8
C_{min} (mg/L)	11,2 ± 2,2	7,9 ± 1,7

C_{min} , concentration résiduelle ; C_{max} , concentration au pic, C_{1h} concentration mesurée 1 heure après la perfusion

La vancomycine peut être également administrée par voie intrapéritonéale. Ainsi, 54 à 65 % d'une dose de vancomycine administrée en 6 heures est absorbée. En revanche, les données concernant son administration par voie intrathécale, intracardiaque ou intravitréenne restent limitées à ce jour.

Par voie orale, la vancomycine n'est pratiquement pas absorbée chez la plupart des patients (biodisponibilité orale < 10%) (Geraci, Heilman, Nichols et al., 1957). La forme orale est par conséquent, réservée au traitement des colites pseudomembraneuses causées par une toxine produite par le *Clostridium difficile* et pour la décontamination du tube digestif. De faibles concentrations de vancomycine peuvent être toutefois retrouvées dans les urines de patients présentant une fonction rénale normale, ce qui suggère tout de même une absorption minimale au sein du tractus digestif (Griffith, 1957). L'administration de vancomycine par voie orale ne nécessite pas la mise en place d'un suivi des concentrations sériques de vancomycine, même chez les patients présentant une altération sévère de leur fonction rénale (Bryan, White, 1978). Cependant, les patients ayant une insuffisance rénale

sévère et traités pour pseudocolite membraneuse présentent des taux sériques de vancomycine thérapeutiques (Spitzer, Eliopoulos, 1984, Matzke, Halstenson, Olson, 1987) voire toxiques (Thompson, Long, Gilligan et al., 1983), probablement en raison de l'inflammation du tube digestif qui augmente l'absorption digestive de la vancomycine, et de l'insuffisance rénale qui diminue la clairance du médicament. Enfin, il peut être également retrouvé chez le nouveau-né des cas d'augmentation de l'absorption digestive de la vancomycine.

L'administration de la vancomycine dans le liquide de dialyse peut permettre le traitement de péritonite chez des patients ayant une dialyse péritonéale. Ainsi, l'absorption systémique de la vancomycine après une administration intrapéritonéale est de l'ordre de 54 à 65 % pour une dose donnée (Pancorbo, Comty, 1982, Bunke, Aronoff, Brier et al., 1983). La péritonite cause une inflammation de la membrane péritonéale qui résulte en une augmentation de l'absorption de la vancomycine du péritoine vers le compartiment plasmatique (Manley, Bailie, Frye et al., 2001). En revanche, la diffusion dans le sens inverse est faible. Certains auteurs ont suggéré qu'à chaque dialyse, l'administration d'une dose de charge de 30 mg/kg suivie d'une dose d'entretien de 1,5 mg/kg dans le liquide de dialyse permettrait d'obtenir des concentrations sériques d'au moins 10 mg/L chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique (Bunke, Aronoff, Brier et al., 1983). Il a également été recommandé d'administrer par voie intrapéritonéale 35 mg/kg le 1^{er} jour, puis 15 mg/kg (une fois par jour) les jours suivants pour atteindre les concentrations sériques cibles pour une période de 24 heures (Manley, Bailie, Frye et al., 2001).

Les voies intrathécale et intraventriculaire sont utilisées pour le traitement des infections du SNC (Matsubara, Makimoto, Higa et al., 2003, Pfausler, Spiss, Beer et al., 2003). Cependant, l'absorption systémique de la vancomycine après administration par ces voies n'a pas été étudiée. Toutefois, il semblerait improbable que des concentrations sériques de vancomycine soient atteintes après administration par une de ces voies, même chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère. Ceci est dû aux faibles quantités de vancomycine (10-20 mg) administrées par ces voies.

L'administration de vancomycine par voie intravitréenne est utilisée pour le traitement des endophtalmies bactériennes post-opératoires (Ferencz, Assia, Diamantstein et al., 1999,

Gan, van Dissel, Beekhuis et al., 2001). L'absorption systémique de la vancomycine pour cette voie n'a pas été étudiée. Néanmoins, comme pour les voies intrathécale et intraventriculaire, un passage systémique significatif semble peu probable en raison des faibles quantités administrées (0,2 à 2 mg).

5.2 Distribution :

La pharmacocinétique de la vancomycine après administration IV a été décrite selon des modèles variant de 1 à 3 compartiments (Matzke, McGory, Halstenson et al., 1984, Krogstad, Moellering, Greenblatt, 1980, Rotschafer, Crossley, Zaske et al., 1982, Rodvold, Blum, Fischer et al., 1988, Healy, Polk, Garson et al., 1987, Golper, Noonan, Elzinga et al., 1988).

Une phase rapide de distribution ($t_{1/2\alpha} = 7$ à 8 minutes) suit la fin de la perfusion, puis une phase intermédiaire ($t_{1/2i} = 30$ à 90 minutes) précède la phase d'élimination terminale ($t_{1/2\beta} = 6$ à 8 heures) qui est dépendante de la fonction rénale.

La distribution de la vancomycine est caractérisée par un volume de distribution (V_d) dont la variabilité interindividuelle est très importante. Ainsi, le V_d varie de 0,4 à 1 L/kg chez des patients non obèses ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine > 80 mL/min) (Blouin, Bauer, Miller et al., 1982, Bauer, Black, Lill, 1998). En situation clinique, un V_d moyen de 0,7 L/kg est usuellement observé. Différents paramètres tels que l'âge, le sexe, le poids corporel peuvent moduler le V_d . En revanche, contrairement aux aminosides, l'état d'hydratation du patient influence peu le V_d de la vancomycine. Enfin, le V_d n'est pas significativement corrélé à la clairance de la créatinine (Moellering, Krogstad, Greenblatt, 1981a, Moellering, Krogstad, Greenblatt, 1981b).

Les concentrations sériques de vancomycine au pic après administration par voie IV sont proportionnelles à la dose perfusée. Ainsi, des concentrations sériques au pic de 10 mg/L, 25 mg/L et 45 mg/L ont respectivement été observées chez des volontaires sains après une dose de 500 mg (Griffith, 1957, Kirby, Divelbiss, 1957), 1000 mg (Kirby, Divelbiss, 1957) ou 2000 mg (Kirby, Divelbiss, 1957) de vancomycine.

5.2.1 Liaison aux protéines plasmatiques :

Le taux de la liaison de la vancomycine aux protéines diffère selon les auteurs. Seule la fraction libre est capable de diffuser au sein des tissus. Une fois parvenu dans le liquide interstitiel, l'antibiotique peut à nouveau se fixer en partie aux protéines.

La liaison de la vancomycine aux protéines plasmatiques, pour des concentrations thérapeutiques allant de 10 à 100 mg/L, est de l'ordre de 50 à 55 % (Ackerman, Taylor, Olsen et al., 1988, Albrecht, Rybak, Warbasse et al., 1991). La vancomycine se lie majoritairement à l'albumine mais aussi aux immunoglobulines de type A (IgA) (Sun, Maderazo, Krusell, 1993). Des concentrations très élevées d'IgA dans le sérum, comme chez les patients atteints de myélome à IgA, peuvent entraîner le paradoxe de concentrations totales sériques élevées de vancomycine qui peuvent être cliniquement inefficaces en raison de concentrations libres faibles dues à la fixation aux IgA.

5.2.2 Diffusion tissulaire :

La vancomycine diffuse relativement bien dans les liquides inflammatoires mais insuffisamment dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). Les différentes concentrations retrouvées dans le liquide d'ascite, la bile, le liquide péricardique, le liquide pleural et le liquide synovial, après une ou plusieurs doses de 500 mg sont résumées dans le Tableau 4. Elles indiquent que le passage est suffisant pour assurer des concentrations thérapeutiques dans ces différents milieux. En revanche, la diffusion de la vancomycine dans les tissus est moyenne et variable selon l'état d'inflammation et la pathologie du patient.

Tableau IV : Diffusion de la vancomycine dans différents liquides de l'organisme après administration d'une ou plusieurs doses de 500 mg.

Liquides	Posologie	Concentrations moyennes (mg/L) de la vancomycine dans les différents liquides
Humeur aqueuse	500 mg IV	0,8
Liquide d'ascite		
-Dose unique	500 mg IV	3,5
-Dose multiple	500 mg IV	8,7
Bile	500 mg IV	3,1
LCR (méningite adulte)		2,5
Méningites (enfants et nourrissons)		
-Dose unique	30-60 mg/kg/dose	3,9
-Dose multiple	10-15 mg/kg/dose	3,1
Liquide péricardique		
-Dose unique	500 mg IV	2,3
-Dose multiple	500 mg/6h IV	6,7
Liquide pleural		
-Dose unique	500 mg IV	2,1
-Dose multiple		
*Adulte	500 mg/6h IV	5,7
*Enfant	15 mg/kg/12h IV	16,0
Liquide synovial	500 mg IV	5,7

IV, intraveineuse; LCR, liquide céphalo-rachidien

Méninges :

Si expérimentalement, la vancomycine ne traverse pas les méninges saines, des études cliniques ont montré l'obtention de concentrations bactéricides dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) chez des patients atteints de méningite. En effet, les concentrations dans le LCR sont plus importantes en cas d'inflammation méningée et chez le malade jeune (Casetta, Bingen, Lambert-Zechovsky, 1991). Par exemple, en l'absence d'inflammation, les concentrations de vancomycine retrouvées dans le LCR sont de l'ordre de 0-4 mg/L, alors qu'elles sont de 6,4-11,1 mg/L en présence d'inflammation (Skhirtladze, Hutschala, Fleck et al., 2006).

La diffusion de la vancomycine au sein du LCR dépend aussi du mode d'administration. Ainsi, Brinquin et al. ont montré que lors de l'administration de la vancomycine en perfusion continue, des concentrations méningées représentant 7 à 20 % des concentrations sériques selon le degré d'inflammation des méninges pourraient être obtenues au bout de 2 à 3 jours. Ainsi, pour des concentrations sériques de 25 à 35 mg/L, les concentrations méningées sont de l'ordre de 4 à 7 mg/L, soit 4 à 5 fois la CMI habituelle de la vancomycine sur les Staphylocoques (Brinquin, Rousseau, Boulesteix, et al., 1993).

Une autre étude réalisée par Barois et al. montre que des perfusions continues de vancomycine (40mg/kg/j) permettent d'obtenir après 48 heures de traitement des concentrations sériques d'environ 18 mg/L et des concentrations de 1 à 3,2 mg/L dans le LCR. Ces dernières sont stables au bout de 3 jours et le restent jusqu'à l'arrêt du traitement (Barois, Estournet, Moranne, et al., 1986).

Poumon :

La concentration de vancomycine retrouvée au sein du tissu pulmonaire par rapport à la concentration sérique varie entre 5 à 40 % chez les volontaires sains et patients (Stevens, 2006, Rybak, 2006, Cruciani, Gatti, Lazzarini et al., 1996, Georges, Leroy, Alfandari et al., 1997). La pénétration au sein du film liquidien de l'épithélium (ELF) chez les patients hospitalisés en soins intensifs est très variable, avec un ratio de diffusion sérum vers l'ELF de 6 :1 (Georges, Leroy, Alfandari et al., 1997, Lamer, de Beco, Soler et al., 1993).

Tissu osseux :

Le taux de diffusion de la vancomycine au sein du tissu osseux est faible, il varie entre 7 et 30 % dans l'os cortical et entre 13 et 21 % dans l'os spongieux (Graziani, Lawson, Gibson, et al., 1988, Massias, Dubois, De Lentdecker et al., 1992). Chez des patients recevant 1 gramme de vancomycine 2 fois par jour, Garazzino et al. ont rapporté respectivement une diffusion de 21 % et 89 % au sein de l'os cortical et de l'os spongieux (Garazzino, Aprato, Baietto et al., 2008). Enfin, Desplaces et al. ont observé une plus forte pénétration de la vancomycine dans l'os infecté (111-207 %) après perfusion continue (Desplaces, Mamoudy, Ducroquet et al., 1997). La variabilité de ces résultats est due entre autre aux différentes méthodes utilisées pour extraire la vancomycine du tissu osseux.

Autres tissus :

Il a été observé une bonne diffusion de la vancomycine au sein du tissu cardiaque et médiastinal (Martin, 1993). En dépit d'une exposition sérique identique, Skhirtladze et al. ont observé au sein de la peau de patients diabétiques une ASC médiane de vancomycine approximativement trois fois plus faible à celle retrouvée chez les patients non diabétiques (Skhirtladze, Hutschala, Fleck et al., 2006). Enfin, la pénétration dans l'humeur aqueuse est très faible, ce qui doit amener à envisager la voie intravitréenne en cas d'endophtalmie (Pavan, Brinser, 1987).

5.3 Métabolisme :

La vancomycine est très peu métabolisée. Approximativement 80 à 90 % d'une dose administrée par voie IV peut être retrouvée sous forme inchangée dans les urines de 24 heures (Matzke, Zhanel, Guay, 1986). Le foie serait impliqué minoritairement dans le métabolisme de la vancomycine puisque de faibles quantités sont retrouvées dans la bile après la dose administrée. Par conséquent, il a été suggéré que l'insuffisance hépatique ne pouvait pas altérer de manière significative la pharmacocinétique de la vancomycine, et ce pour engendrer des adaptations posologiques (Rodvold, Blum, Fischer et al., 1988, Aldaz, Ortega, Idoate et al., 2000, Marti, Rosell, Pou et al., 1996). Toutefois, des ajustements de

doses pourraient être nécessaires chez des patients ayant une insuffisance hépatique sévère (Brown, Ho, Fong et al., 1983) ou de l'ascite (Aldaz, Ortega, Idoate et al., 2000).

5.4 Elimination :

La vancomycine est excrétée par le rein : étant peu métabolisée dans l'organisme, 80 à 90% de la dose est retrouvé inchangé au sein des urines de 24 heures.

L'excrétion rénale est réalisée principalement par filtration glomérulaire (Kirby, Divelbiss, 1957). Rodvold et al. ont rapporté que la clairance rénale représente 85 % de la clairance totale de la vancomycine (Rodvold, Blum, Fischer et al., 1988). Par ailleurs, la clairance de la vancomycine représente environ 65 % de la clairance de la créatinine (Moellering, Krogstad, Greenblatt, 1981, Brown, Ho, Fong, 1983, Nielsen, Hansen, Korsager et al., 1975), ce qui justifie l'excellente corrélation entre la clairance de la créatinine et l'exposition sérique à la vancomycine (Figure 10). La différence entre les deux clairances suggèrent que la vancomycine est soit réabsorbée au niveau du tubule rénal soit qu'elle est plus fortement fixée que la créatinine aux protéines plasmatiques. Différents auteurs préconisent plutôt qu'une sécrétion tubulaire serait une composante essentielle de l'élimination rénale de la vancomycine (Rodvold, Blum, Fischer et al., 1988, Golper, Noonan, Elzinga et al., 1988, Rybak, Albrecht, Berman et al., 1990). Enfin, il a été suggéré l'existence d'une élimination extra-rénale de la vancomycine qui serait d'environ 5 % (Brown, Ho, Fong, et al., 1983, Rotschafer, Crossley, Zaske et al., 1982)

En pratique clinique, l'équation suivante est fréquemment utilisée pour estimer la clairance individuelle totale de la vancomycine (CL_v) :

$$CL_v = 0,65 \times CL_{\text{créatinine}} \times \text{poids corporel total}$$

La clairance totale de la vancomycine est estimée à 79 mL/min (rénale = 71 mL/min), mais est très variable selon les individus.

Des études chez des patients à fonction rénale normale ou altérée ont démontré une forte corrélation linéaire entre la clairance totale de la vancomycine et celle de la créatinine (Marsot, 2012, Taghizadeh Ghehi M, Rezaee S, Hayatshahi A et al., 2013.)

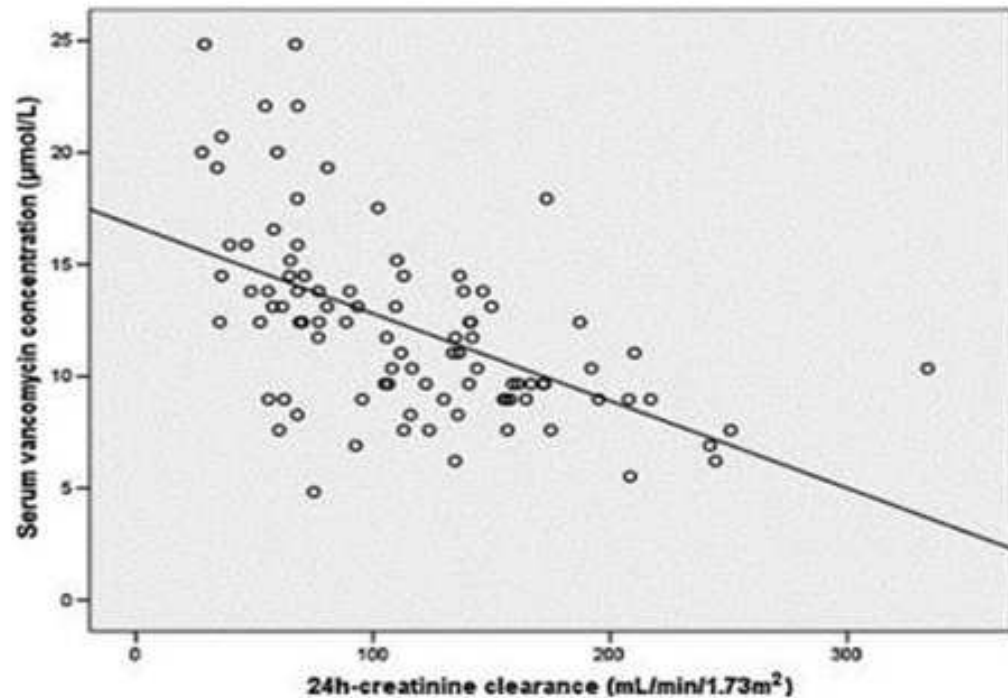


Figure 10 : Corrélation linéaire entre la clairance de la créatinine et la concentration sérique de vancomycine chez 93 patients atteints de choc septique (Baptista, 2012).

La demi-vie moyenne d'élimination estimée chez l'adulte est de 6 heures. Cependant, il existe de grandes variations interindividuelles de la demi-vie d'élimination, pouvant aller de 4,7 à 11,2 heures chez les patients adultes à fonction rénale normale. Ainsi, Cutler et al. ont observé que les personnes âgées (> 65 ans) ayant une fonction rénale normale présentaient une demi-vie approximativement deux fois plus longue que celle observée chez des patients jeunes (12,1 vs 7,2 heures, respectivement). Ceci est dû chez la personne âgée à une augmentation du V_d et une diminution de la clairance non liée à celle de la créatinine (Healy,

Polk, Garson et al., 1987). Ceci corrobore la nécessité d'adapter les doses de vancomycine au-delà de 65 ans.

5.5 Populations particulières :

La pharmacocinétique de la vancomycine, peut subir des modifications dans certaines circonstances physiologiques ou pathologiques, et le schéma thérapeutique doit être modifié (posologie, rythme d'administration).

5.5.1 Nouveau-né et enfant :

Bien que l'enfant prématuré (âge gestationnel < 32 semaines) ait une quantité totale d'eau corporelle plus élevée que celle de l'adulte, le V_d de la vancomycine n'est pas significativement différent (Schaad, McCracken, Nelson, 1980, Gross, Kaplan, Kramer et al., 1985, Spivey, Gal, 1986, Naqvi, Keenan, Reichley et al., 1986, Schaible, Rocci, Alpert et al., 1986, Reed, Kliegman, Weiner et al., 1987). En revanche, une augmentation de la clairance de la vancomycine de 15 à 30 mL/min a été observée en parallèle avec une augmentation de l'âge gestationnel de 32 à 42 semaines (Schaad, McCracken, Nelson, 1980). Etant donné que les reins ne sont pas complètement matures, le débit de filtration glomérulaire et la clairance de la vancomycine sont diminués chez l'enfant prématuré. Par conséquent, cette clairance plus faible résulte en une demi-vie plus longue que celle rapportée chez les enfants nés à terme (10 vs 7 heures, respectivement). Ces résultats suggèrent donc une relation entre la demi-vie de la vancomycine et l'âge gestationnel de l'enfant (James, Koren, Milliken, et al., 1987), ce qui incite à adapter les intervalles posologiques chez le prématuré.

Chez l'enfant de 5 à 10 ans, la demi-vie d'élimination est nettement inférieure à celle de l'adulte puisqu'elle est approximativement de 2 à 3 heures. En revanche, la clairance de la vancomycine chez l'adolescent est proche de celle observée chez l'adulte. Le Tableau V résume les données pharmacocinétiques obtenues chez l'enfant.

Tableau V: Caractéristiques pharmacocinétiques de la vancomycine chez l'enfant (Rouveix, Lassoued, Regnier, 1988).

	T _{1/2} (heures)	Cl (mL/min/kg)	V _d (L/kg)
Nouveau-né :			
prématuré < 1000 g	9,9	1,1	0,97
prématuré > 1000 g	5,3	1,03	0,45
à terme	5,9 - 9,8	1,1	-
Nourrisson (< 1 an)	2,8	2,8	0,8
Enfant (entre 5 à 10 ans)	2,5	5,6	0,7

Cl, clairance ; V_d, volume de distribution, T_{1/2}, demi-vie

5.5.2 Sujet âgé :

Cutler et al. ont étudié l'influence de l'âge sur la pharmacocinétique de la vancomycine en comparant 6 sujets jeunes (20 - 26 ans) et 6 sujet âgés (61 -77 ans) (Cutler, Narang, Lesko et al., 1984). Dans les deux groupes, aucun des sujets ne présentait une altération de sa fonction rénale. Dans le groupe des sujets âgés, ont été observées :

- une augmentation statistiquement significative du V_d et de la demi-vie d'élimination.
- une diminution de la clairance de la vancomycine, non corrélée à celle de la créatinine.

Selon les auteurs, ces différences observées entre les deux groupes pourraient être liées à une altération de la liaison tissulaire et/ou du volume de distribution tissulaire chez les patients âgés. Dans ce contexte, il est recommandé d'adapter les doses et les intervalles d'administration chez les sujets âgés, ainsi que de surveiller les taux sériques de vancomycine et d'explorer périodiquement les fonctions rénale et auditive.

5.5.3 Insuffisant rénal :

La vancomycine étant éliminée presque exclusivement par voie rénale, la demi-vie d'élimination est allongée en fonction du degré de l'insuffisance rénale. Ainsi, la demi-vie de la vancomycine chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale est de l'ordre de 7 jours (Moellering, Krogstad, Greenblatt, 1981, Krogstad, Moellering, Greenblatt, 1980, Nielsen, Hansen, Korsager et al., 1975). Il existe donc un risque d'accumulation et de surdosage chez ces patients.

Les patients ayant une insuffisance rénale aiguë présentent une élimination différente de la vancomycine en comparaison à celle observée chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique, probablement en raison de la présence significative d'une clairance extrarénale.

Etant donné que différentes études ont permis d'établir une relation linéaire entre la clairance de la vancomycine et la clairance de la créatinine, plusieurs schémas thérapeutiques ont été proposés en fonction de la gravité de l'atteinte rénale.

Insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 30 à 50 mL/min)

La demi-vie d'élimination terminale ($T_{1/2\beta}$) est de l'ordre de 17 heures, ce qui conduit habituellement, à diminuer la posologie. La Figure 11 illustre la nécessité de diminuer la dose de vancomycine chez un patient ayant une insuffisance rénale légère.

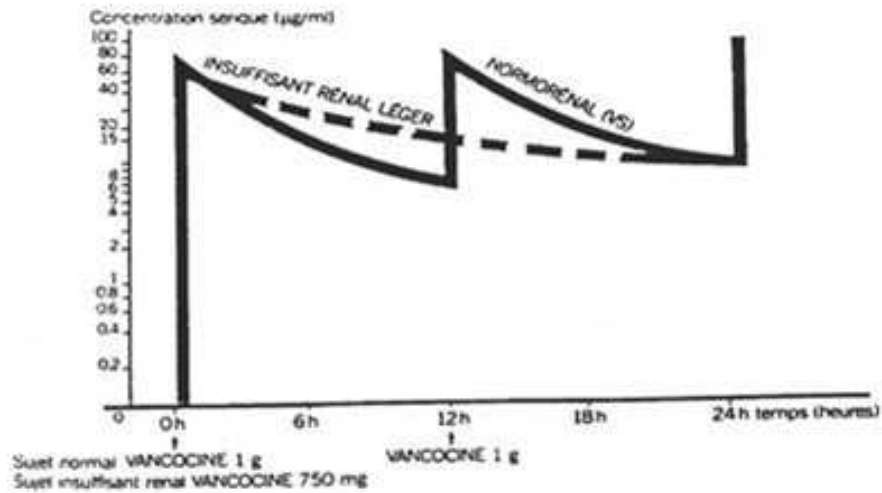


Figure 11 : Comparaison des concentrations sériques en vancomycine chez un volontaire sain recevant 1 g toutes les 12 heures et chez un insuffisant rénal traité par 750 mg toute les 12 heures.

Le patient anurique :

Au stade d'insuffisance rénale terminale, l'élimination est très ralentie : la $T_{1/2\beta}$ est de 8-9 jours et des concentrations sériques encore actives sont retrouvées au 21^e jour. Le rythme des injections doit par conséquent être très espacé (1 g tout les 15 jours) avec un schéma posologique adapté à la gravité de l'atteinte rénale.

Le patient dialysé :

La vancomycine est faiblement dialysée par des procédures telles que l'hémodialyse standard ou la dialyse péritonéale (Moellering, Krogstad, Greenblatt, 1981, Lindholm, Murray, 1966, Ayus, Eneas, Tong et al., 1979). Par conséquent, le schéma thérapeutique recommandé par Cunha et al. est le suivant : dose initiale de 1 g puis dose de 500 mg tous les 8 jours (Cunha, Quintiliani, Deglin, et al., 1981). Ce schéma permet de maintenir des concentrations sériques de 10 à 15 mg/L en résiduelle.

Chez les patients ayant une dialyse péritonéale continue en ambulatoire, la quantité de vancomycine éliminée par la dialyse reste faible mais devient significative au cours du temps. Par conséquent, la vancomycine est administrée plus fréquemment chez ces patients (tous les 3 à 5 jours), ou la vancomycine peut être administrée directement dans l'espace péritonéal pour maintenir les concentrations sériques cibles (Paton, Cornish, Manuel et al., 1985, Morse, Farolino, Apicella et al., 1987).

La clairance de la vancomycine durant une hémofiltration est plus élevée que celle observée lors d'une hémodialyse ; elle peut ainsi atteindre 80 à 150 mL/min (Matzke, O'Connell, Collins et al., 1986). Par conséquent, l'hémofiltration est une méthode d'élimination efficace de la vancomycine en cas de surdosage.

Il est important de souligner que le taux d'élimination de la vancomycine dépend de la nature de la membrane de dialyse. Ainsi, la vancomycine n'est pas dialysable de manière significative au cours d'une séance d'hémodialyse réalisée avec une membrane de faible perméabilité en curprophane (clairance d'hémodialyse de l'ordre de 10 à 15 mL/min). En revanche, elle le devient en utilisant des membranes en polysulfone, polyacrylonitrile ou polyméthylméthacrylate (clairance d'hémodialyse comprise entre 45 et 120 mL/min) (Alwakeel, Najjar, al-Yamani et al., 1994, Bellomo, Ernest, Parkin et al., 1990, Lanese, Alfrey, Molitoris, 1989, Torras, Cao, Rivas et al., 1991, Foote, Dreitlein, Steward et al., 1998, Pollard, Lampasona, Akkerman et al, 1994, Touchette, Patel, Anandan et al., 1995).

Différentes études ont montré que l'hémodialyse à haute perméabilité pourrait éliminer jusqu'à 30 % de la vancomycine. Cependant, ce résultat est controversé par une étude récente qui rapporte un taux d'élimination de 17 % après la séance d'hémodialyse à haute perméabilité (Pollard, Lampasona, Akkerman et al, 1994).

Enfin, la détermination de la concentration sérique chez des patients insuffisants rénaux dialysés peut être biaisée. En effet, différents kits de dosage de la vancomycine par immunoenzymologie peuvent surestimer sa concentration sérique en raison du croisement des anticorps polyclonaux de ces tests avec le CDP-1, produit de dégradation de la vancomycine (pharmacologiquement inactif) retrouvé en fortes quantités chez les patients

insuffisants rénaux (Wilson, Davis, Tobin, 2003, Somerville, Wright, Rotschafer, 1999, Trujillo, Sowinski, Venezia et al., 1999).

5.5.4 Patient brûlé :

Lors de la phase de choc (72^e heures), l'hyperperméabilité capillaire observée chez les patients sévèrement brûlés (>30 à 40 % de la surface corporelle totale) nécessite l'administration d'importants volumes de liquide de remplissage. Parallèlement, le débit rénal de filtration glomérulaire est augmenté en raison d'une augmentation du débit sanguin cardiaque et donc rénal.

Une étude réalisée lors de la phase de choc a ainsi mis en évidence une augmentation de la clairance de la vancomycine chez les patients brûlés, ceci se traduisant en une diminution de la demi-vie de la vancomycine à 4 heures (Figure 12). Par conséquent, une administration toutes les 6 à 8 heures est conseillée pour assurer des taux sériques efficaces.

Une relation entre la clairance de la créatinine et celle de la vancomycine a été proposée chez le patient brûlé (Brater, Bawdon, Anderson et al., 1986):

$$Cl_v = 0.69 \times Cl_{\text{créatinine}} + 12,5$$

En raison de la forte variabilité pour prédire la clairance de la créatinine à partir d'un sérum de patient brûlé, il est recommandé d'être très prudent quant à l'utilisation de cette équation (Lott, Uden, Wargin et al., 1978).

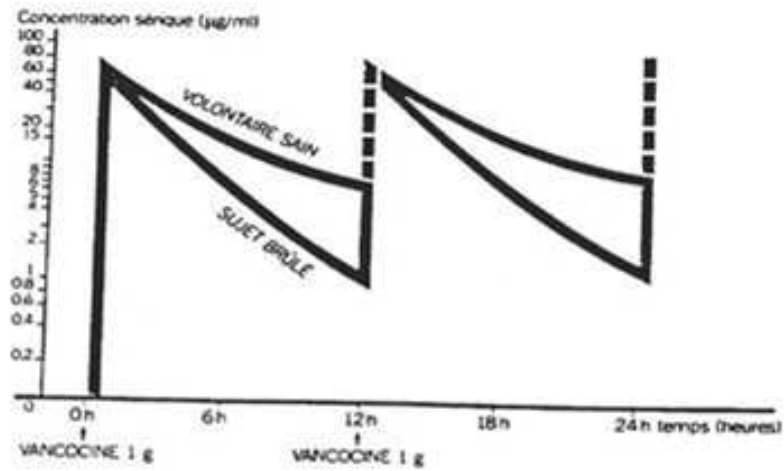


Figure 12 : Evolution des concentrations sériques de vancomycine chez le sujet brûlé.

5.5.5 Patient immunodéprimé :

Les patients neutropéniques fébriles présentent fréquemment un V_d augmenté, ce qui résulte en la nécessité d'augmenter les doses d'antibiotiques pour obtenir une efficacité thérapeutique (Lortholary, Lefort, Tod, et al., 2008). Ainsi, les patients neutropéniques présentent un V_d augmenté à la vancomycine (Fernández de Gatta, 1993). Parallèlement, la Figure 13 illustre une diminution significative de la demi-vie de la vancomycine chez le sujet neutropénique.

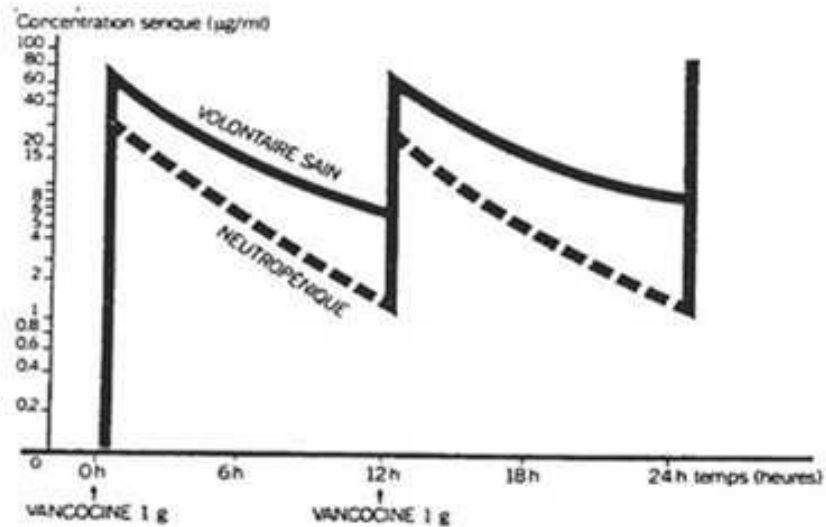


Figure 13: Evolution des concentrations sériques de la vancomycine chez le sujet neutropénique.

En conclusion, il est souhaitable chez le patient neutropénique d'augmenter les doses de vancomycine à 35-40 mg/kg/jour pour maintenir des taux bactéricides tout au long de l'intervalle d'administration (Hochart, 2011).

Chez le sujet séropositif, il a été montré une diminution significative de la demi-vie de la vancomycine, ce qui impose une surveillance rigoureuse des taux sériques de vancomycine.

5.5.6 Sujet obèse :

En raison de l'hydrophilie de la vancomycine et de l'augmentation à la fois du tissu adipeux et de la masse musculaire associée à l'obésité, le V_d de la vancomycine chez les patients obèses est susceptible d'être modifié par rapport aux patients non obèses. En plus d'une augmentation de la masse corporelle, l'obésité est associée à une augmentation de certaines protéines circulantes, ce qui résulte en une altération des concentrations libres sériques de vancomycine. Enfin, il est également observé chez le patient obèse une augmentation du flux sanguin secondaire due à l'augmentation du débit cardiaque et du

volume sanguin. Ceci a pour conséquence une augmentation de la clairance de la vancomycine chez les patients obèses (Grace, 2012).

Le V_d est plus petit et la demi-vie d'élimination est plus courte chez les sujets obèses par rapport à des témoins sans surcharge pondérale. La posologie quotidienne doit être calculée en mg/kg de poids corporel et les intervalles thérapeutiques doivent être plus courts (Blouin, Bauer, Miller et al., 1982).

5.5.7 Résumé :

La posologie et le rythme d'administration de la vancomycine doivent être adaptés aux caractéristiques cinétiques individuelles (Tableau VI). Ainsi, chez les enfants, les brûlés, les neutropéniques, les sujets séropositifs et les sujets obèses, la demi-vie est raccourcie en raison d'une augmentation significative de la clairance ; donc il conviendra d'augmenter les doses ou de les rapprocher.

En revanche, chez les nouveau-nés, les sujets âgés, les prématurés et les insuffisants rénaux, la demi-vie étant allongée (donc la clairance diminuée), les doses de vancomycine devront être diminuées ou l'intervalle posologique augmenté. Le Tableau VII présente les doses de vancomycine recommandées en fonction de la fonction rénale du patient.

La détermination des taux sériques apparaît donc essentielle. Elle permet d'optimiser la tolérance de la vancomycine (en particulier si elle est associée à un aminoside) et d'obtenir les concentrations sériques bactéricides nécessaires à son activité temps-dépendant.

5.5.8 Pharmacocinétiques :

Tableau VI: Variations pharmacocinétiques de la vancomycine en fonction de l'état du sujet (Healy, Polk, Garson et al., 1987)

	Demi-vie raccourcie (augmentation de la clairance)	Doses recommandées	Demi-vie allongée (diminution de la clairance)	Doses recommandées
Situations Physiologiques	Enfants	15mg/kg/6h (max 500mg/dose) (Hôpitaux Universitaire de Genève, 2013)	Nouveau-nés Sujets âgés	15mg/kg/8h (Hôpitaux Universitaire de Genève, 2013) Posologie gériatrique en cas de fonction rénale normale : 1g/12h - Pour Cl_{creat} :51-90ml/min : Administrer 500mg toutes les 6-12h. -Pour Cl_{creat} :10-50ml/min Administrer 500mg toutes les 24-48h -Pour Cl_{creat} <10ml/min Administrer 500mg toutes les 48-96h (Hôpitaux Universitaire de Genève, 2013)
Situations	Brulés	40 mg/kg à débit continu (Conil,	Prématurés	AG <27 semaines:

Pathologiques	<p>Séropositif</p> <p>Neutropéniques</p> <p>Obèses</p>	<p>Favarel, Laguerre et al., 1995)</p> <p>Diminution de la demi-vie de la vancomycine, ce qui impose une surveillance rigoureuse des taux sériques</p> <p>35-40 mg/kg/jour</p> <p>perfusion continue 2 g dose de charge + perfusion continue; cible 25 mg/L (dose 4 g/j en moyenne)</p>	<p>Insuffisants rénaux</p>	<p>15mg/kg/j</p> <p>AG[27S-34S]: 15mg/kg/18h</p> <p>AG[35-42]: 15mg/kg/12h (Hôpitaux Universitaire de Genève, 2013)</p> <p>Voir tableau VII</p>
Conséquences	Augmentation des doses (et/ou rapprochement)		Diminution des doses (et/ou espacement)	

AG, âge gestationnel ; S, semaine

Tableau VII : Doses de vancomycine recommandées en fonction de la clairance de la créatinine (Daly, Sharkey, 1986)

CL _{cr} (min/mL)	Dose et intervalle
≥ 50	1g IV toutes les 12 heures
20 - 49	1g IV toutes les 24 heures
10 - 19	1g IV toutes les 36-48 heures
< 10 hémodialyse dialyse péritonéale	dose de charge de 15 - 20 mg/kg Injecter de nouveau 15 mg/kg dès que taux < 15 mg/l
Hémofiltration veino-veineuse continue	1g toutes les 24 - 48 heures

CL_{cr}, clairance à la créatinine ; i.v, intra-veineuse

5.6 Interactions médicamenteuses :

5.6.1 Interactions conduisant à une réaction d'hypersensibilité :

Association aux inhibiteurs calciques :

L'association aux inhibiteurs calciques pourrait être un facteur favorisant, si ce n'est déclenchant de la survenue d'un « Red Man Syndrome », du fait de la vasodilatation qu'ils provoquent (Daly, Sharkey, 1986).

Association aux anesthésiques :

Une dépression myocardique induite par l'anesthésie peut être aggravée par la vancomycine.

Plusieurs auteurs ont rapporté des cas de réactions anaphylactiques avec hypotension sévère après induction anesthésique (Dajee, Laks, Miller et al., 1984).

Il est de ce fait recommandé d'administrer la vancomycine en perfusion au moins 60 minutes avant l'induction anesthésique.

5.6.2 Interactions conduisant à une ototoxicité :

Association aux diurétiques :

L'association aux diurétiques, de l'anse ne s'est pas montrée ototoxique chez le cobaye (Brummett, 1981). Cependant l'effet ototoxique, parfois rapporté chez l'homme, semble lié à des taux sériques élevés.

Association aux aminosides :

L'association aux aminosides, est une association à risque d'ototoxicité. Ainsi, les seuls cas de perte auditive rapportés concernent des patients qui recevaient de manière concomitante de la gentamicine (Mellor, Kingdom, Cafferkey et al., 1985, Sorrell, Collignon, 1985).

5.6.3 Interaction conduisant à une néphrotoxicité :

L'association aux aminosides, entraîne une majoration d'incidence de la néphrotoxicité (Rybak, Albrecht, Boike, et al., 1990).

Lorsqu'un autre médicament néphrotoxique est associé à la vancomycine, la néphrotoxicité peut se manifester dès que la concentration résiduelle dépasse 10 mg/L, mais la durée du traitement est également un facteur de risque de développement de néphrotoxicité (Pauly, Musa, Lestico et al., 1990).

6. Suivi thérapeutique pharmacologique de la vancomycine :

6.1 Définition et intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique :

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) est défini comme l'individualisation d'un traitement médicamenteux basé à la fois sur la situation clinique du patient et sur les concentrations sanguines du médicament. Son but est d'optimiser la prise en charge thérapeutique du patient en améliorant la réponse thérapeutique, tout en diminuant les effets toxiques liés au médicament. Le STP est appelé communément en anglais "Therapeutic Drug Monitoring (TDM)".

Pour que le STP soit applicable, il faut que le médicament remplisse un certain nombre de critères (Widmer N, Csajka C, Werner D et al., 2008):

- La relation concentration - effet pharmacologique (thérapeutique ou toxique) doit être meilleure que la relation dose - effet.
- La variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique du médicament doit être grande. Ceci signifie que pour une même posologie chez différents patients, l'exposition sanguine est très différente. Par conséquent, les posologies standards ne permettent pas de présumer de l'efficacité du traitement.
- La variabilité intra-individuelle au cours du traitement doit être faible. Le médicament a une marge thérapeutique étroite.
- L'effet est difficilement mesurable autrement.
- Existence d'une méthode d'analyse rapide et fiable.

Afin de pouvoir adapter les doses d'un médicament, une zone thérapeutique à l'état d'équilibre du médicament (5 demi-vies atteintes) doit être définie. Cette zone thérapeutique

correspond à des concentrations sanguines associées à un degré élevé d'efficacité thérapeutique et un risque bas de toxicité chez la majorité des patients (Figure 14).

Toutefois, il faut être conscient que cette zone thérapeutique reste un concept de probabilité. Ainsi, alors que les concentrations sanguines du médicament sont comprises dans la zone thérapeutique, certains patients peuvent présenter une absence de réponse au traitement et à contrario d'autres peuvent présenter des toxicités sévères. Par conséquent, le médecin en charge du patient essaiera de trouver à partir de la marge thérapeutique de référence, la marge thérapeutique individuelle correspondant aux concentrations auxquelles son patient répond de manière optimale au traitement sans montrer de signes de toxicité sévère.

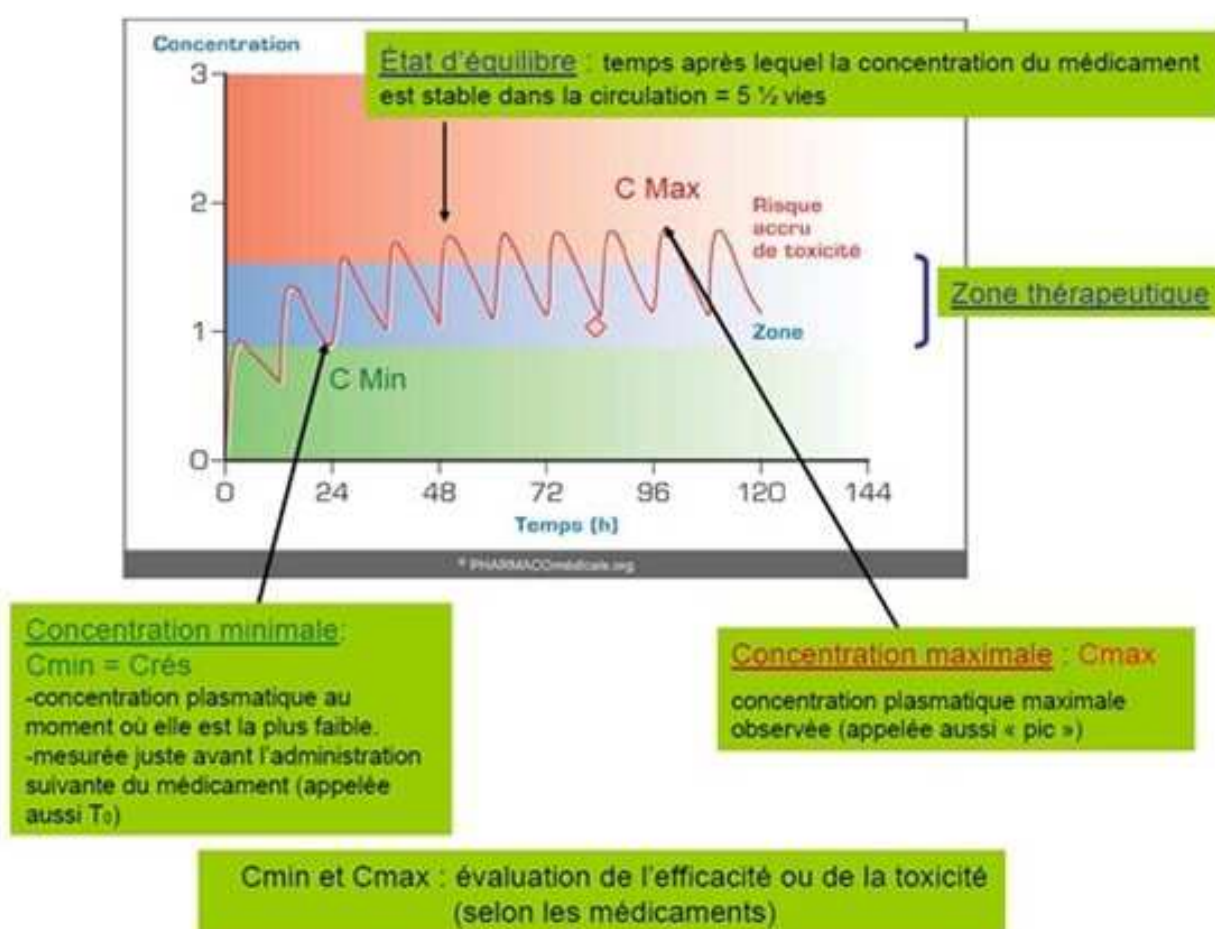


Figure 14 : Concept de zone thérapeutique.

En théorie, le meilleur paramètre pour adapter la posologie d'un médicament est l'ASC. Cependant, en pratique clinique, la réalisation d'une pharmacocinétique complète est difficilement réalisable entre autres pour des problèmes d'éthique. Dans ce contexte, en fonction des caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du médicament, l'adaptation de la posologie peut se réaliser à partir de la concentration résiduelle (C_{\min}) ou de la concentration plasmatique au pic (C_{\max}). Cependant, pour certains médicaments tels que l'acide mycophénolique (immunosuppresseur), ces deux paramètres pharmacocinétiques ne prédisent pas correctement l'efficacité pharmacologique du médicament, ce qui nécessite la réalisation de cinétique sur 3 ou 4 points lors des 3^e heures suivant la prise du médicament, puis l'utilisation de modèles bayésiens pour estimer la valeur de l'ASC complète sur l'intervalle d'administration.

A ce jour, sur l'ensemble des médicaments commercialisés, peu de médicaments nécessitent la réalisation d'un STP (Widmer, Werner, Grouzmann, et al., 2008). Pour exemple, les principaux médicaments pour lesquels un STP est actuellement recommandé sont :

- Anti-infectieux : antibiotiques (aminosides, vancomycine), les antifongiques (azolés) et les anti-rétroviraux.
- Psychotropes (lithium) et antiépileptiques (carbamazépine, acide valproïque, phénobarbital, phénytoïnes...).
- Les immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus, acide mycophénolique, sirolimus évérolimus).
- Médicaments cardiovasculaires : amiodarone, lidocaïne, flecaïnide et digoxine dans de nombreux cas spécifiques.
- Anticancéreux : méthotrexate et imatinib.

L'adaptation de posologie des médicaments basé sur le STP peut être réalisée à partir de différentes approches : normogramme, algorithme et approche bayésienne. Cependant, quelque soit l'approche utilisée, les concentrations mesurées sont comparées à celles recommandées par la fourchette thérapeutique et la posologie est alors adaptée en cas de

besoin, toujours en considérant l'état clinique et la réponse du patient. La Figure 15 propose un algorithme décisionnel pour la mise en place d'un STP.

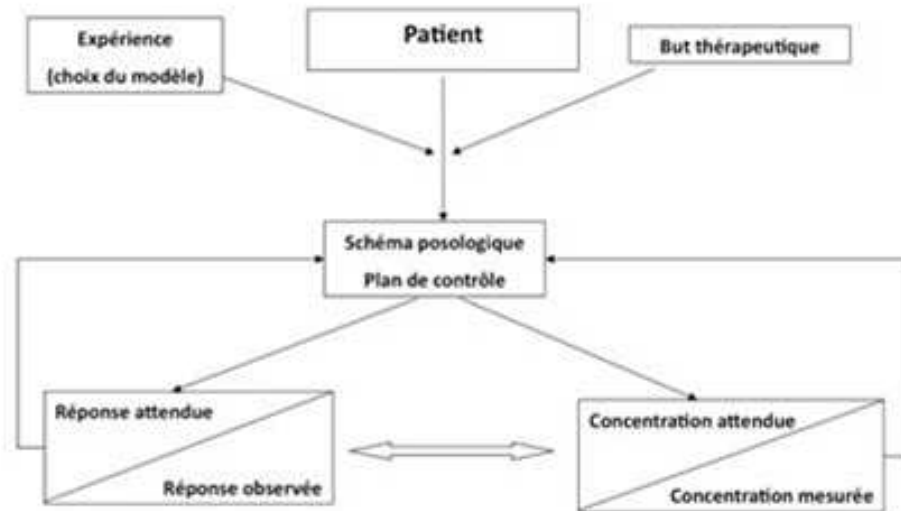


Figure 15 : Schéma du contrôle adaptif lié au STP :Version adaptée du schéma présenté par Rodman (Rodman, D'Argenio, Peck, 2006).

Enfin, le Tableau VIII résume certaines situations cliniques pour lesquelles la réalisation d'un STP peut être bénéfique dans la prise en charge du patient.

Tableau VIII : Situations cliniques pouvant motiver le dosage sanguin d'un médicament (Widmer, Csajka, Werner et al., 2008).

SITUATION	OBJECTIF
Réponse insuffisante au traitement	Distinction entre : a) Résistance thérapeutique. b) Exposition insuffisante. c) Mauvaise adhésion thérapeutique
Suspicion de toxicité	a) Confirmer le diagnostic d'intoxication et adapter la posologie (au besoin). b) Envisager les mesures adéquates pour traiter une intoxication
Manifestations cliniques ambiguës	Distinction entre une réponse insuffisante et un effet toxique.
Dysfonction d'un organe	Prévenir les effets indésirables / toxiques sur accumulation médicamenteuse en adaptant la posologie.
Interaction médicamenteuse	a) Détection d'une interaction. b) Prévenir les conséquences en adaptant la posologie.
Individualisation du traitement	Adaptation de la posologie en fonction des concentrations en cas de grande variabilité interindividuelle, d'une marge thérapeutique étroite et en l'absence de moyen de contrôler l'effet du médicament
Recherche clinique	Déterminer le profil pharmacocinétique et la relation dose concentration-réponse

6.2 Bases du suivi thérapeutique de la vancomycine :

6.2.1 Relation concentration-efficacité :

L'étude de la relation concentration-efficacité chez 31 patients recevant la vancomycine pour une bactériémie à Gram positif a montré que des concentrations sériques résiduelles ≥ 10 mg/L étaient associées à une meilleure réponse clinique (fièvre) et biologique (numération leucocytaire) dans les 72 heures (Jeffres, Isakow, Doherty, et al., 2006).

Une étude rétrospective (Jeffres, Isakow, Doherty, et al., 2006) chez 102 patients atteints de pneumopathies nosocomiales a étudié la relation entre l'exposition plasmatique à la vancomycine (ASC, concentration résiduelle) et la mortalité. Aucune différence significative en terme de concentrations sériques résiduelles ($13,6 \pm 5,9$ mg/L versus $13,9 \pm 6,7$ mg/L) ni d'ASC (350 ± 143 mg.h/L versus 354 ± 109 mg.h/L) n'a été observée entre les patients survivants et les patients décédés (31 % de la cohorte).

Dans la littérature, différents travaux rapportent un manque de preuves concernant le lien entre concentration sérique en vancomycine et efficacité. (MacGowan, 1998, American Thoracic society, Infectious Diseases Society of America, 2005, Saunders, 1994, De Hoog, Mouton, Van den Anker, 2004, Roberts, Lipman, 2006).

Toutefois, l'American Thoracic Society and the Infectious Diseases Society of America (ATSID) recommande chez des patients souffrant de pneumopathies nosocomiales présentant des fonctions hépatique et rénale normales une dose initiale de vancomycine de 15 mg/kg/12 h et un suivi des concentrations résiduelles avec une cible de 20 mg/L, reposant sur le constat empirique que les concentrations tissulaires pulmonaires sont faibles et sur l'absence de données de toxicité relatives à une exposition résiduelle de l'ordre de 15 à 20 mg/L. Cependant, ce schéma posologique semble illusoire pour atteindre des concentrations aussi élevées chez des patients normorénaux. (Saunders, 1994)

Les données portant sur la relation entre l'exposition et l'échec thérapeutique ou l'apparition de résistances se sont multipliées après l'apparition des souches de staphylocoque de sensibilité intermédiaire aux glycopeptides (GISA) [CMI de 4 à 8 mg/L] (Jeffres, Isakow, Doherty, et al., 2006).

Chez 30 patients souffrant d'une septicémie à SARM et traités par vancomycine (concentration résiduelle cible : 10-15 mg/L), Sakoulas et al. ont rapporté une corrélation significative entre la sensibilité de la souche à la vancomycine et les résultats cliniques. Ainsi, le taux de succès clinique était de 55,6 % chez les patients ayant des souches présentant une CMI <0,5 mg/L. En revanche, quand la CMI était comprise entre 1-2 mg/L, le taux de succès clinique n'était plus que de 9,5 % (p=0,03) (Sakoulas, Moise-Broder, Schentag et al., 2004).

Une autre étude (Soriano, Marco, Martinez, et al., 2008) évaluant l'effet de la CMI chez 414 cas de bactériémie à SARM confirme l'association des CMIs de 2 mg/L avec une mortalité élevée, suggérant ainsi la nécessité d'atteindre une concentration sérique résiduelle cible plus élevée (supérieure à 15 mg/L). Dans une autre étude prospective portant sur 95 patients atteints essentiellement de pneumopathies et septicémies à SARM à CMI élevée (2 mg/L), les auteurs suggèrent de cibler une concentration plasmatique résiduelle de 15 mg/L (Hidayat, Hsu, Quist et al. 2006).

Ces différentes études suggèrent que des concentrations résiduelles < 15 mg/L pourraient prédire d'une part, un échec thérapeutique pour les souches de SARM ayant une CMI comprise entre 0,5 - 2mg/L, et d'autre part une forte probabilité d'émergence de GISA.

Les données relatives à la suppression de la résistance sont limitées, mais suggèrent que les concentrations résiduelles inférieures à 10 mg/L induisent une résistance chez les souches de *S. aureus* portant le gène agr classe II (Sakoulas, Gold, Cohen, et al. 2006, Sakoulas, Eliopoulos, Moellering et al. 2003).

Sakoulas et al. ont ainsi évalués dix isolats de *S. aureus* avec le gène agr classe II et n'ont trouvé aucune augmentation de la résistance de ces isolats lorsqu'ils sont exposés à des concentrations de vancomycine de l'ordre de 16 mg/L (Sakoulas, Eliopoulos, Moellering et al. 2003).

Tsuji et al. ont démontré que les isolats a gène agr classe I à IV développent une résistance accrue à la vancomycine après exposition à des concentrations inférieures à 10 mg/L (Tsuji, Rybak, Lau et al., 2007).

Ces isolats présentaient une CMI initiale de 1 mg/mL, qui a été ensuite augmentée à 3-8 mg/mL en 72 h. Le seul rapport clinique soutenant ces conclusions à ce jour est un patient en hémodialyse qui a été exposé à des concentrations sériques de vancomycine supérieures à 10 mg/L pendant 9 mois sans qu'il y ait une apparition de résistance (Sakoulas, Gold, Cohen, et al. 2006). L'isolat a ensuite été exposé à des concentrations sub-optimales de vancomycine in vitro et la résistance à la vancomycine s'est développée.

6.2.2 Influence du schéma d'administration dans la relation concentration-effet :

L'activité bactéricide de la vancomycine étant temps dépendante (Andres, Lopez, Pou, et al., 1997, Schentag, 2001). l'objectif du traitement est de maintenir des concentrations supérieures 4-8 fois à la CMI du germe. (Watanabe, Ohashi, Matsui, et al. 1997) Une seule étude prospective, randomisée en ouvert a comparé l'efficacité, la tolérance, la pharmacocinétique et le coût de la perfusion continue (PC) et de l'administration IV répétée de la vancomycine (Wysocki, Delatour, Faurisson, et al. 2001).

Cette étude s'est déroulée sur une période de 36 mois chez 119 patients présentant des infections à SARM (pneumonie 45 %, septicémie 35 %). Un premier bras de 58 patients a reçu 15 mg/kg toutes les 12 heures de vancomycine par voie IV lente (60 minutes) avec une concentration sérique résiduelle cible comprise entre 10 et 15 mg/L. Le deuxième bras qui comportait 61 patients a reçu 30 mg/kg de vancomycine en PC dont le débit a été adapté individuellement (après une dose de charge de 15 mg/kg en IV lente de 60 minutes) avec une cible de 20 à 25 mg/L. Les caractéristiques démographiques, la sévérité de l'infection, la

microbiologie, la durée du suivi et les traitements concomitants étaient similaires dans les deux groupes.

Les concentrations sériques à l'équilibre étaient respectivement de 15 ± 9 mg/L (concentrations résiduelles) et 24 ± 8 mg/L (concentrations à l'état d'équilibre) dans les groupes traités par administration IV répétée et par PC. Les doses journalières étaient comparables dans les deux groupes avec une variabilité interindividuelle moindre dans le groupe traité par PC. Les concentrations plasmatiques cibles ont été atteintes plus rapidement dans le groupe PC (36 ± 31 h) que dans le groupe IV (51 ± 39 h). La variabilité interindividuelle de l'exposition sérique à la vancomycine était significativement moins importante dans le groupe traité par PC par rapport au groupe traité par voie IV.

Les deux traitements ont présenté une efficacité clinique et microbiologique comparable avec notamment une fréquence similaire d'échecs thérapeutiques au 10^e jour (26 % pour le groupe IV et de 21 % pour le groupe PC) et de décès en soins intensifs (12 % pour le groupe IV et de 8 % pour le groupe PC). L'incidence de la néphrotoxicité a été comparable dans les deux groupes (19 % dans le groupe IV et 16 % dans le groupe PC).

Sur le plan pharmaco-économique, le coût cumulé du traitement incluant le coût du suivi thérapeutique pharmacologique était 23 % moins élevé dans le groupe PC que dans le groupe IV (321 ± 81 \$ vs 454 ± 137 \$, respectivement ; $p < 0,0001$) sachant que le suivi thérapeutique pharmacologique incluait non seulement la détermination des concentrations résiduelles mais aussi celles des concentrations maximales.

Une étude de faisabilité réalisée chez 21 patients recevant de la vancomycine en prophylaxie per opératoire dans le cadre d'une chirurgie vasculaire de matériel implantable a montré que la PC permet d'atteindre (après une dose de charge) des concentrations sériques à l'équilibre entre 10 et 25 mg/L chez plus de 80 % des patients. (Payne, Carmichael, Stearns, et al., 2009).

Au total, même si elle n'est pas significative, la tendance est favorable à l'utilisation de la perfusion continue après l'administration d'une dose de charge notamment quand celle-ci est justifiée par l'existence d'une voie d'abord et/ou la maîtrise au niveau du service clinique de ce type d'administration. (Wysocki, Delatour, Faurisson et al., 2001, Desplaces, Mamoudy, Ducroquet et al., 1997, Mainardi, 2011, Kasiakou, Sermaides, Michalopoulos et al. 2005). À défaut, un schéma d'administration pluri-quotidienne doit être adopté (Billaud, Mainardi, 2004).

6.2.3 Relation toxicité-concentration :

a) Néphrotoxicité :

Les études chez l'animal suggèrent une forte association entre des concentrations sériques résiduelles > 10 mg/L et un risque accru de néphrotoxicité (Downs, Neihart, Dolezal, et al., 1989, Pauly, Musa, Lestico et al., 1990).

Concernant les études cliniques, les résultats restent controversés, particulièrement sur la concentration seuil de vancomycine induisant la néphrotoxicité, et cela pour des raisons méthodologiques (études souvent rétrospectives et incluant une faible cohorte de patients). Par ailleurs, comme la vancomycine est principalement éliminée par filtration glomérulaire, toute cause d'altération de la fonction rénale entraîne une augmentation des concentrations sériques compliquant ainsi l'interprétation de la relation de cause à effet avec la néphrotoxicité de la vancomycine (Cantu, Yamanaka-Yuen, Lietman, 1994).

Dans les différentes études cliniques, la néphrotoxicité est définie de deux manières suivantes :

- augmentation > 0,5 mg/dL ou de 50 µmol/L par rapport au niveau de référence de la créatinine.
- augmentation de la créatinémie > 50 % par rapport à la créatinémie avant l'initiation du traitement par vancomycine.

Rybak et al. ont identifié chez 224 patients une concentration résiduelle sérique de vancomycine > 10 mg/L comme un facteur de risque au développement d'une néphrotoxicité. (Rybak, Albrecht, Boike et al., 1990.) En revanche, aucune concordance n'a été observée entre les valeurs des pics de vancomycine et la néphrotoxicité.

D'autres études cliniques ont confirmé ces résultats (Pauly, Musa, Lestico et al., 1990, Elting, Rubenstein, Kurtin et al., 1998. Sorrell, Collignon, 1985, Downs, Neihart, Dolezal et al., 1989).

Zimmermann et al. n'ont trouvé aucune relation entre d'une part, la néphrotoxicité et d'autre part la concentration initiale de la créatinine, la durée du séjour à l'hôpital, ou la durée du traitement à la vancomycine. (Zimmermann, Katona, Plaisance, 1995.) En revanche, la concentration résiduelle moyenne de vancomycine avant l'épisode de néphrotoxicité était approximativement deux fois plus élevée chez les patients présentant une néphrotoxicité par rapport à celle observée chez les autres patients ($23,2 \pm 2,5$ versus $10,2 \pm 3,8$ mg/L, $p < 0,01$).

Nguyen et al. ont réalisé une étude prospective chez 218 patients adultes ayant reçu de la vancomycine pendant au moins 72 heures. (Nguyen, Wong, Lee et al., 2007.) Les patients ont été répartis en fonction de la concentration résiduelle moyenne de vancomycine atteinte, 5 à 15 mg/L ($n = 130$) ou > 15 mg/L ($n = 88$). Le taux de néphrotoxicité était de 6,2 % dans le groupe 5 à 15 mg/L ($n = 130$) et 18,2 % dans le groupe > 15 mg/L ($n = 88$) ($p < 0,01$). L'analyse multivariée indique que les principaux facteurs de risque de néphrotoxicité étaient l'augmentation de la valeur moyenne des concentrations sériques résiduelles de vancomycine et la durée du traitement.

Jeffres et al. ont confirmé dans une étude rétrospective menée chez 94 patients adultes souffrant d'une pneumonie à SARM qu'une concentration résiduelle de vancomycine >15 mg/L était un facteur de risque pour le développement de néphrotoxicité (odds ratio : 2,82) (Jeffres, Isakow, Doherty, Micek, Kollef, 2007).

En revanche, une étude rétrospective menée chez des patients adultes ayant reçu de la vancomycine pendant au moins 14 jours n'a pas confirmé ce seuil de 15 mg/L (Lee-Such, Overholser, Munoz-Price, 2006). Les patients ont été dichotomisés en fonction des concentrations résiduelles de vancomycine (≤ 15 mg/L [n = 19] ou $\geq 15,1$ mg/L [n = 40]). Aucun épisode de néphrotoxicité n'a été observé dans le groupe de patients où les concentrations résiduelles étaient < 15 mg/L, alors que la fréquence de néphrotoxicité dans l'autre groupe était de 15 %. Néanmoins, aucune relation entre des concentrations élevées de vancomycine et la détérioration de la fonction rénale n'a pu être démontrée.

Une récente méta-analyse incluant 15 études a montré une relation entre concentrations résiduelle de vancomycine ≥ 15 mg/L et le développement de néphrotoxicité (OR, 3,12; 95% IC, 1,81 - 5,37) (Van Hal, Paterson, Lodise, 2013).

Lodise et al. ont observé rétrospectivement chez 291 patients une différence significative d'incidence de la néphrotoxicité chez les patients recevant de la vancomycine ≥ 4 g / jour (9 patients sur 26 soit 34,6 %), vancomycine < 4 g / jour (24 patients sur 220, 10,9 %) ou du linézolide (3 patients sur 45, 6,7 %, groupe contrôle) ($p = 0,001$) (Lodise, Lomaestro, Graves et al., 2008).

Dans une étude rétrospective portant sur 166 patients atteints d'infections à bactéries à Gram positif et traités par perfusion continue, les mêmes auteurs ont observé une corrélation entre les concentrations plasmatiques de vancomycine et la néphrotoxicité (Lodise, Patel, Lomaestro et al., 2009).

Par ailleurs, deux études rétrospectives ont montré que la concentration sérique de vancomycine à l'état d'équilibre est un facteur prédictif indépendant de la survenue de néphrotoxicité chez des patients ambulatoires traités en perfusion continue (Norton, Ingram, 2014). Ainsi, Norton et al. ont récemment rapporté à partir de 155 cures de vancomycine une valeur seuil de $C_{\max} \geq 32$ mg/L [OR 8.7 (95% CI 3.1-29.6), $p=0.001$], sachant que la C_{\max} était définie dans cette étude comme étant la plus forte concentration résiduelle atteinte pour un patient donné lors de la durée du traitement. De la même manière, Ingram et al. ont identifié chez 102 patients asiatiques traités par perfusion continue qu'une concentration pondérée de vancomycine à l'état d'équilibre > 28 mg/L serait prédictive de la survenue de

néphrotoxicité induite (Ingram, Lye, Tambyah, Goh, Tam, Fisher, 2008, Norton, Ingram, Heath, Manning, 2014.)

Chez 167 enfants, une étude rétrospective a également identifié après analyse multivariée qu'une concentration résiduelle de vancomycine >15 mg/L était un facteur de risque pour le développement de néphrotoxicité (McKamy, Hernandez, Jahng et al., 2011).

b) Ototoxicité :

La toxicité cochléaire induite par la vancomycine est très controversée. Des études n'ont pas trouvé de lien entre l'ototoxicité et la vancomycine chez les modèles animales (Wold, Turnipseed, 1981, Aronoff, Sloan, Dinwiddie et al., 1981, Wood, Kohlhepp, Kohnen et al., 1986, Davis, Brummett, Bendrick et al., 1982, Tange, Kieviet, Von Marle et al. 1989).

La fréquence de l'ototoxicité chez l'homme varie de 1% à 9 % (Cantu, Yamanaka-Yuen, Lietman, 1994, Murray, Nannini, 2005, Liu, Chambers, 2003, Brummett, Fox, 1989, Dangerfield, Hewit, Monzon et al., 1960, Kirby, Perry, Bauer, 1960, Waisbren, Kleinerman, Skemp et al., 1960). Quelques cas publiés dans la littérature (Cantu, Yamanaka-Yuen, Lietman, 1994, Geraci, Heilman, Nichols et al. Clin 1958) l'associent à des concentrations élevées et à l'utilisation d'autres médicaments ototoxiques. Ainsi, cette ototoxicité pourrait être associée à des concentrations sériques de vancomycine au-dessus de 40 mg/L.

Pour exemple, Geraci et al (Geraci, Heilman, Nichols et al. Clin 1958) ont décrit en 1958 une perte d'audition chez deux patients avec des concentrations sériques de vancomycine de 80-100 mg/L. Cette étude a généré un élan afin de surveiller les concentrations sériques maximales chez les patients recevant la vancomycine de manière intermittente (2 à 3 administrations par jour).

Une étude cas contrôle (Forouzesh, Moise, Sakoulas, 2009) portant sur 89 patients traités par des doses élevées de vancomycine (concentration résiduelle moyenne à 19 mg/L), a montré une diminution de l'acuité auditive sur les hautes fréquences à partir d'audiogrammes effectués après un mois de traitement chez 12 % des patients au-dessus de 53 ans (aucune baisse de l'acuité auditive n'a été observée chez les moins de 53 ans).

Bailli et Neal (Baillie, Neal, 1988) ont réexaminé 28 cas d'ototoxicité signalés entre 1956 et 1986, pour lesquels l'administration de préparations de vancomycine avec des niveaux plus élevés d'impuretés était la plupart du temps incriminée. Les auteurs n'ont pas montré une relation entre la survenue d'une ototoxicité et la concentration sérique de vancomycine (pic et résiduelle).

Dans cette étude menée chez 742 patients atteints d'un cancer, des épisodes d'ototoxicité sont survenus chez 18 (6 %) des 319 patients qui recevaient simultanément des agents ototoxiques (aminosides, cisplatine, diurétiques de l'anse, l'aspirine, et les anti-inflammatoires non stéroïdiens) et chez 12 (3 %) des 423 patients non traités avec d'autres agents ototoxiques. Tous les symptômes cliniques d'ototoxicité ont disparu dans les trois semaines suivant l'arrêt de la vancomycine. Les auteurs ont rapporté une absence de corrélation entre les taux sériques de vancomycine et le développement de l'ototoxicité (Baillie, Neal, 1988).

6.2.4 Bénéfices du STP en termes de pharmacéconomie :

Une étude menée chez des patients atteints d'hémopathies malignes a mis en évidence qu'une diminution de l'incidence de la néphrotoxicité liée au STP permettait une réduction significative des coûts de prise en charge chez ces patients (Fernandez de Gatta, Calvo, Hernandez et al., 1996). Par ailleurs, une modélisation de l'efficacité du STP dans la prévention de la néphrotoxicité en croisant les données du STP (concentrations sériques résiduelles et au pic) de 200 patients choisis au hasard et la fréquence de survenue de néphrotoxicité dans la littérature a démontré l'efficacité du STP pour la réduction des coûts de prise en charge chez les patients recevant simultanément des médicaments néphrotoxiques, les patients hospitalisés en soins intensifs et les patients atteints d'un cancer (Darko, Medicis, Smith et al., 2003).

6.3 Consensus sur le STP de la vancomycine :

6.3.1 Consensus Nord Américain :

Aux États-Unis, un consensus concernant le STP de la vancomycine a été proposé à partir des résultats des différentes études cliniques ayant établi ou non une relation pharmacocinétique/pharmacodynamique pour la vancomycine. Ce consensus regroupe l'ASHP (American Society of Health-system Pharmacist), l'IDSA (Infectious Diseases Society of America) et le SIDP (Society of Infectious Diseases Pharmacist). Les recommandations ont été classées en utilisant le schéma de classification de l'association médicale canadienne (Canadian Task force on the periodic health examination, 1979).

Niveaux de preuves :

- I : Existence de la preuve d'au moins un essai convenablement randomisé et contrôlé
- II : Existence de la preuve d'au moins un essai clinique bien conçu (sans randomisation), d'études de cohorte ou cas-témoins (de préférence multicentrique)
- III : Existence de preuves obtenues à partir d'opinions d'autorités compétentes dans le domaine fondé sur des expériences cliniques, des études descriptives ou à partir de rapports de comités d'experts

Grades de recommandations :

- A : Existence de preuves suffisantes pour recommander l'utilisation
- B : Existence de preuves acceptables pour recommander l'utilisation
- C : Existence de preuves insuffisantes pour recommander l'utilisation

Recommandations :

Le consensus américain recommande l'administration intermittente de la vancomycine et donc considère le suivi des concentrations résiduelles comme étant la méthode la plus précise et la plus pratique pour surveiller l'efficacité de la vancomycine. Ces concentrations résiduelles doivent être mesurées à l'état d'équilibre juste avant la prochaine dose (Niveau de preuve =II, grade de recommandation=B).

La réalisation de l'état d'équilibre est variable selon les patients et dépend de facteurs multiples. Dans ce contexte, il est recommandé que le premier dosage sérique soit réalisé juste avant l'administration de la quatrième dose chez les patients présentant une fonction rénale normale et ce afin d'assurer que les concentrations cibles soient bien atteintes.

Chez tous les patients recevant des traitements prolongés de vancomycine, l'évaluation de la concentration résiduelle à l'état d'équilibre (juste avant la quatrième dose) est recommandée. Une surveillance fréquente (plus d'une concentration résiduelle avant la quatrième dose) pour les traitements de courte durée (moins de cinq jours) ou pour les dosages de moindre intensité (concentrations sériques cibles < 15 mg/L) n'est pas recommandée. (Niveau de preuve = II, qualité de la recommandation = B).

Le STP de la vancomycine dans le but de prévenir la survenue de néphrotoxicité est mieux adapté chez les patients recevant de fortes doses afin d'obtenir des concentrations résiduelles de 15-20 mg/L ou qui sont à risque élevé de toxicité, tels que les patients recevant simultanément des médicaments néphrotoxiques (Niveau de preuve = III, catégorie de recommandation = B). Le STP est également recommandé pour les patients ayant une fonction rénale instable (soit une détérioration ou une amélioration importante) et ceux qui reçoivent des traitements prolongés (plus de trois à cinq jours). (Niveau de preuve = II, qualité de la recommandation = B).

Le STP de la vancomycine pour prévenir l'ototoxicité n'est pas recommandé car cette toxicité est rarement associée à la vancomycine en monothérapie et n'est pas corrélée aux concentrations sériques de la vancomycine. L'intérêt du STP est plus significatif lorsque

d'autres agents ototoxiques, tels que les aminosides sont administrés. (Niveau de preuve = III, catégorie de recommandation = B).

6.3.2 Consensus Français :

Le consensus Nord Américain recommande que les concentrations sériques résiduelles de vancomycine doivent être maintenues au-dessus de 10 mg/L, excepté pour les germes présentant une CMI > 1 mg/L pour lesquels une concentration sérique résiduelle d'au moins 15 mg/L est requise. En France, même pour des germes ayant une CMI < 1 mg/L, les concentrations cibles sont plus élevées puisqu'elles sont comprises entre 15 à 20 mg/L (Tableau IX) pour des raisons pharmacodynamiques.

Tableau IX : Recommandations d'utilisation de la vancomycine en France.

	Dose	Rythme d'administration	Délai 1 ^{er} dosage	Paramètres mesurés	Cibles thérapeutiques
Fonction rénale normale	<ul style="list-style-type: none"> • DC (cas de la PC) : 15 mg/kg/j en IVL de 1 h • DE : 30 à 60 mg/kg/J 	PC ou en 2 à 3 fois/j	48 à 72 h	<ul style="list-style-type: none"> • C₀ (avant la prochaine administration) • C_{ss} (cas de la PC) 	<ul style="list-style-type: none"> C₀ : 15 à 20 mg/L et jusqu'à 25 à 30 mg/L pour les GISA • C_{ss} (PC) : 25 à 40 mg/L
Insuffisance rénale	A adapter à la clairance de la créatinine	PC ou en 2 à 3 fois/j	24 h	<ul style="list-style-type: none"> • C₀ (avant la prochaine administration) • C_{ss} (cas de la PC) 	<ul style="list-style-type: none"> C₀ : 15 à 20 mg/L et jusqu'à 25 à 30 mg/L pour les GISA • C_{ss} (PC) : 25 à 40 mg/L

C₀, concentration résiduelle ; C_{ss}, concentration à l'état d'équilibre ; DC, dose de charge ; DE, dose d'entretien; IVL, intraveineuse lente ; PC, perfusion continue

Chez les patients ayant une fonction rénale altérée, les posologies usuelles (15 -20 mg/kg toutes les 8 à 12 heures chez les sujets ayant une fonction rénale normale) doivent être réduites en fonction de la clairance de la créatinine, puis adaptées en fonction des résultats du STP.

Le STP de la vancomycine est la plupart du temps réalisé à l'état d'équilibre, soit 2 à 3 jours après l'initiation du traitement sauf pour les sujets à risque tels que les insuffisants rénaux pour lesquels le STP doit être réalisé de façon plus précoce (24 heures) (Tableau IX).

L'administration en perfusion continue ne semble pas être associée à un meilleur pronostic, comparée aux régimes intermittents, mais résulte en une moindre variabilité pharmacocinétique et un meilleur rapport coût-efficacité. Au vu du peu de données publiées, aucune fourchette thérapeutique spécifique ne peut être définie pour l'administration en perfusion continue.

Toutefois, avec ce schéma d'administration, les cibles de concentrations sont des concentrations moyennes et donc plus élevées que dans le cas des concentrations résiduelles en administration discontinue. Elles peuvent donc atteindre 25 à 40 mg/L pour des germes intermédiaires à la vancomycine ou dans le cadre d'infections ostéo-articulaires (Desplaces, Mamoudy, Ducroquet et al., 1997, Billaud, Mainardi, 2004) ou méningées, ce qui nécessite l'administration d'une dose de charge d'au moins 15-20 mg/kg (voire 25-30 mg/kg pour les patients hospitalisés en soins intensifs) pour atteindre plus rapidement ces concentrations cibles élevées (Billaud, Mainardi, 2004, Mainardi, 2011).

7. Conclusion :

Le STP de la vancomycine vise à assurer l'efficacité du traitement et éviter l'apparition de résistance. Le contexte clinique (indication, terrain) fait de l'efficacité l'enjeu majeur du traitement par la vancomycine. Le STP doit être réalisé à l'équilibre (2 -3 jours après l'initiation du traitement) ou dans les 24 heures après l'initiation du traitement pour les sujets à risque. Les fourchettes thérapeutiques de la vancomycine ont beaucoup évolué ces dernières années en raison de l'émergence de souches ayant des CMI à la vancomycine ≥ 1 mg/L.

Les concentrations cibles en France sont à ce jour de 15-20 mg/L en cas d'administration discontinue (2 à 3 administrations par jour) et 20-30 mg/L en cas de perfusion continue. Cependant, des concentrations cibles plus élevées de vancomycine peuvent être requises pour le traitement de souches de sensibilité intermédiaire à la vancomycine. De plus, certaines situations cliniques telles que les infections ostéo-articulaires, méningées nécessitent également des concentrations cibles plus élevées (30-40 mg/L).

Par ailleurs, un STP régulier est recommandé pour ajuster les doses chez les patients hospitalisés en soins intensifs en raison de grandes modifications hémodynamiques pouvant mener à des variations rapides du volume de distribution et de la clairance rénale chez ces patients. Le STP de la vancomycine est également recommandé en cas de traitement prolongé ou chez les patients à risque, principalement chez les patients recevant de manière concomitante des médicaments néphrotoxiques ou traités de manière prolongée à la vancomycine.

Enfin, les patients présentant une insuffisance rénale doivent également faire l'objet d'un STP régulier pour s'assurer d'une part, l'atteinte des concentrations cibles à des doses plus faibles que celles administrées chez le patient normorénal, d'autre part d'éviter l'aggravation de cette insuffisance rénale liée à la potentielle néphrotoxicité de la vancomycine.

8. Références bibliographiques :

ROLINSON GN. Forty years of beta-lactam research. J Antimicrob Chemother., 1998 Jun, 41(6), pp. 589-603.

InVS (Institut de Veille Sanitaire). Surveillance des infections nosocomiales en reanimation adulte, 2013, disponible sur : <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2013/Surveillance-des-infections-nosocomiales-en-reanimation-adulte> (Page consultée le 10/12/2013).

BRYSKIER A. Antimicrobial agents: antibacterials and antifungals. ASM press., 2005, Chapitre 31, pp. 880-905.

BARNA J.C, D. H. WILLIAMS. The structure and mode of action of glycopeptide antibiotics of the vancomycin group. Annu. Rev. Microbiol., 1984, 38, pp. 339-357.

BRYSKIER A. Antimicrobial agents: antibacterials and antifungals. ASM press., 2005, Chapitre 30, pp. 826-879.

MCCORMICK MH, MCGUIRE JM, PITTENGER GE, PIITTENGER RC, STARK WM. Vancomycin, a new antibiotic. I. Chemical and biologic properties. Antibiot Annu., 1955-1956, 3, pp. 606-611.

SHELDRIK G.M, JONES P.G, KENNARD O, WILLIAMS D.H, SMITH G.A. Structure of Vancomycin and its Complex with acetyl-d-alanyl-d-alanine. Nature., 1978, 271: p. 223.

Pharmacopée Européenne, 3^e édition.

BOURGEOIS F, BINGEN E, LAMBERT-ZECHOVSKY N. Comparative in vitro activity of glycopeptides against coagulase negative staphylococci isolated in pediatric hospital units. Pathol. Biol. (Paris)., 1992 Jan, 40(1), pp. 36-39.

CASSETTA A, BINGEN E, LAMBERT-ZECHOVSKY N. Vancomycin in 1991: current status and perspectives. *Pathol. Biol. (Paris)*, 1991 Sep, 39(7), pp. 700-708.

JORDAN DC. Effect of vancomycin on the synthesis of the cell wall and cytoplasmic membrane of *Staphylococcus Aureus*. *Can. J. Microbiol.*, 1965 Apr, 11, pp. 390-393.

REYNOLDS PE, Structure, biochemistry and mechanism of action of glycopeptide antibiotics. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1989 Nov, 8(11), pp. 943-950.

COURVALIN P, Vancomycin resistance in Gram-positive cocci, *Clinical Infectious Diseases*, 2006 42 (supplément 1): S25-S34.

SHOCKMAN GD, BARRETT JF. Structure, function, and assembly of cell walls of gram-positive bacteria. *Annu. Rev. Microbiol.*, 1983, 37, pp. 501-527.

SCHOUTEN JA, BAGGA S, LLOYD AJ, DE PASCALE G, DOWSON CG, ROPER DI, BUGG TD. Fluorescent reagents for in vitro studies of lipid-linked steps of bacterial peptidoglycan biosynthesis: derivatives of UDPMurNAc-pentapeptide containing D-cysteine at position 4 or 5 *Mol. BioSyst.*, 2006, 2, pp. 484-491.

MENGIN-LECREULX D, TEXIER L, ROUSSEAU M, VAN HEIJENOORT J, The murG gene of *Escherichia coli* codes for the UDP-N-acetylglucosamine: N-acetylmuramyl-(pentapeptide) pyrophosphoryl-undecaprenol N-acetylglucosamine transferase involved in the membrane steps of peptidoglycan synthesis. *J. Bacteriol.*, 1991 Aug, 173(15), pp. 4625-4636.

BISOGNANO C. Impact de la résistance antibiotique et des fluoroquinolones sur l'adhérence à la fibronectine de *Staphylococcus aureus* : étude fonctionnelles et mécanismes moléculaires. Thèse de Docteur ès Sciences. Genève : Faculté de Genève, 2000.

CLARK NC, TEIXEIRA LM, FACKLAM RR, TENOVER FC. Detection and differentiation of vanC-1, vanC-2, and vanC-3 glycopeptide resistance genes in enterococci. *J. Clin. Microbiol.*, 1998 Aug, 36(8), pp. 2294-2297.

LEBRETON F, DEPARDIEU F, BOURDON N, FINES-GUYON M, BERGER P, CAMIADE S, LECLERCQ R, COURVALIN P, CATTOIR V. D-Ala-d-Ser VanN-type transferable vancomycin resistance in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother.*, 2011 Oct, 55(10), pp. 4606-4612.

HIRAMATSU K. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: a new model of antibiotic resistance. *Lancet. Infectious. disease.*, 2001 Oct, 1(3), pp. 147-155.

GOULD IM. VRSA-doomsday superbug or damp squib?. *Lancet. Infectious. Disease.*, 2010 Dec, 10(12), pp. 816-818.

WOODFORD N. Epidemiology of the genetic elements responsible for acquired glycopeptide resistance in enterococci. *Microb. Drug. Resist.*, 2001, 7(3), pp. 229-236.

RYBAK MJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. *Clin Infect Dis.*, 2006, 42(suppl1):S35-9.

CRAIG WA. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of beta-lactams, glycopeptides, and linezolid. *Infect Dis Clin North Am.*, 2003, 17, pp. 479-501.

CRAIG WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamics parameters: rationale for antimicrobial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis.*, 1998, 26, pp. 1-10.

DRUSANO GL. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of bug and drug. *Nature Rev Microbiol.*, 2004, 2, pp. 289-300.

RYBAK MJ. Pharmacodynamics: relation to antimicrobial resistance. *Am J Med.*, 2006, 119(6, suppl 1), S37-44.

ACKERMAN BH, VANNIER AM, EUDY EB. Analysis of vancomycin time-kill studies with *Staphylococcus* species by using a curve stripping program to describe the relationship between concentration and pharmacodynamic response. *Antimicrob Agents Chemother.*, 1992, 36, pp. 1766-1769.

LOWDIN E, ODENHOLT I, CARS O. In vitro studies of pharmacodynamic properties of vancomycin against *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob Agents Chemother.*, 1998, 42, pp. 2739-2744.

LARSSON AJ, WALKER KJ, RADDATZ JK, ROTSCHAFFER JC. The concentration-independent effect of monoexponential and biexponential decay in vancomycin concentrations on the killing of *Staphylococcus aureus* under aerobic and anaerobic conditions. *J Antimicrob Chemother.*, 1996, 38, pp. 589-597.

CRAIG WA, ANDES DR. In vivo pharmacodynamics of vancomycin against VISA, heteroresistant VISA (hVISA) and VSSA in the neutropenic murine thigh-infection model. Paper presented at 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, CA: 2006 Sep.

MATZKE GR, MCGORY RW, HALSTENSON CE, KEANE WF. Pharmacokinetics of vancomycin in patients with various degrees of renal function. *Antimicrob Agents Chemother.*, 1984, 25, pp. 433-437.

HEALY DP, POLK RE, GARSON ML, ROCK DT, COMSTOCK TJ. Comparison of steady-state pharmacokinetics of two dosage regimens of vancomycin in normal volunteers. *Antimicrob. Agents. Chemother.*, 1987 Mar, 31(3), pp. 393-397.

GERACI JE, HEILMAN FR, NICHOLS DR, ROSS GT, WELLMAN WE. Some laboratory and clinical experience with a new antibiotic, vancomycin. *Proc Staff Meet Mayo Clin.*, 1956 Oct 17, 31(21), pp. 564-82.

GRIFFITH RS. Vancomycin : continued clinical studies. *Antibiot Annu*, 1956-1957, pp. 118-122.

BRYAN CS, WHITE WL. Safety of oral vancomycin in functionally anephric patients. *Antimicrob Agents Chemother.*, 1978, 14, pp. 634-635.

SPITZER PG, ELIOPOULOS GM. Systemic absorption of enteral vancomycin in a patient with pseudomembranous colitis. *Ann Intern Med*, 1984, 100, pp. 533-534.

MATZKE GR, HALSTENSON CE, OLSON PL, COLLINS AJ, ABRAHAM PA. Systemic absorption of oral vancomycin in patients with renal insufficiency and antibiotic-associated colitis. *Am J Kidney Dis.*, 1987, 9, pp. 422-425.

THOMPSON CM JR, LONG SS, GILLIGAN PH, PREBIS JW. Absorption of oral vancomycin possible associated toxicity. *Int J Pediatr Nephrol.*, 1983, 4, pp. 1-4.

PANCORBO S, COMTY C. Peritoneal transport of vancomycin in 4 patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron*, 1982, 31, pp. 37-39.

BUNKE CM, ARONOFF GR, BRIER ME, SLOAN RS, LUFT FC. Vancomycin kinetics during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Pharmacol Ther*, 1983, 34, pp. 631-637.

MANLEY HJ, BAILIE GR, FRYE RF, MCGOLDRICK MD. Intravenous vancomycin pharmacokinetics in automated peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.*, 2001, 21, pp. 378-385.

MATSUBARA H, MAKIMOTO A, HIGA T, KAWAMOTO H, KANDA Y, KAMI M, TANOSAKI R, MINEISHI S, OHIRA M, TAKAUE Y. Successful treatment of meningoencephalitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with intrathecal vancomycin in an allogeneic peripheral blood stem cell transplant recipient. *Bone Marrow Transplant*, 2003, 31, pp. 65-67.

PFAUSLER B, SPISS H, BEER R, KAMPL A, ENGELHARDT K, SCHOBBER M, SCHMUTZHARD E. Treatment of staphylococcal ventriculitis associated with external cerebrospinal fluid drains: a prospective randomized trial of intravenous compared with intraventricular vancomycin therapy. *J Neurosurg.*, 2003 May, 98(5), pp. 1040-1044.

FERENCZ JR, ASSIA EI, DIAMANSTEIN L, RUBINSTEIN E. Vancomycin concentration in the vitreous after intravenous and intravitreal administration for postoperative endophthalmitis. *Arch Ophthalmol.*, 1999 Aug, 117(8), pp. 1023-1027.

GAN IM, VAN DISSEL JT, BEEKHUIS WH, SWART W, VAN MEURS JC. Intravitreal vancomycin and gentamicin concentrations in patients with postoperative endophthalmitis. *Br J Ophthalmol.*, 2001 Nov, 85(11), pp 1289-1293.

KROGSTAD DJ, MOELLERING RC JR, GREENBLATT DJ. Single-dose kinetics of intravenous vancomycin. *J Clin Pharmacol.*, 1980 Apr, 20(4 Pt 1), pp. 197-201.

ROTSCHAFER JC, CROSSLEY K, ZASKE DE, MEAD K, SAWCHUK RJ, SOLEM LD. Pharmacokinetics of vancomycin: observations in 28 patients and dosage recommendations. *Antimicrob Agents Chemother.*, 1982 Sep, 22(3), pp. 391-394.

RODVOLD KA, BLUM RA, FISCHER JH, ZOKUFA HZ, ROTSCHAFER JC, CROSSLEY KB, RIFF LJ. Vancomycin pharmacokinetics in patients with various degrees of renal function. *Antimicrob Agents Chemother.*, 1988 Jun, 32(6), pp. 848-852.

GOLPER TA, NOONAN HM, ELZINGA L, GILBERT D, BRUMMETT R, ANDERSON JL, BENNETT WM. Vancomycin pharmacokinetics, renal handling, and nonrenal clearances in normal human subjects. *Clin Pharmacol Ther.*, 1988 May, 43(5), pp. 565-570.

BLOUIN RA, BAUER LA, MILLER DD, RECORD KE, GRIFFEN WO Jr. Vancomycin pharmacokinetics in normal and morbidly obese subjects. *Antimicrob Agents Chemother.*, 1982 Apr, 21(4), pp. 575-580.

BAUER LA, BLACK DJ, LILL JS. Vancomycin dosing in morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol.*, 1998 Oct, 54(8), pp. 621-625.

MOELLERING RC JR, KROGSTAD DJ, GREENBLATT DJ. Pharmacokinetics of vancomycin in normal subjects and in patients with reduced renal function. *Rev Infect Dis.*, 1981 Nov-Dec, 3 suppl:S230-5.

MOELLERING RC JR, KROGSTAD DJ, GREENBLATT DJ., Vancomycin therapy in patients with impaired renal function : a nomogram for dosage. *Ann Intern Med.*, 1981 Mar, 94(3), pp. 343-346.

KIRBY WM, DIVELBISS CL. Vancomycin: clinical and laboratory studies. *Antibiot Annu.*, 1956-1957, pp. 107-117.

ACKERMAN BH, TAYLOR EH, OLSEN KM, ABDEL-MALAK W, PAPPAS AA. Vancomycin serum protein binding determination by ultrafiltration. *Drug Intell Clin Pharm.*, 1988, 22, pp. 300-303.

ALBRECHT LM, RYBAK MJ, WARBASSE LH, EDWARDS DJ. Vancomycin protein binding in patients with infections caused by *Staphylococcus aureus*. *DICP.*, 1991, 25, pp. 713-715.

SUN H, MADERAZO EG, KRUSELL AR. Serum protein-binding characteristics of vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother*, 1993, pp. 1132-1136.

SKHIRTLADZE K, HUTSCHALA D, FLECK T, THALHAMMER F, EHRLICH M, VUKOVICH T, MULLER M, TSCHERNKO EM. Impaired target site penetration of vancomycin in diabetic patients following cardiac surgery. *Antimicrob Agents Chemother.*, 2006, 50, pp. 1372-1375.

BRINQUIN L, ROUSSEAU JM, BOULESTEIX G, DIRAISON Y, BONSIGNOUR JP. Continuous infusion of vancomycin in post-neurosurgical staphylococcal meningitis in adults. *Presse Med.*, 1993 Nov, 20;22(36), pp. 1815-1817.

BAROIS A, ESTOURNET B, MORANNE JB, PILIOT J, CHABENAT C, BATAILLE J. Ventricular staphylococcal infections. Treatment with vancomycin by continuous venous infusion. *Presse Med.*, 1986 Oct 18, 15(36), pp. 1805-1808.

STEVENS DL. The role of vancomycin in the treatment paradigm. *Clin Infect Dis.*, 2006, 42(suppl 1):S51-7.

CRUCIANI M, GATTI G, LAZZARINI L, FURLAN G, BROCCALI G, MALENA M, FRANCHINI C, CONCIA E. Penetration of vancomycin into human lung tissue. *J Antimicrob Chemother.*, 1996, 38, pp. 865-869.

GEORGES H, LEROY O, ALFANDARI S, GUERY B, ROUSSEL-DELVALLEZ M, DHENNAIN C, BEUCAIRE G. Pulmonary disposition of vancomycin in critically ill patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*, 1997, 16(5): pp. 385-388.

LAMER C, DE BECO V, SOLER P, CALVAT S, FAGON JY, DOMBRET MC, FARINOTTI R, CHASTRE J, GIBERT C. Analysis of vancomycin entry into pulmonary lining fluid by bronchoalveolar lavage in critical ill patients. *Antimicrob Agents Chemother.*, 1993, 37(2), pp. 281-286.

GRAZIANI AL, LAWSON LA, GIBSON GA, STEINBERG MA, MACGREGOR RR. Vancomycin in infected and non- infected human bone. *Antimicrob Agents Chemother*, 1988, 32, pp. 1320-1322.

MASSIAS L, DUBOIS C, DE LENTDECKER P, BRODATY O, FISCHLER M, FARINOTTI R. Penetration of vancomycin in uninfected sternal bone. *Antimicrob Agents Chemother.*, 1992, 36, pp. 2539-2541.

GARAZZINO S, APRATO A, BAIETTO L, D'AVOLIO A, MAIELLO A, DE ROSA FG, ALOJ D, SICCARDI M, BIASIBETTI A, MASSE A, DI PERRI G. Glycopeptide Bone Penetration in Patients with Septic Pseudoarthrosis of the Tibia, *Clin Pharmacokinet.*, 2008, 47 (12): pp. 793-805.

DESPLACES N, MAMOUDY P, DUCROQUET F, KITZIS MAD, LARROUTUROU P. Vancomycine en perfusion continue et infections ostéo-articulaires à staphylocoques multirésistants. *Med Mal infect*, 1997, 27, pp. 969-974

MARTIN C. Penetration of vancomycin into mediastinal and cardiac tissues in humans. *Antimicrobial agents.Chemother.*, 1993, pp. 396-399.

PAVAN PR, BRINSER JH. Treatment of experimental methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* endophthalmitis with intravitreal vancomycin. *Ophthalmology*.1987 Jul, 94(7), p. 896.

MATZKE GR, ZHANEL GG, GUAY DR. Clinical pharmacokinetics of vancomycin. *Clin Pharmacokinet.*, 1986 Jul-Aug, 11(4), pp. 257-282.

ALDAZ A, ORTEGA A, IDOATE A, GIRALDEZ J, BRUGAROLAS A. effects of hepatic function on vancomycin pharmacokinetics in patients with cancer. *Ther Drug Monit*, 2000, 22, pp. 250-257.

MARTI R, ROSELL M, POU L, GARCIA L, PASCUAL C. Influence of biochemical parameters of liver function on vancomycin pharmacokinetics. *Pharmacol Toxicol.*, 1996, 79(2), pp. 55-59.

RYBAK MJ, ALBRECHT LM, BERMAN JR, WARBASSE LH, SVENSSON CK. Vancomycin pharmacokinetics in burn patients and intravenous drug abusers. *Antimicrob Agents Chemother.*, 1990, 34, pp. 792-795.

BROWN N, HO DH, FONG KL, BOGERD L, MAKSYMIUK A, BOLIVAR R, FAINSTEIN V, BODEY GP. Effects of hepatic function on vancomycin clinical pharmacology. *Antimicrob Agents Chemother.*, 1983 Apr, 23(4), pp. 603-609.

MARSOT A, BOULAMERY A, BRUGUEROLLE B, SIMON N. Vancomycin: a review of population pharmacokinetic analyses. *Clinical Pharmacokinetics.*, 2012, 1, 51(1), pp. 1-13.

TAGHIZADEH GHEHI M, REZAEI S, HAYATSHAHI A, HADJIBABAIE M, GHOLAMI K, JAVADI M, HAMID KHOEE S, RADFAR M, ESFANDBOD M, GHAVAMZADEH A. Vancomycin Pharmacokinetic Parameters in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT). *International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research.*, 2013, 7(4), pp. 1-9.

BAPTISTA JP, SOUSA E, MARTINS PJ, PIMENTEL JM. Augmented renal clearance in septic patients and implications for vancomycin optimization. *International Journal of Antimicrobial Agents.*, 2012, Volume 39, Issue 5, pp. 420-423.

SCHAAD UB, MCCRACKEN GH JR, NELSON JD. Clinical pharmacology and efficacy of vancomycin in pediatric patients. *J Pediatr.*, 1980, 96, pp. 119-126.

GROSS JR, KAPLAN SL, KRAMER WG, MASON EO JR. Vancomycin pharmacokinetics in premature infants. *Pediatr Pharmacol.*, 1985, 5, pp. 17-22.

SPIVEY JM, GAL P. Vancomycin pharmacokinetics in neonates (letter)., *Am J Dis Child*, 1986, 140, p. 859.

NAQVI SH, KEENAN WJ, REICHLEY RM, FORTUNE KP. Vancomycin pharmacokinetics in small, seriously ill infants. *Am J Dis Child*, 1986, 140, pp. 107-110.

SCHAIBLE DH ROCCI ML JR ALPERT GA, CAMPOS JM, PAUL MH, POLIN RA, PLOTKIN SA. Vancomycin pharmacokinetics in infants: relationship to indices of maturation. *Pediatr Infect Dis.*, 1986, 5, pp. 304-308.

REED MD, KLIEGMAN RM, WEINER JS. The clinical pharmacology of vancomycin in seriously ill preterm infants. *Pediatr Res.*, 1987, 22, pp. 360-363.

JAMES A, KOREN G, MILLIKEN J, SOLDIN S, PROBER C. Vancomycin pharmacokinetics and dose recommendations for preterm infants. *Antimicrob Agents Chemother.*, 1987 Jan, 31(1), pp. 52-54.

ROUVEIX B, LASSOUED K, REGNIER B. β -lactam-induced neutropenia: toxic or immune mechanism, *Therapie.*, 1988 Oct-Dec, 43(6), pp. 489-92.

CUTLER NR, NARANG PK, LESKO LJ, NINOS M, POWER M. Vancomycin disposition: the importance of age. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1984 Dec, 36(6), pp. 803-810.

NIELSEN HE, HANSEN HE, KORSAGER B, SKOV PE. Renal excretion of vancomycin in kidney disease. *Acta Med Scand*, 1975, 197, pp. 261-264.

LINDHOLM DD, MURRAY JS. Persistence of vancomycin in the blood during renal failure and its treatment by hemodialysis. *N Engl J Med.*, 1966, 274, pp. 1047-1051.

AYUS JC, ENEAS JF, TONG TG, BENOWITZ NL, SCHOENFELD PY, HADLEY KL, BECKER CE, HUMPHREYS MH. Peritoneal clearance and total body elimination of vancomycin during chronic intermittent peritoneal dialysis. *Clin Nephrol.*, 1979, 11, pp. 129-132.

CUNHA BA, QUINTILIANI R, DEGLIN JM, IZARD MW, NIGHTINGALE CH. Pharmacokinetics of vancomycin in anuria, *Rev Infect Dis.*, 1981 Nov-Dec, 3 suppl:S269-72.

PATON TW, CORNISH WR, MANUEL MA, HARDY BG. Drug therapy in patients undergoing peritoneal dialysis. Clinical pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet*, 1985, 10, pp. 404-425.

MORSE GD, FAROLINO DF, APICELLA MA, WALSH JJ. Comparative study of intraperitoneal and intravenous vancomycin pharmacokinetics during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Antimicrob Agents Chemother.*, 1987, 31, pp. 173-177.

MATZKE GR, O'CONNELL MB, COLLINS AJ, KESHAVIAH PR. Disposition of vancomycin during hemofiltration. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1986 Oct, 40(4), pp. 425-430.

ALWAKEEL J, NAJJAR TA, AL-YAMANI MJ, HURAIB S, AL-HAIDER A, ABU-AISHA H. Comparison of the effects of three haemodialysis membranes on vancomycin disposition. *Int Urol Nephrol.*, 1994, 26, pp. 223-228.

BELLOMO R, ERNEST D, PARKIN G, BOYCE N. Clearance of vancomycin during continuous arteriovenous hemodialfiltration. *Crit Care Med.*, 1990, 18, pp. 181-183.

LANESE DM, ALFREY PS, MOLITORIS BA. Markedly increased clearance of vancomycin during hemodialysis using polysulfone dialyzers. *Kidney Int.*, 1989, 35, pp. 1409-1412.

TORRAS J, CAO C, RIVAS MC, CANO M, FERNANDEZ E, MONTLIU J. Pharmacokinetics of vancomycin in patients undergoing hemodialysis with polyacrylonitrile. *Clin Nephrol.*, 1991, 36, pp. 35-41.

FOOTE EF, DREITLEIN WB, STEWARD CA, KAPOIAN T, WALKER JA, SHERMAN RA. Pharmacokinetics of vancomycin when administered during high flux hemodialysis. *Clin Nephrol*, 1998, 50, pp. 51-55.

TOUCHETTE MA, PATEL RV, ANADAN JV, DUMLER F, ZAROWITZ BJ. Vancomycin removal by high-flux polysulfone hemodialysis membranes in critically ill patients with endstage renal disease. *Am J Kidney Dis.*, 1995, 26, pp. 469-474.

POLLARD TA, LAMPASONA V, AKKERMAN S, TOM K, HOOKS MA, MULLINS RE, MARONI BJ. Vancomycin redistribution : dosing recommendations following high-flux hemodialysis. *Kidney Int.*, 1994, 45, pp. 232-237.

WILSON JF, DAVIS AC, TOBIN CM. Evaluation of commercial assays for vancomycin and aminoglycosides in serum : a comparison of accuracy and precision based on external quality assessment. *J Antimicrob Chemother.*, 2003, 52, pp. 78-82.

SOMERVILLE AL, WRIGHT DH, ROTSCHAFFER JC. Implications of vancomycin degradation products on therapeutic drug monitoring in patients with end-stage renal disease. *Pharmacotherapy.*, 1999, 19, pp. 702-707.

TRUJILLO TN, SOWINSKI KM, VENEZIA RA, SCOTT MK, MUELLER BA. Vancomycin assay performance in patients with acute renal failure. *Intensive Care Med.*, 1999, 25, pp. 1291-1296.

BRATER DC, BAWDON RE, ANDERSON SA, PURDUE GF, HUNT JL. Vancomycin elimination in patients with burn injury. *Clin Pharmacol Ther.*, 1986, 39, pp. 631-634.

LOTT RS, UDEN DL, WARGIN WA, STRATE RG, ZASKE DE. Correlation of predicted versus measured creatinine clearance values in burn patients. *Am J Hosp Pharm.*, 1978, 35, pp. 717-720.

LORTHOLARY O, LEFORT A, TOD M, CHOMAT AM, DARRAS-JOLY C, CORDONNIER C, Club de Reflexion sur les Infections en Onco-Hématologie. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of antibacterial drugs in the management of febrile neutropenia. *Lancet. Infect. Dis.*, 2008 Oct, 8(10), pp. 612-620.

FERNANDEZ DE GATTA M.M. Vancomycin pharmacokinetics and dose requirements in hematologic malignancies. *Clin. Pharm.*, 12, 1993, pp. 515-520.

HOCHART C, BERTHON C, CORM S, GAY J, CLIQUENNOIS M, TRICOT S, ALFANDARI S. Vancomycin serum concentration during febrile neutropenia in patients with acute myeloid leukemia. *Med Mal Infect.*, 2011, 41(12), pp. 652-656.

GRACE E. Altered vancomycin pharmacokinetics in obese and morbidly obese patients: what we have learned over the past 30 years. *J Antimicrob Chemother.*, 2012 Jun, 67(6), pp. 1305-1310.

Hôpitaux Universitaire de Genève : Administration et TDM (therapeutic drug monitoring) de la vancomycine en pédiatrie aux HUG, disponible sur http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/tdm_vancomycine_ped_neo.pdf (Page consultée le 19/01/2014)

CONIL JW, FAVAREL R, LAGUERRE, MARTY N, BROUCHET A, CHABANON W, BODNAR M, VIRENQUE CH, MICHEAU PH, CHAVOIN JR, COSTAGLIOLA M. Utilisation de la vancomycine chez le grand brûlé : Posologie nécessaires lors d'une administration continue. *Ann. Medit. Burns Club.*, June 1995, - vol. VI11 - n. 2.

Hôpitaux Universitaire de Genève : Recommandations pratiques pour adapter la posologie des médicaments à $Q_0 < 0.5$ ou néphrotoxiques chez le patient âgé avec une fonction rénale diminuée. Disponible sur : <http://pharmacoclin.hug-ge.ch/library/pdf/insufren.pdf>. (Page consultée le 18/12/2013).

DALY BM, SHARKEY I. Nifedipine and vancomycin-associated red man syndrome. *Drug. Intell. Clin. Pharm.*, 1986 Dec, 20(12), p.986.

DAJEE H, LAKS H, MILLER J, OREN R. Profound hypotension from rapid vancomycin administration during cardiac operation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1984 Jan, 87(1), pp. 145-146.

BRUMMETT RE. Effects of antibiotic-diuretic interactions in the guinea pig model of ototoxicity. *Rev. Infect. Dis.*, 1981 Nov-Dec, 3 suppl:S, pp. 216-223.

MELLOR JA, KINGDOM J, CAFFERKEY M, KEANE CT. Vancomycin toxicity: a prospective study. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1985 Jun, 15(6), pp. 773-780.

RYBAK MJ, AILBERCHT LM, BOIKE SC, CHANDRASEKAR PH. Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1990 Apr, 25(4), pp. 679-687.

PAULY DJ, MUSA DM, LESTICO MR, LINDSTROM MJ, HETSKO CM. Risk of nephrotoxicity with combination vancomycin-aminoglycoside antibiotic therapy *Pharmacotherapy.*, 1990, 10(6), pp. 378-382.

WIDMER N, CSAJKA C, WERNER D, GROUZMANN E, DECOSTERD LA, EAP CB, BIOLLAZ J, BUCLIN T. Principles of therapeutic drug monitoring. *Rev. Med. Suisse.*, 2008 Jul, 16,4(165), pp. 1644-1648.

WIDMER N, WERNER D, GROUZMANN E, EAP CB, MARCHETTI O, FAYET A, CSAJKA C, DECOSTERD LA, BUCLIN T. Therapeutic drug monitoring: clinical practice. *Rev. Med. Suisse.*, 2008 Jul, 16;4(165), pp. 1649-1650, pp. 1652-1660.

RODMAN JH, D'ARGENIO DZ, PECK CC. Analysis of pharmacokinetic data for individualisation of dosage regimens. In: Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, Evans WE, editors. Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics Principles of Therapeutic Drug Monitoring. 4 ed: Lippincott Williams & Wilkins, 2006, pp. 40-59.

JEFFRES MN, ISAKOW W, DOHERTY JA, MCKINNON PS, RITCHIE DJ, MICEK ST, KOLLEF MH. Predictors of mortality for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* healthcare-associated pneumonia: specific evaluation of vancomycin pharmacokinetic indices. *Chest.*, 2006, 130, pp. 947-955.

MACGOWAN AP. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and therapeutic drug monitoring of glycopeptides. *Ther. Drug. Monit.*, 1998, 20(5), pp. 473-477.

American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, 2005,171(4), pp. 388-416.

SAUNDERS NJ. Why monitor peak vancomycin concentrations?. *Lancet.*, 1994, 344, pp. 1748-1750.

DE HOOG M, MOUTON JW, VAN DEN ANKER JN. Vancomycin pharmacokinetics and administration regimens in neonates. *Clin. Pharmacokinet.*, 2004, 43(7), pp. 417-440.

ROBERTS JA, LIPMAN J. Antibacterial dosing in intensive care. Pharmacokinetics, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis. *Clin. Pharmacokinet.*, 2006, 45(8), pp. 755-773.

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, pp. 2398-2402.

SORIANO A, MARCO F, MARTINEZ JA, PISOS E, ALMELA M, DIMOVA VP, ALAMO D, ORTEGA M, LOPEZ J, MENSA J. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin. Infect. Dis.*, 2008, 46, pp. 193-200.

HIDAYAT LK, HSU DI, QUIST R, SHRINER KA, WONG-BERINGER A. High dose vancomycin therapy for methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch. Intern. Med.*, 2006, 166, pp. 2138-2144.

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(4), pp. 699-704. . • Provides a clinical example of the suppression of vancomycin-heteroresistant *S. aureus* with vancomycin trough concentrations more than 10 µg/ml. Vancomycin resistance in this clinical isolate was demonstrated using suboptimal vancomycin concentrations in vitro.

SAKOULAS G, ELIOPOULOS GM, MOELLERING RC JR, NOVICK RP, VENKATARAMAN L, WENNERSTEN C, DEGIROLAMI PC, SCHWABER MJ, GOLD HS. *Staphylococcus aureus* accessory gene regulator (agr) group II: is there a relationship to the development of intermediate-level glycopeptide resistance?. *J. Infect. Dis.*, 2003, 187(6), pp. 929-938.

TSUJI BT, RYBAK MJ, LAU KL, SAKOULAS G. Evaluation of accessory gene regulator (agr) group and function in the proclivity towards vancomycin intermediate resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents. Chemother.*, 2007, 51(3), pp. 1089-1091.

ANDRES I, LOPEZ R, POU L, PINOL F, PASCUAL C. Vancomycin monitoring: one or two serum levels?. *Ther. Drug. Monit.*, 1997, 19, pp. 614-619.

SCHENTAG JJ. Antimicrobial management strategies for gram-positive bacterial resistance in the intensive care unit. *Crit. Care. Med.*, 2001, 29(suppl 4), N100-7.

WATANABE T, OHASHI K, MATSUI K, KUBOTA T. Comparative studies of bactericidal, morphological and post antibiotic effects of arbekacin and vancomycin against methicillinresistant Staphylococcus aureus. J. Antimicrob. Chemother., 1997, 39, pp. 471-476.

WYSOCKI M, DELATOUR F, FAURISSON F, RAUSS A, PEAN Y, MISSET B, THOMAS F, TIMSIT JF, SIMILOWSKI T, MENTEC H, MIER L, DREYFUSS D. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe staphylococcal infections: prospective multicenter randomized study. Antimicrob Agents. Chemother., 2001, 45(9), pp. 2460-2467.

PAYNE CJ, CARMICHAEL SJ, STEAMS AT, KINGSMORE DB, BYRNE DS, BINNING AR. Vancomycin continuous infusion as prophylaxis for vascular surgery. Ther Drug Monit., 2009, 31, pp. 786-788.

MAINARDI JL. The glycopeptides: stop or else?. Rev. Med. Interne., 2011, 32(3), pp. 139-141.

KASIAKOU SK, SERMAIDES GJ, MICHALOPULOS A, SOTERIADES ES, FALAGAS ME. Continuous versus intermittent intravenous administration of antibiotics: a meta-analysis of randomized controlled trials. Lancet. Infect. Dis., 2005, 5, pp. 581-589.

BILLAUD EM, MAINARDI JL. Faut-il doser les glycopeptides plasmatiques ?. Revue Française des Laboratoires., 2004, 365, pp. 35-38.

DOWNS NJ, NEIHART RE, DOLEZAL JM, HODGES GR. Mild nephrotoxicity associated with vancomycin use. Arch. Intern. Med., 1989, 149, pp. 1777-1781.

PAULY DJ, MUSA DM, LESTICO MR, LINDSTROM MJ, HETSKO CM. Risk of nephrotoxicity with combination vancomycin-aminoglycoside antibiotic therapy. Pharmacotherapy., 1990, 10 (6): pp. 378-382.

CANTU TG, YAMANAKA -YUEN NA, LIETMAN PS. Serum vancomycin concentrations: reappraisal of their clinical value. Clin. Infect. Dis., 1994, 18, pp. 533-543.

ELTING LS, RUBENSTEIN EB, KURTIN D, ROLSTON KV, FANGTANG J, MARTIN CG, RAAD II, WHIMBEY EE, MANZULLO E, BODEY GP. Mississippi mud in the 1990s: risks and outcomes of vancomycin-associated toxicity in general oncology practice. *Cancer.*, 1998, 83, pp. 2597-2607.

SORRELL TC, COLLIGNON PJ. A prospective study of adverse reactions associated with vancomycin therapy. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1985, 16, pp. 235-241.

ZIMMERMANN AE, KATONA BG, PLAISANCE KI. Association of vancomycin serum concentrations with outcomes in patients with gram-positive bacteremia. *Pharmacotherapy.*, 1995, 15, pp. 85-91.

NGUYEN M, WONG J, LEE C. Nephrotoxicity associated with high dose vs standard dose vancomycin therapy. Paper presented at 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, IL, 2007 Sep.

JEFFRES MN, ISAKOW W, DOHERTY JA, MICEK ST, KOLLEF MH. A retrospective analysis of possible renal toxicity associated with vancomycin in patients with health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Clin. Ther.*, 2007 Jun, 29(6), pp. 1107-1115.

LEE-SUCH SC, OVERHOLSER BR, MUNOZ-PRICE LS. Nephrotoxicity associated with aggressive vancomycin therapy. Paper presented at 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, CA; 2006 Sep.

VAN HAL SJ, PATERSON DL, LODISE TP. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrob. Agents. Chemother.*, 2013 Feb, 57(2), pp. 734-744.

LODISE TP, LOMAESTRO B, GRAVES J, DRUSANO GL. Larger vancomycin doses (≥ 4 grams/day) are associated with an increased incidence of nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother.*, 2008, 52, pp. 1330-1336.

LODISE TP, PATEL N, LOMAESTRO BM, RODVOLD KA, DRUSANO GL. Relationship between initial vancomycin concentration time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients. *Clin. Infect. Dis.*, 2009, 49, pp. 507-514.

INGRAM PR, LYE DC, TAMBYAH PA, GOH WP, TAM VH, FISHER DA. Risk factors for nephrotoxicity associated with continuous vancomycin infusion in outpatient parenteral antibiotic therapy. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2008 Jul, 62(1), pp. 168-171.

NORTON K, INGRAM PR, HEATH CH, MANNING L. Risk factors for nephrotoxicity in patients receiving outpatient continuous infusions of vancomycin in an Australian tertiary hospital. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2014 Mar, 69(3), pp. 805-808.

MCKAMY S, HERNANDEZ E, JAHNG M, MORIWAKI T, DEVEIKIS A, LE J. Incidence and risk factors influencing the development of vancomycin nephrotoxicity in children. *J. Pediatr.*, 2011 Mar, 158(3), pp. 422-426.

WOLD JS, TURNISPEED SA. Toxicity of vancomycin in laboratory animals. *Rev Infect Dis.*, 1981, 3(suppl):S224-9.

ARONOFF GR, SLOANI RS, DINWIDDIE CB JR, GLANT MD, FINEBERG NS, LUFT FC. Effects of vancomycin on renal function in rats. *Antimicrob. Agents. Chemother.*, 1981, 19, pp. 306-308.

WOOD CA, KOHLHEPP SJ, KOHNEN PW, HOUGHTON DC, GILBERT DN. Vancomycin enhancement of experimental tobramycin nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother.*, 1986, 30, pp. 20-24.

DAVIS RR, BRUMMETT RE, BENDRICK TW, HIMES DL. The ototoxic interaction of viomycin, capreomycin and polymyxin B with ethacrynic acid. *Acta. Otolaryngol.*, 1982, 93, pp. 211-217.

TANGE RA, KIEVIET HL, VON MARLE J, BAGGER-SJOBACK D, RING W. An experimental study of vancomycin-induced cochlear damage. *Arch. Otorhinolaryngol.*, 1989, 246, pp. 67-70.

MURRAY BE, NANNINI EC. Glycopeptides (vancomycin and teicoplanin), streptogramins (quinupristin-dalfopristin), and lipopeptides (daptomycin). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 6th ed. Oxford: Churchill Livingstone, 2005, pp. 417-440.

LIU C, CHAMBERS HF. *Staphylococcus aureus* with heterogeneous resistance to vancomycin: epidemiology, clinical significance, and critical assessment of diagnostic methods. *Antimicrob Agents Chemother.*, 2003, 47, pp. 3040-3045.

BRUMMETT RE, FOX KE. Vancomycin- and erythromycin- induced hearing loss in humans. *Antimicrob. Agents. Chemother.*, 1989, 33, pp. 791-796.

DANGERFIELD HG, HEWIT WL, MONZON OT, KUDINOFF Z, BLACKMAN B, FINEGOLD SM. Clinical use of vancomycin. *Antimicrob. Agents. Chemother.*, 1960, 61, pp. 428-437.

KIRBY WM, PERRY DM, BAUER AW. Treatment of staphylococcal septicemia with vancomycin: report of thirty-three cases. *N. Engl. J. Med.*, 1960, 262, pp. 49-55.

WAISBREN BA, KLEINERMAN L, SKEMP J. Comparative clinical effectiveness and toxicity of vancomycin, ristocetin, and kanamycin. *Arch. Intern. Med.* 1960, 106, pp. 179-193.

GERACI JE, HEILMAN FR, NICHOLS DR, WELLMAN WE. Antibiotic therapy of bacterial endocarditis. VII. Vancomycin for acute micrococcal endocarditis; preliminary report. *Proc. Staff. Meet. Mayo. Clin.*, 1958, 33, pp. 172-181.

FOROUZESH A, MOISE PA, SAKOULAS G. Vancomycin ototoxicity: a reevaluation in an era on increasing doses. *Antimicrob. Agents. Chemother.*, 2009; 53(2), pp. 483-486.

BAILIE GR, NEAL D. Vancomycin ototoxicity and nephrotoxicity. A review. *Med. Toxicol. Adverse. Drug. Exp.*, 1988; 3, pp. 376-86.

FERNANDEZ DE GATTA MD, CALVO MV, HERNANDEZ JM, CABALLERO D, SAN MIGUEL JF, DOMINGUEZ-GIL A. Cost effectiveness analysis of serum vancomycin concentration monitoring in patients with hematologic malignancies. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1996, 60(3), pp. 332-340.

DARKO W, MEDICIS JJ, SMITH A, GUHAROY R, LEHMANN DE. Mississippi mud no more: cost-effectiveness of pharmacokinetic dosage adjustment of vancomycin to prevent nephrotoxicity. *Pharmacotherapy* 2003, 23(5), pp. 643-650.

Canadian Task force on the periodic health examination. The periodic health examination. *Can. Med. Assoc. J.*, 1979, 121, pp. 1193-1254.

BILLAUD EM, MAINARDI JL. Faut-il doser les glycopeptides plasmatiques ?. *Revue Française des Laboratoires.*, 2004, 365 : pp. 35-38.

MAINARDI JL. The glycopeptides: stop or else?. *Rev. Med. Interne.*, 2011, 32(3), pp. 139-41.

GLOSSAIRE

Agranulocytose : Etat anormal se caractérisant par la disparition aiguë et sélective de la lignée des granulocytes dans le sang.

Aminoside : Famille d'antibiotiques actifs sur certains types de bactéries. β -

Lactamine : Large classe d'antibiotique.

Bactéricide : Une substance bactéricide est une substance ayant la capacité de tuer des bactéries.

Cochléaire : Qui se rapporte à la cochlée (Partie de l'oreille interne où se trouve l'organe récepteur de l'audition).

Colite pseudo-membraneuse : inflammation très sévère du côlon, due à une infection à Clostridium difficile dans un contexte de prise d'antibiotiques récente

Immunodéprimé : insuffisance des moyens de défense naturels de l'organisme.

Immunosuppresseur : médicament utilisé dans le traitement immunosuppresseur pour inhiber ou prévenir l'activité du système immunitaire

Néphrotoxicité : Terme désignant de façon générale ce qui est toxique pour l'appareil rénal.

Neutropénie : Trouble hématologique caractérisé par un taux bas de granulocytes (ou polynucléaires neutrophiles) dans le sang.

Ototoxicité : Terme désignant de façon générale ce qui est toxique pour l'appareil auditif.

Pharmaco-économie : Évaluation de l'ensemble des conséquences médico-économiques imputables à l'usage d'un médicament.

Prophylactique : Traitement ou remède préventif.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 26/11/2014

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

présenté par : KAMILLE BELAHRECHE

Sujet : LE SUIVI THERAPEUTIQUE DE LA
VANCOMYCINE EN MILIEU HOSPITALIERJury :Président : M. GIBAUD, Maître de Conférences
Directeur : M. BLANCHET, Pharmacien
Co-Directeur : M. GIBAUD, Maître de Conférences
Juges : Mme DEMANGE, Pharmacien
M AMIN, Pharmacien

Vu,

Nancy, le 3.11.2014

Le Président du Jury Directeur de Thèse

M. S. GIBAUD
Groupe Hospitalier Universitaire Paris Centre
Cochin - Broca - Hôtel Dieu
BIOLOGIE DU MEDICAMENT
27, rue du Faubourg St-Jacques
75079 Paris Cedex
Secrétariat : 01 (0) 1 58 41 32 85
Laboratoire : 01 (0) 1 58 41 98 28

Vu et approuvé,

Nancy, le 4.11.2014

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,


Francine PAULUS
FACULTE DE PHARMACIE

Vu,

Nancy, le

14 NOV. 2014

Le Président de l'Université de Lorraine,



Pour le Président et par délégation
Le Vice-Président
Pierre MUTZENHARDT
Martial DELIGNON

N° d'enregistrement :

6763

N° d'identification :

TITRE

LE SUIVI THERAPEUTIQUE DE LA VANCOMYCINE EN MILIEU HOSPITALIER

Thèse soutenue le 26 novembre 2014

Par Kamille BELAHRECHE

RESUME :

Le 20ème siècle fut l'âge d'or des plus grandes découvertes dans le domaine scientifique. Parmi toutes ces innovations, la découverte et le développement des antibiotiques représenta un énorme progrès qui a révolutionné l'histoire des sciences médicales et a permis de réels progrès thérapeutiques, dont la diminution de la mortalité associée aux maladies infectieuses. C'est ainsi qu'en 1928, Fleming découvre la pénicilline.

Il s'en suivit d'autres antibiotiques dont les glycopeptides représentés par la teicoplanine et la vancomycine. Cette dernière produite naturellement par des souches de *Nocardia orientalis* fut découverte en 1956. La vancomycine est un antibiotique temps-dépendant, actif sur les bactéries à Gram positif. L'usage de la vancomycine est réservé aux hôpitaux pour la prise en charge d'infections dues à des germes multirésistants pour lesquels il représente le dernier rempart thérapeutique.

Cependant, l'efficacité remarquable de la vancomycine sur ces germes s'est accompagnée d'une utilisation massive et répétée en santé humaine et animale. Ce phénomène a généré une pression sur les bactéries, qui ont développé des systèmes de défense contre la vancomycine. De plus, l'apparition et l'accroissement des souches intermédiaires ou résistantes à la vancomycine sont aussi souvent liés à une utilisation non optimale de l'antibiotique

Etant un antibiotique à faible index thérapeutique, l'un des axes pour optimiser la prise en charge des patients est la réalisation d'un suivi thérapeutique pharmacologique pour surveiller les taux sériques de vancomycine afin d'éviter les sous ou surdosages qui peuvent s'avérer délétères en termes d'efficacité ou de toxicité. Au vu de l'accroissement rapide des souches intermédiaires ou résistantes à la vancomycine, des sociétés savantes en infectiologie ont émises de nouvelles recommandations pour son utilisation

MOTS CLES : Vancomycine, Suivi thérapeutique, Efficacité, Tolérance, Pharmacocinétique.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Benoit BLANCHET Stephane GIBAUD	Pharmacocinétique et pharmacochimie	Expérimentale <input type="checkbox"/>
		Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/>
		Thème <input checked="" type="checkbox"/> 3

Thèmes

1 – Sciences fondamentales	2 – Hygiène/Environnement
3 – Médicament	4 – Alimentation – Nutrition
5 - Biologie	6 – Pratique professionnelle