

Traitement des infections sévères à staphylocoques dorés résistants à la méticilline : vancomycine ou nouvelles molécules ? Données récentes

Treatment of severe methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: Vancomycin or new molecules? Recent data

M. Wolff

Reçu le 26 décembre 2011 ; accepté le 29 février 2012
© SRLF et Springer-Verlag France 2012

Résumé La question reste ouverte de savoir si la vancomycine est toujours le traitement de référence des infections sévères à staphylocoques dorés résistants à la méticilline (SARM). Plusieurs études suggèrent fortement que les échecs, notamment au cours de septicémies ou d'endocardites, sont plus fréquents lorsque la concentration minimale inhibitrice (CMI) de vancomycine est > 1 mg/L, tout en restant dans la définition de la sensibilité, c'est-à-dire avec une CMI ≤ 2 mg/L. Malgré une activité seulement bactériostatique sur *S. aureus* et sans doute grâce à sa bonne diffusion pulmonaire, le linézolide fait au moins jeu égal avec les glycopeptides dans le traitement des pneumonies nosocomiales à Gram⁺ et probablement même mieux chez les patients atteints de pneumonie à SARM. La daptomycine (inactivée par le surfactant) est très bactéricide et active sur le biofilm. Ces propriétés ainsi que les données *in vitro*, expérimentales et cliniques, suggèrent son intérêt dans les bactériémies, les endocardites et les infections sur matériel étranger à SARM. Au cours de deux essais randomisés, la télavancine – un lipoglycopeptide – s'est révélée non inférieure à la vancomycine pour le traitement des pneumonies hospitalières à Gram⁺. Enfin, l'originalité de la ceftaroline, partagée avec le ceftobiprole dont le développement clinique a été interrompu récemment, est son activité *in vitro* sur les SARM.

Mots clés *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline · Vancomycine · Linézolide · Daptomycine · Télavancine · Ceftaroline · Tigécycline

Abstract Whether vancomycin is still the mainstay of therapy for serious infections caused by methicillin-resistant *Staphy-*

lococcus aureus (MRSA) is currently a matter for debate. Vancomycin resistance among MRSA strains remains extremely rare. However, because of minimum inhibitory concentration (MIC) creep and of the link between vancomycin failure and higher MICs, clinicians should consider using alternative agents either empirically or when vancomycin MIC is > 1 mg/L. Despite intense researches in anti-Gram positive development over the past decade, only few agents have been licensed. Randomized controlled trials and meta-analyses suggest that linezolid is not inferior than glycopeptides for the treatment of hospital-acquired pneumonia and may be even superior in the subset of patients with MRSA infection. Daptomycin, a lipopeptide antibiotic, is extremely bactericidal and is active against biofilm-producing staphylococci. This molecule is an attractive agent for the treatment of bacteremia and endocarditis caused by MRSA. Telavancin, a lipoglycopeptide agent was shown to be non-inferior to vancomycin in the treatment of hospital-acquired pneumonia. Finally, ceftarolin is a broad-spectrum cephalosporin with *in vitro* activity against methicillin-resistant staphylococci.

Keywords Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* · Vancomycin · Linezolid · Daptomycin · Telavancine · Ceftarolin · Tigecyclin

Introduction

Plus d'un demi-siècle après sa mise à disposition en milieu hospitalier, la vancomycine est encore considérée comme le traitement de référence des infections sévères à staphylocoques (dorés ou à coagulase négative) résistants aux pénicillines M. Cet extraordinaire succès est lié à deux facteurs principaux :

- la quasi-absence de résistance vraie chez *S. aureus* (onze souches dans le monde, dont neuf aux États-Unis), le coût biologique de la résistance étant trop élevé pour la bactérie ;

M. Wolff (✉)

Service de réanimation médicale et des maladies infectieuses,
hôpital Bichat–Claude Bernard, AP–HP, EA 3964,
Université Paris 7, 46, rue Henri Huchard,
F-75877 Paris cedex 18, France
e-mail : michel.wolff@bch.aphp.fr

- le fait que les molécules arrivées plus tard sur le marché ont rarement démontré un avantage décisif par rapport à la vancomycine, malgré des propriétés particulièrement intéressantes pour chacune d'entre elles. En conséquence, le débat concernant l'obsolescence ou non de la vancomycine [1,2] et donc de l'intérêt des molécules de remplacement, reste ouvert. D'une manière paradoxale, la recherche et le développement portant sur l'antibiothérapie, globalement très ralentis, ont davantage abouti à la mise sur le marché de molécules actives sur les bactéries à Gram positif alors que l'incidence des staphylocoques dorés résistants à la métilcilline (SARM) est en franche décroissance dans plusieurs pays dont la France [3] et que les besoins sont criants et insatisfaits pour les bacilles à Gram négatif.

Les objectifs de cette revue sont de faire un bilan des performances de la vancomycine et des molécules récemment développées en insistant sur les informations disponibles les plus récentes.

Les reproches formulés à l'encontre de la vancomycine sont-ils fondés ?

Bien que la résistance vraie, du même mécanisme que celui observé chez les entérocoques (Van A), soit un phénomène resté exceptionnel, l'apparition de souches de sensibilité diminuée (souches GISA ou VISA pour « glycopeptide or vancomycin intermediate *S. aureus* ») ont fait craindre, dans les années 2000, la fin de cette molécule. Heureusement, ces souches ont connu un faible succès épidémiologique et des études menées en France ont montré que leur prévalence était en fait très faible [4]. Plus préoccupante serait l'augmentation progressive dans le temps des concentrations minima inhibitrices (CMI) de vancomycine, encore appelée dans les pays anglo-saxons « *MIC creep* », phénomène dont la réalité est discutée, sans doute surestimée [5] et variable selon les pays [6]. Le pourcentage de souches dont la CMI de vancomycine est > 1 mg/L varie lui aussi beaucoup selon les études et semble influencé par la méthode utilisée, les CMI mesurées par l'E-test étant plus élevées que celles obtenues par les méthodes de référence. Quoi qu'il en soit, plusieurs études suggèrent fortement que les échecs, notamment au cours de septicémies ou d'endocardites, sont plus fréquents lorsque la CMI (E-test) est > 1 mg/L [7,8], tout en restant dans la définition de la sensibilité, c'est-à-dire ≤ 2 mg/L. Ces études sont rétrospectives et les concentrations sériques de vancomycine ne sont souvent pas précisées ou lorsqu'elles le sont, peuvent être considérées comme non optimales. Plus que la CMI, il est possible que le site de l'infection soit le facteur déterminant du pronostic, les endocardites étant associées au plus fort risque d'échec [9]. Il est fort probable que les échecs soient expliqués par la faible

et lente activité bactéricide de la vancomycine associée à la présence, dans un site d'accès difficile, de souches avec CMI plus élevées. Il s'agirait donc d'échecs mixtes, liés à la « synergie » entre CMI non basses et la diffusion moyenne, voire médiocre, de la vancomycine dans de nombreux tissus. Dans ces conditions, deux moyens sont susceptibles d'améliorer les performances de la vancomycine. Le premier est d'obtenir rapidement des concentrations résiduelles (injection discontinue) ou en plateau (perfusion continue) considérées comme adéquates, c'est-à-dire > 15 mg/L [10]. De fait, un certain nombre d'études, encore peu nombreuses, ont pu démontrer une relation entre succès clinique et concentrations sériques de vancomycine. Ainsi, dans un travail récent portant sur 320 patients atteints de septicémie à SARM, une concentration résiduelle < 15 mg/L était un facteur indépendant d'échec défini par la présence d'au moins un des critères suivants : décès à J30, durée de bactériémie > 7 jours, infection persistante à la fin du traitement [11]. Cette étude confirme de plus l'importance des caractéristiques pharmacodynamiques de l'antibiothérapie en montrant qu'un ratio aire sous courbe (ASC_{24h})/CMI <421 était également associé à un taux plus élevé d'échecs. L'utilisation d'une dose de charge de 30-35 mg/kg suivie d'une perfusion continue de même posologie par 24 heures chez des patients ayant une fonction rénale normale peut être nécessaire pour assurer ces objectifs [12]. Le second moyen est d'associer la gentamicine dans les premiers jours, ce qui permet d'augmenter franchement la bactéricidie, plus de 90 % des SARM étant sensibles à cet aminoside. On voit cependant les limites de ces stratégies en termes de toxicité rénale. En effet, des cibles de vancomycémie $> 15-20$ mg/L sont aussi des facteurs de risque de néphrotoxicité [11,13] surtout si d'autres facteurs (choc, injections de produits de contraste...) sont présents. L'association avec la rifampicine n'est pas recommandée pour les bactériémies et les endocardites sur valve native par l'*Infectious Diseases Society of America* (IDSA) [14], mais elle augmente les chances de succès dans les infections osseuses à staphylocoques, notamment les médiastinites après chirurgie cardiaque [15] et peut-être au cours des pneumonies acquises sous ventilation mécanique mais au prix d'un risque plus élevé d'augmentation de la bilirubine plasmatique [16].

La teicoplanine

Elle n'apporte pas d'avantage déterminant par rapport à la vancomycine, avec au contraire une plus grande fréquence de staphylocoques à coagulase négative résistants. Le délai d'obtention de concentrations sériques suffisantes (> 20 mg/L) à l'équilibre peut être long. Cependant, une méta-analyse récente ayant porté sur 24 études n'a pas montré de différence avec la vancomycine en termes de

mortalité ni d'échec clinique ou microbiologiques. En revanche, la teicoplanine était associée à un nombre plus faible d'effets secondaires, notamment une moindre toxicité rénale (risque relatif (RR), 0,44 ; intervalle de confiance 95 % (IC95 %), 0,32-0,61) [17].

Les nouvelles molécules doivent-elles remplacer la vancomycine ?

Dans ce chapitre, nous rappellerons brièvement les principales caractéristiques des molécules afin de mettre en exergue les données les plus récentes.

Le linézolide

Principales caractéristiques

Le linézolide, commercialisé en France en 2002, fait partie de la famille des oxazolidinones, dont il est le seul représentant actuellement disponible. Il inhibe la synthèse des protéines en se liant à la peptidyl-transférase du ribosome, située au sein de la sous-unité 50S. Cette liaison qui s'effectue dans une fente entourée de nucléotides d'ARN ribosomal 23S entraîne l'arrêt de la croissance bactérienne. Le linézolide est actif in vitro sur l'ensemble des bactéries à Gram+, y compris les SARM (incluant les souches VISA/GISA), le pneumocoque, les streptocoques, les entérocoques y compris ceux résistants à la vancomycine, mais aussi *Listeria* spp, *Nocardia* spp, *Mycobacterium tuberculosis* et la plupart des bactéries anaérobies à Gram+ ou à Gram- (avec une moindre sensibilité pour *Bacteroides fragilis*). La molécule n'est pas active sur les bacilles à Gram- aérobies. Le linézolide exerce un effet bactériostatique sur les staphylocoques et les entérocoques, de type temps-dépendant. La posologie, fixe quels que soient le poids ou les fonctions rénale et hépatique, est de 600 mg toutes les 12 heures par voie intraveineuse (IV) ou orale (biodisponibilité orale de 100 %). Après injection IV, les concentrations au pic et en résiduelle sont de 15-20 mg/L et 4-6 mg/L, assez largement au-dessus des CMI pour *S. aureus* (0,5-2 mg/L). La perfusion continue de linézolide pourrait cependant permettre d'atteindre plus fréquemment les cibles pharmacodynamiques adéquates chez les malades de réanimation [18]. Les concentrations obtenues dans les tissus sont élevées, notamment dans le produit de lavage alvéolaire où elles sont très proches de celles retrouvées dans le sérum au pic.

Données récentes sur les infections à staphylocoques, la résistance et les effets secondaires

Dans un modèle murin de pneumonie à SARM, le linézolide et la vancomycine administrés à des doses simulant la phar-

macocinétique humaine ont une efficacité microbiologique comparable avec une réduction à 72 heures de trois logs par rapport à l'inoculum initial. Les deux molécules modulaient de manière identique la réponse immunitaire pulmonaire à l'infection [19]. L'efficacité clinique et microbiologique du linézolide a fait l'objet de plusieurs méta-analyses dont les plus récentes et les plus pertinentes pour les malades de réanimation concernent les pneumonies nosocomiales et aboutissent à des résultats comparables [20,21] La plus récente porte sur huit études randomisées dont quatre en double aveugle ayant comparé linézolide versus vancomycine ou teicoplanine chez 1641 patients. Sur l'ensemble de la population, le linézolide n'était pas supérieur aux glycopeptides pour ce qui est du succès clinique en fin de traitement, que ce soit en intention de traiter ou chez les patients cliniquement évaluables. Il vaut la peine de signaler la tendance vers un plus grand nombre de succès cliniques chez les patients traités par le linézolide pour une pneumonie à SARM (RR, 1,23 ; IC95 %, 0,97-1,57, $p=0,09$). Aucune différence n'était en revanche observée sur la mortalité, alors qu'une analyse post hoc d'une étude randomisée sur le sous-groupe de patients avec pneumonie à SARM suggérait en 2003 un avantage au linézolide pour la survie [22]. Les résultats de l'étude ZEPHYR font état d'un succès clinique en per protocole au cours des pneumonies à SARM (70 % de malade sous ventilation mécanique) chez 58 % de 165 malades ayant reçu du linézolide contre 47 % de 174 malades traités par la vancomycine ($p=0,042$), sans différence sur la survie [23]. Les taux d'éradication bactérienne documentée n'étaient cependant pas différents (linézolide : 36 %, vancomycine 32 %). Il convient de remarquer que chez 21 % des patients, les concentrations sériques résiduelles de vancomycine n'étaient pas mesurées et que la médiane à J3 était seulement de 12,3 mg/L, sans toutefois de relation claire entre concentrations de vancomycine et succès clinique. Le linézolide n'est donc pas moins efficace que la vancomycine pour le traitement des pneumonies à SARM et pourrait même être supérieur à la molécule de référence. Quoi qu'il en soit, l'IDSA met le linézolide au même niveau de recommandation (AII) que la vancomycine dans cette indication [14].

L'effet bactériostatique du linézolide sur les staphylocoques est un frein conceptuel à l'utilisation de cette molécule dans des infections où l'effet bactéricide est réputé nécessaire comme les septicémies, les endocardites ou les méningites liées aux soins. Des séries comportant un nombre limité de patients font état de succès [24] mais aussi d'échecs que des données obtenues dans un modèle expérimental d'endocardite pouvaient laisser présager [25]. Ces indications sont hors AMM tout comme les infections ostéo-articulaires à staphylocoques résistants. Pourtant le linézolide, associé à la rifampicine, est particulièrement attractif notamment dans les infections sur corps étranger, du fait de sa très bonne biodisponibilité orale, de sa diffusion tissulaire, associées à

un effet inhibiteur sur la production de *slime* [26]. Les traitements prolongés requis pour ce type d'infections exposent cependant au risque d'effets secondaires (cf. infra) [27]. Enfin, le linézolide diminue in vitro la production de diverses toxines dont la *Toxic Shock Syndrome Toxin-1* (TSST1) et la leucocidine de Panton-Valentin [28].

Deux préoccupations, les effets secondaires et le risque d'émergence de souches résistantes devraient faire limiter une trop large utilisation de cette molécule. Les informations tirées des méta-analyses vont globalement dans le même sens avec une plus grande fréquence de thrombopénies chez les patients traités par linézolide par rapport aux comparateurs pour des durées de traitement de neuf à douze jours [20,29]. Les thrombopénies semblent plus fréquentes en cas d'insuffisance rénale mais sont rarement graves et le pourcentage d'arrêt de traitement pour effets secondaires n'est pas différent entre linézolide et comparateurs [29]. En revanche, les traitements prolongés d'une durée supérieure à 28 jours exposent à des risques d'acidose lactique généralement asymptomatique et surtout de neuropathie, y compris optique, exceptionnellement définitive. Les données récentes concernant l'évolution des résistances sont plutôt rassurantes avec des taux de résistance en Europe de 0,1 % chez *S. aureus* et 0,3 % chez les staphylocoques à coagulase négative [30]. Cependant plusieurs mécanismes de résistance ont été mis en évidence, en particulier des mutations dans le domaine V du gène de l'ARN ribosomal 23S mais aussi dans des gènes (*cfi*) codant pour la méthyltransférase. Ces mécanismes sont en cause dans des épidémies de bactériémies survenues en réanimation avec des staphylocoques à coagulase négative ou à *S. aureus* [31].

La daptomycine

Principales caractéristiques

La daptomycine est un lipopeptide cyclique, découvert au début des années 1980 mais dont le développement avait été arrêté pour toxicité musculaire quand le produit était administré en deux doses IV quotidiennes. Une bien meilleure tolérance de la dose journalière unique a permis la reprise des études cliniques chez l'homme dans les années 2000. La daptomycine possède un mode d'action complexe dont le principal est l'insertion, Ca^{2+} dépendante, de la molécule dans la membrane cytoplasmique des bactéries à Gram+. Cette insertion entraîne la formation de pores et une dépolarisation de la membrane par fuite de K^+ intracellulaire. La daptomycine inhibe également la synthèse du peptidoglycane. Contrairement à la vancomycine et à la teicoplanine, la daptomycine exerce une activité bactéricide rapide, concentration dépendante. Enfin, elle inhibe la production du biofilm par *S. aureus* et les staphylocoques à coagulase négative. La

molécule est active in vitro sur la plupart des bactéries à Gram+, sans différence entre les staphylocoques dorés ou à coagulase négative, qu'ils soient sensibles ou non à la méticilline (CMI_{90} : 0,5 mg/L). Les CMI_{90} sont plus élevées chez *E. faecalis* (2 mg/L) et *E. faecium* (4 mg/L). Les principales caractéristiques pharmacocinétiques sont : un assez faible volume de distribution, une demi-vie d'élimination de 8-9 heures, un pourcentage de liaison aux protéines de 92 % et une excrétion principalement rénale. La posologie « standard » pour les infections sévères est de 6 mg/kg/j en une seule injection IV quotidienne permettant un pic de concentration de 100 mg/L, soit environ 16 fois la CMI_{90} de forme libre pour *S. aureus*, avec un effet post-antibiotique d'une à six heures. Cette posologie est également appropriée chez les malades en hémodialyse veineuse continue [32] alors qu'une dose toutes les 48 heures est recommandée pour les patients en hémodialyse conventionnelle. L'activité antibactérienne de la daptomycine est inactivée par le surfactant, ce qui exclut les infections pulmonaires de ses indications.

Données récentes sur les infections à staphylocoques, la résistance et les effets secondaires

Dans les modèles expérimentaux d'endocardite à SARM, la daptomycine est plus efficace que la vancomycine, y compris sur des souches VISA [33]. L'activité de cette molécule, seule [34] ou associée à la rifampicine sur le biofilm, attestée in vitro et dans plusieurs modèles animaux d'infection endovasculaire sur matériel étranger laisse espérer une efficacité dans les infections sur prothèse vasculaire chez l'homme. Mais surtout, la puissante activité bactéricide de la daptomycine en fait une molécule attractive pour le traitement des bactériémies à staphylocoques résistants ou présumés résistants à la méticilline. L'étude pivot ayant conduit à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) comportait 182 patients avec bactériémie et 35 avec endocardite et près de 40 % de SARM. Les auteurs ont conclu à la non-infériorité de la daptomycine par rapport à la vancomycine associée initialement à la gentamicine. De manière un peu décevante, les médianes de clearance bactérienne (huit et neuf jours) n'étaient pas différentes [35]. Les informations recueillies prospectivement dans le registre européen EU-CORE[®] et portant sur 244 bactériémies et 126 endocardites, en majorité à *S. aureus* font état, respectivement de 77 et 81 % de succès, mais une interprétation précise des résultats est difficile sur les données publiées [36]. Une étude multicentrique menée en France (PHRC 2010 DAVASAB) doit en particulier tester l'hypothèse d'une clairance bactérienne plus rapide et de sa pertinence clinique, chez les patients traités par daptomycine par rapport à la vancomycine pour bactériémie à staphylocoques résistants à la méticilline.

Une des questions posées concerne la relation entre les CMI de vancomycine et celles de la daptomycine. En effet, une augmentation de la CMI de daptomycine peut être observée sur les souches dont la CMI de vancomycine est élevée. Cela étant, ces souches restent sensibles à la daptomycine et par ailleurs, la signification clinique de ce phénomène, à savoir le risque d'échec clinique ou microbiologique, est incertaine. Cette question est tout de même cruciale car la daptomycine pourrait justement être proposée comme alternative à la vancomycine justement sur les staphylocoques dont la CMI de vancomycine est > 1 mg/L. Dans une étude rétrospective cas-témoin au cours de bactériémies à SARM à CMI de vancomycine « élevée », les auteurs ont comparé le taux d'échec clinique observé chez 118 patients traités par la vancomycine et 59 par la daptomycine. L'échec clinique était un critère composite défini par le décès, l'échec microbiologique ou la rechute. Les CMI de vancomycine étaient de 1,5 mg/L dans 127 cas et de 2 mg/L dans 50 cas. Les facteurs indépendamment associés à l'échec clinique étaient l'insuffisance rénale et l'utilisation de vancomycine mais pas la CMI de vancomycine [37]. Cependant, des augmentations de CMI de daptomycine sous traitement, avec échec thérapeutique au cours de septicémies liés à une souche génotypiquement identiques ont été rapportées. En conséquence, quatre recommandations peuvent être formulées quant à l'utilisation de la daptomycine. Ces recommandations sont d'ailleurs applicables à beaucoup d'infections sévères et d'agents anti-infectieux :

- diminuer l'inoculum en retirant, lorsque cela est possible un corps étranger ou en drainant une collection [38] ;
- utiliser des posologies élevées à la phase initiale de l'infection. À cet égard, plusieurs publications récentes, dont une chez des patients atteints d'infections à staphylocoques sur des dispositifs cardiaques implantables [39] montrent que des doses de 8-10 mg/kg/j sont bien tolérées avec une incidence faible, et en tout cas sans conséquences cliniques, d'augmentation des créatinines phosphokinases (CPK). Ces données cliniques vont dans le même sens que les résultats obtenus dans un modèle expérimental d'endocardite à SARM soulignant qu'une dose quotidienne de 10 mg/kg pendant quatre jours suivie par 6 mg/kg/j empêche la recroissance bactérienne, ce qui n'est pas le cas avec 6 mg/kg/j [40]. Le suivi des CPK reste cependant conseillé au cours de tout traitement par daptomycine ;
- faire mesurer la CMI de daptomycine au début du traitement et sur les souches éventuellement isolées sous traitement ;
- enfin, envisager une association pour le traitement d'infection à site d'accès difficile non pas pour augmenter l'effet bactéricide déjà très important mais pour réduire le risque d'émergence de mutants résistants à la daptomycine, comme cela a été récemment montré dans un modèle d'infection ostéo-articulaire à SARM sur prothèse chez le lapin [41].

L'AMM de la daptomycine concerne uniquement les infections sévères des parties molles, les bactériémies et les endocardites droites. En outre, l'IDSA met la daptomycine au même niveau de recommandation (BII) que la vancomycine et le linézolide pour le traitement des infections ostéo-articulaires à SARM [14]. En juillet 2010, la *Food and Drug Administration* (FDA) a émis une alerte sur la survenue de rares cas de pneumonies à éosinophiles responsables d'insuffisance respiratoire aiguë (sept d'imputation certaine et 36 possibles entre 2004 et 2010).

La télavancine

La télavancine est un dérivé semi-synthétique lipoglycopeptidique de la vancomycine. Comme cette dernière, la molécule est active in vitro sur la plupart des bactéries à Gram+, sans différence entre les staphylocoques dorés ou à coagulase négative, qu'ils soient sensibles ou non à la méticilline (CMI₉₀ : 0,5 mg/L) et les entérocoques sensibles à la vancomycine. En revanche, les CMI₉₀ atteignent 16 mg/L et 8 mg/L vis-à-vis d'*E. faecalis* et *E. faecium* résistants à la vancomycine. Les principales caractéristiques pharmacocinétiques sont : une demi-vie d'élimination de 7-9 heures, un pourcentage de liaison aux protéines > 90 % et une excrétion principalement rénale (70-80 %). Les concentrations obtenues dans le poumon sont assez largement au-dessus des CMI et la molécule n'est pas inactivée par surfactant [42]. La télavancine possède une indication pour le traitement des infections sévères de la peau et des tissus mous et depuis septembre 2011 pour celui des pneumonies hospitalières, y compris celles acquises sous ventilation mécanique. Cette indication repose sur les résultats de deux essais randomisés menés en double aveugle et portant sur 1503 patients traités par télavancine IV, 10 mg/kg/j en une dose quotidienne ou vancomycine, 1 g IV toutes les 12 heures. Une pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) était présente chez 427 patients (28 %). Les pourcentages de guérison clinique n'étaient pas différents entre télavancine et vancomycine quel que soit le critère utilisé, à savoir tous les patients traités (59 %/60 %), ceux cliniquement évaluables (82 %/81 %), microbiologiquement évaluables (79 %/77 %) ou atteints d'infection à SARM (82 %/74 %). Une augmentation de la créatininémie de plus de 50 % par rapport à l'état basal a été observée un peu plus souvent chez les patients traités par télavancine (16 % versus 10 %) [43].

La tigécycline

La tigécycline, dérivé semi-synthétique de la minocycline, est la première glycylcycline utilisée en clinique. Les modifications de structure apportées à la minocycline permettent

à la molécule d'être moins sensible aux phénomènes d'efflux et de protection ribosomale pour la bactérie. Elle inhibe la synthèse des protéines en se liant à sous unité 30S du ribosome et en bloquant l'entrée des molécules d'aminocyl t RNA dans le site A du ribosome. La tigécycline est un antibiotique à large spectre (le principal « trou » étant *P. aeruginosa*) avec une bonne activité sur l'ensemble des Gram+, y compris les anaérobies. Ses principales caractéristiques pharmacocinétiques sont : une demi-vie d'élimination très prolongée (37-66 heures), un pourcentage de liaison aux protéines de 80 % et une excrétion principalement hépatique (60 %) sous forme inchangée dans les fèces. La tigécycline n'est disponible que par voie IV, une dose de 100 mg permettant d'obtenir un pic faible (1,45 mg/L), souvent assez proche des CMI, et fugace car la diffusion tissulaire est rapide et assez importante. Au cours des infections à SARM, la tigécycline s'est révélée non inférieure à la vancomycine (guérison clinique : 81 %/84 %) chez 117 patients dont les deux tiers avaient une infection de la peau et des tissus mous [44]. Cependant, avec la posologie recommandée (100 mg en dose de charge puis 50 mg toutes les 12 heures), une étude randomisée en double aveugle versus imipénème au cours des pneumonies nosocomiales avait montré une infériorité de la tigécycline chez les patients atteints de PAVM [45], ce qui a motivé en janvier 2010, une alerte de la FDA concernant le risque d'utiliser cette molécule dans les PAVM. Pour tenter d'expliquer ces résultats, un très intéressant travail pharmacodynamique mené chez les patients inclus dans cette étude randomisée a récemment montré que deux facteurs étaient liés à l'échec, à savoir un ratio $AUC_{0-24}/CMI < 0,9$ et une hypoalbuminémie. Chez les patients atteints de PAVM, les CMI de tigécycline étaient beaucoup plus souvent ≥ 2 mg/L [46]. Ces données supporteraient l'utilisation de doses plus élevées de tigécycline au cours des infections nosocomiales en réanimation, à condition d'une tolérance clinique acceptable. Une étude menée contre imipénème, de design complexe, dans les pneumonies nosocomiales avec deux posologies de tigécycline (150 mg en dose de charge puis 75 mg toutes les 12 heures ou 200 mg en dose de charge puis 100 mg toutes les 12 heures) a été arrêtée en juillet 2011 pour difficultés d'inclusion (ClinicalTrials.gov NCT 00707239). L'AMM de la tigécycline ne concerne à ce jour que les infections compliquées de la peau et des tissus mous et les infections abdominales.

La ceftaroline

L'originalité de cette molécule, partagée avec le ceftobiprole dont le développement clinique a été interrompu récemment (refus des autorités d'enregistrement américaine et européenne d'accepter les dossiers d'AMM), est son activité in vitro sur les staphylocoques résistants à la méticilline. La ceftaroline est le métabolite actif de la ceftaroline fosamil.

La fonction 1,3-thiazole en position 3 et un groupe oxime en C7 sont responsables de la haute affinité de la molécule pour la PBP2A et donc de son activité sur les SARM [47]. Les CMI₉₀ de ceftaroline vis-à-vis des SARM et des staphylocoques à coagulase négative résistants à la méticilline sont respectivement de 2 et 0,5 mg/L. La ceftaroline est par ailleurs très active in vitro sur les pneumocoques, y compris, les souches non sensibles à la pénicilline G et sur les streptocoques. Par contre, *E. faecalis* est peu sensible tandis qu'*E. faecium* est résistant. Vis-à-vis des bacilles à Gram négatif, la molécule peut se comparer à la céfotaxime, donc inactive sur *P. aeruginosa* et les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE) ou de céphalosporinase à haut niveau. Ses principales caractéristiques pharmacocinétiques sont : une demi-vie d'élimination de 2,8 heures, un pourcentage de liaison aux protéines de 20 % et une excrétion principalement rénale. Dans un modèle animal d'endocardite aortique à *S. aureus*, la ceftaroline s'est révélée aussi efficace que la vancomycine sur une souche de SARM mais supérieure à celle-ci sur un SARM VISA [25]. Les informations cliniques concernant le SARM sont à ce jour limitées à deux études de phase III dans les infections de la peau et des tissus mous (Canvas 1 et 2) ayant comparé la ceftaroline fosamil (600 mg IV toutes les 12 heures) à l'association vancomycine/aztréonam. La guérison a été obtenue chez 93 % des 152 malades atteints d'infection à SARM traités par ceftaroline et 94 % des 122 traités par les comparateurs [48]. À ce jour, il n'y a pas d'essai clinique dans les pneumonies nosocomiales ou les septicémies. La ceftaroline pourrait donc s'avérer utile dans toutes les situations où le traitement probabiliste doit prendre en compte la possibilité d'un SARM, y compris « communautaire ». L'adjonction à la ceftaroline d'un inhibiteur de β -lactamase à spectre large (le NXL 104) pourrait permettre l'utilisation de cette association dans des infections à entérobactéries BLSE mais les informations sont pour l'instant limitées au domaine des études expérimentales [49].

Conclusions

La vancomycine rendra sans doute encore bien des services pour le traitement des infections graves à SARM en réanimation, surtout si sont prises en compte de manière appropriée ses propriétés pharmacodynamiques. Toutefois, un bénéfice à l'utilisation d'autres molécules peut être attendu dans un certain nombre de situations, avec des choix différents selon le type d'infections. La question qui n'est pas tranchée est de savoir si l'emploi d'une nouvelle molécule se justifie d'emblée, dès la présomption d'infection à SARM ou seulement sur les souches dont le niveau de sensibilité à la vancomycine est associé à un risque d'échec.

Conflit d'intérêt : Novartis : modération d'un symposium ; Pfizer : animation d'une session de cas clinique.

Références

- Mohr JF, Murray BE (2007) Point: vancomycin is not obsolete for the treatment of infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 44:1536–42
- Deresinski S (2007) Counterpoint: vancomycin and *Staphylococcus aureus*. An antibiotic enters obsolescence. Clin Infect Dis 44:1543–8
- Jarlier V, Trystram D, Brun-Buisson C, et al (2010) Curbing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in 38 French hospitals through a 15-year institutional control program. Arch Intern Med 170:552–9
- Cartolano GL, Cheron M, Benabid D, et al (2004) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) with reduced susceptibility to glycopeptides (GISA) in 63 French hospitals. Clin Microbiol Infect 10:5–9
- Gasch O, Ayats J, Angeles Dominguez N, et al (2011) Epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Bloodstream Infection: Secular Trends Over 19 Years at a University Hospital Medicine 90:319–27
- Sader HS, Fey PD, Fish DN, et al (2009) Evaluation of vancomycin and daptomycin potency trends (MIC creep) against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates collected in nine US medical centers from 2002 to 2006. Antimicrob Agents Chemother 53:4127–32
- Lodise TP, Graves J, Evans A, et al (2008) Relationship between vancomycin MIC and failure among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia treated with vancomycin. Antimicrob Agents Chemother 52:3315–20
- Soriano A, Marco F, Martinez JA, et al (2008) Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis 46:193–200
- Walraven CJ, North MS, Marr-Lyon L, et al (2011) Site of infection rather than vancomycin MIC predicts vancomycin treatment failure in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. J Antimicrob Chemother 66:2386–92
- Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, et al (2009) Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Clin Infect Dis 49:325–7. Erratum in: Clin Infect Dis 49:1465
- Kullar R, Davis SL, Levine DP, Rybak MJ (2011) Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: support for consensus guidelines suggested targets. Clin Infect Dis 52:975–81
- Roberts JA, Taccone FS, Udy AA, et al (2011) Vancomycin dosing in critically-ill patients: robust methods for improved continuous-infusion regimens. Antimicrob Agents Chemother 55:2504–9
- Hidayat LK, Hsu DL, Quist R, et al (2006) High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. Arch Intern Med 166:2138–44
- Liu C, Bayer A, Cosgrove S, et al (2011) Clinical practice guidelines by the infectious diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. Clin Infect Dis 52:1–38
- Khanlari B, Elzi L, Estermann L, et al (2010) A rifampicin-containing antibiotic treatment improves outcome of staphylococcal deep sternal wound infections. J Antimicrob Chemother 65:1799–806
- Jung JH, Hong SB, Chung JW, et al (2010) Effect of vancomycin plus rifampicin in the treatment of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. Crit Care Med 38:175–80
- Svetitsky S, Leibovici L, Paul M (2009) Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin: systematic review and meta-analysis. Antimicrob Agents Chemother 53:4069–79
- Adembri C, Fallani S, Cassetta MI, et al (2008) Linezolid pharmacokinetic / pharmacodynamic profile in critically ill septic patients: intermittent versus continuous infusion. Int J Antimicrob Agents 31:122–9
- Akinussi ME, Hattemer A, Gao W, El-Sohl AA (2011) Does linezolid modulate lung innate immunity in a murine model of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia? Crit Care Med 39:1944–52
- Kalil AC, Murthy MH, Hermsen ED, et al (2010) Linezolid versus vancomycin or teicoplanin for nosocomial pneumonia: systematic review and meta-analysis. Crit Care Med 38:1802–8
- Walkey AJ, O'Donnell MR, Soleymez Wiener R (2011) Linezolid vs glycopeptides antibiotics for the treatment of suspected methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. Chest 139:1148–55
- Wunderink RG, Cammarata S, Croos-Dabrera RV, Kollef MH (2003) Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. Chest 124:1789–97
- Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, et al (2012) Linezolid in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Nosocomial Pneumonia: A Randomized, Controlled Study. Clin Infect Dis 54:621–9
- Gould FK (2011) Linezolid: safety and efficacy in special populations. J Antimicrob Chemother 66(suppl4):iv3–iv6
- Jacqueline C, Caillon J, Le Mabeque V, et al (2007) In vivo efficacy of ceftaroline (PPI-0903), a new broad-spectrum cephalosporin, compared with linezolid and vancomycin against methicillin-resistant and vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a rabbit endocarditis model. Antimicrob Agents Chemother 51:3397–400
- Vergidis P, Rouse MS, Euba G, et al (2011) Treatment with linezolid or vancomycin in combination with rifampin is effective in an animal model of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* foreign body osteomyelitis. Antimicrob Agents Chemother 55:1182–6
- Papadopoulos A, Plachouras D, Giannitsioti E, et al (2009) Efficacy and tolerability of linezolid in chronic osteomyelitis and prosthetic joint infections: a case-control study. J Chemother 21:165–9
- Dumitrescu O, Badiou C, Bes M, et al (2008) Effects of antibiotics alone or in combination on Panton-Valentine leukocidin production by a *Staphylococcus aureus* reference strain. Clin Microbiol Infect 14:384–8
- Falagas ME, Siempos II, Vardakas KZ (2008) Linezolid versus glycopeptides or β -lactam for treatment of Gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet Infect Dis 8:53–66
- Ross JE, Farrell DJ, Mendes RE, et al (2011) Eight-year (2002–2009) summary of the linezolid (Zyvox[®]) annual appraisal of potency and spectrum; ZAAPS) program in European countries. J Chemother 2:71–6
- Morales G, Picazo JJ, Baos E, et al (2010) Resistance to linezolid is mediated by the cfr gene in the first report of an outbreak of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 50:821–5

32. Khadzhyrov D, Slowinski T, Lieker I, et al (2011) Plasma pharmacokinetics of daptomycin in critically-ill patients with renal failure and CVVHD. *Int J Clin Pharmacol Ther* 49:656–65
33. Marco F, de la Maria CG, Armero Y, et al (2008) Daptomycin is effective in treatment of experimental endocarditis due to methicillin-resistant and vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 52:2538–43
34. Dominguez-Herrera J, Docobo-Perez F, Lopez-Rojas R, et al (2012) Efficacy of daptomycin versus vancomycin in an experimental foreign-body and systemic infection model caused by biofilm-producers and methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob Agents Chemother* 56:613–7
35. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, et al (2006) Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus* *New Engl J Med* 355:653–65
36. Gonzales-Ruiz A, Beiras-Fernandez A, Lehmkuhl A, et al (2011) Clinical experience with daptomycin in Europe: the first 2.5 years. *J Antimicrob Chemother* 66: 912–9
37. Moore CL, Osaki-Kiyari P, Haque NZ, et al (2012) Daptomycin versus vancomycin for bloodstream infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a high vancomycin minimum inhibitory concentration: a case-control study. *Clin Infect Dis* 54:51–8
38. Moïse PA, North D, Steenbergen JN, Sakoulas G (2009) Susceptibility relationship between vancomycin and daptomycin in *Staphylococcus aureus*: facts and assumptions. *Lancet Infect Dis* 9:617–24
39. Durante-Mangoni E, Casillio R, Bernardo M, et al (2012) High-dose daptomycin for cardiac implantable electronic device-related infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 54:347–54
40. Vidailac C, Steed ME, Rybak MJ (2011) Impact of dose de-escalation and escalation on daptomycin's pharmacodynamics against clinical methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an in vitro model. *Antimicrob Agents Chemother* 55:2160–5
41. Saleh-Mghir A, Muller-Serieys C, Dinh A, et al (2011) Adjunctive rifampin is crucial to optimizing daptomycin efficacy against rabbit prosthetic joint infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 55:4589–93
42. Gottfried MH, Shaw JP, Benton BM, et al (2008) Intrapulmonary distribution of intravenous telavancin in healthy subjects and effect of pulmonary surfactant on in vitro activities of telavancin and other antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 52:92–7
43. Rubinstein E, Lalani T, Corey GR, et al (2011) Telavancin versus vancomycin for hospital-acquired pneumonia due to Gram positive pathogens. *Clin Infect Dis* 52:31–40
44. Florescu I, Beuran M, Dimov R, et al (2008) Efficacy and safety of tigecycline compared with vancomycin or linezolid for treatment of serious infections with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* or vancomycin-resistant enterococci: a Phase 3, multi-centre, double-blind, randomized study. *J Antimicrob Chemother* 62 (suppl1): i17–i28
45. Freire AT, Melnyk V, Kim MJ, et al (2010) Comparison of tigecycline with imipenem/cilastatin for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 68:140–51
46. Bhavnani SM, Rubino CM, Hammel JP, et al (2012) Pharmacological and patient-specific response determinants in patients with hospital-acquired pneumonia treated with tigecycline. *Antimicrob Agents Chemother* 56:1065–72
47. Laudano JB (2011) Ceftaroline fosamil: a new broad-spectrum cephalosporin. *J Antimicrob Chemother* 66(suppl 3):iii11–iii18
48. Wilcox MH, Corey GR, Talbot GH, et al (2011) CANVAS 2: the second Phase III, randomized, double blind study evaluating cefaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother* 66 (suppl 4):iv53–iv65
49. Wiskirshen DE, Crandon JL, Furtado GH, et al (2011) In vivo efficacy of a human-simulated regimen of cefaroline combined with NXL104 against extended-spectrum-beta-lactamase (ESBL)-producing and non-ESBL-producing *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother* 55:3220–5