

Quelle place pour la tigécycline aujourd'hui ?

What Role for Tigecycline Today?

R. Gauzit · A. Friggeri

Reçu le 24 janvier 2017 ; accepté le 19 avril 2017
© SRLF et Lavoisier SAS 2017

Résumé La tigécycline est un antibiotique à très large spectre dont l'efficacité est controversée, en particulier chez les patients les plus sévères et en réanimation. Dans le contexte actuel d'émergence de la multirésistance bactérienne, la tigécycline reste efficace sur un grand nombre d'agents infectieux, en particulier nosocomiaux. Son utilité peut alors être réelle dans certaines situations complexes d'infection pour lesquelles les molécules habituelles sont en échec. Son utilisation doit alors se faire à doses élevées et en association avec d'autres antibiotiques.

Mots clés Tigécycline · Bactérie multirésistante

Abstract Tigecycline is a broad spectrum antibiotic displaying controversial efficacy particularly in severely and critically ill patients. In the era of multidrug-resistant microorganisms, tigecycline stands as an effective option treatment in these complex situations prevailing in nosocomial settings. High dosing of Tigecycline may be warranted in combination with other antibiotics.

Keywords Tigecycline · Multiresistant bacteria

R. Gauzit
Réanimation Ollier et infectiologie transversale,
CHU Cochin, APHP, F-75014 Paris, France

A. Friggeri (✉)
Hospices Civils de Lyon, soins critiques,
centre hospitalier Lyon Sud,
Pierre Bénite, F-69000 Pierre Bénite, France
e-mail : arnaud.friggeri@chu-lyon.fr

Laboratoire des pathogènes émergents,
épidémiologie et santé internationale,
centre international de recherche en infectiologie

Inserm U1111, CNRS UMR5308, ENS de Lyon, UCBL1

Introduction

La tigécycline (Tygacil®) est une glycylicycline disponible en France depuis avril 2006, mais depuis sa mise sur le marché, son efficacité et sa place dans l'arsenal thérapeutique ont été à l'origine de nombreux questionnements et autant de controverses. Il existe aujourd'hui près de 2500 références concernant la tigécycline sur PubMed. De nombreuses études – en dehors des essais de phase 2 et de phase 3 qui ont précédé l'autorisation de mise sur le marché (AMM) – et méta-analyses ont été financées par le laboratoire détenteur du brevet, si bien qu'aujourd'hui il est difficile de faire une analyse critique de la littérature et de porter un jugement assuré sur la balance bénéfice/risque de la tigécycline.

Dans ce contexte et avec l'évolution actuelle de la multirésistance, alors que l'industrie pharmaceutique nous apporte très peu de nouveautés, deux questions se posent :

- peut-on se permettre « d'éliminer » de la pharmacopée une molécule anti-infectieuse, avec une bonne diffusion dans la majorité des tissus et un spectre très large ?
- quel usage peut-on faire, en dehors des impasses thérapeutiques, d'un antibiotique dont l'efficacité soulève une certaine méfiance – en particulier dans le cadre de la réanimation où l'échec d'un traitement initial est délétère pour le patient ?

Présentation de la molécule

Structure et mécanisme d'action

La tigécycline est un antibiotique bactériostatique, dérivé de la monocycline qui inhibe la synthèse protéique des bactéries en se fixant sur la sous-unité ribosomale 30S et en bloquant l'entrée d'ARNt amino-acyl dans le site A du ribosome. Ceci empêche l'incorporation des résidus d'acides aminés dans les chaînes peptidiques en formation [1].

Spectre d'activité et acquisition de résistances

Elle possède un spectre très large comprenant l'ensemble des cocci à Gram positif (CG+), en particulier staphylocoque et entérocoque, quelles que soient leurs sensibilités aux pénicillines et aux glycopeptides, ainsi qu'une grande partie des bacilles à Gram négatif (BGN) et des anaérobies [1]. Certaines espèces sont cependant inconstamment sensibles :

- aérobies à Gram négatif : *Proteus* spp, *Providencia* spp, *Morganella* spp, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* ;
- anaérobies : groupe des *Bacteroides fragilis*.

Quant à *Pseudomonas aeruginosa*, il présente une résistance naturelle à la tigécycline.

Les seuils de sensibilité (*breakpoints*) définis par l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) sont les suivants [2,3] :

- *Staphylococcus* spp : $S \leq 0,5$ mg/l et $R > 0,5$ mg/l ;
- streptocoque (en dehors du pneumocoque) et entérocoques : $S \leq 0,25$ mg/l et $R > 0,5$ mg/l ;
- entérobactéries : $S \leq 1$ mg/l et $R > 2$ mg/l.

Les conditions d'interprétation de la sensibilité à la tigécycline nécessitent dans certains cas un avis microbiologiste spécialisé [3].

Pour certaines espèces (*Acinetobacter baumannii*, *Streptococcus pneumoniae*, *Stenotrophomonas maltophilia*...), les preuves de sensibilité manquent pour permettre une catégorisation S ou R.

En dehors de *E. coli*, pour lequel la détermination de la sensibilité par la méthode du diamètre des disques est validée, celle des autres BGN doit être effectuée par la mesure de la CMI.

Dans le groupe des Protée (*Proteus* spp, *Morganella* spp, *Providencia* spp) et pour *Pseudomonas* spp, la résistance intrinsèque est associée à la surexpression de mécanismes d'efflux. Les modes de résistance retrouvés chez les autres entérobactéries sont des mécanismes d'efflux ou des modifications de la cible [4].

Pharmacocinétique

Cet antibiotique est hautement diffusible, avec un volume de distribution de l'ordre de 7 à 9 l/kg. La concentration plasmatique maximale (C_{max}) observée à l'état d'équilibre est de $0,87 \pm 0,23$ mg/l, la liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 70 à 80 %. Faiblement métabolisée, elle est essentiellement éliminée sous forme inchangée dans la bile et son élimination rénale est < 30 % (d'où l'absence d'adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale) [1,5].

Son activité est temps-dépendante, avec un effet post-antibiotique in vitro de l'ordre de 3 à 4 heures sur *Staphylococcus aureus* et de 2 à 3 heures sur *E. coli*. Le meilleur paramètre pharmacocinétique/pharmacodynamique (Pk/Pd) corrélé à son efficacité est le ratio ASC/CMI [5]. Les cibles Pk/Pd de la tigécycline sont une ASC/CMI $> 17,9$ pour les infections de la peau et des tissus mous et $> 6,9$ pour les IIA [6]. Avec les posologies recommandées dans le libellé d'AMM (dose initiale de 100 mg, suivi de 50 mg toutes les 12 heures), ces objectifs ne sont atteints que si la CMI de la bactérie est $\leq 0,25$ mg dans les infections cutanées et $\leq 0,5$ mg/l dans les IIA [7]. Il est à noter que dans le cadre des infections pulmonaires, le ratio aire sous la courbe de la forme libre sur la CMI et l'albuminémie sont indépendamment et positivement associées au succès clinique [8].

Tolérance

La tigécycline peut entraîner des effets indésirables similaires aux antibiotiques de la classe des tétracyclines. Ces effets peuvent être une photosensibilité, un syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne, une pancréatite, un effet anti-anabolique pouvant entraîner une augmentation de l'urée sanguine, une azotémie, une acidose et une hypophosphatémie [1]. Les événements indésirables fréquents (1/100 à 1/10) et très fréquents ($\geq 1/10$) sont : allongement du temps de céphaline activée (TCA), allongement du temps de prothrombine (TP), vertiges, phlébites, douleurs abdominales, dyspepsie, anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, augmentation des taux sériques d'aspartate aminotransférase (ASAT) et d'alanine aminotransférase (ALAT), hyperbilirubinémie, prurit, rash, céphalée, augmentation de l'amylasémie, augmentation de l'urée sanguine. Le risque de pancréatite a été évalué vers 1/1000 à 1/100, ce risque est controversé et peut-être mal évalué [9-11].

Efficacité anti-infectieuse

Les données de surveillance de la résistance à la tigécycline (Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial [T.E.S.T.] 2004-2014) dans le monde et en Europe montrent que la tigécycline est active sur toutes les souches de staphylocoques résistantes à la méticilline et sur la quasi-totalité des souches résistantes à la vancomycine. Pour les entérocoques, quelques souches résistantes ont été isolées, mais d'une façon générale, la tigécycline est active sur les souches amoxicilline-résistante et sur les entérocoques résistant à la vancomycine [12,13]. Pour les entérobactéries, la situation est un peu plus complexe. Dans le cadre du réseau de surveillance SENTRY, sur plus de 14 000 souches européennes d'entérobactéries (dont environ 2000 obtenues dans des

laboratoires français), 98 % des souches étaient sensibles (S), 1,4 % intermédiaire (I) et 0,3 % résistante (R), selon les seuils de l'EUCAST. Parmi les 280 souches d'entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) était : 88,6 % de souches S, 8,2 % de souches I, 3,6 % de souches R [14]. Pour ces EPC, la colistine restait active sur 74 % des souches, la gentamicine sur 61 % et les bêta-lactamines sur moins de 1 %.

Des données françaises sont disponibles [15-17]. La sensibilité *in vitro* est globalement bonne, voire excellente sur *E. coli*, en présence ou non de mécanismes de résistance aux céphalosporines de 3^e génération (C3G). Cependant, il existe une résistance pour plus de 20 %-25 % des souches d'*Enterobacter* spp, *Klebsiella* spp et dans le groupe comprenant les genres *Proteus* spp, *Providencia* spp, *Morganella* spp et *Serratia* spp, la sensibilité n'est plus que de 50 % [15,17]. La présence d'une bêta-lactamase à spectre étendu est associée à une augmentation de la fréquence de résistance [15-17].

Si l'on s'intéresse aux résultats spécifiques de réanimation, dans une cohorte observationnelle (2008-2010) française multicentrique de 156 patients [18], on retrouvait les mêmes profils de résistance, avec une sensibilité globale *in vitro* d'environ 75 % pour les entérobactéries et supérieure à 95 % pour *E. coli* (qui représentant 50 % des souches d'entérobactéries). Par contre, l'incidence de la sensibilité était moins bonne pour *Klebsiella* spp (61 %), *Citrobacter* (50 %) et *Serratia* spp (33 %), alors que cinq des huit souches de *Strenotrophomonas maltophilia* isolées étaient sensibles.

Positionnement en réanimation

Indications reconnues

Les indications du libellé de l'AMM comprennent [1] :

- les infections compliquées de la peau et des tissus mous, en dehors des infections du pied diabétique ;
- les infections intra-abdominales (IIA) compliquées.

Mais, l'ASMR (amélioration du service médical rendu) a été classée V (absence de progrès thérapeutique) par la Commission de Transparence.

À partir de ces données, il a été suggéré une utilisation à des posologies plus importantes, pour des CMI supérieures, dans les IIA et dans les pneumonies acquises à l'hôpital. Il est possible que l'absence de démonstration d'une équivalence de la tigécycline vs l'imipénème dans les pneumonies acquises à l'hôpital [19] soit liée à l'utilisation d'une posologie insuffisante : en effet, une posologie supérieure (dose initiale de 200 mg, suivi de 100 mg toutes les 12h) permet de démontrer une non-infériorité [20]. Toujours pour des raisons pharmacocinétiques et de relation Pk/Pd, il a également été suggéré d'augmenter les posologies de la tigécycline

dans les infections urinaires, dans le but de prévenir l'émergence de résistance (qui est concentration-dépendante), en particulier dans le cas d'infections urinaires à *Klebsiella pneumoniae* sécrétrices de carbapénémases [21,22].

Indications proposées

Malgré un spectre très large qui pourrait la placer comme une molécule de première ligne, son utilisation est restée controversée et sa consommation anecdotique.

Le problème est lié aux paramètres cinétiques de la tigécycline (C_{max} plasmatique très peu différente des CMI₉₀ et des *breakpoints* de l'EUCAST). Dès sa mise sur le marché, la commission d'AMM de l'Afssaps (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé), ancêtre de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé), et la Commission de la Transparence de l'HAS (Haute autorité de Santé) ont émis des réserves sur son intérêt de santé publique, en indiquant que son utilisation semblait devoir être réservée aux impasses thérapeutiques.

En février 2011, une alerte de l'EMA (European Medicines Agency), faisant suite à une alerte de la FDA (Food and Drug Administration américaine) [23], est à l'origine d'une restriction d'utilisation dans le libellé d'AMM, qui indique que « la tigécycline ne doit être utilisée que dans le cas où celle des alternatives n'est pas adaptée » [1]. Cette alerte est liée à des publications discordantes [24-27] quant à son efficacité et à sa sécurité d'utilisation, publications qui ont amené l'EMA et la FDA à réévaluer l'ensemble de la balance bénéfique/risque de la tigécycline, à partir des données du dossier d'AMM. La conclusion de cette réévaluation est la suivante : « Dans les études cliniques portant sur des infections compliquées de la peau et des tissus mous, des infections intra-abdominales compliquées, des infections du pied diabétique, une pneumonie nosocomiale et des études sur des pathogènes résistants, on a observé un taux de mortalité numériquement plus élevé chez les patients traités à la tigécycline par rapport au traitement comparateur. Les causes de ces découvertes restent inconnues, mais une efficacité et une sécurité plus faibles que les comparateurs de l'étude ne peuvent pas être écartées ».

Une méta-analyse comportant 15 essais, soit 7434 patients recevant de la tigécycline vs un comparateur, a évalué la mortalité globale pour des indications approuvées et non approuvées (infections compliquées de la peau et des tissus mous, infections intra-abdominales compliquées, pneumonies communautaires, pneumonies acquises à l'hôpital, pneumonies acquises sous ventilateur [PAVM], germes multirésistants, infections du pied diabétique) [28]. Ce travail retrouvait une mortalité de 4,0 % (150/3 788) dans le groupe traité par la tigécycline et 3,0 % (110/3646) pour le groupe comparateur. La différence de mortalité toutes causes confondues (ajustée et stratifiée par le poids des essais) était

de 0,6 % (IC à 95 % 0,1 - 1,2) en défaveur de la tigécycline. Il est à noter que pour chaque type d'infection pris individuellement, la mortalité était supérieure dans le groupe tigécycline mais sans atteindre la significativité statistique. Néanmoins, pour les PAVM, la différence de mortalité était la plus importante : 19,1 % (25/131) vs 12,3 % (15/122).

D'autres méta-analyses ont suivi [29-31]. Leur interprétation globale est difficile, avec des résultats parfois contradictoires, pour plusieurs raisons :

- groupes de patients non homogènes ;
- utilisation comme comparateurs de molécules ne correspondant pas à nos recommandations de bonnes pratiques (par exemple lévofloxacine dans les infections pulmonaires communautaires, imipénème dans les infections intra-abdominales avec dans l'effectif 50 % d'appendicectomie...);
- certaines études avec un poids « excessif » dans les résultats ;
- une surmortalité pour certains germes (en particulier *Klebsiella pneumoniae* et *Enterobacter* spp).

Mais en général, il existe une « tendance » à la surmortalité dans le groupe des patients traités par tigécycline (Tableau 1). La différence est significative ou non selon la population étudiée (population en intention de traiter, population cliniquement évaluable...) Cette surmortalité est le plus souvent liée à l'aggravation des infections, aux complications de l'infection ou à l'existence de surinfections. D'autre part, toutes les études et toutes les méta-analyses montrent une fréquence des effets indésirables (en particulier nausées et vomissements) significativement supérieure avec la tigécycline.

Dans une étude sponsorisée par le laboratoire détenteur du brevet, reprenant les études de phase 3 et de phase 4, la mortalité globale à J30, des patients traités par tigécycline, n'est significativement pas différente (3,2 % vs 2,6 %, avec un écart de risque de 0,4 (IC95, -0,1 à 0,9). L'analyse effectuée par patient montre que la présence d'une bactériémie,

plus particulièrement en cas d'infection pulmonaire nosocomiale ou acquise sous ventilation mécanique, était un facteur majeur de surmortalité. Dans cette étude la survie était également étudiée en fonction de la première et de la dernière dose administrée. Lors de la première semaine de traitement, la mortalité n'est pas différente dans le groupe tigécycline vs comparateur. Par contre, la mortalité dans le groupe tigécycline devient significativement supérieure à partir du 15^e jour après la dernière dose sans explication évidente de ce phénomène [32].

Un certain nombre de ces doutes sur l'efficacité avait été relevé au cours des échanges questions/réponses, entre l'EMA et le laboratoire, lors de la procédure d'enregistrement. Il avait été conclu, par les experts, qu'en raison du faible nombre de patients graves et/ou bactériémiques inclus dans les études pivots, l'efficacité de la tigécycline en monothérapie ne pouvait être évaluée ni chez les patients graves, ni chez les patients bactériémiques. D'où l'existence d'une réserve d'utilisation chez les patients les plus sévères, en raison d'un risque potentiel de perte de chance, si une alternative efficace existe [33].

L'ensemble de ces résultats et les alertes qui les ont suivis, ont remis en cause la place de la tigécycline dans les antibiothérapies probabilistes. De plus son inefficacité sur *Pseudomonas aeruginosa* et la diminution de l'incidence des infections à Cocci Gram positif résistant n'en font pas un traitement de première intention dans les pathologies nosocomiales. Pourtant, la tigécycline démontre une efficacité in vitro sur les bactéries porteuses de modes de résistances étendues, notamment aux antibiotiques de première ligne, bêta-lactamines et fluoroquinolones.

Le problème de l'utilisation de la tigécycline devient tout autre si on considère son utilisation dans les impasses thérapeutiques microbiologiques, situation de plus en plus fréquente avec l'émergence des entérobactéries sécrétrices de carbapénémases ou toto-R. Dans cette situation certaines associations d'antibiotiques, basées sur les tests de sensibilité in vitro, peuvent être utilisables [34]. Dans ce contexte la

Tableau 1 Mortalité tigécycline vs comparateur dans les méta-analyses [21-24]

	Nombre d'études incluses	Mortalité toutes causes Tigécycline vs comparateur
Yahav et al 2011 [28]	15	150/3788 vs 110/3646 OR 1,29 IC95[1,02-1,64]
Cai et al. 2011 [29]	8	57/2171 vs 34/2071 OR 1,47 IC95[0,96-2,27]
Prasad et al. 2012 [30]	13	RR 1,30 IC95[1,02-1,65]
Tasina et al 2011 [31]	14	OR 1,28 IC95[0,97-1,69]

OR : odds ratio; RR : relative risk

tigécycline a montré *in vitro* une synergie avec la rifampicine (*Enterobacter cloacae*) l'amikacine (*Enterobacter* spp, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* spp, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii*). Une synergie a également été décrite dans des modèles animaux et/ou dans des case reports avec les aminosides (pneumonie à *Klebsiella pneumoniae* et *Acinetobacter baumannii*), l'imipénème et le méropénème tant que la CMI est inférieure à 16 mg/l (PAVM à *Acinetobacter baumannii*), la fosfomycine, mais surtout avec la colistine (bactériémie à *Klebsiella pneumoniae* et à *Acinetobacter baumannii*, ostéomyélite à *Pseudomonas aeruginosa*, pneumonie à *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*) [34,35]. L'étude des courbes de bactéricidie sur huit souches porteuses de KPC (*Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase*) montre une absence de bactéricidie ou de synergie avec l'association tigécycline/méropénème. En revanche, sur les mêmes huit souches, alors que la bactéricidie de la colistine est variable suivant la souche et que la tigécycline en monothérapie n'est bactéricide sur aucune souche, on obtient une bactéricidie en les associant [36]. Pour des raisons – expliquées plus haut – d'efficacité et d'émergence de résistance à la tigécycline, il est préférable, dans ce cadre, d'utiliser la tigécycline à fortes posologies (doubles de celle de l'AMM) [20-22,34].

Le principal avantage de la tigécycline repose sur l'étendue de son spectre, incluant de nombreuses souches multi-résistantes. Ses principaux inconvénients sont des paramètres pharmacocinétiques posant un problème de relation Pk/Pd pour les infections systémiques et pour les souches sensibles avec une CMI élevée. Ces inconvénients sont en partie gommés si la posologie est augmentée. Mais cette amélioration de l'efficacité est en grande partie contrebalancée par une augmentation importante de la mauvaise tolérance digestive.

L'ensemble des données de la littérature montre que les meilleures indications sont les infections intra-abdominales et les infections de la peau et des tissus mous [1,37-41] et les plus à risque d'échec, les pneumopathies acquises à l'hôpital, les pyélonéphrites et les infections avec bactériémies [1,18-20,27,31,32,41-43]. L'augmentation de la posologie (200 mg en dose de charge puis 100 mg/12 heures), tout en améliorant l'efficacité de la tigécycline [20-22,45,46], ne permet sans doute pas une utilisation en monothérapie dans de nombreuses situations et plus particulièrement les bactériémies et les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) [47]. Dans l'ensemble des données de la littérature, cette augmentation de la posologie se fait au prix d'une augmentation des effets indésirables en particulier d'une intolérance digestive.

Plusieurs cohortes observationnelles prospectives européennes (financées par le laboratoire détenteur du brevet de la tigécycline), avec un millier de patients de réanimation, ont évalué l'utilisation en condition pragmatique de la tigé-

cycline [18,40,48]. L'échec d'un traitement précédent, la suspicion de la présence d'un pathogène résistant et la nécessité d'un élargissement du spectre étaient les motifs de prescription les plus fréquents, de l'ordre de 60 % des cas. La tigécycline était utilisée en monothérapie dans 50 % des cas dans les infections intra-abdominales [40] et dans 70 % des cas, dans les infections de la peau et des tissus mous [48], avec d'importantes variations en fonction du pays. Les associations les plus fréquentes se faisaient avec la ceftazidime, la ciprofloxacine ou un carbapénème.

En raison des mises en garde et des réserves mentionnées plus haut, la place de la tigécycline est très limitée dans les recommandations. Dans le cadre des infections intra-abdominales en France, la tigécycline est une alternative thérapeutique chez les patients allergiques avec une péritonite communautaire ou associée aux soins [49]. Aux États-Unis, les recommandations de 2010 proposent la tigécycline en monothérapie de première intention, à des doses standard, dans les infections communautaires de sévérité faible à modérée, chez les patients sans facteurs de risque ce qui exclut les patients âgés et immunodéprimés [50]. La recommandation y est tout de même associée de ne pas traiter les patients peu graves, compte tenu du spectre très étendu et trop large. Pour les infections à staphylocoques résistants à la méthicilline, la vancomycine reste le traitement de 1^{ère} ligne et elle est préférée à la tigécycline. Dans les infections respiratoires, l'IDSA (*Infectious Disease Society of America*) en 2016 recommande de ne pas utiliser la tigécycline pour le traitement des PAVM, que ce soit pour couvrir les germes à Gram positifs ou ceux à Gram négatifs et très précisément *Acinetobacter baumannii*. Ces recommandations sont basées sur des résultats toujours en défaveur de la tigécycline, avec, en particulier pour *Acinetobacter baumannii*, une mortalité plus élevée par rapport au groupe comparateur, comprenant des associations à la colistine [51].

De nombreuses publications se sont intéressées au rôle de la tigécycline dans les infections à germes multi-, voire totorésistants tels que *Acinetobacter baumannii* et les entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC). Le plus souvent, elle est utilisée en traitement de « sauvetage » avec de nombreuses prescriptions hors AMM (PAVM, bactériémies, infections liées à un dispositif implantable, infections ostéo-articulaires, infections urinaires...). D'une façon générale, la prescription d'une posologie doublée est un facteur d'efficacité [20,21,45-47,52], alors que la présence d'une bactériémie est un facteur d'échec [20,27,32,43], en particulier dans les PAVM.

Dans ce contexte, la tigécycline est généralement utilisée en association et la monothérapie n'est pas concevable sur *Acinetobacter baumannii* et sur les EPC [53-57].

Les EPC restent rares en France (ce qui n'est pas le cas dans les autres pays méditerranéens), malgré une augmentation régulière de leur incidence. Dans plus de 80 % des cas,

la souche est OXA-48 like et deux fois sur trois, il s'agit d'une *Klebsiella pneumoniae* [58,59]. Le traitement repose sur une association d'antibiotiques dont la molécule pivot est la colistine [53,54,56,57]. La tigécycline, qui est active in vitro sur 88 % des souches d'EPC en Europe [14], est souvent utilisée en association avec la colistine et/ou un carbapénème et son efficacité clinique semble bonne si la CMI de la souche est ≤ 1 mg/l et si la posologie de tigécycline est élevée (200 mg suivi de 100 mg/12 heures), ce qui permet d'optimiser la relation Pk/Pd de la tigécycline [8,20,21,36,45-47,52,56,57]. À partir de ces données, il est possible de déterminer les situations qui représentent « le bon usage » de la tigécycline (Tableau 2).

Dans le cas d'*Acinetobacter* spp, il n'existe pas de breakpoint défini par l'EUCAST, donc pas de catégorisation S, I ou R [2]. Les données françaises montrent que l'incidence des ABRI (*Acinetobacter baumannii* résistant aux carbapénèmes) est < 3 % et celle de la multirésistance (carbapénèmes, aminosides, fluoroquinolones) de l'ordre de 1,5 %. Le mécanisme de résistance est huit fois sur dix lié à une OXA-23 [52-54]. Dans les bactériémies et les PAVM à *Acinetobacter baumannii*, l'efficacité de l'association de colistine/tigécycline semble être inférieure à celle de l'association colistine/carbapénème [42,43], surtout si la CMI de la tigécycline

est > 2 mg/l [42,61]. Mais il faut noter que, dans ces trois études, la posologie de la tigécycline est celle de l'AMM (100 mg puis 50 mg/12 heures). Or, l'utilisation de posologies doubles montre dans un modèle de bactériémie et d'infection pulmonaire une bonne efficacité microbiologique [47] et dans une étude clinique sur des PAVM vs l'association colistine/carbapénème, une tendance en faveur de l'association colistine/tigécycline [46].

En raison de son activité microbiologique, la tigécycline pourrait être une alternative au seul traitement des formes graves d'infection à *Clostridium difficile* (ICD) [62,63]. Compte tenu de son spectre très large, ce résultat est surprenant, mais il est possible que son effet sur le microbiote puisse être contrebalancé par un effet anti *Clostridium difficile*. Cet effet pourrait surtout s'expliquer par une action inhibitrice sur la production de toxine et la sporulation [64]. Les recommandations de l'ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) l'ont positionnée dans les traitements utilisables par voie IV (recommandation de grade C, avec un faible niveau de preuve) [65].

Conclusions

Au total

La tigécycline a eu initialement des difficultés pour trouver une place dans l'arsenal thérapeutique en raison de doutes sur son efficacité, notamment le risque probable de surmortalité chez les patients graves (en particulier bactériémiques et atteints de PAVM). Ce problème est plus lié aux paramètres pharmacocinétiques et Pk/Pd de la molécule de tigécycline (C_{max} proche des *breakpoints* de l'EUCAST) qu'à son efficacité antibactérienne. En effet, la tigécycline possède un spectre d'activité efficace sur l'ensemble des CG+ et sur une très grande partie des BGN (Tableau 3).

Alors que son intérêt reste limité dans les infections à CG+ (en dehors des exceptionnels staphylocoques et entérocoques résistant aux glycopeptides), elle présente un intérêt certain dans les infections à BGN multirésistants. Elle est même devenue une molécule incontournable dans la prise en charge de ce type de germe, et plus particulièrement dans celle des EPC. En général, elle est utilisée hors AMM, en association (le plus souvent avec la colistine qui est la molécule pivot et/ou les carbapénèmes), et des posologies élevées sont recommandées (efficacité améliorée par l'utilisation de posologies doubles de celles de l'AMM, mais avec augmentation des effets indésirables digestifs). Il est préférable de ne pas l'utiliser en traitement probabiliste, mais après les mesures de la CMI (la détermination de la sensibilité par la méthode des disques n'est validée que pour *E. coli*).

Tableau 2 Proposition de place de la tigécycline dans les infections à EPC

Attention si CMI > 1 mg/l : risque d'inefficacité

Souches colistine-S ET CMI carbapénèmes ≤ 16 mg/l	
Bactériémie	
Pneumopathie IIA*	Tigécycline** + carbapénème + colistine (ou aminoside ou fosfomycine)
Infections urinaires	Pas de tigécycline

Souche colistine-S ET CMI carbapénèmes > 16 mg/l

Bactériémies	
Pneumopathie IIA*	Tigécycline** + colistine + aminoside ou fosfomycine
Infections urinaires	Tigécycline** + colistine + aminoside ou fosfomycine
Infections urinaires	
Pas de tigécycline	

Souches colistine-R ET CMI carbapénèmes > 16 mg/l

Bactériémies	
Pneumopathies IIA	Tigécycline + colistine + rifampicine
Infections urinaires	

D'après [8,20,21,36,45-47,52,56,57]

* IIA : infections intra-abdominales

** Tigécycline 200 mg puis 100 mg/12 h

Tableau 3 Messages clés et modalités d'utilisation**Glycylcyclines, bactériostatique****Spectre d'activité large :**

Quasi-totalité des CG+ (quelle que soit la résistance à la méticilline et aux glycopeptides)

Grande majorité des BGN dont 88 % des EPC

Certaines espèces sont inconstamment sensibles, en particulier :

Klebsiella pneumoniae, *Proteus* spp, *Enterobacter* spp, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter baumannii*...

Pseudomonas aeruginosa : résistance naturelle

Pour les BGN : détermination de la sensibilité par mesure de la CMI (méthode des disques uniquement validée pour *E. coli*)

C_{max} proche des breakpoints de l'EUCAST (expliquant une probable surmortalité vs comparateurs efficaces dans les bactériémies et les PAVM)

Prescriptions hors AMM

Pas d'utilisation si existence d'une alternative efficace sauf exception, pas de traitement probabiliste (CMI nécessaire)

Dans le cadre des EPC, prescription :

en association (colistine et/ou carbapénèmes)

à forte posologie (200 mg puis 100 mg/12 h

Liens d'intérêts : A. Friggeri déclare avoir réalisé des expertises pour Pfizer.

Références

1. Tygacil. Résumé des Caractéristiques Produit. Vidal 2016
2. EUCAST Clinical breakpoints. www.eucast.org/clinical_breakpoints/
3. http://www.sfm-microbiologie.org/UserFiles/files/casfm/CASFMV1_0_MARS_2017.pdf
4. Pournaras S, Koumaki V, Spanakis N, Gennimata V, Tsakris A, (2016) Current perspectives on tigecycline resistance in *Enterobacteriaceae*: susceptibility testing issues and mechanisms of resistance. *Int J Antimicrob Agents* 48: 11–8
5. Frampton JE, Curran MP, (2005) Tigecycline. *Drugs* 65: 2623–2635
6. McGowan AP, (2008) Tigecycline pharmacokinetic/pharmacodynamic update. *J Antimicrob Chemother* 62(Suppl 1): i11–i16
7. Xie J, Wang T, Sun J, Chen S, Cai J, Zhang W, Dong H, Hu S, Zhang D, Wang X, Dong Y, (2014) Optimal tigecycline dosage regimen is urgently needed: results from a pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of tigecycline by Monte Carlo simulation. *Int J Infect Dis* 18: 62–67
8. Bhavnani SM, Rubino CM, Hammel JP, Forrest A, Dartois N, Cooper CA, Korth-Bradley J, Ambrose PG, (2012) Pharmacological and patient-specific response determinants in patients with hospital-acquired pneumonia treated with tigecycline. *Antimicrob Agents Chemother* 56: 1065–1072
9. McGovern PC, Wible M, Korth-Bradley JM, Quintana A, (2014) Pancreatitis in tigecycline Phase 3 and 4 clinical studies. *J Antimicrob Chemother* 69: 773–778
10. Davido B, Shourick J, Makhoulouf S, Dinh A, Salomon J, (2016) True incidence of tigecycline-induced pancreatitis: how many cases are we missing? *J Antimicrob Chemother* 71: 2994–2995
11. Okon E, Engell C, van Manen R, Brown J, (2013) Tigecycline-related pancreatitis: a review of spontaneous adverse event reports. *Pharmacotherapy* 33: 63–68
12. Tärnberg M, Nilsson LE, Dowzicky MJ, (2016) Antimicrobial activity against a global collection of skin and skin structure pathogens: results from the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (T.E.S.T.), 2010–2014. *Int J Infect Dis* 49: 141–148
13. Rodloff AC, Dowzicky MJ, (2017) Antimicrobial susceptibility among european gram-negative and gram-positive isolates collected as part of the tigecycline evaluation and surveillance trial (2004-2014). *Chemotherapy* 62: 1–11
14. Sader HS, Castanheira M, Flamm RK, Mendes RE, Farrell DJ, Jones RN, (2015) Tigecycline activity tested against carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* from 18 European nations: results from the SENTRY surveillance program (2010-2013). *Int J Antimicrob Agents* 46: 725–727
15. Froment Gomis P, Jean-Pierre H, Rousseau-Didelot MN, Compan B, Michon AL, Godreuil S, (2013) Tigecycline: CMI 50/90 towards 1766 Gram-negative bacilli (3rd generation cephalosporins resistant *Enterobacteriaceae*), *Acinetobacter baumannii* and *Bacteroides fragilis* group, University Hospital - Montpellier, 2008-2011. *Pathol Biol (Paris)* 61: 282–285
16. Bris C, Auger G, Kowalczyk F, Eveillard M, Joly-Guillou ML, Kempf M, (2012) In vitro activity of tigecycline on 760 bacterial strains isolated in the hospital university of Angers -2006-2009 TEST study. *Path Biol (Paris)* 60: 336–339
17. Cattoir V, Dowzicky MJ, (2014) A longitudinal assessment of antimicrobial susceptibility among important pathogens collected as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (T.E.S.T.) in France between 2004 and 2012. *Antimicrob Resist Infect Control* 3: 36
18. Montravers P, Dupont H, Bedos JP, Bret P, (2014) The Tigecycline Group. Tigecycline use in critically ill patients: a multicentre prospective observational study in the intensive care setting. *Intensive Care Med* 40: 988–997
19. Freire AT, Melnyk V, Kim MJ, Datsenko O, Dzyublik O, Glumcher F, Chuang YC, Maroko RT, Dukart G, Cooper CA, Korth-Bradley JM, Dartois N, Gandjini H, 311 Study Group, (2010) Comparison of tigecycline with imipenem/cilastatin for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 68: 140–151
20. Ramirez J, Dartois N, Gandjini H, Yan JL, Korth-Bradley J, McGovern PC, (2013) Randomized phase 2 trial to evaluate the clinical efficacy of two high-dosage tigecycline regimens versus imipenem-cilastatin for treatment of hospital-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 57: 1756–1762
21. van Duin D, Cober ED, Richter SS, Perez F, Cline MK, Kaye KS, Kalayjian RC, Salata RA, Evans SR, Fowler VG Jr, Bonomo RA, (2014) Tigecycline therapy for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) bacteriuria leads to tigecycline resistance. *Clin Microbiol Infect* 20: O1117–20
22. Cunha BA, (2015) Tigecycline dosing is critical in preventing tigecycline resistance because relative resistance is, in part, concentration dependent. *Clin Microbiol Infect* 21: e39–e40
23. FDA drug safety communication: increased risk of death with Tygacil (Tigecycline) compared to other antibiotics used to treat similar infections. 2010. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm224370.htm>

24. Anthony KB, Fishman NO, Linkin DR, Gasink LB, Edelshtein PH, Lautenbach E, (2008) Clinical and microbiological outcomes of serious infections with multidrug-resistant gram-negative organisms treated with tigecycline. *Clin Infect Dis* 46: 567–570
25. Kelesidis T, Karageorgopoulos DE, Kelesidis I, Falagas ME, (2008) Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant Enterobacteriaceae: a systematic review of the evidence from microbiological and clinical studies. *J Antimicrob Chemother* 62: 895–904
26. Swoboda S, Ober M, Hainer C, Lichtenstern C, Seiler C, Wendt C, Hoppe-Hoppe Tichy T, Markus Büchler, Markus A. Weigand MA, (2008) Tigecycline for the treatment of patients with severe sepsis or septic shock: a drug use evaluation in a surgical intensive care unit. *J Antimicrob Chemother* 61: 729–733
27. Neuner EA, Yeh JY, Hall GS, Sekeres J, Endimiani A, Bonomo AR, Shrestha NK, Fraser TG, van Duin D, (2011) Treatment and outcomes in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Diag Microbiol Infect Dis* 69: 357–362
28. Yahav D, Lador A, Paul M, Leibovici L, (2011) Efficacy and safety of tigecycline: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 66: 1963–1971
29. Cai Y, Wang R, Liang B, Bai N, Liu Y, (2011) Systematic review and meta-analysis of the effectiveness and safety of tigecycline for treatment of infectious disease. *Antimicrob Agents Chemother* 55: 1162–1172
30. Prasad P, Sun J, Danner RL, Natanson C, (2012) Excess deaths associated with tigecycline after approval based on noninferiority trials. *Clin Infect Dis* 54: 1699–1709
31. Tasina E, Haidich AB, Kokkali S, Arvanitidou M, (2011) Efficacy and safety of tigecycline for the treatment of infectious diseases: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 11: 834–844
32. McGovern PC, Wible M, El-Tahtawy A, Biswas P, Meyer RD, (2013) All-cause mortality imbalance in the tigecycline phase 3 and 4 clinical trials. *Int J Antimicrob Agents* 41: 463–467
33. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000644/WC500044509.pdf
34. Entenza JM, Moreillon P, (2009) Tigecycline in combination with other antimicrobials: a review of in vitro, animal and case report studies. *Intern J Antimicrob Agents* 34: 8e1-8e9
35. Bassetti M, Peghin M, Davide Pecori D, (2016) The management of multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *Curr Opin Infect Dis* 29: 583–594
36. Pournaras S, Vrioni G, Neou E, Dendrinos J, Dimitroulia E, Aggeliki Poulou A, Tsakris A, (2011) Activity of tigecycline alone and in combination with colistin and meropenem against *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing Enterobacteriaceae strains by time-kill assay. *Intern J Antimicrob Agents* 37: 244–247
37. Babinchak T, Ellis-Grosse E, Dartois N, Rose GM, Loh E; Tigecycline 301 Study Group; Tigecycline 306 Study Group, (2005) The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: analysis of pooled clinical trial data. *Clin Infect Dis* 41(Suppl 5): S354–S367
38. Ellis-Grosse EJ, Babinchak T, Dartois N, Rose G, Loh E, 300 cSSSI Study Group Tigecycline 305 cSSSI Study Group, (2005) The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skin-structure infections: results of 2 double-blind phase 3 comparison studies with vancomycin-aztreonam. *Clin Infect Dis* 41 (Suppl 5): S341–S353
39. Bassetti M, McGovern PC, Wenisch C, Meyer RD, Li Yan J, Wible M, Rottinghaus ST, Quintana A, (2015) Clinical response and mortality in tigecycline complicated intra-abdominal infection and complicated skin and soft-tissue infection trials. *Intern J Antimicrob Agents* 46: 346–350
40. Eckmann C, Montravers P, Bassetti M, Bodmann KF, Heizmann WR, Sánchez García M, Guirao X, Capparella MR, Simoneau D, Dupont H, (2013) Efficacy of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections in real-life clinical practice from five European observational studies. *J Antimicrob Chemother* 68(Suppl 2): ii25–35
41. Solomkin J, Mullins CD, Quintana, Eckmann AC, Shelbaya A, Ernst FR, Krukus MR, and Reisman A, (2016) Evaluation of tigecycline efficacy and post-discharge outcomes in a clinical practice population with complicated intra-abdominal infection: a propensity score-matched analysis. *Surg Infect* 17: 402–411
42. Chuang YC, Cheng CY, Sheng WH, Sun HY, Wang JT, Chen YC, Chang SC, (2014) Effectiveness of tigecycline-based versus colistin-based therapy for treatment of pneumonia caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a critical setting: a matched cohort analysis. *BMC Infectious Diseases* 14: 102
43. Kim NH, Hwang JH, Song KH, Choe PG, Kim ES, Park SW, Kim HB, Kim NJ, Park WB, Oh MD, (2013) Tigecycline in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteraemia: susceptibility and clinical outcome. *Scand J Infect Dis* 45: 315–319
44. van Duin D, Cober E, Richter SS, Perez F, Kalayjian RC, Salata RA, Evans S, Fowler VG, Kaye KS, Bonomo RA, (2015) Impact of therapy and strain type on outcomes in urinary tract infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 70: 1203–1211
45. Xu L, Wang YL, Du S, Chen L, Long LH, Wu Y, (2016) Efficacy and safety of tigecycline for patients with hospital-acquired pneumonia. *Chemotherapy* 61: 323–330
46. Chaari A, Pham T, Mnif B, Chtara K, Medhioub F, Baccouche N, Bahloul L, Hammani A, Bouaziz M, (2015) Colistin-tigecycline versus colistin-imipenem-cilastatin combinations for the treatment of *Acinetobacter baumannii* ventilator-acquired pneumonia: a prognosis study. *Intensive Care Med* 41: 2018–2019
47. Tsala M, Vourli S, Daikos GL, Tsakris A, Zerva L, Mouton JW, Meletiadis J, (2017) Impact of bacterial load on pharmacodynamics and susceptibility breakpoints for tigecycline and *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 72: 172–180
48. Montravers P, Bassetti M, Dupont H, Eckmann C, Heizmann WR, Guirao X, García MS, Capparella MR, Simoneau D, Bodmann KF, (2013) Efficacy of tigecycline for the treatment of complicated skin and soft-tissue infections in real-life clinical practice from five European observational studies. *J Antimicrob Chemother* 68(Suppl 2): ii15–24
49. Montravers P, Dupont H, Leone M, Constantin JM, Mertes PM; Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar) Société de réanimation de langue française (SRLF), Laterre PF, Misset B; Société de pathologie infectieuse de langue française (SPLIF), Bru JP, Gauzit R, Sotto A; Association française de chirurgie (AFC), Brigand C, Hamy A; Société française de chirurgie digestive (SFGD), Tuech JJ, (2015) Guidelines for management of intra-abdominal infections. *Anaesth Crit Care Pain Med* 34: 117–130
50. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, O'Neill PJ, Chow AW, Dellinger EP, Eachempati SR, Gorbach S, Hilfiker M, May AK, Nathens AB, Sawyer RG, Bartlett JG, (2010) Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 50: 133–164
51. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, Napolitano LM, O'Grady NP, Bartlett JG, Carratalá J, El Solh AA, Ewig S, Fey PD, File TM Jr, Restrepo MI, Roberts JA, Waterer GW, Cruse P, Knight SL, Brozek JL, (2016) Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 63: 575–582

52. De Pascale G, Montini L, Pennisi M, Bernini V, Maviglia R, Bello G, Spanu T, Tumbarello M, Antonelli M, (2014) High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug-resistant bacteria. *Crit Care* 18: R90
53. Akova M, Daikos GL, Tzouveleki L, Carmeli Y, (2012) Interventional strategies and current clinical experience with carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect* 18: 439–448
54. Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios PT, Daikos GL, (2012) Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions. *Clin Microbiol Rev* 25: 682–707
55. Daikos GL, Tsaousi, Tzouveleki LS, Anyfantis I, Psychogiou M, Argyropoulou A, Stefanou I, Sypsa V, Miriagou V, Nepka M, Georgiadou S, Markogiannakis A, Goukos D, Skoutelis A, (2014) Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother* 58: 2322–2328
56. Falcone M, Russo A, Iacovelli A, Restuccia G, Ceccarelli G, Giordano A, Farcomeni A, Morelli A, Venditti M, (2016) Predictors of outcome in ICU patients with septic shock caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect* 22: 444–450
57. Bassetti M, Peghin M, Pecori D, (2016) The management of multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *Curr Opin Infect Dis* 29: 583–594
58. www.cnr-resistance-antibiotiques.fr/ressources/pages/Rapport_CNR_2014.pdf
59. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2014.pdf>
60. [http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/8-Dec-2016-RRA-Acinetobacter %20baumannii-Europe.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/8-Dec-2016-RRA-Acinetobacter%20baumannii-Europe.pdf)
61. Cheng A, Chuang YC, Sun HY, Sheng WH, Yang CJ, Liao CH, Hsueh PR, Yang JL, Shen NJ, Wang JT, Hung CC, Chen YC, Chang SC, (2015) Excess mortality associated with colistin-tigecycline compared with colistin-carbapenem combination therapy for extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia: A multicenter prospective observational study. *Crit Care Med* 43: 1194–1204
62. Gergely Szabo B, Kadar B, Szidonia Lenart K, Dezsényi B, Kunovszki P, Fried K, Kamotsay K, Nikolova R, Prinz G, (2016) Use of intravenous tigecycline in patients with severe *Clostridium difficile* infection: a retrospective observational cohort study. *Clin Microbiol Infect* 22: 990–995
63. Di Bella S, Nisii C, Petrosillo N, (2015) Is tigecycline a suitable option for *Clostridium difficile* infection? Evidence from the literature. *Int J Antimicrob Agents* 46: 8–12
64. Aldape MJ, Heeney DD, Bryant AE, Stevens DL, (2015) Tigecycline suppresses toxin A and B production and sporulation in *Clostridium difficile*. *J Antimicrob Chemother* 70: 153–159
65. DeBast SB, Bauer MP, Kuijper EJ, (2014) European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: Update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 20: 1–26