

l'association vancomycine-aztréonam. Cependant, ces deux études présentent deux limites importantes. Tout d'abord, les comparateurs ne représentent pas le traitement de référence des infections de la peau et des tissus mous. En plus, l'exclusion des malades présentant une fasciite nécrosante, une gangrène, un ulcère de décubitus ou une neutropénie ne permet pas de préciser la place de la tigécycline dans les infections sévères de la peau et des tissus mous au cours desquelles la fréquence d'isolement de bactéries résistantes est plus élevée.

Infections intra-abdominales compliquées

La tigécycline a été comparée à l'imipénème chez des adultes ayant présenté des infections intra-abdominales compliquées définies comme nécessitant le recours à une intervention chirurgicale tel qu'un abcès (incluant les abcès du foie et de la rate), une appendicite compliquée d'une perforation ou d'un abcès péri-appendiculaire, une diverticulite perforée, une cholécystite compliquée, une perforation colique ou d'ulcère gastrique ou duodénal, une péritonite. Les principaux diagnostics retenus chez les patients traités par tigécycline étaient l'appendicite compliquée (51%), les cholécystites compliquées (14%), les abcès intra-abdominaux (10%) et les perforations intestinales (10%). La durée du traitement a varié de 5 à 14 jours avec une moyenne de 7,7 jours. Le principal critère de jugement était l'amélioration ou la guérison de l'infection, objectivée lors des visites régulières effectuées entre le 14^{ème} et le 44^{ème} jour après le début du traitement. En intention de traiter, les taux de réponse clinique (amélioration et guérison) étaient équivalents dans les deux groupes, allant de 73,5 à 86,6% chez les patients traités par tigécycline et de 78,2 à 84,6% chez ceux traités par imipénème [17-19]. Dans les analyses en sous groupe, les taux de réponse clinique les plus élevés étaient notés chez les patients présentant une cholécystite compliquée ou une perforation d'ulcère gastrique ou duodénal. Ces études ont montré une efficacité clinique de la tigécycline dans les infections intra-abdominales compliquées non-inférieure à celle de l'imipénème. La principale réserve est le faible taux de patients inclus dans ces études et présentant des critères de sévérité : score APACHE II > 15 (4%), maladie sous-jacente sévère, abcès intra-abdominaux multiples (10%), bactériémie concomitante (6%) ; ce qui ne permet de préciser de façon adéquate la place de cette molécule dans les infections sévères dues à des bactéries multi-résistantes, d'autant plus que dans les analyses en sous groupe, un score APACHE II > 10 était identifié comme principal facteur prédictif de l'échec thérapeutique.

Infections respiratoires communautaires et nosocomiales

fritsche et al. [20], ont évalué l'efficacité de la tigécycline vis-à-vis d'une large variété de germes mis en évidence dans des prélèvements provenant de patients ayant présenté des infections respiratoires communautaires et nosocomiales. L'étude a été réalisée sur 7580 prélèvements relatifs à des infections communautaires et 3183 à des infections nosocomiales. Les bactéries communautaires isolées étaient : *Haemophilus influenzae* (52,9% dont 21% de souches résistantes à l'ampicilline), *Streptococcus pneumoniae* (39,2% dont 23,7% de souches résistantes à la pénicilline) et *Moraxella catarrhalis* (7,9%). La tigécycline a montré une puissante activité envers ces bactéries en les inhibant tous à des concentrations thérapeutiques. Quant aux infections nosocomiales, les bactéries isolées étaient : *Staphylococcus aureus* (48,5% dont 49,4% de souches résistantes à l'oxacilline), *Pseudomonas aeruginosa* (15,6%), *Klebsiella*

spp. (5,6%), *Streptococcus pneumoniae* (4,6%), *Acinetobacter spp.* (4,5%) *Enterobacter spp.* (4%), *Escherichia coli* (3,8%), *Serratia marcescens* (2,5%), *Enterococcus spp.* (2,3%), *Stenotrophomonas maltophilia* (1,8%). La tigécycline s'est montrée active sur toutes les bactéries sauf *Pseudomonas aeruginosa*. Par ailleurs, une étude randomisée contrôlée de phase III [21] a montré que la tigécycline est non inférieure à la lévofloxacine dans le traitement des pneumonies communautaires.

Autres infections

Il a été récemment démontré que la tigécycline est susceptible de réduire significativement la mortalité liée au choc septique chez des patients hospitalisés dans une unité de réanimation postopératoire [22]. Cet antibiotique s'est révélé également efficace dans le traitement des infections urinaires récurrentes [23]. Compte tenu des données cumulées par les différentes études cliniques, la tigécycline a été approuvée en janvier 2005 par la FDA (Food and Drug Administration) et ultérieurement par la communauté européenne dans le traitement des infections cutanées et intra-abdominales compliquées. Le recours à la tigécycline paraît, particulièrement, intéressant dans les infections des plaies opératoires polymicrobiennes (entérobactéries, Streptocoque et anaérobies) ou dues à des bactéries multi-résistantes et dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous lorsque les bactéries impliquées sont multi-résistantes, en l'absence d'une autre alternative thérapeutique.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

La tigécycline ne présente aucune interférence avec le système cytochrome P450 et n'influence par conséquent pas le métabolisme hépatique d'autres médicaments. La tigécycline (100 mg suivi de 50 mg toutes les 12 heures) et la digoxine (0,5 mg suivi de 0,25 mg toutes les 24 heures) ont été coadministrées à des sujets sains dans le cadre d'une étude d'interaction médicamenteuse. La tigécycline a réduit légèrement (de l'ordre de 13 %) la C_{max} de la digoxine, sans modifier l'aire sous la courbe (ASC) ni sa clairance. Cette légère modification de la C_{max} n'a pas influé sur les effets pharmacodynamiques de la digoxine à l'état d'équilibre, comme en témoignaient les modifications électrocardiographiques. De plus, la digoxine n'a pas modifié le profil pharmacocinétique de la tigécycline. Un ajustement posologique n'est donc pas nécessaire quand la tigécycline est administrée avec la digoxine. L'administration concomitante de tigécycline (100 mg suivis de 50 mg toutes les 12 heures) et de warfarine (une seule dose de 25 mg) à des sujets sains a provoqué une diminution de la clairance de la R-warfarine et de la S-warfarine de 40% et de 23%, et une augmentation de l'ASC de 68% et de 29% respectivement. La tigécycline n'a pas nettement changé les effets de la warfarine sur l'INR. De plus, la warfarine n'a pas modifié le profil pharmacocinétique de la tigécycline. Le temps de Quick ou un autre paramètre approprié de la coagulation devrait, néanmoins, être surveillé si la tigécycline est administrée avec la warfarine [8].

TOXICITE ET CONTRE-INDICATIONS

Dans les études cliniques de phase III, l'incidence des effets indésirables graves était similaire chez les patients traités par tigécycline et ceux traités par les comparateurs. L'interruption du traitement en raison de la survenue d'un effet indésirable

était notée dans 5% des cas. Les effets indésirables les fréquemment rapportés étaient d'ordre digestif : nausées (20%), vomissements (14%), diarrhée (11,6%), douleurs abdominales (6%) [13-19]. Ces effets indésirables étaient survenus 1 à 2 jours après le début du traitement, étaient d'intensité légère à modérée et souvent réversibles.

Des cas de réactions cutanées localisées aux points d'injection ainsi que des céphalées étaient également signalés [24]. Comme pour les cyclines, une coloration des dents peut être observée chez les enfants. Quelques cas de toxicité vestibulaire réversible (ataxie, vertiges) et de pancréatites étaient rapportés. Biologiquement, une thrombopénie et une élévation des transaminases peuvent être observées.

La tigécycline est contre-indiquée chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue à la tigécycline ou aux tétracyclines. Elle est contre-indiquée chez la femme enceinte et allaitante. Par ailleurs, ce médicament n'est pas recommandé chez les patients âgés de moins de 18 ans en raison du manque de données relatives à son efficacité et sa tolérance chez cette catégorie de patients [24].

CONCLUSION

La tigécycline est un antibiotique récent, dérivé semi-synthétique de la minocycline, appartenant à la classe des glycyclines. A partir de son large spectre d'activité, la tigécycline trouve son indication en monothérapie dans les infections polymicrobiennes ou dues à des bactéries résistantes telles que les infections compliquées de la peau et des tissus mous et les infections compliquées intra-abdominales, dans le cadre d'une prise en charge en milieu hospitalier. Dans ces indications, la tigécycline représente une alternative intéressante en cas d'infection à bactéries multi-résistantes en l'absence d'autres antibiotiques efficaces, en cas d'allergie ou d'intolérance aux bêta-lactamines associée à une insuffisance rénale pré-existante ou secondaire à certains antibiotiques (glycopeptides, aminosides) particulièrement chez les personnes diabétiques ou âgées.

En revanche, malgré la présence d'études préliminaires ayant montré son efficacité dans certaines infections pulmonaires surtout nosocomiales, infections urinaires et encore certaines formes de sepsis sévères, les données établies sont, à l'heure actuelle, jugées insuffisantes pour approuver l'indication de la tigécycline dans le traitement de telles infections.

L'activité bactériostatique de la tigécycline sur certaines bactéries et la possibilité d'acquisition de résistance sous traitement impose un bon usage de cette molécule. La prescription de la tigécycline doit être strictement réservée aux indications utiles et bien contrôlée en milieu hospitalier.

Références

- French GL. A review of tigecycline. *J Chemother* 2008 ; 20 : 3-11.
- Bergeron J, Ammirati M, Danley D et al. Glycyclines bind to the high-affinity tetracycline ribosomal binding site and evade Tet(M)- and Tet(O)-mediated ribosomal protection. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996 ; 40 : 2226-8.
- Seifert H, Dowzicky MJ. A Longitudinal Analysis of Antimicrobial Susceptibility in Clinical Institutions in Germany as Part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (2004-2007). *Chemotherapy* 2009 ; 55 : 241-52.
- Rio Y, Okamba P, Staal A et al. Activité in vitro de la tigécycline vis-à-vis des germes pathogènes isolés d'infections respiratoires en Europe. *Pathol Biol* 2009 ; 57 : 13-6.
- Van Ogtrop ML, Andes D, Stamstad TJ et al. In vivo pharmacodynamic activities of two glycyclines (GAR-936 and WAY 152,288) against various gram-positive and gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2000 ; 44 : 943-9.
- MacGowan AP. Tigecycline pharmacokinetic/pharmacodynamic update. *J Antimicrob Chemother* 2008 ; 62 : 11-6.
- Kasbekar N. Tigecycline: a new glycycline antimicrobial agent. *Am J Health Syst Pharm* 2006 ; 63 : 1235-43.
- Doan TL, Fung HB, Mehta D, Riska PF. Tigecycline: a glycycline antimicrobial agent. *Clin Ther* 2006 ; 28 : 1079-106.
- Shakil S, Akram M, Khan AU. Tigecycline: a critical update. *J Chemother* 2008 ; 20 : 411-9.
- Stein G.E, Craig A.W : Tigecycline : a critical analysis. *Clin Infect Dis* 2006; 43 : 518-24.
- Peterson L.R : A review of tigecycline – the first glycycline. *Int J Antimicrob Agents* 2008 ; 32 (S4) : S215-S222.
- Entenza J.M, Moreillon P : Tigecycline in combination with other antimicrobials : a review of in vitro, animal and case reports studies. *Int J Antimicrob Agents* 2009. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2008.11.006.
- Breedt J, Teras J, Gardovskis J et al . Safety and efficacy of tigecycline in treatment of skin and skin structure infections: Results of a double-blind Phase 3 comparison study with vancomycin-aztreonam. *Antimicrob Agents Chemother* 2005 ; 49 : 4658-66.
- Sacchidanand S, Penn RL, Embil JM et al . Efficacy and safety of tigecycline monotherapy compared with vancomycin plus aztreonam in patients with complicated skin and skin structure infections: Results from a Phase 3 randomised double-blind trial. *Int J Infect Dis* 2005 ; 9 : 251-61.
- Postier RG, Green SL, Klein SR, Ellis-Grosse EJ, Loh E; Tigecycline 200 Study Group. Results of a multicenter, randomized, open-label efficacy and safety study of two doses of tigecycline for complicated skin and skin-structure infections in hospitalized patients. *Clin Ther* 2004 ; 26 : 704-14.
- Grosse EJ, Babinchank T, Dartois N, Rose G, Loh E; Tigecycline 300 and 305 cSSSI Study Groups. 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* 2005 ; 41: S341-53.
- Oliva ME, Rekha A, Yellin A, Pasternak J, Campos M, Rose GM, et al . A multicentric trial of the efficacy and safety of tigecycline vs. imipenem/cilastatin in patients with complicated intra-abdominal infections. *BMC Infect Dis* 2005 ; 5 : 88.
- Kuti JL, Dowzicky M, Nicolau DP. A pharmacodynamic simulation to assess tigecycline efficacy for hospital-acquired pneumonia compared with other common intravenous antibiotics. *J Chemother* 2008 ; 20 : 69-76.
- Poulakou G, Kontopidou FV, Paramythiotou E et al. Tigecycline in the treatment of infections from multi-drug resistant gram-negative pathogens. *J Infect* 2009 ; 58 : 273-84.
- Fritsche TR, Sader HS, Stilwell MG, Dowzicky MJ, Jones RN. Antimicrobial activity of tigecycline tested against organisms causing community-acquired respiratory tract infection and nosocomial pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005 ; 52 : 187-93.
- Tanaseanu C, Bergallo C, Teglia O et al . Integrated results of 2 phase 3 studies comparing tigecycline and levofloxacin in community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008 ; 61 : 329-38.
- Swoboda S, Ober M, Hainer C et al. 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* 2008 ; 61 : 729-33.
- Curcio J. Treatment of recurrent urosepsis with tigecycline: A pharmacological perspective. *J Clin Microbiol* 2008 ; 46 : 1892-3.
- Teras J, Gardovskis J, Vaasna T et al. 305 Study Group. Overview of tigecycline efficacy and safety in the treatment of complicated skin and skin structure infections - a European perspective. *J Chemother* 2008 ; 20 : 20-7.

LA TIGECYCLINE : UN NOUVEAU ANTIBIOTIQUE APPARENTE AUX CYCLINES

THE TIGECYCLINE : A NEW ANTIBIOTIC RELATES TO THE CYCLINES

M. Chakroun¹, K. Aouam²

1 - Service de Maladies Infectieuses. CHU Fattouma Bourguiba. Monastir - Tunisie.

2 - Laboratoire de Pharmacologie. Faculté de Médecine. Monastir - Tunisie.

Correspondance :

Dr Mohamed Chakroun
Service de Maladies Infectieuses.
CHU Fattouma Bourguiba. 5019
Monastir – Tunisie.
Email : mohamed.chakroun@rns.tn

Résumé :

La tigécycline est un nouveau antibiotique semi synthétique appartenant à la famille des glycylicyclines et présente une similarité structurale avec les cyclines. Il est administré en monothérapie chez des patients ayant des infections sévères et mixtes du fait de son large spectre antibactérien.

La tigécycline est dotée de propriétés pharmaco-chimiques spécifiques lui permettant de faire face à de multiples mécanismes de résistance bactérienne. Son spectre antibactérien englobe principalement *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline, les entérocoques résistants à la vancomycine, *Streptococcus pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline, les bacilles à Gram négatif sécrétant des bêtalactamases à spectre élargi et *Acinetobacter baumannii*.

La tigécycline est à l'heure actuelle indiquée dans le traitement des infections cutanées et abdominales compliquées qui sont généralement polymicrobiennes. Des essais cliniques sont actuellement en cours, pour évaluer son efficacité dans d'autres infections, notamment certaines infections pulmonaires et urinaires et le choc septique. La tigécycline est habituellement bien tolérée, les principaux effets indésirables sont dominés par les nausées et les vomissements.

Mots clés : Tigécycline - Spectre d'activité – Pharmacocinétique - Indications.

Abstract:

Tigecycline is a semi synthetic recently developed antibiotic. It belongs to glycylicycline antibiotic group which is chemically related to cyclines. It has an expanded broad-spectrum antibacterial activity (methicillin resistant staphylococcus aureus, vancomycin resistant enterococci, multidrug resistant streptococcus pneumoniae, acinetobacter baumannii). Tigecycline is used intravenously and currently indicated in skin and skin structure infections and complicated intraabdominal ones. Some clinical studies have demonstrated the efficacy of tigecycline in the treatment of community- as well as hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia and bacteremia, sepsis with shock and urinary tract infection. Tigecycline has a high incidence of mild adverse effects, mainly nausea and vomiting, but is otherwise well tolerated.

Key words: Tigecycline - Microbiological spectrum – Pharmacokinetic - Indications.

INTRODUCTION

La résistance bactérienne aux antibiotiques demeure un problème préoccupant de santé publique à travers le monde. Elle fait partie des principales causes de l'augmentation de morbidité, mortalité et de dépenses de santé. Avec l'émergence d'infections sévères notamment nosocomiales, le besoin de développer de nouveaux antibiotiques pouvant faire face aux mécanismes de résistance adoptés par les bactéries multi-résistantes, semble impérieux. La tigécycline est un nouveau antibiotique de la famille des cyclines récemment développé et approuvé par les autorités internationales de santé en 2005. Il s'agit du premier antibiotique de la classe des glycylicyclines, dérivé semi synthétique de la minocycline.

Néanmoins et contrairement aux cyclines classiques, la tigécycline est administrée par voie intraveineuse et dotée d'un large spectre antibactérien [1].

Nous allons passer en revue les différents aspects pharmacologiques et microbiologiques de la tigécycline et discuter sa place potentielle en pratique hospitalière.

STRUCTURE CHIMIQUE ET MECANISME D'ACTION

A l'image des cyclines, la structure chimique de la tigécycline est composée des 4 noyaux centraux carbocycliques. Mais, l'élément spécifique de la tigécycline est la présence en position D-9 d'un groupement N-alkylglycyamide (figures 1 & 2) d'où le

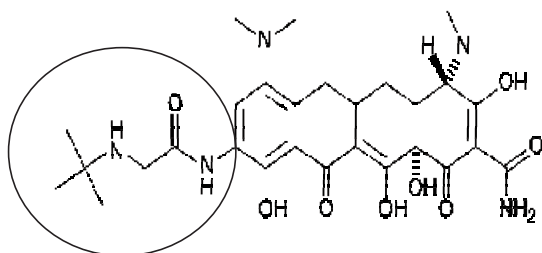


Figure 1 : Structure chimique de la tigécycline : le groupement N-alkylglycyamide est encerclé.
Figure 1 : Chemical structure of the tigecycline: the N-alkylglycyamide grouping is surrounded.

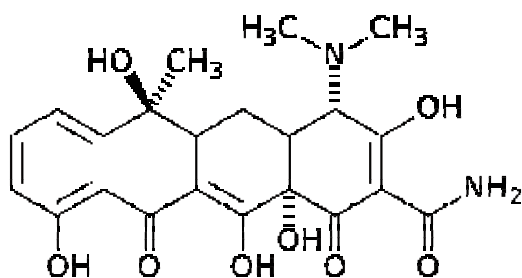


Figure 2 : Structure chimique de la tétracycline.
Figure 2 : Chemical structure of the tetracycline

nom de glycylicycline de cette famille d'antibiotiques [1]. C'est par le biais de ce groupement chimique que la tigécycline englobe un large spectre et reste insensible vis-à-vis de certains mécanismes de résistance bactérienne.

Le mécanisme d'action est comparable aux cyclines. La tigécycline inhibe la synthèse protéique bactérienne en se

fixant sur la sous unité ribosomale 30S avec une affinité cinq fois plus importante que celle des cyclines [2]. La tigécycline est bactériostatique in vitro.

SPECTRE ANTIBACTERIEN

La tigécycline est dotée d'un puissant effet antibactérien contre une grande variété de bactéries à Gram positif, à Gram négatif et anaérobies ainsi que contre des bactéries multi-résistantes [1, 2, 3, 4]. Le spectre d'activité est très large. La tigécycline est active sur :

- Les cocci à Gram positif : comprenant les staphylocoques (y compris les *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline ou SARM et *Staphylococcus epidermidis* résistant à la méticilline), les streptocoques, *Streptococcus pneumoniae* (y compris les pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline ou PSDP) et les Entérocoques, en particulier *E. faecium* et *E. faecalis* (y compris les Entérocoques résistant à la vancomycine ou VRE)

- Les bacilles à Gram négatif : comprenant *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae* (y compris les souches productrices de bêta-lactamases à spectre étendu ou BLSE), *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Aeromonas hydrophilia*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter sp.*, *Proteus sp.*, *Haemophilus influenzae* (y compris les souches productrices de bêta-lactamases), *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Acinetobacter baumannii* (y compris les souches résistantes à l'imipénème), *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pasteurella multocida*. La tigécycline n'a pas d'activité sur *Pseudomonas aeruginosa* (CMI90 > 8 µg/ml).

- Les bacilles à Gram positif : *Listeria monocytogenes*.

- Les anaérobies : comprenant *Bacteroïdes fragilis*, *Clostridium perfringens*, *peptostreptococcus*.

- Les bactéries atypiques : comprenant *Mycoplasma*, *Chlamydia*. La tigécycline n'a pas d'activité sur *Legionella* (CMI90 = 8 µg/ml).

- Les mycobactéries atypiques : comprenant *Mycobacterium chelonae*, *M. fortuitum*, *M. abscessus*.

Globalement, les CMI90 sont plus basses sur les cocci à Gram positif (0,06-1 µg/ml) et les anaérobies que sur les bacilles à Gram négatif (0,25-4 µg/ml).

PHARMACOCINETIQUE ET PHARMACODYNAMIE

La tigécycline présente une pharmacocinétique de type linéaire. Après administration de 100 mg de tigécycline et de multiples doses de 50 mg toutes les 12 heures, la concentration sérique maximale (C_{max}) est de 0,87 ± 0,23 µg/ml et la concentration sérique minimale (C_{min}) est de l'ordre de 0,14 à 0,19 µg/ml. La demi-vie sérique initiale après administration de 100 mg de tigécycline est de 27 heures, la demi-vie terminale est de 42 heures. La liaison protéique est importante de l'ordre de 71 à 89% [1, 5].

La tigécycline se caractérise par une distribution large dans l'organisme, le volume de distribution est de l'ordre de 8,19 ± 3,93 l/kg. La diffusion tissulaire est bonne au niveau pulmonaire (alvéolaire), cutanée (liquide de vésicule ou phlyctène) et digestive (vésicule biliaire, côlon). Elle est moins importante au niveau osseux (38% des concentrations sériques). La diffusion méningée est mal définie, mais semble être satisfaisante dans les méningites expérimentales. La diffusion intracellulaire est bonne avec des concentrations intracellulaires (polynucléaires neutrophiles et macrophages) 20 à 30 fois supérieures aux concentrations sériques. Toutefois,

la demi-vie intracellulaire est plus courte que la demi-vie sérique avec environ 66% d'efflux du médicament en 2 heures [7, 8, 9,10, 11].

Le métabolisme est essentiellement hépatique. La tigécycline est faiblement métabolisée. Il n'y a d'interférence avec les cytochromes P450 et donc pas d'induction enzymatique. L'élimination est double, elle est essentiellement biliaire (59%), secondairement urinaire (33%) [6]. L'adaptation posologique n'est pas nécessaire en cas d'insuffisance hépatique modérée (Child Pugh A et B). Par contre, en cas d'insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C), la dose d'entretien de la tigécycline sera réduite à 25 mg, 2 fois par jour, après une dose de charge de 100 mg [7, 8]. Aucune adaptation posologique n'est justifiée en cas d'insuffisance rénale chronique, quelque soit son degré, et d'hémodialyse. Il en est de même chez les personnes âgées.

La pharmacodynamie est de type temps dépendant. La tigécycline est bactéricide sur *S. aureus* sensible ou résistant à la méticilline, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *E. coli*, mais bactériostatique sur *E. faecalis*, *K. pneumoniae* et *Acinetobacter sp.*

La tigécycline possède un effet post-antibiotique sur *S. aureus* de l'ordre de 3,4 à 4 heures et sur *E. coli* de l'ordre de 1,8 à 2,9 heures [5].

ASSOCIATION À D'AUTRES ANTIBIOTIQUES

La tigécycline peut être synergique en association avec d'autres antibiotiques sur les bacilles à Gram négatif et les cocci à Gram positif (tableau I) [12].

Tableau 1 : Effets des différentes associations d'antibiotiques avec la tigécycline.

Table 1 : Effects of different antibiotic combinations with tigecycline.

	Synergie sur les bacilles à Gram négatif
Amikacine	40 à 100% des souches d' <i>Enterobacter sp.</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Proteus sp.</i> et <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> . Synergie moins fréquente pour <i>Acinetobacter baumannii</i> et <i>Proteus vulgaris</i> .
Rifampicine	64 à 100% des souches d' <i>Enterobacter sp.</i> , et <i>Brucella melitensis</i> .
Colistine	<i>Klebsiella pneumoniae</i> .
Pipéracilline/Tazobactam	Synergie moins fréquente (30% des souches)
Ampicilline/Sultactam	- Synergie moins fréquente ou absente.
Ciprofloxacine	- Pas d'antagonisme.
Colistine	
Imipénème	
Lévofloxacine	
	Synergie sur les cocci à Gram positif
Rifampicine	- Entérocoque (64 à 100%, y compris VRE) - Pneumocoque (y compris PSDP)

RESISTANCE BACTERIENNE

La tigécycline reste active sur les bactéries résistantes aux cyclines par protection ribosomale ou phénomène efflux. Ces deux mécanismes de résistance n'affectent pas l'activité de la tigécycline.

Par contre, les CMI peuvent s'élever sur les bacilles à Gram négatif producteurs de BLSE. Une diminution de la sensibilité ou l'acquisition de résistance peut s'observer en cours de traitement pour *E. coli* et *K. pneumoniae* et *Proteus sp.*

POSOLOGIE ET INDICATIONS

Le médicament est conditionné sous forme lyophilisée dans des flacons contenant 50 mg. Après une dose de charge de 100 mg, la posologie quotidienne est de 50 mg toutes les 12 heures. La poudre est diluée dans du sérum physiologique, la solution obtenue est ensuite ajoutée à 100 ml de sérum physiologique ou de lactate de Ringer. Le mélange est administré uniquement par perfusion intraveineuse de 30 à 60 minutes. La solution reconstituée ne peut être conservée que 24 heures à température ambiante et 45 heures à une température variant de 2 à 8°C [7]. La tigécycline est actuellement indiquée dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous et des infections intra-abdominales compliquées pour les patients âgés de 18 ans ou plus.

La durée recommandée du traitement varie de 4 à 15 jours selon la gravité et le site de l'infection ainsi que la réponse clinique.

ESSAIS CLINIQUES D'EFFICACITE

De nombreux essais cliniques randomisés en double aveugle ont été réalisés dans le but d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la tigécycline. Cette dernière a été évaluée dans plusieurs types d'infections : cutanées et tissus mous, abdominales, broncho-pulmonaires et urinaires.

Infections compliquées de la peau et tissus mous

La tigécycline a été comparée en terme d'efficacité et de tolérance avec l'association vancomycine-aztréonam chez des patients adultes ayant des infections compliquées de la peau et des tissus mous dans deux études de non-infériorité [13-16]. Les critères de complications étaient l'atteinte profonde ou la nécessité de recours à une intervention chirurgicale, la présence de lésions pré-existantes de la peau ou d'une maladie sous-jacente (diabète, troubles vasculaires périphériques, neuropathie périphérique, insuffisance veineuse des membres inférieurs). Les principaux diagnostics retenus chez les patients traités par tigécycline étaient les cellulites (59%), les abcès importants (27,5%), les infections du pied chez les diabétiques (5%) et les bactériémies concomitantes (3%). Parmi les patients inclus, 30% avaient une maladie sous-jacente. Le principal critère de jugement était la réponse clinique évaluée lors des visites médicales réalisées entre le 12^{ème} et le 92^{ème} jour du traitement par l'un ou l'autre des traitements. En intention de traiter, les deux traitements se sont avérés équivalents en terme de guérison clinique : 75,5 à 84,3% dans le groupe tigécycline et 76,9 à 86,9% dans le groupe vancomycine/aztréonam.

Les taux d'éradication bactériologiques étaient de 72,6 à 79,4% dans le groupe tigécycline et de 73,1 à 84,2% dans le groupe vancomycine/aztréonam. Les résultats de ces études démontrent la non-infériorité de la tigécycline par rapport à