

AVANCÉES THÉRAPEUTIQUES EN PATHOLOGIE INFECTIEUSE AU COURS DE LA DERNIÈRE DÉCENNIE

J.B. GIOT (1), D. MUKEBA TSHIALALA (1), N. MAYASI NGONGO (1), F. FRIPPIAT (1),
P. LÉONARD (1), M. MOUTSCHEN (1)

RÉSUMÉ : Cet article traite des antibiotiques développés au cours des dix dernières années, en particulier ceux dirigés contre les bactéries gram-positives, des nouveaux antirétroviraux et antifongiques ainsi que de la miltefosine indiquée dans le traitement de la leishmaniose.

MOTS-CLÉS : Antibiotique - VIH - Candida - Aspergillose - Antifongiques - Miltefosine

NEW TREATMENTS OF INFECTIOUS DISEASES OVER THE LAST TEN YEARS

SUMMARY : This review focuses on new antibiotics, particularly for gram-positive infections, new antiretroviral drugs, new treatment of fungal infections and indications of miltefosine in the treatment of leishmaniasis.

KEYWORDS : Antibiotics - HIV - Candida - Aspergillosis - Antifungal agents - Miltefosine

INTRODUCTION

Le domaine de la microbiologie et des maladies infectieuses est vaste et en constante évolution. La décennie écoulée a été marquée par quelques développements dans les domaines de la bactériologie, de la virologie, de la mycologie et de la parasitologie.

Concernant les bactéries, il faut tout d'abord déplorer l'émergence très marquée de souches multi-résistantes, impliquant surtout les bacilles gram-négatifs mais aussi le bacille tuberculeux, avec peu de nouvelles molécules dirigées contre ces pathogènes. Ceci impose la réutilisation de vieux produits (comme la colimicine) ou des associations thérapeutiques complexes et onéreuses. Les quelques nouveaux antibiotiques ciblent essentiellement les cocci gram-positifs, en raison surtout de l'émergence de résistances du pneumocoque à la pénicilline et aux macrolides, ainsi que de la dissémination du staphylocoque doré résistant à la méthicilline (MRSA). Ce sont ces molécules qui seront présentées ici.

Concernant les virus, nous avons assisté à d'extraordinaires avancées, en particulier pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). L'association de diverses molécules a permis de passer d'une pathologie toujours mortelle à une maladie chronique contrôlable. Nous discuterons essentiellement des antirétroviraux les plus récents.

Concernant les mycoses, nous nous attarderons sur les deux nouveaux antifongiques disponibles par voie parentérale en Belgique que sont la caspofungine et le voriconazole.

Enfin, concernant les parasites, nous nous focaliserons sur le traitement de la leishma-

niose, maladie peu connue sous nos latitudes, mais si dévastatrice sous les tropiques. Nous ne parlerons pas du paludisme compte tenu de l'absence de commercialisation, dans notre pays, de nouvelles molécules depuis l'introduction de la Malarone® il y a un peu plus de dix ans.

BACTÉRIOLOGIE

TÉLITHROMYCINE (KETEK®)

Seul kétolide commercialisé, ce dérivé semi-synthétique de l'érythromycine A, inhibe la synthèse protéique par interaction avec l'ARN ribosomal. Il est actif sur de nombreux gram-positifs, notamment le pneumocoque résistant aux macrolides, sur les germes intracellulaires, sur *Moraxella catarrhalis* et sur certains anaérobies, mais on retiendra que son efficacité *in vitro* sur *Haemophilus influenzae* est modeste (1, 2). Bien que rares, des cas de résistance du pneumocoque à la telithromycine ont été rapportés (4). La posologie est de 800 mg en une seule prise (comprimés de 400 mg) en raison d'un mode d'action concentration-dépendant. La principale indication est le traitement des infections respiratoires basses chez le patient allergique aux pénicillines.

L'inhibition des cytochromes CYP3A4 et CYP2D6 contre-indique certains traitements associés (simvastatine, midazolam...) et les taux d'immunosuppresseurs (cyclosporine, tacrolimus ou sirolimus) doivent être surveillés (1). Les principaux effets secondaires sont digestifs. Un allongement du QT est possible. Des troubles de la vision sans gravité ainsi que plusieurs cas d'hépatites mortelles ont par ailleurs été rapportés (3), menant tout récemment la FDA à ne plus recommander cette molécule dans le traitement de la sinusite et de l'exacerbation de la bronchite chronique.

(1) Service des Maladies Infectieuses et Médecine Interne Générale, CHU Sart Tilman, GIGA-R, ULg, Liège.

MOXIFLOXACINE (AVELOX®, PROFLOX®)

Cette quinolone de quatrième génération agit sur l'ADN bactérien par inhibition des topoisomérases II et IV de manière concentration-dépendante, menant *in fine* à la mort rapide de la bactérie. Elle possède un spectre élargi aux bactéries anaérobies et une meilleure activité sur le pneumocoque que les fluoroquinolones précédentes, y compris la lévofloxacine (5). Elle est active aussi sur les germes intracellulaires et les mycobactéries.

L'excellente biodisponibilité orale facilite le traitement ambulatoire. La longue demi-vie permet une seule prise quotidienne (5, 6). La principale indication demeure le traitement de la pneumonie communautaire, mais son utilisation devrait se restreindre aux patients (a) en échec de traitement par pénicilline, (b) porteurs d'un pneumocoque résistant à la pénicilline (avec CMI ≥ 4 µg/ml, ils sont virtuellement inexistantes actuellement en Belgique), (c) allergiques aux bêta-lactamines ou ayant bénéficié d'un traitement par macrolide ou pénicilline dans les 6 mois précédents (5, 7). L'objectif de ces restrictions est de limiter la survenue de résistance.

Outre l'activité sur le pneumocoque, d'autres éléments pharmacodynamiques et épidémiologiques que nous ne développerons pas ici plaident pour l'utilisation de la moxifloxacine plutôt que de la lévofloxacine dans le traitement de la pneumonie communautaire (6-8). Bien qu'elle soit approuvée dans les infections cutanées (5), la moxifloxacine ne peut être utilisée de façon prolongée en monothérapie dans les infections staphylococciques (ostéomyélite, par exemple) compte tenu du risque d'acquisition rapide de résistance, non seulement à la quinolone, mais aussi à la méthicilline. Elle est approuvée par la FDA dans le traitement des infections intra-abdominales, mais il convient de se rappeler que la sensibilité de certaines bactéries anaérobies telles que les bactéroïdes est modeste, raison pour laquelle nous ne préconisons son utilisation dans ce type de pathologie que dans des cas particuliers avec documentation bactériologique attestant de la bonne sensibilité du germe (CMI < 0,5 µg/mL).

Les effets secondaires les plus fréquents sont digestifs et neurologiques (9). Le risque d'épilepsie apparaît faible de même que celui d'atteinte musculo-squelettique, notamment de rupture tendineuse. Le risque de torsade de pointe consécutif à un allongement du QT apparaît faible lui aussi. Il convient d'être prudent chez le patient cardiopathe et en cas d'association avec d'autres traitements allongeant le QT tels les azolés, le

cotrimoxazole ou les macrolides. Les troubles ioniques doivent être corrigés et le traitement évité en cas de QT long avéré, de prédisposition génétique à la torsade de pointes et d'association avec les antiarythmiques de classe I et III. Aucun effet cliniquement significatif n'a été démontré sur l'homéostasie glucidique (9).

LINÉZOLIDE (ZYVOXID®)

Cette molécule synthétique de la nouvelle classe des oxazolidinones inhibe la synthèse protéique par liaison à l'ARN ribosomal 23S sur un mode temps-dépendant. La biodisponibilité orale est excellente. Le linézolide est actif sur les bactéries gram-positives, y compris les staphylocoques dorés résistants à la méthicilline (MRSA) ainsi que ceux intermédiaires et résistants à la vancomycine (VISA et VRSA), les entérocoques résistants à la vancomycine (VRE) et les pneumocoques résistants à la pénicilline. Il est actif aussi sur *Listeria monocytogenes*, sur les corynébactéries et sur les mycobactéries de sorte qu'il pourrait avoir un intérêt dans le traitement des tuberculoses multi-résistantes (10). Son efficacité est démontrée dans diverses infections (bactériémies, infections abdominales, ostéomyélites, infections cutanées) à gram-positifs multi-résistants (11) et apparaît au moins identique à la vancomycine dans diverses infections à staphylocoque doré, y compris MRSA (12-15). Si le linézolide peut être envisagé dans certaines endocardites à gram-positifs multi-résistants, il ne peut actuellement être recommandé à titre systématique dans les endocardites staphylocociques (16). Rappelons d'ailleurs qu'il est bactériostatique.

Le remboursement est accordé en cas d'infection documentée à MRSA ou à entérocoque résistant à l'ampicilline, associée à une intolérance, une contre-indication ou une réduction de la sensibilité à la vancomycine ainsi que pour permettre le relais ambulatoire d'un traitement par glycopeptide débuté à l'hôpital.

Les effets secondaires comprennent essentiellement des troubles digestifs et des céphalées (17). En cas d'utilisation de plus de 28 jours, il convient de surveiller l'hémogramme (risque d'anémie et de thrombopénie). Des neuropathies, en particulier optiques avec cécités irréversibles, et des syndromes sérotoninergiques ont par ailleurs été décrits (16).

TIGÉCYCLINE (TYGACIL®)

Cette glycylcycline, actuellement non commercialisée en Belgique mais disponible en usage compassionnel, est un dérivé structurel

de la minocycline, sans résistance croisée avec les tétracyclines (18, 19). Le mode d'action repose sur le blocage de la synthèse protéique au niveau ribosomal. Cette molécule s'avère efficace contre de nombreuses bactéries gram-positives et gram-négatives dont certaines multi-résistantes. L'absence d'activité contre certains germes tels que *Pseudomonas aeruginosa* et *Proteus mirabilis*, en limite malheureusement l'utilisation de façon empirique, en particulier dans les infections possiblement nosocomiales. Son usage est approuvé par la FDA dans le traitement des infections intra-abdominales et cutanées compliquées.

Les effets secondaires sont essentiellement digestifs. L'usage est contre-indiqué durant la grossesse de même qu'en dessous de huit ans compte tenu du risque de coloration de l'émail dentaire.

MOLÉCULES À VENIR EN BELGIQUE ?

Deux autres antibiotiques actifs sur les gram-positifs multi-résistants ont été développés, mais ne sont pas commercialisés en Belgique, raison pour laquelle nous ne les détaillerons pas ici. Il s'agit de la daptomycine (Cubicin®), appartenant à la nouvelle classe des lipopeptides, et du Synercid® comprenant une association de deux streptogramines (quinupristine et dalfopristine) (18).

Trois nouveaux glycopeptides (oritavancin, telavancin et dalbavancin) sont actuellement à l'étude. Ils ont la particularité de demeurer actifs sur certains germes gram-positifs résistants à la vancomycine (18, 20).

La ramoplanine appartient à la nouvelle famille des lipoglycodepsipeptides. Elle inhibe la synthèse du peptidoglycan à un stade différent des glycopeptides. Compte tenu de l'absence de résorption, elle pourrait être utile dans la décontamination du tube digestif chez le patient neutropénique porteur de VRE et dans le traitement des colites à clostridium (21).

Quelques peptides cationiques, similaires à ceux qui exercent dans l'immunité naturelle une action antibactérienne et immunomodulatrice de première ligne, sont à l'étude comme agents topiques dans la prévention des infections de cathétères (18).

TRAITEMENT DE L'INFECTION PAR LE VIH

Les principes de base du traitement n'ont pas changé depuis l'instauration de la trithérapie il y a un peu plus de dix ans. Les progrès en termes de morbidité et de mortalité sont indénia-

bles, mais l'infection reste incurable et la prise prolongée des antirétroviraux est associée à des effets secondaires non négligeables (lipodystrophie, troubles métaboliques, acidose lactique...). L'observance thérapeutique est, elle aussi, mise à mal par la durée du traitement, ce qui favorise l'émergence de résistances.

Les efforts portent donc, depuis plusieurs années, sur le développement de molécules actives sur des virus devenus résistants aux précédents antirétroviraux, mais aussi sur l'amélioration de la tolérance et de l'observance (réduction du nombre journalier de pilules, développement de combinaisons prêtes à l'emploi). Les critères d'instauration d'un traitement anti-rétroviral et le choix des combinaisons sont détaillés ailleurs (22, 23)

INHIBITEURS NUCLÉOSIDIQUES ET NUCLÉOTIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE (INTI ET INTtI)

La prescription des molécules plus anciennes telles la zidovudine (Retrovir®), la stavudine (Zerit®), la didanosine (Videx®) et la zalcitabine (Hivid®) se réduit au profit des nouveaux produits ayant des effets secondaires, et en particulier une toxicité mitochondriale, moindres. La zidovudine, doyenne de la classe, demeure néanmoins largement prescrite.

La lamivudine (Epivir®) reste, elle aussi, très utilisée en raison de son profil sûr. Il a, par ailleurs été démontré un intérêt, en termes de réPLICATION virale, à maintenir ce traitement sur les souches porteuses d'une mutation particulière (M184V). Nous ne développerons pas ce point ici.

L'emtricitabine (Emtriva®) est une nouvelle molécule apparentée à la lamivudine, mais ayant l'avantage d'une demi-vie plus longue et peut-être d'une toxicité mitochondriale moindre.

Les deux autres nouveaux produits sont l'abacavir (Ziagen®) et le ténofovir (Viread®), administrables en une prise quotidienne en raison de leur longue demi-vie. Le principal effet secondaire de l'abacavir est la survenue, dans 5 à 10% des cas, d'une réaction d'hypersensibilité d'évolution souvent subaiguë, mais potentiellement létale (essentiellement en cas de réadministration). Cette réaction semble associée à l'haplotype HLA-B-5701. A ce stade, le screening génétique avant mise sous traitement n'est cependant pas recommandé (22).

A la différence des précédents, le ténofovir est un inhibiteur nucléotidique et non pas nucléosidique. Il possède donc un groupe phosphonate dont la principale conséquence pratique est d'allonger la demi-vie du produit (24). Il inhibe, par ailleurs, la réPLICATION du virus de l'hépatite B.

Le ténofovir est parfois associé à la survenue d'insuffisances rénales tubulaires et doit être utilisé avec prudence chez les patients insuffisants rénaux.

Diverses associations prêtées à l'emploi existent : abacavir/lamivudine (Kivexa®), zidovudine/lamivudine (Combivir®), emtricitabine/ténofovir (Truvada®) ou abacavir/lamivudine/zidovudine (Trizivir®). Cette dernière a cependant démontré une efficacité moindre lorsqu'elle est utilisée seule et comparée avec un traitement comprenant deux INTI associés à un inhibiteur de protéase (IP) ou un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) (22, 23).

D'autres associations doivent être évitées : didanosine et stavudine, en raison du risque de toxicité mitochondriale élevé; zidovudine et stavudine, pour cause d'antagonisme; ténofovir et didanosine, en raison d'une toxicité majorée et d'un effet délétère sur le taux de CD4, ainsi que ténofovir et abacavir, compte tenu du risque de sélection de la mutation K65R associée à une réduction de sensibilité à l'ensemble des INTI, à l'exception de la zidovudine (22, 23).

INHIBITEURS NON NUCLÉOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE (INNTI)

Les deux représentants de cette classe restent la névirapine (Viramune®) et l'efavirenz (Stocrin®). Aucun n'est actif sur le VIH-2 et la résistance entre ces deux produits est croisée. Les deux molécules sont associées à la survenue de réactions d'hypersensibilité sous forme d'éruptions cutanées. Pour limiter ce phénomène, la névirapine doit être administrée à demi-dose durant les 14 premiers jours de traitement. La névirapine est, par ailleurs, associée à un risque accru d'hépatotoxicité dépendant du taux de CD4 de sorte qu'elle doit être évitée si le taux de lymphocytes CD4 dépasse 250/mm³ chez la femme et 400/mm³ chez l'homme (22, 23). L'efavirenz est surtout associé à des effets secondaires neurologiques centraux (cauchemars, insomnie...) qui tendent à s'atténuer avec le temps. Il est contre-indiqué durant le premier trimestre de la grossesse en raison de la tératogénicité.

Un nouvel INNTI, le TMC 125, est à l'étude. Il possède l'avantage de rester actif sur les virus résistants aux autres molécules de la même classe.

INHIBITEURS DE PROTÉASE (IP)

Les IP les plus anciens tels le nelfinavir (Viracept®), l'indinavir (Crixivan®) et le ritonavir (Norvir®) à haute dose ne sont plus que rarement

utilisés en raison de leurs effets secondaires et du grand nombre de gélules.

L'association de ritonavir à faible dose (100 à 200 mg/jour) à un autre IP demeure cependant la règle afin d'obtenir un effet potentiateur («boost») majorant les concentrations sérielles du second IP par interaction du ritonavir avec le cytochrome P450.

Les 4 molécules recommandées actuellement en première intention chez le patient naïf sont le fosamprenavir (Trelvir®), le saquinavir (Invirase®), l'atazanavir (Reyataz®) et l'association lopinavir/ritonavir (Kaletra®). La formulation de ce dernier produit vient de changer, ce qui réduit le nombre de gélules à prendre quotidiennement de 6 à 4, devrait améliorer la tolérance et n'impose plus une conservation au frigo (forme thermo-résistante). Les principaux effets secondaires des IP sont digestifs (nausées, vomissements et diarrhées). L'atazanavir est associé chez certains patients à une hyperbilirubinémie isolée, le plus souvent asymptomatique. En dépit des recommandations internationales, le remboursement de l'atazanavir n'est pas accordé en Belgique au patient naïf (c'est-à-dire n'ayant bénéficié d'aucun traitement antérieur) alors qu'il possède un meilleur profil lipidique que le Kaletra® (22).

Le tipranavir (Aptivus®) vient d'être commercialisé sur le marché belge. Il est indiqué actuellement chez le patient porteur de résistances ou en échec d'un traitement par les autres inhibiteurs de protéase.

Un nouvel IP, le darunavir (Prezista®) vient d'être enregistré à la FDA et devrait bientôt être commercialisé en Belgique où il est déjà disponible à usage compassionnel chez les patients préalablement multitraités et en échec thérapeutique. Cet agent présente, en effet, peu de résistances croisées avec les autres IP.

Par action sur divers cytochromes, les IP sont associés, plus que les autres classes, à diverses interactions médicamenteuses dont un récapitulatif est disponible sur le site www.hiv-druginteractions.org.

INHIBITEURS DE FUSION

L'enfuvirtide (Fuzeon®) est le seul représentant de cette classe commercialisé. Par liaison à la protéine virale gp41, il empêche la fusion du virus à la cellule hôte. Le produit n'est administrable qu'en sous-cutané à raison de 2 fois par jour et son principal effet secondaire est la survenue de réactions locales au site d'injection. Il est principalement indiqué chez le patient porteur d'un virus multi-résistant.

NOUVELLES CIBLES

Les pistes les plus prometteuses comprennent les antagonistes des co-récepteurs CCR5 et CXR4, les inhibiteurs de l'intégrase et les inhibiteurs de maturation. Certains sont en phase d'évaluation clinique déjà bien avancée (25).

INFECTIONS FONGIQUES

Les infections fongiques sévères sont très souvent la conséquence du caractère invasif de la médecine actuelle. Elles concernent donc majoritairement certaines populations à risque parmi lesquelles on trouve les patients chirurgicaux, ceux présentant une immunodépression cellulaire, les porteurs de cathéters, ceux exposés à une antibiothérapie à large spectre et/ou à une nutrition parentérale ou encore les patients dialysés (26). Les deux germes les plus fréquemment impliqués sont l'*Aspergillus* et le *Candida albicans*. Il faut cependant noter l'émergence de plus en plus fréquente de *Candida* non-albicans, résultant de l'usage intensif du fluconazole. De nouveaux antifongiques ont été développés dans le but d'améliorer la tolérance, mais aussi de lutter contre les souches devenues résistantes aux traitements antérieurs. Deux de ces molécules ont été commercialisées en Belgique ces dix dernières années et sont détaillées ci-dessous. Nous ne nous attarderons pas sur les algorithmes de prise en charge des infections fongiques invasives détaillées de manière très claire ailleurs (26).

VORICONAZOLE (VFEND®)

Comme les autres azolés, le voriconazole inhibe la synthèse de l'ergostérol, constituant essentiel de la membrane cellulaire. Les azolés sont fungistatiques. La biodisponibilité de la forme orale est supérieure à 60%. La posologie orale standard est de 400 mg/j. La posologie intraveineuse standard est de 6 mg/kg/12h le premier jour et de 4 mg/kg/12h les jours suivants (26).

Le traitement est généralement bien toléré. Les principaux effets secondaires incluent des troubles digestifs, des troubles de la vision, des céphalées et des manifestations cutanées. Le métabolisme étant hépatique, la formulation orale ne requiert pas d'adaptation de posologie en cas d'insuffisance rénale. Des troubles de la vision, des hallucinations, des éruptions cutanées et des hépatites peuvent par contre survenir lors de l'administration de la formulation intraveineuse en présence d'une insuffisance rénale significative (clairance de créatinine < 50 ml/min) par

accumulation de SBECD (sulfobutyle bêta-cyclodextrine de sodium), véhicule intraveineux du produit. Chez ces patients, la forme orale doit être privilégiée. Des interactions médicamenteuses peuvent survenir en raison de la métabolisation par le cytochrome P450. Il convient d'être prudent en cas d'administration concomitante de rifampicine, d'immunosuppresseurs, de certains antirétroviraux, d'oméprazole, de statines...

Bien qu'il possède une très bonne activité contre la plupart des espèces de candida, il n'est pas recommandé comme traitement de première ligne des infections candidosiques en raison, notamment, du coût supérieur à celui du fluconazole ou de l'amphotéricine B. Il peut être utilisé néanmoins empiriquement comme alternative en cas de contre-indication au traitement par l'amphotéricine B, pour autant qu'il n'y ait pas eu d'exposition antérieure à un azolé (26). Il constitue, par contre, le traitement de choix de l'aspergillose invasive (26).

CASPOFUNGINE (CANCIDAS®)

Cet antifongique de la nouvelle classe des échinocandines interfère avec la synthèse de la paroi du champignon par inhibition de la glucose synthase. La caspofungine est fungicide sur le *Candida*. Elle s'administre exclusivement par voie parentérale. La posologie standard est de 70 mg pour la première dose et de 50 mg/jour pour les doses suivantes. Comme sa métabolisation est hépatique, elle n'est pas contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale. Il convient, par contre, d'être prudent en cas d'insuffisance hépatocellulaire.

Le traitement est généralement bien toléré. Les principaux effets secondaires comprennent la survenue de phlébites, de réactions liées à la libération d'histamine et une altération de l'enzymologie hépatique. Certaines interactions médicamenteuses peuvent survenir en particulier avec la rifampicine, les immuno-supresseurs et les antiviraux.

La caspofungine s'avère active sur l'ensemble des espèces de candida et ne présente pas de résistance croisée avec les azolés. Elle est donc, logiquement, indiquée dans le traitement des infections candidosiques, en particulier en cas d'infection sévère avec choc septique ou en cas de traitement antérieur par un azolé (26). Elle peut constituer un traitement de seconde ligne dans l'aspergillose invasive. Comme pour le voriconazole, le coût élevé constitue le principal facteur limitant l'usage de ce produit soumis à remboursement.

MOLÉCULES À VENIR EN BELGIQUE ?

D'autres antifongiques ont été développés, mais ne sont actuellement pas commercialisés en Belgique. Citons notamment le posaconazole, azolé à large spectre possédant l'avantage de ne pas interférer avec le cytochrome P450 ce qui réduit le risque d'interactions médicamenteuses et les deux autres échinocandines que sont la micafungine et l'anidulafangine (26).

PARASITOLOGIE

MILTÉFOSINE (IMPAVIDO®)

Développée au départ comme agent antitumoral, la miltéfosine (hexadecylphosphocholine) s'est révélée efficace dans le traitement des leishmanioses viscérales (27) et cutanéo-muqueuses (28), bien que le mécanisme d'action demeure méconnu. Une étude indienne, publiée en 2002, rapporte un taux de succès de 97% dans la leishmaniose viscérale (27). Il semble cependant, sur base d'une étude menée en Ethiopie, que l'efficacité chez les patients infectés par le VIH soit moindre qu'avec l'antimoine (29). Le taux de succès semble inférieur aussi dans les atteintes cutanées, mais semblable à celui obtenu avec l'amphotéricine B et probablement aussi avec l'antimoine (28). Les avantages de la miltéfosine sur l'antimoine ou l'amphotéricine B sont le mode d'administration oral et la toxicité moindre. Les principaux effets secondaires sont digestifs. La posologie est de 150 mg/j (2,5mg/kg/j) pendant un mois.

CONCLUSION

L'émergence de résistances dans tous les secteurs de l'infectiologie (bactériologie, virologie, parasitologie, mycologie) est le fait marquant de la décennie écoulée. Bien qu'il s'agisse d'un phénomène «logique» (adaptation des agents pathogènes), le fait est que le mauvais usage des médicaments - et des antibiotiques en particulier - est la principale cause de ce phénomène inquiétant. Le développement de nouvelles molécules ne permet plus de circonscrire le problème, vis-à-vis des bactéries gram-négatives en particulier, ce qui débouche sur un excès de morbidité et de mortalité significatif, associé à une augmentation des coûts parfois prohibitifs (une journée de traitement par linézolid et caspofungine coûtent, respectivement, 135 et 500 euros). Par conséquent, l'usage des anti-infectieux doit être restrictif et basé sur une bonne connaissance des pathologies, de l'épidémiologie locale et des produits utilisés (choix de la molécule, posologie,

durée de traitement, coûts). Une collaboration constructive doit s'établir entre les différents acteurs de terrain et l'infectiologie doit définitivement être reconnue comme une discipline à part entière.

BIBLIOGRAPHIE

- Ackerman G, Rodloff A.— Drugs of the 21st century: telithromycin (HMR 3647) – the first ketolide. *J Antimicrob Chemother*, 2003, **51**, 497-511.
- Jacobs MR.— Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clin Microb Infect*, 2001, **7**, 589-596.
- Clay KD, Hanson JS, Pope SD, et al.— Brief communication : severe hepatotoxicity of telithromycin : three case reports and literature review. *Ann Intern Med*, 2006, **144**, 415-420.
- Marchese A, Schito GA.— Recent findings from multinational resistance surveys: are we 'PROTEKTed' from resistance? *Int J Antimicrob Agents*, 2007, **29**, S2-5.
- Andriole VT.— The quinolones: past, present, and future. *Clin Infect Dis*, 2005, **41**, 113-119.
- Niederman MS.— Challenges in the management of community-acquired pneumonia: the role of quinolones and moxifloxacin. *Clin Infect Dis*, 2005, **41**, 158-166.
- Wispelwey B.— Clinical implications of pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones. *Clin Infect Dis*, 2005, **41**, 127-135.
- Lode H, Allewelt M.— Role of the newer fluoroquinolones in lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother*, 2002, **49**, 709-712.
- Owens RC, Ambrose PG.— Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones. *Clin Infect Dis*, 2005, **41**, S144-157.
- Fortun J, Martin-Davila P, Navas E, et al.— Linezolid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *J Antimicrob Chemother*, 2005, **56**, 180-185.
- Birmingham MC, Rayner CR, Meagher AK, et al.— Linezolid for the treatment of multidrug-resistant, gram-positive infections: experience from a compassionate-use program. *Clin Infect Dis*, 2003, **36**, 159-168.
- Jaksic B, Martinelli G, Perez-Oteyza J, et al.— Efficacy and safety of linezolid compared with vancomycin in a randomized, double-blind study of febrile neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*, 2006, **42**, 597-607.
- Shorr AF, Kunkel MJ, Kollef M.— Linezolid versus vancomycin for *Staphylococcus aureus* bacteraemia: pooled analysis of randomized studies. *J Antimicrob Chemother*, 2005, **56**, 923-929.
- Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, et al.— Analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest*, 2003, **124**, 1789-1797.
- Weigelt J, Itani K, Stevens D, et al.— Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, **49**, 2260-2266.
- Drees M, Boucher H.— New agents for *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Curr Opin Infect Dis*, 2006, **19**, 544-550.

17. Rubinstein E, Ithuriz R, Standiford HC, et al.— World-wilde assessment of linezolid's clinical safety and tolerability : comparator-controlled phase III studies. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003, **47**, 1824-1831.
18. Hancock RE.— Mechanisms of action of newer antibiotics for gram-positive pathogens. *Lancet Infect Dis*, 2005, **5**, 209-218.
19. Bouchillon SK, Hoban DJ, Johnson BM, et al.— *In vitro* activity of tigecycline against 3989 gram-negative and gram-positive clinical isolates from the United States tigecycline evaluation and surveillance trial (TEST program 2004). *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2005, **52**, 173-179.
20. Stryjewski ME, Chu VH, O'Riordan WD, et al.— Telavancin versus standard therapy for treatment of complicated skin and skin structure infections caused by gram-positive bacteria : FAST 2 Study. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, **50**, 862-867.
21. Fulco P, Wenzel RP.— Ramoplanin : a topical lipoglycopeptide antibacterial agent. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2006, **4**, 939-945.
22. Treatment for adult HIV infection. 2006 recommendations of the international AIDS Society-USA Panel. *JAMA*, 2006, **296**, 827-843.
23. European Guidelines for the clinical management and treatment of HIV infected adults 2005. <http://www.eacs.eu.download/Euroguidelines4151105.pdf>.
24. Tomas C.— Nucleotide HIV reverse transcriptase inhibitors : tenofovir and beyond. *Curr Opin HIV AIDS*, 2006, **1**, 373-379.
25. Wilkin A, Feindberg J.— New targets in antiretroviral therapy 2006. *Curr Opin HIV AIDS*, 2006, **1**, 437-441.
26. Flückiger U, Marchetti O, Bille J, et al.— Treatment options of invasive fungal infections in adults. *Swiss Med Wkly*, 2006, **136**, 447-463.
27. Sundar SS, Jha TK, Thakur CP, et al.— Oral miltefosine for indian visceral leishmaniasis. *N Engl J Med*, 2002, **347**, 1739-1746.
28. Soto J, Toledo J, Valda L, et al.— Treatment of bolivian mucosal leishmaniasis with miltefosine. *Clin Infect Dis*, 2007, **44**, 350-356.
29. Ritmeijer K, Dejenie A, Assefa Y, et al.— A comparison of miltefosine and sodium stibogluconate for treatment of visceral leishmaniasis in an Ethiopian population with high prevalence of HIV infection. *Clin Infect Dis*, 2006, **43**, 357-364.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. J.B. Giot, Service de Médecine interne générale, Infectiologie, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.