

# NOUVEAUX ANTI-INFECTIEUX

Pierre-Etienne Leblanc

Département d'Anesthésie-réanimation, CHU de Bicêtre, 78 rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin Bicêtre cedex.

## INTRODUCTION

Un certain nombre de nouvelles molécules anti-infectieuses ont été mises à la disposition des médecins depuis 2-3 ans. Ces molécules ont en commun plusieurs particularités : elles ont des spectres d'action étendus, une biodisponibilité importante pour les formes orales, et sont très coûteuses. Elles ne sont pas toujours d'indication et de prescription évidentes. Le but de cet exposé est de faire le point sur ces molécules et de recommander une utilisation pratique pour chacune d'elles.

## 1. ANTIBIOTIQUES

Ce chapitre se focalisera sur 2 molécules : le linezolide (Zyvoxid®), laboratoire Pfizer) et la lévofloxacine (Tavanic®, laboratoire Aventis).

### 1.1. LINEZOLIDE (ZYVOXID®) [1, 2]

C'est une molécule faisant partie d'une nouvelle classe d'antibiotiques appelée oxazolidones. Son mode d'action est original puisque la molécule inhibe la synthèse bactérienne protéique en bloquant la formation du complexe ribosomique 70S.

Le spectre d'action concerne essentiellement les bactéries à Gram positif : Staphylococcus spp, Streptococcus spp et Enterococcus spp. Pour l'instant les staphylocoques sont toujours sensibles ce qui implique que la molécule n'est pas testée sur l'antibiogramme standard. Le linezolide est également actif sur diverses bactéries type Chlamydia et Mycoplasme, Nocardia, Mycobacterium tuberculosis. Il est bactériostatique sur Enterococcus et Staphylococcus spp et bactéricide sur Streptococcus spp. Son principal intérêt réside dans son efficacité sur le staphylocoque méticilline résistant, de sensibilité diminuée ou résistant à la vancomycine, l'entérocoque résistant à la vancomycine, et le pneumocoque de sensibilité diminuée ou résistant à la pénicilline.

La forme orale du linezolide a une biodisponibilité excellente (95-100 %) et ne nécessite pas d'adaptation posologique. La pénétration tissulaire est bonne avec des taux supérieurs à la CMI retrouvés dans divers tissus et circonstances pathologiques : os, peau et tissus sous cutanés, parenchyme pulmonaire, liquide céphalo-rachidien [3, 4].

La molécule subit un métabolisme hépatique formant des métabolites inactifs. Son élimination est rénale sous forme de métabolites actifs (30 %) et inactifs (50 %). Il n'y a pas de nécessité d'adapter les doses en cas d'insuffisance hépatique ou rénale.

Les effets secondaires les plus fréquemment observés sont digestifs (diarrhée, nausées-vomissements, constipation), céphalées. En cas d'exposition supérieure à 2 semaines, des épisodes de neutropénie et surtout de thrombopénies réversibles à l'arrêt du traitement ont été rapportés. Cette atteinte serait secondaire à une toxicité médullaire directe. Il faut cependant noter que les études comparant l'apparition de thrombopénies chez les patients traités par linezolide ou vancomycine, ne trouvaient pas de différence entre les groupes [5]. Enfin des cas de neuropathies périphériques [6] ou optique [7] ont été décrits pour des traitements prolongés (plusieurs mois). Ces neuropathies n'étaient pas toujours réversibles ce qui peut faire recommander une surveillance par EMG et examen ophtalmologique pour les traitements au long cours.

La posologie est de 600 mg toutes les 12 heures. Il existe des poches pour perfusion IV, et une utilisation PO sous forme de comprimés ou de solution buvable. Il n'y a pas de données sur l'administration de la molécule dans la sonde gastrique.

Les indications retenues par la commission d'AMM sont les infections compliquées de la peau et des tissus mous, et les pneumopathies communautaires ou nosocomiales, lorsqu'elles sont suspectées ou documentées à bactéries gram positif sensibles :

- Peau et tissus mous : le linezolide a été comparé à l'oxacilline dans cette indication avec une efficacité comparable [8].
- Pneumonies nosocomiales : le linezolide a été comparé à la vancomycine dans le traitement empirique des pneumopathies nosocomiales à gram positif. Deux études multicentriques randomisées et en double aveugle ont tout d'abord été publiées [9, 10] avec une méthodologie identique. Dans chacune des études, le linezolide (600 mg x 2/j) avait une efficacité identique à la vancomycine (1 g x 2/j) en termes de succès clinique et microbiologique, et d'effets secondaires. Ces malades ont été regroupés pour conduire à la publication de 2 nouvelles études, l'une sur l'ensemble des pneumonies nosocomiales [11], l'autre uniquement sur les pneumonies nosocomiales apparaissant chez les patients ventilés [12]. Il y avait une amélioration significative de la guérison clinique et de la survie dans le sous-groupe des pneumopathies à SDMR, que ce soit pour l'ensemble des patients [11] ou seulement ceux qui étaient ventilés [12]. Les critiques ont porté sur l'analyse en sous-groupe a posteriori, et le fait que les résultats n'étaient pas significatifs quand on prenait l'ensemble des pneumopathies à gram positif ou à staphylocoque doré (mécilline sensible et résistant regroupés).
- Le linezolide semble prometteur pour le traitement au long cours des infections osseuses, grâce à sa bonne pénétration osseuse et à la possibilité de la voie orale [13].

La question qui se pose (ou va se poser) est de savoir si le linezolid doit remplacer la vancomycine dans les différents schémas thérapeutiques, du fait de son spectre et surtout de sa facilité d'utilisation ? On peut répondre que la prescription «larga manu» du linezolid n'est certainement pas recommandée pour l'instant :

- C'est un antibiotique important du fait de son spectre sur les bactéries gram positif résistantes ou multirésistantes. Le bon sens voudrait qu'on ne l'utilise que dans les cas où la vancomycine est contre-indiquée (entérocoque ou staphylocoque résistant à la vancomycine) afin d'économiser son spectre. En effet il y a déjà 4,2 % des entérocoques dont la sensibilité est diminuée au linezolid [14] et des souches de staphylocoque résistant au linezolid ont été décrites.
- Il pourrait servir d'alternative thérapeutique en cas d'échec d'un traitement par la vancomycine [15].
- Le coût est élevé, même si la comparaison avec un traitement par vancomycine peut avoir un rapport coût-bénéfice en faveur du linézolid [16, 17].
- La commission de transparence conclut que, dans le traitement des infections (pulmonaires ou cutanées) à coques gram positifs multirésistants, le linézolid peut être soit un recours (traitement empirique), soit une alternative thérapeutique (traitement documenté).

## 1.2. LÉVOFLOXACINE (TAVANIC®) [18]

Cet antibiotique est disponible depuis 1998 mais plusieurs études sont venues préciser sa place notamment dans le cadre des pneumopathies nosocomiales.

C'est une fluoroquinolone qui correspond à la forme active de l'ofloxacine (isomère lévogyre) ce qui lui confère une meilleure activité antibactérienne. Son mode d'action est identique à celui des autres fluoroquinolones : inhibition de la synthèse de l'ADN bactérien en bloquant la DNA gyrase. Le spectre d'action est plus étendu que celui de l'ofloxacine, avec, entre-autres une activité sur les pneumocoques, qu'ils soient sensibles, intermédiaires ou résistants à la pénicilline. Les CMI sont plus basses pour les autres coques gram positifs par rapport à l'ofloxacine : staphylocoques blancs et dorés et entérocoques. Ces CMI plus basses se retrouvent également pour la plupart des bacilles gram négatifs dont le *Pseudomonas aeruginosa*, même si la ciprofloxacine reste la fluoroquinolone de choix sur ce germe. La lévofloxacine est efficace sur les germes atypiques et a une activité sur certains anaérobies.

La posologie habituelle est de 500 mg une à deux fois par jour selon l'infection traitée. La posologie par voie IV ou orale est identique car la forme orale est rapidement absorbée avec une biodisponibilité de 99 %. La pénétration tissulaire est bonne avec une concentration dans le liquide alvéolaire 2 à 5 fois supérieure à celle du sérum. La pénétration est également bonne dans la bile, les sinus ou la prostate. La pénétration dans le LCR est plus faible même si on l'a utilisée pour traiter des méningites à des germes ayant une CMI inférieure à 0,1 - 0,2 mg.l<sup>-1</sup> [19].

La molécule est éliminée sous forme inchangée dans les urines (85 %) avec une demi-vie comprise entre 4 et 8 heures. Il faut adapter les doses en cas d'insuffisance rénale en fonction de la valeur de la clairance de la créatinine (Tableau I) :

**Tableau I**

Adaptation posologique de la lévofloxacine en fonction de la clairance de la créatinine

Clairance	Posologie	
> 50 ml.min <sup>-1</sup>	500 mg.j <sup>-1</sup>	500 mg x 2/j
50 - 20 ml.min <sup>-1</sup>	500 mg puis 250 mg.j <sup>-1</sup>	500 mg puis 250 mg x 2/j
20 - 10 ml.min <sup>-1</sup>	500 mg puis 125 mg.j <sup>-1</sup>	500 mg puis 125 mg x 2/j
< 10 ml.min <sup>-1</sup> Hémodialyse	500 mg puis 125 mg.j <sup>-1</sup>	500 mg puis 125 mg.j <sup>-1</sup>

Les contre-indications sont celles des fluoroquinolones : hypersensibilité au produit, épilepsie, déficit en G6PD, antécédents de tendinopathies, enfant, allaitement.

Les effets secondaires sont rares (2 à 10 %) et parmi les plus faibles des fluoroquinolones disponibles [20] : troubles digestifs (nausées, troubles du transit), céphalées, douleur au site d'injection, vertiges, phototoxicité (< 0,1 %), tendinites (< 0,1 %). Les interactions médicamenteuses ont été essentiellement décrites avec la forme orale : diminution de l'absorption de la lévofloxacine avec les topiques gastro-intestinaux, sucralfate, sels de Fer ou de Zinc, didanosine (DDI). En cas d'association avec les AVK, il est recommandé de surveiller l'INR de manière plus rapprochée.

Plusieurs mécanismes de résistance ont été décrits : le plus fréquent est une modification chromosomique entraînant une modification de la cible de l'antibiotique (DNA gyrase), les autres mécanismes étant une modification des canaux membranaires et un mécanisme d'efflux de la molécule. En ce qui concerne les pneumocoques, la prévalence de la résistance à la lévofloxacine est pour l'instant faible, de 0 à 3,8 %, évoluant peu sur une période de surveillance de 3 ans [21]. Les facteurs de risques sont : une infection nosocomiale, une bronchopathie chronique, une hospitalisation en long séjour, une exposition antérieure aux fluoroquinolones [22].

Les indications retenues par la commission d'AMM sont la sinusite aiguë, les poussées de BPCO, la pneumopathie communautaire et la prostatite. Les données cliniques les plus récentes dans la littérature concernent les pneumopathies (communautaires ou nosocomiales) :

- Pneumopathies communautaires : une méta-analyse a été publiée confirmant la non-infériorité de la lévofloxacine dans le traitement des pneumopathies aiguës communautaires à pneumocoques [23]. Les comparateurs utilisés dans les 4 études de la méta-analyse étaient l'amoxicilline, l'association amoxicilline/acide clavulanique, la ceftriaxone, la ceftriaxone suivie de cefuroxime ± érythromycine. On retrouve le même type de résultat dans le traitement des pneumopathies sévères avec un traitement comparateur par ceftriaxone + érythromycine [24] ou ceftriaxone + clarithromycine [25]. Il faut augmenter les doses chez ces patients, soit à 750 mg.j<sup>-1</sup> ce qui permettrait de diminuer la durée de traitement à 5 jours [26], soit à 500 mg x 2/j pour des germes dont la CMI est supérieure à 1 mg.l<sup>-1</sup> [27].
- Pneumopathies nosocomiales : une étude prospective, multicentrique, randomisée a été publiée en 2003 [28]. Les auteurs comparaient 2 traitements antibiotiques : lévofloxacine 750 mg.j<sup>-1</sup> versus imipénème 0,5 à 1 g toutes les 6 à 8 heures suivi par la ciprofloxacine PO. Un antibiotique supplémentaire était recommandé en cas d'infection à *Pseudomonas aeruginosa* ou *Staphylococ-*

cus aureus résistant à la méticilline. Les résultats étaient comparables tant pour la guérison clinique que pour l'éradication microbiologique. Ces résultats ont été confirmés quand on ne considérait que la population des patients ventilés [29]. Cependant il faut noter que des études de pharmacocinétiques in vitro montrent que l'imipénème reste la molécule de choix par rapport aux autres carbapénèmes et aux fluoroquinolones, sur les bactéries productrices de BLSE [30].

## 2. ANTI-FONGIQUES

Deux nouveaux médicaments sont venus enrichir la pharmacopée anti-fongique : le voriconazole (Vfend®, laboratoire Pfizer) et la caspofungine (Cancidas®, laboratoire MSD). Jusqu'à peu, les médicaments utilisés en réanimation chirurgicale étaient essentiellement le fluconazole (Triflucan®) et l'amphotéricine B (Fungizone®). Les autres molécules n'étaient prescrites que dans les réanimations spécialisées dans la prise en charge des transplantations d'organes : itraconazole (Sporanox®) et les formules à dispersion lipidique d'amphotéricine B (Ambisome®, Abelcet®).

### 2.1. VORICONAZOLE (VFEND®)

C'est un antifongique de la classe des azolés (2<sup>ème</sup> génération) qui agit en bloquant la synthèse de l'ergostérol membranaire cytoplasmique des champignons. Son spectre d'activité est plus étendu que celui de fluconazole puisqu'il est actif sur *Candida glabrata* (sensibilité variable au fluconazole) et *Candida krusei* (résistant au fluconazole). Son spectre (Tableau II) comprend également *Cryptococcus neoformans*, tous les *Aspergillus* et divers autres champignons [31].

**Tableau II**

Sensibilité des champignons aux antifongiques.

	<b>Ampho B</b>	<b>Fluconazole</b>	<b>Voriconazole</b>	<b>Caspofungine</b>
<b>C. albicans</b>	S	S	S	S
<b>C. parapsilosis</b>	S	S	S	S
<b>C. tropicalis</b>	S	S/SDD	S	S
<b>C. glabrata</b>	S	SDD/R	S	S
<b>C. krusei</b>	S	R	S	S
<b>A. fumigatus</b>	S	R	S	S
<b>C. neoformans</b>	S	S	S	R

S = sensible, SDD = sensible dose-dépendant, R = résistant

La molécule est disponible par voie parentérale (IV) et orale. La forme IV se passe en 1 à 2 heures avec une dose de charge de 6 mg.kg<sup>-1</sup> (2 doses à 12 heures d'intervalle) puis une dose de 4 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>. Si la voie orale est disponible, le relais PO peut être rapide (biodisponibilité > 90 %) à des doses de 200 à 400 mg en 2 prises par jour suivant le poids (Tableau III).

**Tableau III**

Posologies du voriconazole.

<b>Dose de charge à J1</b>	<b>Dose d'entretien</b>	
6 mg.kg <sup>-1</sup> x 2/j IV	4 mg.kg <sup>-1</sup> x 2/j IV	
	Relais PO poids < 40 kg	Relais PO poids > 40 kg
	100 mg x 2/j	200 mg x 2/j

La pénétration tissulaire est bonne avec notamment des concentrations importantes retrouvées dans le LCR et dans le parenchyme cérébral [32]. Le

métabolisme est hépatique par la voie des cytochromes P450 avec production de métabolites inactifs. Il est recommandé de ne pas utiliser la molécule en cas d'insuffisance hépatique. Par ailleurs en cas d'insuffisance rénale (clairance < 50 ml.min<sup>-1</sup>) le solvant de la forme IV s'accumule ce qui contre-indique son utilisation. Il n'y a par contre pas de problèmes, ni d'ajustement de dose nécessaire pour la forme orale.

Les interactions médicamenteuses sont liées au métabolisme hépatique du médicament : les concentrations plasmatiques sont diminuées par les inducteurs enzymatiques (phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, barbituriques...), ce qui contre-indique leur association. Les concentrations sont augmentées par les dérivés de l'ergot de seigle, quinidiniques, sirolimus (association contre-indiquée) et par la ciclosporine, oméprazole, tacrolimus (réduire les doses de voriconazole).

L'effet indésirable le plus fréquent est une perturbation de la vision qui apparaît chez environ 30 % des patients qui consistent en un trouble de la vision des couleurs, photophobie, phosphènes. Elle est réversible et ne nécessite pas d'arrêter le traitement. Les autres troubles décrits sont des rashes cutanés (exposition au soleil contre-indiquée), une élévation des enzymes hépatiques (transaminases et phosphatases alcalines) réversible à l'arrêt du traitement, et de manière plus rare : céphalées, nausées et vomissements, douleurs abdominales et hallucinations visuelles.

Indications AMM :

- Traitement des aspergilloses invasives : l'indication repose principalement sur l'étude de Herbrecht et al. publiée en 2002 [33]. Elle comparait l'efficacité du voriconazole à celle de l'amphotéricine B dans cette pathologie avec un résultat très en faveur du voriconazole en termes de réponse thérapeutique et même de survie (71 % dans le groupe voriconazole contre 58 % dans le groupe amphotéricine B, p = 0,02). L'amphotéricine B en injection de 4 heures a été critiquée au profit des formules lipidiques.
- Traitement des infections invasives graves à *Candida* résistants au fluconazole. Il n'y a pas pour l'instant d'étude publiée comparant le voriconazole à un autre antifongique dans cette indication, qui découle en fait du spectre d'activité de la molécule. Par contre, le voriconazole a été testé à l'amphotéricine B liposomale dans le traitement empirique des neutropénies fébriles [34]. Les auteurs ne faisaient pas la preuve de non infériorité du voriconazole, ce qui n'a pas fait retenir la molécule dans cette indication [35]. Enfin, une étude est en cours de publication comparant l'amphotéricine B et le voriconazole dans le traitement des candidémies chez le patient non neutropénique, avec un résultat de non infériorité. Le voriconazole vient d'avoir l'AMM française pour cette indication.
- Traitement des infections fongiques graves à *Scedosporium* ou *Fusarium* [31].
- Le voriconazole a été utilisé soit en cas d'échec d'un traitement anti-fongique conventionnel [36] soit dans le cadre du traitement de sauvetage des candidoses invasives [37].

## 2.2. CASPOFUNGINE (CANCIDAS®)

Cette molécule fait partie de la nouvelle classe des échinocandines dont le mode d'action est un blocage de la synthèse de la paroi fongique (inhibition enzymatique). Elle est active sur tous les types de *Candida*, *Aspergillus* et plusieurs

autres champignons (Tableau II) [38]. Elle n'est pas active sur *Cryptococcus neoformans*, mais intègre dans son spectre le *Pneumocystis carinii*.

La caspofungine n'est utilisable que par voie intraveineuse avec pour un adulte une dose de charge de 70 mg le premier jour suivie d'une posologie de 50 mg.j<sup>-1</sup>. La dose pédiatrique est de 50 mg.m<sup>-2</sup> [38]. La pénétration tissulaire semble bonne avec une clairance plasmatique dépendante de la distribution tissulaire. La molécule pénètre mal en intracérébral même si on a pu proposer ce traitement dans l'aspergillose cérébrale [39]. L'élimination est plasmatique (par hydrolyse et N-acétylation) avec production de métabolites dépourvus d'activité anti-fongique. Il n'y a pas d'ajustement posologique nécessaire en cas d'insuffisance rénale et la drogue n'est pas dialysée. Il ne faut baisser la dose d'entretien à 35 mg.j<sup>-1</sup> qu'en cas d'insuffisance hépatique modérée et il n'y a pas de données pour l'insuffisance hépatique sévère.

Malgré l'absence de métabolisme hépatique, il a été montré une diminution de la concentration de caspofungine avec des médicaments tels que phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, éfavirenz, névirapine, et dexaméthasone, d'où une recommandation d'augmenter la dose d'entretien à 70 mg.j<sup>-1</sup>. Il n'y a pas lieu de modifier la posologie en cas d'association avec les immunosuppresseurs.

Les effets secondaires cliniques sont peu fréquents (décrits pour moins de 3 % des patients à chaque fois), incluant fièvre, céphalées, nausées-vomissements, syndrome d'histamino-libération. On a également décrit une hyperéosinophilie et une élévation modérée des transaminases.

Les indications reposent sur une série d'études :

- Traitement de la candidose invasive chez le patient non neutropénique et traitement empirique des infections fongiques présumées chez les patients adultes neutropéniques fébriles. Il existe essentiellement 2 études argumentant ces indications : comparaison de la caspofungine et de l'amphotéricine B [40] dans le traitement des candidoses invasives (principalement des candidémies), et comparaison de la caspofungine et de l'amphotéricine B liposomale dans le traitement empirique des neutropénies fébriles [41]. Dans chacune des études, la caspofungine n'était pas inférieure au traitement de référence avec un bénéfice pour ceux ayant survécu au delà de 5 jours [40] ou 7 jours [41]. La caspofungine était mieux tolérée que l'amphotéricine B dans les 2 études. Il n'y avait pas d'amélioration de la mortalité globale. Les critiques principales ont porté sur le choix du traitement de référence : amphotéricine B classique et non liposomale dans le 1<sup>ère</sup> étude ; amphotéricine B liposomale à une posologie insuffisante avec des taux d'échecs inhabituels dans le traitement des aspergilloses invasives pour la seconde.
- Traitement de l'aspergillose invasive du patient adulte en cas d'échec du traitement classique, avec une étude récente montrant l'efficacité de la caspofungine dans cette indication [39]. Les localisations étaient essentiellement pulmonaires.

L'utilisation pratique de ces médicaments a été précisée par une conférence de consensus commune SFAR, SRLF, SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française), publiée en 2004 et fait intervenir les autres molécules antifongiques. Pour les candidoses invasives, le choix empirique dépend de l'exposition antérieure à un azolé. Les autres paramètres devant intervenir étaient la fréquence des candida non albicans dans l'écologie du service, le terrain et le site de l'infection. Le prix des médicaments antifongiques fait aussi partie des

critères de décision (Tableau IV). Le choix du traitement après identification du candida dépend de sa sensibilité au fluconazole.

**Tableau IV**

Coût unitaire et quotidien des principaux anti-fongiques

Molécule	Coût unitaire (€)	Coût quotidien (€)
Amphotéricine B 50 mg	4,6	9,2
Amphotéricine B liposomale	152	608 - 760
Fluconazole - IV 100 mg - PO 100 mg	10,8 6,15	400 mg = 43,2 400 mg = 24,6
Voriconazole - IV 200 mg - PO 200 mg	160,3 42,6	4 à 6 mg.kg <sup>-1</sup> = 640 85,2
Caspofungine - 70 mg - 50 mg	618 486	618 486

- Traitement empirique :
  - Pas d'exposition antérieure à un azolé et pas de neutropénie : amphotéricine B (sauf si insuffisance rénale) ou fluconazole IV à forte dose (800 mg.j<sup>-1</sup>).
  - Exposition antérieure à un azolé et insuffisance rénale, ou neutropénie (exposition ou pas à un azolé) : caspofungine ou amphotéricine B liposomale.
- Traitement après identification du candida :
  - Candida sensible au fluconazole : fluconazole 400 mg.j<sup>-1</sup> avec relais PO dès que possible
  - Candida de sensibilité diminuée ou résistant au fluconazole : amphotéricine B ou, en cas d'insuffisance rénale ou de neutropénie : caspofungine ou amphotéricine B liposomale, avec relai PO par le voriconazole dès que l'infection est contrôlée.

Il faut noter que pour les différentes indications de l'amphotéricine B « classique », la voie IVSE sur 24 heures semble dégager un bénéfice remarquable (diminution de la mortalité), par rapport à l'injection en 4 heures [42].

Pour les aspergilloses invasives, l'antifongique de choix est le voriconazole IV. En cas d'insuffisance rénale ou hépatique ou d'association médicamenteuse contre-indiquée, la conférence de consensus propose l'amphotéricine B liposomale ou la caspofungine.

## CONCLUSION

Ces nouvelles molécules sont extrêmement intéressantes tant pour les antibiotiques que pour les antifongiques. Leur spectre et leur facilité d'utilisation en font des molécules de choix pour les années à venir, le problème étant le développement inévitable des résistances avec l'augmentation de leur utilisation. Une prescription rationnelle, basée sur les données de la littérature et, entre autres, les études coûts-bénéfices (à venir pour la plupart des molécules), permettra d'économiser leur spectre et prolongera leur efficacité. Enfin on ne peut que souligner l'importance de la prévention et de la restriction de la prescription des antibiotiques à large spectre, seuls moyens de limiter l'émergence et la diffusion des bactéries multi-résistantes.

**RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

- [1] Eliopoulos GM. Quinupristin-dalfopristin and linezolid: evidence and opinion. *Clin Infect Dis* 2003;36:473-81
- [2] Stevens DL, Dotter B, Madaras-Kelly K. A review of linezolid: the first oxazolidinone antibiotic. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2004;2:51-9
- [3] Shaikh ZH, Peloquin CA, Ericsson CD. Successful treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* meningitis with linezolid: case report and literature review. *Scand J Infect Dis*. 2001;33:375-9
- [4] Lovering AM, Zhang J, Bannister GC & al. Penetration of linezolid into bone, fat, muscle and haematoma of patients undergoing routine hip replacement. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:73-7
- [5] Rao N, Ziran BH, Wagener MM & al. Similar hematologic effects of long-term linezolid and vancomycin therapy in a prospective observational study of patients with orthopedic infections. *Clin Infect Dis* 2004;38:1058-64
- [6] Bressler AM, Zimmer SM, Gilmore JL & al. Peripheral neuropathy associated with prolonged use of linezolid. *Lancet Infect Dis*. 2004;4:528-31
- [7] Lee E, Burger S, Shah J, & al. Linezolid-associated toxic optic neuropathy: a report of 2 cases. *Clin Infect Dis* 2003;37:1389-91
- [8] Stevens DL, Smith LG, Bruss JB & al. Randomized comparison of linezolid (PNU-100766) versus oxacillin-dicloxacillin for treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:3408-13
- [9] Wunderink RG, Cammarata SK, Oliphant TH & al. Linezolid Nosocomial Pneumonia Study Group. Continuation of a randomized, double-blind, multicenter study of linezolid versus vancomycin in the treatment of patients with nosocomial pneumonia. *Clin Ther*. 2003;25:980-92
- [10] Rubinstein E, Cammarata S, Oliphant T & al. Linezolid Nosocomial Pneumonia Study Group. Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind, multicenter study. *Clin Infect Dis* 2001;32:402-12
- [11] Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK & al. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest* 2003;124:1789-97
- [12] Kollef MH, Rello J, Cammarata SK & al. Clinical cure and survival in Gram-positive ventilator-associated pneumonia: retrospective analysis of two double-blind studies comparing linezolid with vancomycin. *Intensive Care Med* 2004;30:388-94
- [13] Shuford JA, Steckelberg JM. Role of oral antimicrobial therapy in the management of osteomyelitis. *Curr Opin Infect Dis* 2003;16:515-9
- [14] Streit JM, Jones RN, Sader HS, & al. Assessment of pathogen occurrences and resistance profiles among infected patients in the intensive care unit: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (North America, 2001). *Int J Antimicrob Agents* 2004;24:111-8
- [15] Birmingham MC, Rayner CR, Meagher AK & al, Schentag JJ. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant, gram-positive infections: experience from a compassionate-use program. *Clin Infect Dis* 2003;36:159-68
- [16] Shorr AF, Susla GM, Kollef MH. Linezolid for treatment of ventilator-associated pneumonia: a cost-effective alternative to vancomycin. *Crit Care Med* 2004;32:137-43
- [17] Li Z, Willke RJ, Pinto LA & al. Comparison of length of hospital stay for patients with known or suspected methicillin-resistant *Staphylococcus* species infections treated with linezolid or vancomycin: a randomized, multicenter trial. *Pharmacotherapy*. 2001;21:263-74
- [18] Wimer SM, Schoonover L, Garrison MW. Levofloxacin: a therapeutic review. *Clin Ther* 1998;20:1049-7
- [19] Scotton PG, Pea F, Giobbia M & al. Cerebrospinal fluid penetration of levofloxacin in patients with spontaneous acute bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2001;33:e109-11
- [20] Carbon C. Comparison of side effects of levofloxacin versus other fluoroquinolones. *Chemotherapy* 2001;47:9-14;discussion 44-8
- [21] Jones ME, Blosser-Middleton RS & al. The activity of levofloxacin and other antimicrobials against clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* collected worldwide during 1999-2002. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003;47:579-86

- [22] Ho PL, Tse WS, Tsang KW & al. Risk factors for acquisition of levofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a case-control study. *Clin Infect Dis* 2001;32:701-7
- [23] Bru JP, Leophonte P, Veyssier P. Levofloxacin for the treatment of pneumococcal pneumonia: results of a meta-analysis] *Rev Pneumol Clin* 2003;59:348-56
- [24] Fogarty C, Siami G, Kohler R, File Jr TM & al. Multicenter, Open-Label, Randomized Study to Compare the Safety and Efficacy of Levofloxacin versus Ceftriaxone Sodium and Erythromycin Followed by Clarithromycin and Amoxicillin-Clavulanate in the Treatment of Serious Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clin Inf Dis* 2004;38:S16-S23
- [25] Querol-Ribelles JM, Tenias JM, Querol-Borras JM, & al. Levofloxacin versus ceftriaxone plus clarithromycin in the treatment of adults with community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Int J Antimicrob Agents* 2005;25:75-83
- [26] Dunbar LM, Wunderink RG, Habib MP & al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin Infect Dis*. 2003;37:752-60
- [27] Boselli E, Breilh D, Rimmelé T, & al. Pharmacokinetics and intrapulmonary diffusion of levofloxacin in critically ill patients with severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2005;33:104-9
- [28] West M, Boulanger BR, Fogarty C & al. Levofloxacin compared with imipenem/cilastatin followed by ciprofloxacin in adult patients with nosocomial pneumonia: a multicenter, prospective, randomized, open-label study. *Clin Ther*. 2003;25:485-506
- [29] Shorr AF, Zadeikis N, Jackson WL & al. Levofloxacin for treatment of ventilator-associated pneumonia: a subgroup analysis from a randomized trial. *Clin Infect Dis* 2005;40:S123-9
- [30] Moczygmba LR, Frei CR, Burgess DS. Pharmacodynamic modeling of carbapenems and fluoroquinolones against bacteria that produce extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Ther*. 2004;26:1800-7
- [31] Johnson LB, Kauffman CA. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis* 2001;36:630-7
- [32] Lutsar I, Roffey S, Troke P. Voriconazole concentrations in the cerebrospinal fluid and brain tissue of guinea pigs and immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2003;37:728-32
- [33] Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF & al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*. 2002;347:408-15
- [34] Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ & al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med*. 2002;346:225-34
- [35] Grouin JP, Ribaud P. Analyse critique de la méthodologie de trois études d'enregistrement évaluant le traitement antifongique empirique des patients neutropéniques fébriles : La Lettre du Pharmacologue 2003;17:157-164
- [36] Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ & al. Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. *Clin Infect Dis* 2003;36:1122-31
- [37] Ostrosky-Zeichner L, Oude Lashof AM, Kullberg BJ & al. Voriconazole salvage treatment of invasive candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22:651-5
- [38] Deresinski SC, Stevens DA. Caspofungin. *Clin Infect Dis* 2003;36:1445-57
- [39] Maertens J, Raad I, Petrikos G & al. Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1563-71
- [40] Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C & al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002;347:2020-9
- [41] Walsh TJ, Tepler H, Donowitz GR, & al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004;351:1391-402
- [42] Eriksson U, Seifert B, Schaffner A. Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infused over 4 or 24 hours: randomised controlled trial. *BMJ*. 2001;322:579-82