

Oritavancine

Un antibiotique de dernier recours à action prolongée

L'oritavancine est un antibiotique de la classe des lipoglycopeptides semi-synthétiques, qui est administré par voie intraveineuse et agit contre les agents pathogènes à Gram positif. Elle se caractérise principalement par sa longue demi-vie permettant une administration hebdomadaire.

Prof. Dr méd. Parham Sendi^a, Dr méd. Aurélien E. Martinez^b

^a Institut für Infektionskrankheiten, Universität Bern, Bern, ^b Klinik für Infektiologie und Spitalhygiene, Universitätsspital Basel, Basel

Mécanisme d'action

Sur le plan structurel, l'oritavancine est apparentée à la vancomycine et possède un groupe N-alkyle-p-chlorophénylbenzyle hydrophobe et deux résidus 4-epi-vancosamine [1, 2]. Elle attaque la paroi cellulaire bactérienne à trois endroits (fig. 1):

1. Les composants du peptidoglycane sont inhibés lors du processus de transglycosylation, empêchant ainsi la polymérisation de la biosynthèse de la paroi cellulaire.

2. La part hydrophobe de la substance adhère à la membrane cellulaire bactérienne et entraîne ainsi une disruption de l'intégrité membranaire.

3. Comme la vancomycine, l'oritavancine est capable de se lier aux extrémités D-alanyl-D-alanine du peptidoglycane et d'empêcher le «crosslinking» de la biosynthèse de la paroi cellulaire [1-3].

En raison de ces multiples mécanismes, l'antibiotique agit aussi contre les entérocoques résistants à la vancomycine (ERV).

Résultats d'études – préclinique

L'oritavancine est efficace contre les staphylocoques, entérocoques et streptocoques, c'est-à-dire les coques à Gram positif [4-10]. Comme les tests de sensibilité antimicrobienne indiquent des concentrations minimales inhibitrices (CMI) faibles pour le *Staphylococcus (S.) aureus* résistant à la métililine (SARM) et les ERV [5-9], une bonne efficacité contre ces agents pathogènes est supposée. Il n'a été observé aucune résistance

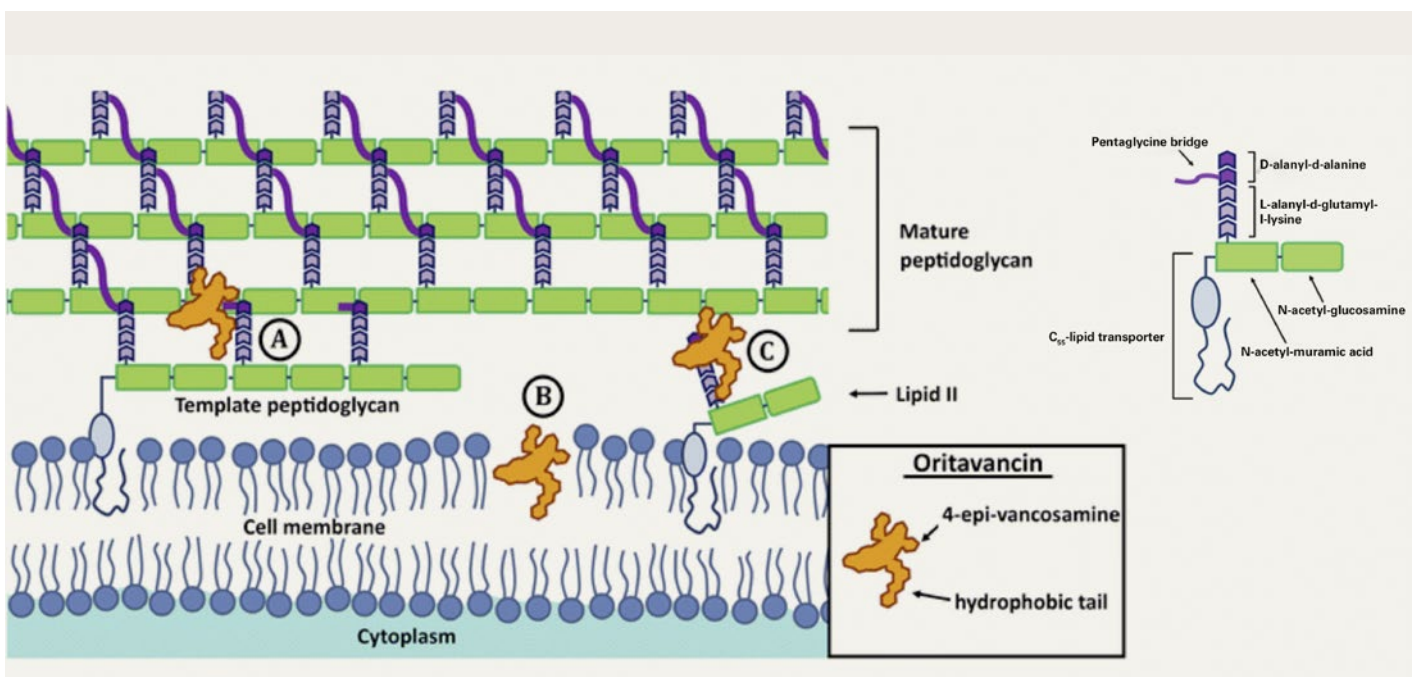


Figure 1: Sites de liaison de l'oritavancine sur la membrane et la paroi de la cellule bactérienne. **A)** Les composants du peptidoglycane sont inhibés lors du processus de transglycosylation, empêchant ainsi la polymérisation de la biosynthèse de la paroi cellulaire. **B)** La part hydrophobe de la substance adhère à la membrane cellulaire bactérienne et entraîne ainsi une disruption de l'intégrité membranaire. **C)** L'oritavancine se lie aux extrémités D-alanyl-D-alanine du peptidoglycane et empêche le «crosslinking» de la biosynthèse de la paroi cellulaire. (Figure et légende [traduite] de Figure 2 et 3 de [2]: Brade KD, Rybak JM, Rybak MJ. Oritavancin: A new lipoglycopeptide antibiotic in the treatment of gram-positive infections. *Infect Dis Ther.* 2016;5(1):1-15. doi: 10.1007/s40121-016-0103-4, this article is distributed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.)

croisée avec d'autres antibiotiques de dernier recours (tels que le linézolide) [11].

Loritavancine agit en fonction de la concentration (calcul selon l'«area under the curve» [AUC]: $AUC_{0-72\text{ h}}/MHK$) [12, 13] et présente, dans des «time-kill kinetics assays», une élimination rapide de l'inoculum initial aussi bien du *S. aureus* sensible à la méticilline (SASM) et du SARM [5] que des ERV [8]. Elle s'accumule dans le milieu intracellulaire et stimule la destruction du *S. aureus* phagocyté dans les macrophages [14, 15]. Loritavancine a montré une bonne pénétration osseuse dans des modèles animaux [16]. Des études in vitro ont mis en évidence l'efficacité de l'oritavancine contre le SARM durant la phase stationnaire [17] et contre les ERV dans le biofilm [18]. Il n'existe jusqu'à présent aucune donnée sur des infections expérimentales causées par des corps étrangers.

Résultats d'études – clinique

Lors du SIMPLIFI Trial (essai randomisé multicentrique de phase II de détermination des doses), une administration unique de 1200 mg d'oritavancine a permis d'obtenir un taux de guérison de 73% (27/37) chez des personnes présentant une infection à SARM des tissus mous [19]. Deux études de phases III subséquentes (SOLO I et SOLO II) ont abouti à l'autorisation de l'oritavancine aux États-Unis [20, 21]. Ont été incluses dans l'étude SOLO I 475 personnes présentant une infection des tissus mous dans le bras sous oritavancine (administration unique) et 479 personnes dans le bras sous vancomycine (durée du traitement: 7–10 jours). La mise en évidence d'un agent pathogène a eu lieu chez près de 60% des personnes participantes, le SARM a été isolé chez 204 individus. Les résultats des deux bras d'étude étaient comparables en termes de guérison de l'infection après achèvement du traitement (79,6% versus 80,0%), ainsi que pour tous les autres critères d'évaluation [21]. D'une conception très similaire, l'étude SOLO II a inclus 503 personnes dans le bras sous oritavancine et 502 dans celui sous vancomycine [21]. La mise en évidence d'un agent pathogène a eu lieu chez près de 70% des personnes participantes, le SARM a été isolé chez 201 individus. Dans cette étude aussi, les résultats étaient similaires pour tous les critères d'évaluation (guérison clinique de l'infection après fin du traitement chez 82,7% dans le groupe oritavancine versus 80,5% sous vancomycine) [21]. Depuis l'autorisation de l'oritavancine par les autorités sanitaires américaines «U. S. Food and Drug Administration» (FDA) en août 2014, un grand nombre d'études observationnelles [22–29], séries de cas [30–32] et rapports de cas [33–37] ont été publiés. Ces publications présentent – outre l'utilisation dans le domaine d'application autorisé «infections des tissus mous» – l'usage off-label de l'oritavancine

pour le traitement d'endocardites sur prothèses [33], d'ostéomyélites [28, 32, 35], d'ostéomyélites vertébrales associées à des corps étrangers [36] et d'infections de prothèses articulaires [34, 37]. La banque de données «Clinical and Historic Registry and Orbactiv Medical Evaluation» (CHROME) recense 440 cas [26]. Les résultats des études observationnelles en présence d'infections des tissus mous concordent avec ceux des études SOLO I et SOLO II [22, 23, 25–27, 31]. Les résultats relatifs à l'usage off-label sont très prometteurs, en particulier pour le traitement de l'ostéomyélite [28, 32, 35], mais ne permettent, en raison de l'hétérogénéité des cas, de la conception d'étude et ainsi de l'état et la qualité des données, aucune extrapolation fiable aux cas routiniers du quotidien clinique (cf. ci-dessous «Importance par rapport à d'autres médicaments»).

Dosage

Loritavancine est dosée à 1200 mg. La demi-vie d'élimination moyenne est d'environ 245 heures [19–21]. Selon les informations du fabricant, une insuffisance rénale légère à modérée ou une insuffisance hépatique légère à modérée (classe B selon Child-Pugh) ne nécessitent aucune adaptation de dose [38]. Il existe très peu de données sur le dosage en cas de dysfonctionnement organique sévère, de sorte qu'aucune recommandation ne puisse être émise pour ces scénarios. Loritavancine n'est pas éliminée du sang par hémodialyse [38].

Pour l'indication autorisée «infections aiguës des tissus mous», l'oritavancine est administrée en une dose unique. Les principaux paramètres pharmacocinétiques sont présentés au tableau 1. La littérature fait état de divers schémas de dosage pour des administrations répétées en cas d'usage off-label [26, 28, 32–37]: 1. *Maintenir la dose, garder les intervalles stables ou les prolonger.* La banque de données CHROME répertorie 33 cas avec administra-

tions répétées. L'intervalle posologique était compris entre 6 et 14 jours, avec 14 jours dans 16 des 33 cas [26]. Des administrations hebdomadaires de 1200 mg ont été rapportées dans des cas d'infection de prothèse articulaire et d'ostéomyélite [35, 37]. Dans la série de cas de Chastain et Davis, le dosage de 1200 mg a été maintenu au cours des administrations répétées dans 9 cas présentant une ostéomyélite chronique, l'intervalle posologique (au moins 13 jours) a toutefois été prolongé à chaque administration supplémentaire. La durée moyenne était de 33,5 jours (écart interquartile [IQR] 29–37) entre la 2^e et la 3^e dose, et de 74 jours (IQR 58–89) entre la 3^e et la 4^e dose [32].

2. *Maintenir l'intervalle (1× par semaine), réduire la dose après la première administration.* Van Hise et al. [28] ont analysé 134 cas présentant une ostéomyélite aiguë. Après une dose initiale de 1200 mg, l'oritavancine a été administrée hebdomadairement à un dosage de 800 mg pendant 4 semaines (n = 118) ou 5 semaines (n = 16). Un échec du traitement a été rapporté dans 9,7% des cas.

L'hétérogénéité évidente des schémas thérapeutiques souligne l'état encore insuffisant des données en cas d'administration répétée lors de l'usage off-label. Du point de vue pharmacocinétique, il convient de noter que la dispersion de la concentration plasmatique interindividuelle d'oritavancine augmente d'autant plus que la dernière administration remonte à loin [13]. Sur la base d'un modèle de simulation comprenant deux doses à un intervalle de 7 jours (1200 mg et 800 mg), les concentrations plasmatiques d'oritavancine restent au-dessus du seuil CMI de 0,12 mg/l («European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing [EUCAST] Breakpoint» pour les staphylocoques) pendant les 8 semaines et mènent, durant cette période, à un rapport AUC/CMI efficace [13].

Tableau 1: Paramètres pharmacocinétiques pour l'administration unique de 1200 mg d'oritavancine (données extraites de [38, 53])

Paramètre	Valeur
C_{max}	138 mg/l
$AUC_{0-\infty}$	2800 mg/l × h
Volume de distribution	87,6 l
Volume de distribution	1 l/kg
Liaison protéique	85%
Demi-vie d'élimination	245 h

C_{max} : concentration maximale; AUC: area under the curve.

Effets indésirables

Les études prospectives SOLO ont rapporté des effets indésirables associés au traitement («treatment related adverse events») chez 217 (22,2%) des 976 personnes traitées par oritavancine. Ce pourcentage était comparable à celui du groupe témoin ayant reçu de la vancomycine [20, 21]. Le taux d'insuffisance rénale était également comparable (oritavancine: n = 7 [0,7%]; vancomycine: n = 9 [0,9%]) [39]. Dans les analyses rétrospectives des études observationnelles cliniques publiées ultérieurement, les taux d'effets indésirables étaient nettement inférieurs avec 4,5% (5/112) [25] et 3,7% (5/134) [28]. Réactions d'hypersensibilité (env. 2%), diarrhée (env. 2%) et vomissements (env. 1%) sont les effets indésirables associés à l'oritavancine [25]. En outre, des réactions hypoglycémiques ont été décrites pendant l'administration intraveineuse [28].

Étant donné que l'oritavancine est uniquement autorisée pour une administration unique en présence d'infection des tissus mous, il existe peu de données sur les effets indésirables en cas de dosages multiples dans les domaines d'indication off-label [26, 28, 32-37]. Par conséquent, le risque d'une éventuelle toxicité à long terme ne peut pas encore être suffisamment évalué.

Tests de laboratoire

Les études SOLO I et SOLO II ont permis d'observer une augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT), mais pas de l'aspartate aminotransférase (ASAT), plus souvent dans le bras sous oritavancine que dans celui sous vancomycine (différence 1,2% et 1,3%) [20, 21].

En tant que lipoglycopeptide, l'oritavancine interagit avec les réactifs des phospholipides et peut ainsi entraîner la falsification des résultats des tests de coagulation. Cet effet dépend de la concentration et est donc passager. Les valeurs de mesure des D-dimères, du temps de thromboplastine partielle activée et du temps de prothrombine (INR) peuvent en particulier être faussement accrues. En revanche, les valeurs de mesure de l'anti-facteur Xa et du temps de thrombine ainsi que les résultats des tests lors du diagnostic de la résistance à la protéine C et de la thrombopénie induite par l'héparine ne sont pas influencés par l'oritavancine [40].

Importance par rapport à d'autres médicaments

En Suisse, une grande partie des infections de la peau et des tissus mous sont causées par des streptocoques du groupe A (*Streptococcus pyogenes*) et des SARM. Ces infections peuvent être traitées par la pénicilline, l'amoxicilline ou amoxicilline/acide clavulanique ou encore des pénicil-

lines résistantes aux pénicillines [41]. C'est pourquoi une moindre importance est accordée en Suisse à l'oritavancine pour l'indication autorisée «infections des tissus mous». La prévalence d'isolats de SARM est faible en Suisse (2014: 5% en Suisse alémanique, 12% en Suisse occidentale et dans le Tessin) [42]. La récente analyse du Centre suisse pour le contrôle de l'antibiorésistance (ANRESIS) sur les cas de bactériémie à SARM entre 2008 à 2021 n'a pas non plus observé d'augmentation de l'incidence au fil des ans [43]. Même en présence d'évidence d'une infection à SARM, d'autres options thérapeutiques intraveineuses et orales moins onéreuses sont disponibles [42]. Dans certaines situations nécessitant un traitement intraveineux (telles que manque d'observance du traitement antibiotique oral ou présence d'isolats de SARM multirésistants) et en raison de l'impossibilité ou du refus d'hospitalisation ou de «outpatient parenteral antibiotic therapy» (OPAT), l'administration intraveineuse unique peut être avantageuse pour le traitement complet de l'infection des tissus mous [29].

Avec la possibilité d'une administration unique ou d'une répétition de la dose tous les 7 [13, 28] ou 14 jours [26], l'antibiotique peut représenter une «solution simple et rapide» dans l'esprit d'un médicament «Hospital @ Home». Cette approche présente toutefois aussi des risques et doit être évaluée au cas par cas (cf. ci-dessous «Remarques critiques»). Nous sommes d'avis que l'importance de l'oritavancine est particulièrement visible en usage off-label pour son effet contre les infections à SARM ou ERV invasives. Elle peut alors être utilisée comme médicament dans le domaine ambulatoire pour compléter la durée thérapeutique intraveineuse, après que la phase aiguë a été traitée à l'hôpital et/ou en l'absence d'options antibiotiques orales. Dans ce domaine off-label, la plupart des données jusqu'à présent publiées concernent l'indication «ostéomyélite» [26, 28, 32, 35]. D'autres indications off-label telles que les «infections causées par des corps étrangers» [34, 36, 37] et «endocardite» [33] doivent faire l'objet d'une discussion multidisciplinaire au cas par cas. Cela souligne la nécessité d'envisager avec des spécialistes des maladies infectieuses l'utilisation possible (pour l'instant rare) de l'oritavancine afin de justifier l'indication dans un cas de figure spécifique au vu du manque d'alternatives.

Remarques critiques

En raison de la possibilité d'une dose unique pratique, il existe théoriquement le risque que l'oritavancine soit employée dans le cas d'infections pour lesquelles des antibiotiques à spectre beaucoup plus étroit seraient aussi efficaces. Cela pourrait entraîner le développement d'une résistance contre cet antibiotique de dernier recours. Selon un raisonnement théorique, la longue de-

mi-vie de la substance ainsi qu'une concentration sub-inhibitrice d'antibiotique pouvant être mise en évidence longtemps augmentent le risque de développement d'une résistance. Jusqu'à présent, il n'existe néanmoins aucun rapport à ce sujet dans la littérature scientifique. Comme l'oritavancine est onéreuse par rapport à d'autres antibiotiques, une utilisation non sélective présente le risque d'une charge financière pour le système de santé (cf. ci-dessous «Prix»).

Prix

Le prix de fabrication indiqué dans le compendium s'élève à 2244.35 CHF pour 1200 mg d'oritavancine [38]. Dans l'hypothèse d'une infection des tissus mous à SARM nécessitant une durée de traitement de 7 à 10 jours, ce prix est supérieur à celui de l'administration intraveineuse de substances alternatives possibles (daptomycine 500 mg: 138.30 CHF par jour; vancomycine 2 × 1 g: 88.20 CHF par jour). Dans des situations qui exigeraient une hospitalisation uniquement ou principalement en raison du traitement antibiotique intraveineux, l'administration unique d'oritavancine permet d'économiser les frais journaliers d'hospitalisation (y compris les coûts associés à l'isolement de contact [44]). La réduction des coûts du traitement ambulatoire du fait de l'administration unique d'oritavancine est moins prononcée par rapport à l'administration quotidienne de vancomycine via OPAT [27, 45]. Ces calculs relatifs à la réduction des coûts sont disponibles pour le système de santé américain et britannique, mais pas pour la Suisse. Selon notre expérience, l'hospitalisation a rarement lieu *uniquement* en raison du traitement antibiotique intraveineux. Généralement, la décompensation des systèmes d'organes déclenchée par l'infection et/ou la situation sociale nécessitent l'hospitalisation aiguë.

Autorisation

L'oritavancine a été autorisée par la FDA en août 2014 et par la «European Medicines Agency» (EMA) en mars 2015 pour l'indication «infections aiguës de la peau et des tissus mous». En avril 2022, elle a été autorisée par Swissmedic pour la même indication et est disponible en Suisse depuis fin septembre 2022. Il existe une restriction stipulant que l'oritavancine peut être utilisée uniquement lorsque les antibiotiques recommandés pour le traitement initial de ces infections sont considérés comme non appropriés [52]. L'oritavancine ne figure actuellement pas sur la liste des spécialités. Son remboursement dans le traitement ambulatoire requiert par conséquent une garantie de prise en charge des coûts par l'assurance-maladie. Une administration ambulatoire conforme à l'indication autorisée est ainsi pratiquement ex-

clue au quotidien clinique, puisque la garantie de prise en charge des coûts ne peut pas être attendue en cas d'infections aiguës de la peau et des tissus mous.

Administration et défis dans le traitement ambulatoire

En Suisse, la taille de l'emballage de l'oritavancine est de trois flacons contenant 400 mg de diphosphate d'oritavancine ainsi que les excipients mannitol et acide phosphorique [38]. La poudre est reconstituée dans de l'eau stérile et le concentrat ainsi obtenu dilué dans une poche de solution à 5% de glucose pour perfusion intraveineuse (volume total: 1 litre). La solution pour perfusion ainsi obtenue contenant 1200 mg d'oritavancine est administrée sous forme de dose unique sur une période de trois heures [38]. La longue durée d'administration peut représenter un défi pour les services ambulatoires (comme les associations d'aide et soins à domicile). La quantité de liquide administrée peut entraîner une surcharge volémique chez les personnes souffrant d'insuffisance cardiaque et/ou rénale. Les incertitudes concernant le dosage et l'intervalle entre les doses en cas d'administration répétée sont discutées au paragraphe «Dosage».

Correspondance

Prof. Dr méd. Parham Sendi
Institut für Infektionskrankheiten
Universität Bern
Friedbühlstrasse 51
CH3001 Bern
parham.sendi[at]unibe.ch

Disclosure statement

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

Références recommandées

- 2 Brade KD, Rybak JM, Rybak MJ. Oritavancin: A new lipoglycopeptide antibiotic in the treatment of gram-positive infections. *Infect Dis Ther.* 2016;5(1):1–15.
- 21 Corey GR, Good S, Jiang H, Moeck G, Wikler M, Green S, et al. Single-dose oritavancin versus 7–10 days of vancomycin in the treatment of gram-positive acute bacterial skin and skin structure infections: the SOLO II noninferiority study. *Clin Infect Dis.* 2015;60(2):254–62.
- 26 Redell M, Sierra-Hoffman M, Assi M, Bochan M, Chansolme D, Gandhi A, et al. The CHROME study, a real-world experience of single- and multiple-dose Oritavancin for treatment of gram-positive infections. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(11):ofz479.
- 30 Stewart CL, Turner MS, Frens JJ, Snider CB, Smith JR. Real-world experience with Oritavancin therapy in invasive gram-positive infections. *Infect Dis Ther.* 2017;6(2): 277–89.
- 39 Corey GR, Loutit J, Moeck G, Wikler M, Dudley MN, O'Riordan W. Single intravenous dose of Oritavancin for treatment of acute skin and skin structure infections caused by gram-positive bacteria: Summary of safety analysis from the phase 3 SOLO studies. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(4):e01919–17.



Prof. Dr méd. Parham Sendi
Institut für Infektionskrankheiten,
Universität Bern, Bern



Dr méd. Aurélien E. Martinez
Klinik für Infektiologie und Spitalhygiene,
Universitätsspital Basel, Basel



Références

La liste complète des références est disponible en ligne sur <https://doi.org/10.4414/fms.2023.09334>.