COMITÉ DE SURVEILLANCE
DE L'UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES

BULLETIN NUMÉRO 11 • SEPTEMBRE 2012

CHUQ
Experts et humains

Comment traiter une infection à SARM au CHUQ

Les infections causées par le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) sont rencontrées plus couramment depuis quelques années. En plus de la vancomycine, le linézolide (Zyvoxam[MD]), la daptomycine (Cubicin[MD]) et la tigécycline (Tygacil[MD]) sont efficaces *in vitro* contre le SARM, mais peu d'études de bonne qualité permettent de positionner clairement ces agents les uns par rapport aux autres.

Dans le but de guider les centres hospitaliers universitaires du Québec dans la sélection des antibiotiques pour le traitement des patients adultes hospitalisés infectés par le SARM, le Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM) a eu le mandat d'étudier les différents antibiotiques intraveineux disponibles. Le rapport du PGTM a récemment été déposé au comité de surveillance de l'utilisation des antibiotiques du CHUQ (CSUA), qui en a pris connaissance. Le CSUA a entériné les conclusions du PGTM et appuie l'application de ses recommandations au CHUQ. Un résumé de la méthodologie et des constats du rapport du PGTM sont présentés plus loin dans le texte.

Recommandations du PGTM et du CSUA pour le traitement des infections à SARM au CHUQ

PREMIÈRE INTENTION

1. VANCOMYCINE

La vancomycine devrait être **l'agent de première intention** pour le traitement d'une infection à SARM, **quel que soit le diagnostic**, incluant l'endocardite bactérienne ou la pneumonie nosocomiale.

2. LINÉZOLIDE

Le linézolide est recommandé comme agent de première intention uniquement pour le **traitement de la pneumonie nosocomiale causée par le SARM**, au même titre que la vancomycine.

Le risque d'apparition de résistance au linézolide à plus ou moins long terme demeure une préoccupation importante, d'où l'importance de bien cibler la clientèle qui pourrait bénéficier de cet antibiotique en première intention.

ANTIBIOTIQUES DE REMPLACEMENT
(SI ALLERGIE, CONTRE-INDICATION, INTOLÉRANCE OU RÉSISTANCE)

LINÉZOLIDE

- infections compliquées de la peau et des annexes cutanées causées par le SARM, y compris le pied diabétique (sans ostéomyélite);
- pneumonies à SARM extrahospitalières;

*On devrait privilégier l'emploi de la voie orale lorsque cela est possible, **pour toutes les indications** du linézolide.*

DAPTOMYCINE

- endocardite à SARM du cœur droit;
- bactériémie à SARM;
- infection compliquée de la peau et des annexes cutanées causée par le SARM, lorsque ni la vancomycine, ni le linézolide ne peuvent être utilisés.

Place de la tigécycline au CHUQ

La tigécycline **n'est pas recommandée** pour le traitement des infections compliquées de la peau et des annexes cutanées (seule indication reconnue par Santé Canada pour le SARM) en raison :

- du peu de données disponibles pour cette population;
- du profil d'innocuité plus favorable avec les autres options disponibles (risque accru de mortalité avec cet agent, tel que l'a publié la FDA).

L'emploi de la tigécycline ne devrait être pris en considération que lorsque toutes les autres options disponibles ont dû être écartées.

Bases scientifiques de ces recommandations et revue de littérature

GÉNÉRALITÉS

À la suite d'une revue exhaustive et critique de la littérature, différents constats ressortent.

- La vancomycine demeure un agent de première intention pour le traitement d'une infection à SARM.
- Il est impossible de discriminer les nouveaux antibiotiques entre eux puisqu'il n'y a pas d'études comparatives publiées.
- Pour tous les nouveaux agents (sauf télavancine, qui n'est pas encore disponible), les études évaluent des populations infectées avec du *Staphylococcus aureus* sans égard aux souches résistantes ou non à la méthicilline (SARM). La qualité des données sur le SARM est pauvre. Il s'agit principalement d'analyses de sous-groupes dans lesquels le nombre de patients infectés par le SARM est insuffisant pour obtenir une puissance statistique permettant de tirer des conclusions. Même les méta-analyses publiées sont peu éclairantes.
- Les lignes directrices de l'*Infectious Diseases Societey of America* (IDSA) confirment le peu de données probantes sur le sujet. Il faut souligner que pour plusieurs recommandations, la gradation A-I de l'IDSA peut être remise en question car il n'existe pas d'études randomisées dont l'objectif principal est d'évaluer des patients infectés par le SARM, malgré des cotes A-I octroyées par l'organisme.

VANCOMYCINE

- Demeure le principal comparateur dans les études évaluant le traitement de ces infections.
- Plusieurs publications rapportent que la résistance à la vancomycine est un phénomène en progression et proposent que cet agent ne soit plus le médicament utilisé en première intention de traitement lorsque des concentrations minimales inhibitrices sont supérieures à 2 µg/ml; en pratique, on rencontre rarement ces souches au Québec à l'heure actuelle.
- Des recommandations assez récentes associent l'action de la vancomycine au creux plasmatique et préconisent de viser des concentrations de vancomycine supérieures (c.-à-d. 15-20 µg/ml) à celles traditionnellement visées (5-10 µg/ml). La majorité des études publiées ont été réalisées avant l'application de ces nouvelles normes. L'efficacité et l'innocuité de la vancomycine n'ont donc peut-être pas été bien évaluées par rapport aux nouveaux agents, et il serait intéressant de les comparer avec les nouvelles pratiques. Ces nouvelles cibles sont basées sur des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques et, aujourd'hui encore, la quantité de données probantes qui leur est associée demeure faible. Peu de données cliniques corroborent cette pratique qui, bien qu'elle soit de plus en plus en vigueur, devra être mieux étayée.

DAPTOMYCINE (CUBICIN[MD])

- Seul anti-SARM indiqué pour le traitement de la bactériémie, y inclus l'endocardite.
- Aucune étude publiée chez une population SARM (juste des analyses de sous-groupes).
- Non inscrit à la liste provinciale (RAMQ) car l'efficacité contre le SARM n'est pas reconnue par l'INESSS (Institut national d'excellence en santé et en services sociaux), qui a pour mission de promouvoir l'excellence clinique et l'utilisation efficace des ressources dans le secteur de la santé et des services sociaux.
- Inactivé par le surfactant pulmonaire et donc inefficace pour le traitement des pneumonies.

LINÉZOLIDE (ZYVOXAM[MD])

- Le linézolide a été l'antibiotique le plus étudié contre le SARM, malgré des données probantes limitées.
- C'est le seul agent indiqué pour le traitement de la pneumonie à SARM.
- En raison d'effets hématologiques potentiels (neutropénie, thrombocytopénie, anémie aplasique), un suivi de la formule sanguine est recommandé, particulièrement pour les patients qui reçoivent le linézolide pour une période prolongée (plus de 21 jours).
- La récente publication de l'étude ZEPHyR permet de requestionner la place du linézolide pour traiter une pneumonie nosocomiale à SARM.

  ZEPHyR est une étude prospective, multicentrique, randomisée, à double insu. L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérance du linézolide 600 mg IV BID vs vanco 15 mg/kg (doses ajustées) pour le traitement de la pneumonie nosocomiale à SARM chez le patient adulte hospitalisé. Le lecteur est prié de référer au bulletin # 12 pour une critique complète de cette étude qui a bien démontré la non-infériorité du linézolide mais dont la supériorité peut être questionnée en raison de biais méthodologiques.

TIGÉCYCLINE (TYGACIL[MD])

- Agent pour lequel les données probantes sont les plus faibles, y compris pour les infections de peau et structures. À noter qu'on n'a pu démontrer la non-infériorité de la tigécycline par rapport aux comparateurs dans les études évaluant son efficacité lors du traitement de la pneumonie.
- L'avis de la FDA concernant le risque accru de mortalité chez les patients ayant reçu la tigécycline est préoccupant. En effet, une différence significative du risque de mortalité de toute cause est rapportée principalement chez des patients atteints de pneumonie nosocomiale (avec ventilation assistée) et chez les patients avec infections dues à des pathogènes résistants (SARM/ERV) traités avec la tigécycline.

Programme de GESTION THÉRAPEUTIQUE des médicaments

RÉFÉRENCE :

Revue des antibiotiques utilisés pour le traitement d'une infection à *Staphyloccocus aureus* résistant à la méthicilline chez le patient adulte hospitalisé.
http://www.pgtm.qc.ca/documentation/FSW/SARM_revue_traitement_20120524.pdf