



L'étude ZEPHyR : du nouveau pour traiter une pneumonie nosocomiale à SARM?

Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH et coll. Linezolid in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Nosocomial Pneumonia: A Randomized, Controlled Study. Clin Infect Dis 2012;54: 621-9.

En complément du bulletin # 11 traitant des recommandations de traitement des infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) chez un patient adulte hospitalisé, ce bulletin présente un résumé et une critique de l'étude ZEPHyR publiée en janvier 2012.

L'étude ZEPHyR compare l'efficacité du linézolide et de la vancomycine pour le traitement des pneumonies à SARM.

Les résultats de cette étude sont les premiers permettant de préciser la place du linézolide par rapport à la vancomycine dans le traitement de la pneumonie nosocomiale causée par le SARM.

Protocole de recherche et objectif de l'étude

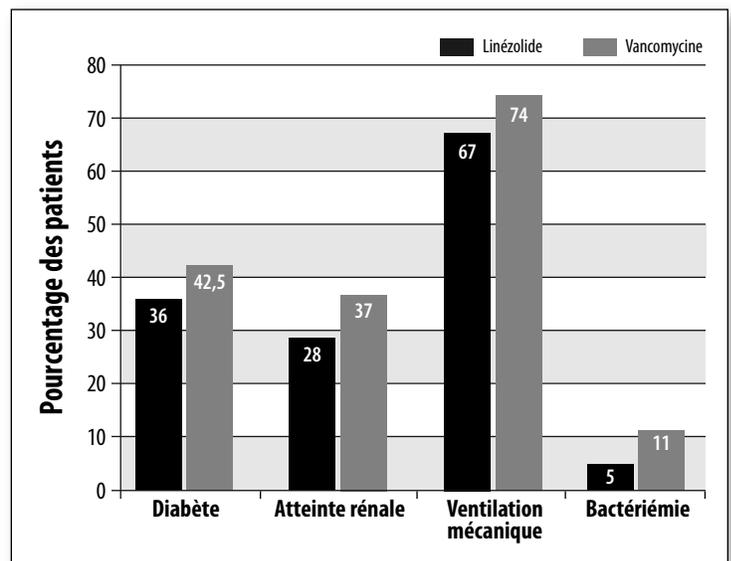
- Étude de non-infériorité (associée à une hypothèse complémentaire de supériorité), multicentrique de phase IV, contrôlée, à répartition aléatoire et à double insu.
- Objectif principal : évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérance du linézolide à une dose de 600 mg IV BID en comparaison avec la vancomycine 15 mg/kg IV BID (puis ajustée selon les protocoles locaux), pour le traitement de la pneumonie nosocomiale causée par un SARM, chez le patient adulte hospitalisé.
- Durée de traitement prévue : entre 7 et 14 jours (21 jours si une bactériémie était diagnostiquée).
- Pour conclure à une non-infériorité du linézolide, la borne inférieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95 % de la différence entre les traitements devait être plus grande que -10 %.

RÉSULTATS

Dans la population *per protocole* (PP), 172 patients ont reçu du linézolide et 176 de la vancomycine. Les groupes de la PP semblaient initialement relativement bien équilibrés, bien que certaines caractéristiques étaient numériquement supérieures dans le groupe vancomycine (voir figure 1).



Figure 1. Caractéristiques dont la répartition semble inégale entre les groupes



Les taux de guérison à la fin de l'étude et à la fin du traitement sont rapportés au tableau 1. On peut constater que non seulement la non-infériorité du linézolide en ce qui concerne la guérison clinique (*clinical cure*) est bien démontrée, mais aussi, de justesse, sa supériorité.

Tableau 1. Résultats de guérison - Population *per protocole*

	Linézolide n (%)	Vancomycine n (%)	IC 95 %	Valeur-p
Guérison clinique				
Fin de l'étude	95/165* (57,6)	81/174*(46,6)	0,5-21,6	0,042
Fin du traitement	150/180 (83,3)	130/186 (69,9)	4,9-22,0	NR
Éradication microbiologique				
Fin de l'étude	97/167 (58,1)	82/174 (47,1)	0,4-21,5	NR
Fin du traitement	149/182 (81,9)	114/188 (60,6)	12,3-30,2	NR

* n= 172 pour linézolide et n=176 pour vanco initialement, ce qui diffère des résultats publiés
NR : non rapportée

EFFETS INDÉSIRABLES

L'incidence et le type d'effets indésirables sérieux sont semblables dans les deux groupes pour la population en intention de traiter.

Toutefois, l'incidence de néphrotoxicité dans la population en intention de traiter modifiée (mITT) est deux fois plus élevée dans le groupe vancomycine (18,2 % vs 8,4 % pour le linézolide). Des creux de vancomycine supérieurs à 20 µg/ml au jour 3 ont par ailleurs été associés à une néphrotoxicité plus importante (37 %) par rapport à des creux de 15-20 µg/ml (22 %) ou < 15 µg/ml (18 %). Ceci concorde avec les évidences récentes sur la néphrotoxicité associée avec la vancomycine.

MORTALITÉ

La mortalité à soixante jours toutes causes confondues dans les populations ITT et mITT est comparable.

Tableau 2. Mortalité à soixante jours

	Linézolide %	Vancomycine %
Population ITT	15,7	17,0
Population mITT	28,1	26,3

COMMENTAIRES

Sept patients de la PP ont été exclus des analyses finales dans le groupe linézolide ($n = 165$) et deux dans le groupe vanco ($n = 174$). Il s'agit de patients pour lesquels le résultat du critère d'évaluation primaire était indéterminé selon des informations fournies par la compagnie. Afin de valider l'impact possible de ces pertes sur le critère primaire, des calculs supplémentaires ont été effectués. Si on présume que tous ces patients (LNZ : 7, VAN : 2) n'ont pas répondu au traitement, **le linézolide perd sa supériorité statistique sur la vancomycine ($p=0,08$)!** Cette constatation est préoccupante, d'autant plus que l'exclusion de ces patients dans l'analyse d'efficacité n'est pas expliquée par les auteurs, bien qu'ils mentionnent que des analyses d'imputations multiples ont été effectuées (les résultats de ces analyses ne sont pas rapportés).

Cette étude n'a pas pu faire la lumière sur l'impact de l'atteinte de creux plasmatiques de vancomycine plus élevés (c.-à-d. 15-20 mcg/ml plutôt que 5-10) sur son efficacité clinique. L'issue clinique semble la même quel que soit le creux obtenu avec la vancomycine, bien qu'il faut souligner qu'un nombre limité de patients ont eu des creux ajustés selon les dernières recommandations.

Beaucoup d'analyses de sous-groupes ont été effectuées. Pour la plupart de celles-ci, on ne peut toutefois tirer de conclusion. Cependant, on observe pratiquement toujours des tendances favorisant le linézolide.

Il est étonnant de constater qu'**aucune différence au niveau de la mortalité n'a été démontrée** dans cette étude. Ces résultats diffèrent de ceux obtenus dans les publications antérieures, où les taux de mortalité associés à la vancomycine étaient plus élevés.

D'autres points doivent être soulevés afin d'évaluer les biais possibles dans les résultats. Nous ne connaissons pas l'influence qu'ont eue les différences dans certaines caractéristiques de base existant entre les deux groupes de la population PP, des différences qui semblent jouer en défaveur de la vancomycine. Il aurait aussi été utile d'avoir plus de détails sur les modifications apportées par le commanditaire en ce qui a trait aux résultats d'évaluation du critère primaire.

Conclusion

Malgré les différents biais soulevés et les questions sans réponses, les tendances favorisant le linézolide ne peuvent être ignorées. Bien que la supériorité du linézolide sur la vancomycine puisse faire l'objet de débats, le fait qu'on ait clairement démontré sa non-infériorité permet de situer de façon plus précise la place du linézolide par rapport à la vancomycine pour le traitement des pneumonies nosocomiales.

Pour toutes ces raisons, le comité de surveillance de l'utilisation des antibiotiques ainsi que le comité de pharmacologie du CHU de Québec appuient la position suivante sur le traitement des infections à SARM:

- maintenir la vancomycine comme traitement de première intention de l'infection présumée ou documentée à SARM, quel que soit le site de l'infection (à moins d'intolérance, d'allergie, de contre-indication ou d'inefficacité);
- considérer le linézolide en 2^e intention lors de pneumonie ou d'infection de la peau ou de ses structures;
- la daptomycine est le choix de 3^e intention, sauf dans les cas de bactériémie et d'endocardite où elle se positionne en 2^e intention;
- la tigécycline ne devrait être utilisée que lorsque l'un des trois antibiotiques mentionnés précédemment ne peut être utilisé (intolérance, allergie, contre-indication).

NOTE: les personnes intéressées peuvent consulter le rapport du PGTM sur les antibiotiques contre le SARM (www.pgtm.qc.ca/documentation/FSW/SARM_revue_traitement_20120524.pdf) pour une analyse plus détaillée de l'étude ZEPHyR.



Programme de
GESTION THÉRAPEUTIQUE
des médicaments