

Infection nosocomiale à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline chez un patient adulte hospitalisé : quel antibiotique choisir ?

Marie-Claude Michel^{1,2}, B.Pharm., M.Sc.

¹Pharmacienne, CHU de Québec – CHUL, Québec (Québec) Canada;

²Coordonnatrice, Programme de gestion thérapeutique des médicaments, CHU de Québec, Québec (Québec) Canada

Reçu le 20 juillet 2012 ; Accepté après révision par les pairs le 8 novembre 2012

Résumé

Objectifs : Le programme de gestion thérapeutique des médicaments a revu la documentation scientifique afin d'émettre des recommandations permettant de positionner, sur une liste locale de médicaments, les antibiotiques utilisés pour traiter l'infection nosocomiale à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline du patient adulte hospitalisé.

Source des données et sélection des études : Revue de littérature effectuée sur Pubmed et Embase afin de sélectionner les méta-analyses, études cliniques et lignes directrices pertinentes. Une critique objective des sélections a été faite pour en évaluer la qualité. D'autres sources spécialisées ont été consultées.

Analyse des données : Dans la majorité des études, les résultats associés au *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline proviennent d'analyses de sous-groupes, dont le protocole de recherche n'était pas conçu pour évaluer cette population. On rapporte généralement un nombre insuffisant de patients pour atteindre une puissance statistique permettant de préciser l'efficacité contre le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline par rapport aux traitements standards. Beaucoup de biais méthodologiques sont présents, ce qui limite la validité des conclusions des auteurs des études.

Conclusion : La vancomycine demeure encore le traitement de première intention des infections causées par le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline, aucune supériorité n'ayant pu être clairement démontrée avec tout autre antibiotique. Pour un traitement prouvé ou empirique d'une infection à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline, le programme de gestion thérapeutique des médicaments recommande de positionner les autres molécules en deuxième intention, lorsque la vancomycine ne peut être utilisée. Le linézolide fait exception, car de récentes données permettent de le recommander en première intention de traitement de la pneumonie nosocomiale à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline, au même titre que la vancomycine.

Mots-clés : Daptomycine, linézolide, *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline, tigécycline

Introduction

Le *Staphylococcus aureus* est l'un des principaux pathogènes associés aux infections nosocomiales. Il est l'agent le plus fréquemment impliqué dans les bactériémies, responsable de nombreuses infections de site chirurgical et d'un nombre considérable de pneumonies nosocomiales. Les infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) sont associées à une morbidité et à une mortalité préoccupantes, ainsi qu'à des coûts non négligeables. L'incidence de bactériémie à SARM en 2008-09 dans les centres hospitaliers du Québec représentait 28,2 % des bactériémies causées par un *Staphylococcus aureus*. Dans son rapport de 2009, l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) estime à 14 000 \$ et à 28 000 \$ les coûts moyens respectifs pour traiter une infection ou bactériémie à SARM. De plus, le séjour hospitalier est prolongé en moyenne de quatorze jours¹. Les conséquences d'une infection à SARM sont

majeures, c'est pourquoi l'approche empirique du traitement de ces infections nosocomiales doit être bien évaluée².

Dans les dernières années, plusieurs médicaments qui offrent une couverture contre le SARM ont été commercialisés sur le marché canadien. Dans le but de guider les hôpitaux dans le choix des antibiotiques à sélectionner sur la liste de médicaments de leur établissement, le Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM) a étudié les différents antibiotiques intraveineux disponibles afin de les positionner pour le traitement des infections à SARM chez le patient adulte hospitalisé³.

Le choix d'un antibiotique contre le SARM dépend de plusieurs facteurs, dont l'activité in vivo, la pharmacocinétique, l'innocuité, le potentiel de résistance et les coûts⁴. Le but de cet article consiste à positionner, par rapport à la vancomycine, les trois agents suivants selon les données probantes : daptomycine, linézolide et tigécycline.

Notons que le PGTM a aussi fait l'étude de la télavancine, un antibiotique ayant obtenu un avis de conformité de Santé Canada. Il n'est pas possible actuellement de s'en procurer sur le marché canadien. Les résultats de l'évaluation du PGTM concernant la télavancine ne seront donc pas rapportés ici. Tout lecteur intéressé est prié de se référer au document complet du PGTM⁹. Le but étant de sélectionner les différents antibiotiques pour une utilisation hospitalière, le SARM communautaire et les différents traitements oraux n'ont pas été abordés. Toutes les mesures complémentaires préventives d'hygiène, chirurgicales ou autres, bien qu'elles soient nécessaires à un bon contrôle des infections nosocomiales à SARM, ne seront pas décrites.

Méthode

Pour émettre des recommandations, le PGTM a d'abord effectué une revue de la documentation scientifique sur Pubmed et Embase pour chacun des médicaments à l'étude (daptomycine, linézolide, tigécycline), dans le but de sélectionner les méta-analyses, les essais cliniques à répartition aléatoires et contrôlés, ainsi que les lignes directrices d'organismes reconnus⁶. À la suite de la recherche de littérature, chacune des publications retenues a fait l'objet d'une critique objective, à partir de grilles validées.

Il ressort que la vancomycine sert de comparateur dans la plupart des études cliniques et demeure encore un choix de première intention. Le PGTM a décidé de respecter ce statut et n'a donc pas remis en question son inscription sur les listes de médicaments des centres hospitaliers ainsi que sa place en première intention de traitement des infections à SARM. En résumé, afin d'émettre ses recommandations, le PGTM a évalué et mis en évidence les données probantes pour chacun des antibiotiques visés à la suite d'une revue exhaustive et critique de la littérature scientifique; tenu compte des recommandations émises par les lignes directrices; tenu compte des indications officielles reconnues par les organismes dirigeants, principalement canadiens [Santé Canada, Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)]; tenu compte du statut particulier de la vancomycine sans analyse formelle, et consulté et fait approuver le document final par des experts en microbiologie infectiologie.

Généralités

La vancomycine est le seul agent dont les indications officielles incluent tous les types d'infection à SARM⁷. Pour les autres options de traitement du SARM, Santé Canada a autorisé la mise en marché de ces antibiotiques pour des indications variables. Le lecteur est prié de consulter le document complet du PGTM pour connaître les caractéristiques pharmacocinétiques détaillées des produits. À titre indicatif, le tableau I résume les principales informations utiles.

Dosage et résistance à la vancomycine

Plusieurs publications rapportent que la résistance à la vancomycine est un phénomène en progression^{4,8,9}. Elles proposent que celle-ci ne soit plus le médicament utilisé en première intention de traitement lorsque des concentrations minimales inhibitrices de la vancomycine pour le SARM sont supérieures à 2 µg/ml^{8,10}. De plus, des recommandations assez récentes associent l'action de la vancomycine au creux plasmatique et préconisent de viser des concentrations supérieures (c.-à-d. 15-20 µg/ml) à celles

traditionnellement visées (5-10 µg/ml)^{8,10}. La majorité des études publiées ont été réalisées avant l'application de ces nouvelles recommandations. Ainsi, l'efficacité et l'innocuité de la vancomycine n'ont pas été bien évaluées par rapport aux nouveaux agents, et il serait intéressant de les comparer avec les nouvelles pratiques. Ces cibles sont basées sur des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques et, aujourd'hui encore, il existe très peu de données cliniques probantes qui corroborent le bien-fondé de ce changement de pratique.

Tigécycline et mortalité

Un avis de la Food and Drug Administration (FDA) rapporte une augmentation du risque de mortalité associée à la tigécycline, révélée par une analyse regroupant treize études de phase III et IV. La différence du risque de mortalité toutes causes confondues est statistiquement significative. Ce problème touche principalement les patients souffrant de pneumonie nosocomiale, particulièrement ceux avec ventilation assistée, et les patients atteints d'infections dues à des pathogènes résistants (SARM/entérocoque résistant à la vancomycine). Malgré l'absence de différence statistique quant aux types d'infections, il touche également les patients ayant développé des infections de la peau et des annexes cutanées, des infections intra-abdominales et du pied diabétique. La cause de cette hausse de mortalité n'est pas encore déterminée mais semblerait liée à la progression de l'infection. La FDA rapporte que l'activité généralement bactériostatique de la tigécycline pourrait constituer l'une des hypothèses pouvant expliquer cette différence dans la mortalité¹¹.

Résistance bactérienne

Le risque d'apparition de résistance bactérienne doit demeurer présent à l'esprit de tous les cliniciens lors du choix d'un antibiotique. Cette réflexion est d'autant plus importante lorsque la bactérie en cause présente déjà des résistances. Bien que ce concept s'applique à tous les anti-SARM, une analyse plus poussée s'est imposée à la suite de la publication de l'étude ZEPHYR, portant sur le risque possible associé à une utilisation plus étendue du linézolide⁹. La vancomycine est utilisée depuis de nombreuses années, sans que la résistance du SARM à cet antibiotique se soit étendue à très large échelle. Par contre, pour le linézolide, le recul est moindre. Une éclosion de SARM résistant au linézolide a d'ailleurs été rapportée par Sanchez et coll. en 2010¹². Cui et coll. rapportent un risque de résistance croisée entre la daptomycine et un traitement résistant à la vancomycine pour une infection causée par un *Staphylococcus aureus* présentant une sensibilité intermédiaire à la vancomycine (VISA)¹³. Il était donc légitime pour le PGTM de considérer conjointement efficacité et résistance lors de l'élaboration de ses recommandations.

Revue du sujet traité

On retrouve de nombreux essais cliniques ou méta-analyses portant sur les différents antibiotiques pouvant traiter une infection à SARM. Une limite importante cependant ressort et doit être soulignée. En effet, dans la majorité des études publiées, la population infectée par le SARM provient d'analyses de sous-groupes. Les protocoles de recherche

Tableau I. Informations sur la pharmacothérapie des antibiotiques dans le traitement des infections graves causées par le SARM

	VANCOMYCINE ^{7,39,40}	DAPTOMYCINE ^{41,42}	LINÉZOLIDE ^{43,44}	TIGÉCYCLINE ^{45,46}
Indications officielles (SARM)	Tous les types d'infections à SARM	Infection de la peau et de ses annexes Bactériémie (incluant endocardite infectieuse droite, valve naturelle)	Infection de la peau et de ses annexes Pneumonie	Infection de la peau et de ses annexes
Doses usuelles	<i>Doses variables à ajuster en fonction des résultats de la clairance de la créatinine et de la cinétique du patient.</i> Creux à viser pour les infections graves à SARM : 15-20 µg/ml Creux visés pour des traitements empiriques ou des infections autres que graves : 10-15 µg/ml Exemples de doses : IV : 1 g IV toutes les 12 h 15 mg/kg IV toutes les 12 h Les infections à SARM ne peuvent pas être traitées par voie orale.	Peau et annexes cutanées : 4 mg/kg IV une fois par jour en 30 min X 7-14 jours Bactériémies à <i>S. aureus</i> , y compris l'endocardite infectieuse droite (valve naturelle) à <i>S. aureus</i> : 6 mg/kg IV une fois par jour X 10-42 jours (possibilité de prolongation de 14 jours) Pour pathologies plus graves (ex. bactériémie compliquée), certains experts recommandent des doses de 8-10 mg/kg/dose IV une fois par jour.	600 mg voie orale ou IV toutes les 12 heures La voie orale doit être privilégiée si possible. La durée de traitement varie selon le diagnostic. Pneumonie nosocomiale : 10 à 14 jours Pneumonie extra-hospitalière : (comprenant les bactériémies concomitantes) : 10 à 14 jours Infection de la peau et des annexes cutanées : 1- à l'exception des infections du pied diabétique : 10 à 14 jours 2- des infections du pied diabétique sans menace d'amputation ni d'ostéomyélite : 14 à 28 jours Infections non compliquées de la peau et des annexes cutanées : 400 mg voie orale ou IV toutes les 12 h x 10-14 jours	Dose de 100 mg IV suivie de 50 mg toutes les 12 h X 5-14 jours
Insuffisance rénale	Ajustement nécessaire selon la clairance de la créatinine et les dosages de pharmacocinétique.	< 30 ml/min : Inf. peau et annexes cutanées : 4 mg/kg/48 h x 7-14 jours. Endocardite infectieuse (droite) ou bactériémie à <i>S. aureus</i> : 6 mg/kg/48 h x 10-42 jours (ad 14 jours supplémentaires).	Pas d'ajustement requis	Pas d'ajustement requis
Effets indésirables	Réactions liées à une perfusion rapide (<i>red man syndrome</i>), réactions de type anaphylactoïde, néphrotoxicité, ototoxicité, effets sur l'hématopoïèse, phlébite au site d'injection ⁷ .	Réactions d'ordre gastro-intestinal (3-6 %) : constipation, nausées, vomissements, diarrhée, céphalées (5 %), réactions au site d'injection (6 %).*	Réactions d'ordre gastro-intestinal : constipation, nausées (6 %), vomissements (2 %), diarrhée (7 %). Effets indésirables plus sérieux : myélosuppression (surtout thrombocytopénie [4 %], anémie [5 %]) [†] neuropathie périphérique ou optique (durée prolongée)	Nausées, vomissements photosensibilité, syndrome d'hypertension crânienne bénigne, pancréatite, action anti-anabolique (entraînant une élévation de l'azote uréique, une urémie, une acidose et une hyperphosphatémie). Pancréatite aiguë, ↑ mortalité chez certains groupes de patients.
Interactions Cytochrome		Ne semble pas affecter de façon significative les isoenzymes du CYP450 suivants : 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4.	Ne semble pas affecter de façon significative les isoenzymes du CYP450 suivants : 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4	Ne semble pas affecter de façon significative les isoenzymes du CYP450 suivants : 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4.
Interactions/ Interactions avec tests de laboratoire	Toxicité accrue avec les médicaments néphrotoxiques ou ototoxiques. Aucune interaction avec les tests de laboratoire.	Prolongation apparente du temps de prothrombine et augmentation du RIN liées à la dose et significatives lors de l'utilisation de certains réactifs de thromboplastine recombinante. L'échantillon sanguin doit être prélevé le plus près possible de la dose suivante.	Agents adrénérgiques, certains agents dont l'action sympathomimétique est indirecte, agents vasopresseurs ou dopaminérgiques. Agents sérotoninérgiques. Aliments : éviter de consommer de grandes quantités d'aliments ou de boissons riches en tyramine. (consommation de moins de 10 mg de tyramine par repas).	Diminution de l'efficacité d'un contraceptif oral. Diminution possible de la clairance de la warfarine et augmentation de la surface sous la courbe. La tigécycline n'a pas nettement modifié les effets de la warfarine sur le RIN. Monitoring conseillé. Aucune interaction rapportée avec les tests de labo.

Ad : jusqu'à ; CYP450 : cytochrome P450 ; RIN : rapport international normalisé ; SARM : staphylococcus aureus résistant à la méthicilline

*Des études antérieures avaient rapporté un potentiel d'atteinte musculaire par la daptomycine se manifestant par une élévation importante de la créatine phosphokinase (CPK) lorsque la posologie étudiée était fractionnée en plusieurs prises par jour. Lorsque la daptomycine est administrée toutes les 24 heures, ce phénomène n'est pas rapporté. Une attention particulière apportée aux symptômes de myopathie ainsi qu'un suivi des CPK sont tout de même recommandés^{41,42}. L'utilisation concomitante avec un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase n'est pas recommandée

[†]Effets hématologiques réversibles et survenus principalement chez des patients dont les valeurs de base des plaquettes étaient basses et chez ceux souffrant d'insuffisance rénale terminale. Cet effet est lié à une durée de traitement prolongée, habituellement aux alentours de 28 jours, bien qu'il soit possible que cela survienne plus rapidement, par exemple déjà après deux semaines^{5,47}

n'ont généralement pas la puissance nécessaire pour détecter des différences significatives à partir des analyses de sous-groupes. Beaucoup de biais méthodologiques sont aussi présents, ce qui limite la validité des conclusions tirées par les auteurs. Même les méta-analyses ne permettent pas de statuer clairement. Actuellement, très peu d'études ont comparé la vancomycine à d'autres antibiotiques administrés à des patients infectés par un SARM. De plus, il n'existe aucune étude comparative entre les nouveaux agents, et il est impossible de statuer sur la supériorité de l'un par rapport à l'autre.

L'Infectious Diseases Society of America (IDSA) a publié en 2011 des lignes directrices précisant la place de la vancomycine dans le traitement des infections à SARM, ainsi que celle des autres options de traitements disponibles en cas d'échec ou de résistance à la vancomycine. L'IDSA émet des recommandations basées sur des données probantes en fonction de diagnostics ou de situations cliniques précises. Les auteurs confirment que peu d'essais cliniques à répartition aléatoire portant sur des patients infectés par le SARM ont été publiés. Plusieurs recommandations ont donc dû être émises à la suite de résultats d'études observationnelles, de séries de cas ou encore d'opinions d'experts⁸. Le PGTM a été étonné de la présence de cotes A-I attribuées par l'IDSA pour certaines recommandations. En effet, pour justifier une telle cote, la publication d'au moins un essai clinique à répartition aléatoire est nécessaire pour la condition clinique évaluée. Or, bien qu'il s'agisse de lignes directrices sur le traitement du SARM, souvent ces études n'existent pas. Les résultats d'efficacité pour le SARM sont la plupart du temps associés à des analyses de sous-groupes, dont le nombre de patients

est insuffisant pour formuler des conclusions. En raison de l'absence d'essais cliniques contrôlés à double-insu qui permettraient de justifier la force de cette recommandation, le PGTM est en désaccord avec certaines de ces cotes, et ses arguments sont détaillés dans son rapport d'évaluation^{3,5}.

Infections compliquées de la peau et des annexes cutanées

Méta-analyses générales

Une méta-analyse bayésienne publiée en 2010 avait pour but d'évaluer les taux de succès (microbiologique et clinique) des différents traitements antibiotiques indiqués lors d'infections compliquées de la peau et des annexes cutanées dues au SARM⁴. La méta-analyse avait aussi comme objectif de comparer les nouveaux agents disponibles avec la vancomycine, à l'aide de comparaisons directes et indirectes. Quatorze études à répartition aléatoire et touchant six antibiotiques (vancomycine, dalbavancine, linézolide, télavancine, daptomycine et tigécycline) ont été analysées, ce qui totalisait 1840 patients.

L'évaluation par les auteurs de la qualité des études a révélé qu'une majorité d'entre elles se situaient sous la barre des 50 % (moyenne 41 %). Ce faible score s'explique principalement par des biais méthodologiques. Cette limite doit être soulignée pour expliquer les conclusions finales. La moitié des études étaient ouvertes (cinq portaient sur le linézolide, une sur la dalbavancine et une sur la tigécycline). Des tests (I^2 et X^2) ont démontré une hétérogénéité importante entre les résultats des études ayant évalué la vancomycine ou le linézolide, alors qu'une hétérogénéité modérée est

Tableau II. Recommandations de l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) pour le traitement d'une infection à SARM (antibiotiques étudiés par le PGTM)

INDICATIONS	ANTIBIOTIQUES*	COTE [†]	AVIS DU PGTM	DOSE	DURÉE
Infection compliquée de la peau et de ses annexes	Vancomycine	A-I	Désaccord	IV	7 à 14 jours (individualiser selon la réponse clinique)
	Daptomycine	A-I	Désaccord	4 mg/kg IV 1 fois par jour	
	Linézolide	A-I	Désaccord	600 mg par voie orale ou IV 2 fois par jour	
Bactériémie non compliquée	Vancomycine	A-II	D'accord	IV	2 semaines minimum
	Daptomycine	A-I	Désaccord	6 mg/kg IV une fois par jour	
Bactériémie compliquée	Idem non compliquée OU	-	-	-	4 à 6 semaines
	Daptomycine haute dose	B-III	D'accord	8-10 mg/kg IV une fois par jour	
Endocardite infectieuse (valve naturelle)	Vancomycine	A-II	D'accord	IV	6 semaines
	Daptomycine OU	A-I	Désaccord	6 mg/kg IV une fois par jour	
	Daptomycine haute dose	B-III	D'accord	8-10 mg/kg IV une fois par jour	
Endocardite infectieuse	Vancomycine + Rifampin + Gentamycine	B-III	D'accord	IV	6 semaines minimum
	(valve prothétique)			Gentamycine	
Pneumonie nosocomiale	Vancomycine	A-II	D'accord	IV	7 à 21 jours
	Linézolide	A-II	D'accord	600 mg par voie orale ou IV 2 fois par jour	

PGTM : programme de gestion thérapeutique des médicaments; SARM : Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline

*L'IDSA ne recommande pas la tigécycline pour le traitement d'une infection à SARM

[†]Définition des cotes. A : recommandation appuyée par de bonnes données probantes; B : recommandation appuyée par des données modérément probantes; C : recommandations appuyées par de faibles données probantes; I : donnée probante appuyée par au moins un essai clinique contrôlé et à répartition aléatoire; II : donnée probante appuyée par au moins un essai clinique, sans répartition aléatoire; étude de cohorte ou de cas-contrôle; III : donnée probante appuyée par des opinions d'organismes reconnus, basée sur l'expérience clinique, des études descriptives ou des rapports de comités d'experts

rapportée pour la tigécycline. Puisqu'une seule étude évaluait la daptomycine, aucun test n'a été nécessaire. Les auteurs rapportent que le linézolide serait associé à un taux de succès supérieur à la vancomycine. L'analyse des données permet de constater des intervalles de confiance assez larges, ce qui rend difficile leur interprétation. Encore une fois, le faible nombre de patients infectés par un SARM dans les groupes traités, particulièrement avec la daptomycine et la tigécycline, est une limite importante de cette méta-analyse. Rappelons que les patients inclus dans ces études correspondaient à des sous-populations des études initiales. La méthodologie appliquée à cette méta-analyse répond favorablement à la plupart des critères à respecter. Il n'en demeure pas moins qu'il faut rester prudent face aux résultats lors d'analyses effectuées à la suite de comparaisons indirectes et que la qualité initiale des données des études incluses dans cette méta-analyse est remise en question par les auteurs.

Les méta-analyses de Beibei et coll.¹⁴ et de Falagas et coll.¹⁵ ont évalué la performance du linézolide pour le traitement des infections impliquant des bactéries à Gram positif à partir d'études comparatives. Le linézolide s'est distingué par une meilleure résolution microbiologique, sans toutefois démontrer de différence significative parmi les patients infectés par le SARM.

Daptomycine

Une méta-analyse de Bliziotis, publiée en 2010, avait pour objectif de comparer l'efficacité et la toxicité de la daptomycine avec celles des autres antimicrobiens pour le traitement des infections de la peau et des annexes cutanées¹⁶. Le critère d'évaluation primaire était mesuré par le succès clinique. Les critères secondaires étaient nombreux et incluaient, entre autres, le succès clinique d'un sous-groupe de patients infectés par le SARM, traités avec de la daptomycine par rapport à ceux traités avec de la vancomycine. Quatre études ont été incluses dans la méta-analyse (trois essais cliniques avec répartition aléatoire à simple insu et une étude comparative). Les résultats rapportent l'efficacité et l'innocuité de la daptomycine. Aucune différence de résultat n'est observée entre la daptomycine et les comparateurs (vancomycine ou pénicillines semi-synthétiques). Cette méta-analyse répond de façon générale à la plupart des critères de qualité, mais il est difficile d'émettre une opinion sur l'homogénéité des études qui la composent. En effet, on remarque des variations dans la définition de certains critères, ce qui rend difficile l'évaluation globale. Une étude comptait un nombre très supérieur de patients, ce qui peut avoir donné un poids plus important aux résultats (n = 91 % du total des patients étudiés). Cette méta-analyse ne permet pas de tirer de conclusion par rapport au SARM.

Les autres publications sur la daptomycine incluent quelques essais cliniques. Ceux-ci ont permis d'évaluer l'efficacité de la daptomycine plus précisément lors d'infection à *Staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline^{17,19}. Peu de patients infectés par un SARM ont été inclus. Plusieurs rapports de cas (qui n'ont pas été retenus pour l'analyse) rapportaient une efficacité de la daptomycine dans les indications suivantes impliquant des SARM : infection spinale, ostéomyélite, arthrite septique ou autres infections ostéoarticulaires associées ou non à des bactériémies. Encore une fois, un problème majeur ressort à la suite de l'analyse de données probantes en relation avec la daptomycine :

la puissance des études ne permet pas de démontrer de façon significative l'efficacité de la daptomycine pour traiter une infection à SARM. Il s'agit toujours d'analyses de sous-groupes, pour lesquelles le nombre de patients est probablement insuffisant pour que l'on puisse tirer une conclusion claire. Au regard des données disponibles, l'INESSS n'a pas reconnu la valeur thérapeutique de la daptomycine pour couvrir le SARM, et le produit n'est pas inscrit à liste de médicaments (RAMQ) du Québec²⁰.

Linézolide

Pour le traitement des infections compliquées de la peau et des annexes cutanées, seules les méta-analyses de Bounthavong et coll.²¹ et de Dodds et coll. (infections compliquées de la peau et des annexes cutanées)²², ont tenté d'étudier les infections causées par le SARM, mais l'efficacité de la médication au sein de cette population n'était pas considérée comme critère d'évaluation primaire. Cela pourrait s'expliquer par la presque absence d'études à répartition aléatoire contrôlées, spécifiquement orientées vers cette population et le faible nombre de patients infectés par le SARM dans les études répertoriées. Seule l'étude de Bounthavong et coll. a pu noter que le linézolide permettait une meilleure résolution clinique des infections compliquées de la peau et des annexes cutanées (pour tous les types de staphylocoques)²¹. Cependant, après une analyse de sensibilité, les résultats ont perdu le seuil de signification statistique. Cette étude a néanmoins rapporté un avantage du linézolide pour la résolution microbiologique, de même que pour la population souffrant de SARM. La méta-analyse de Dodds ne permet de tirer aucune conclusion quant au traitement d'une infection à SARM²².

Étude comparative pour une population diabétique ou non infectée par un SARM

Lipsky et coll. ont procédé à une analyse combinée et rétrospective de trois études prospectives à répartition aléatoire, ouvertes, multicentriques, dont l'évaluation initiale des résultats était faite à l'aveugle²³. L'analyse avait pour objectif primaire de comparer l'efficacité et l'innocuité du linézolide et de la vancomycine pour des patients diabétiques et non diabétiques présentant une infection compliquée de la peau et des annexes, causée par un SARM. L'objectif secondaire visait à comparer les taux de succès clinique et microbiologique pour les patients hospitalisés ainsi que la durée de leur séjour hospitalier. Un total de 349 patients diabétiques (linézolide: 171, vancomycine: 178) et 707 patients non diabétiques (linézolide : 356, vancomycine : 351) infectés par le SARM ont été analysés. Il n'est pas surprenant de constater que les infections à SARM seul étaient plus fréquentes dans la population non diabétique, alors qu'une flore mixte contaminait plus souvent la population diabétique. Les patients ont reçu soit du linézolide à raison de 600 mg oralement ou par voie intraveineuse, soit de la vancomycine dosée à 15 mg/kg (une étude) ou à 1 g par voie intraveineuse toutes les 12 h (deux études) avec des ajustements de doses possibles. Une couverture adéquate des bactéries à Gram négatif était prévue pour les infections présentant une flore mixte. Pour la population diabétique, le taux de succès clinique global est inférieur (72,3 %) par rapport à la population non diabétique (85,8 %). Les deux traitements ont démontré des taux de succès clinique et

microbiologique comparables parmi les patients diabétiques infectés par un SARM. Par contre, pour la population non diabétique, le linézolide a démontré des taux de succès clinique et microbiologique significativement supérieurs par rapport à la vancomycine. De façon générale, tous les traitements ont été bien tolérés. Le linézolide a occasionné davantage de symptômes gastro-intestinaux, d'anémie ou de thrombocytopenie, mais à une fréquence peu élevée. La vancomycine a causé davantage d'atteintes rénales et d'effets indésirables liés au cathéter, bien que la fréquence de ces effets ne soit pas très élevée.

Il faut noter à nouveau que les résultats doivent être interprétés avec prudence en raison de plusieurs biais possibles. Il s'agit d'une analyse rétrospective. Le protocole de recherche ouvert des études retenues comporte une limite importante quant à la validité interne de celles-ci. De plus, il n'est pas possible d'évaluer clairement le degré d'hétérogénéité des études. Les populations semblent assez différentes tant par leur nombre que par les diagnostics décrits. Le contrôle du diabète n'a pas été analysé, ce qui représente un facteur confondant important pour une population infectée. Il faudrait donc plus de données pour préciser l'apport de cette publication pour le traitement des patients diabétiques ou non infectés par le SARM.

Tigécycline

Ellis-Grosse et coll.²⁴ ont regroupé les résultats de deux études de non-infériorité^{25,26}, multicentriques, à répartition aléatoire et à double insu comptant 1116 patients. Ces études comparent l'efficacité et l'innocuité de la tigécycline à une dose initiale de 100 mg par voie intraveineuse, suivie de 50 mg administrés toutes les 12 heures par rapport à la vancomycine dosée à 1 g par voie intraveineuse, toutes les 12 heures (ajustements permis selon les pratiques locales) en association avec 2 g par voie intraveineuse d'aztréonam toutes les 12 heures durant un maximum de quatorze jours, pour le traitement des infections compliquées de la peau et de ses annexes. Le critère d'évaluation primaire est le taux de guérison clinique mesuré dans la population en « intention de traiter » modifiée (N = 1057 patients) et la population cliniquement évaluable (N = 833 patients) 12 à 92 jours après la fin de la thérapie. Les résultats regroupés de ces deux études démontrent un taux de guérison clinique comparable dans ces deux populations. Globalement, la tigécycline démontre sa non-infériorité par rapport à la vancomycine en combinaison avec l'aztréonam.

Dans cette analyse, le regroupement des deux études de phase III a permis d'identifier seulement 65 patients dont l'infection à SARM avait fait l'objet d'une confirmation. Trente-deux d'entre eux ont reçu la tigécycline et 33, le traitement de vancomycine combiné à l'aztréonam. Un SARM communautaire a été découvert chez 21 patients (9 traités par la tigécycline et 12 par vancomycine/aztréonam). Les taux d'éradication du SARM dans la population microbiologiquement évaluable sont comparables entre le groupe tigécycline et le groupe vancomycine/aztréonam. Cependant, on remarque que les bornes de l'intervalle de confiance calculées sont larges. Il est important de préciser qu'aucune analyse statistique n'a été effectuée pour démontrer une non-infériorité entre les deux groupes.

Le faible nombre de sujets infectés par le SARM pourrait expliquer ces résultats. Les auteurs mentionnent que des études supplémentaires sont nécessaires afin d'établir l'efficacité de la tigécycline contre le SARM.

Infections graves à SARM

Florescu et coll. ont publié une étude multicentrique à répartition aléatoire (3:1) et à double aveugle, qui a permis de recruter 157 patients hospitalisés présentant une infection à SARM²⁷. L'objectif était de comparer l'efficacité et l'innocuité de la tigécycline à raison d'une dose de charge de 100 mg par voie intraveineuse suivie de 50 mg toutes les 12 heures et de la vancomycine à raison de 1 g par voie intraveineuse toutes les 12 heures (dose ajustée selon la fonction rénale, sans viser des creux entre 15 et 20 µg/ml). Les patients admissibles devaient présenter une infection grave à SARM, notamment une bactériémie, une infection intra-abdominale compliquée, une pneumonie ou une infection compliquée de la peau et des annexes cutanées. L'objectif primaire visait à évaluer, 12 à 37 jours après la fin de la thérapie, le taux de guérison clinique parmi les sujets ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude et qui présentaient une infection à SARM confirmée microbiologiquement (m-mITT = 133 patients). Parmi ces patients, ceux qui répondaient à différents critères d'inclusion ont été considérés comme une population microbiologiquement évaluable (ME = 117 patients). Les diagnostics se répartissent ainsi : 69,2 % des patients de la population SARM souffraient d'une infection compliquée de la peau et des annexes cutanées, 13,5 %, d'une infection intra-abdominale, 9,6 %, d'une bactériémie et 6,4 %, d'une pneumonie nosocomiale. Le taux de guérison clinique au sein de la population globale microbiologiquement évaluable a atteint 81,4 % dans le groupe tigécycline et 83,9 % dans le groupe vancomycine alors que dans la population m-mITT, ce taux s'élevait respectivement à 75 % et 81,8 %.

Les résultats obtenus dans le sous-groupe de patients ME atteints d'une infection compliquée de la peau et des annexes cutanées sont rapportés, sans toutefois être accompagnés de la description de la population ni du type d'infection cutanée. Au sein de cette population, le taux de guérison a atteint 86,2 % parmi les patients recevant la tigécycline et 86,4 % dans le groupe vancomycine. Dans les mêmes conditions, la population m-mITT a présenté un taux de guérison clinique de 78,3 % avec la tigécycline et de 86,4 % avec la vancomycine.

Il est important de préciser qu'aucune analyse statistique entre les deux groupes n'a été effectuée sur l'ensemble des résultats obtenus. Les auteurs expliquent que l'étude n'avait pas la puissance nécessaire permettant d'obtenir une différence statistiquement significative entre la tigécycline et la vancomycine, mais qu'elle visait plutôt à obtenir des données cliniques sur l'activité de la tigécycline comparativement au groupe témoin.

Bactériémie et endocardite infectieuse

Daptomycine

En continuité de l'étude de Fowler en 2006²⁸, Rehm et coll. ont voulu comparer les caractéristiques cliniques et les résultats thérapeutiques de patients présentant une bactériémie à SARM ou une endocardite à SARM traitée avec de la daptomycine ou avec l'association de vancomycine et

un court traitement de gentamicine²⁹. Cette étude de Rehm et coll. est issue d'une banque de données informatiques élaborées à partir de l'essai de Fowler²⁸, portant sur les patients atteints de bactériémie ou d'endocardite à SARM. Au total, 88 patients ont été retenus aux fins d'analyse, dont 45 ont reçu de la daptomycine et 43 l'association vancomycine et gentamicine. Le critère d'évaluation primaire était défini par le taux de succès clinique, 42 jours après l'arrêt de la thérapie. Il faut noter que, dans le protocole de Fowler, les investigateurs ont établi une marge de non-infériorité de 20 %, ce qui est supérieur aux recommandations de 10 % des organismes décideurs (ex. FDA³⁰, INESSS²⁰).

Les groupes semblaient bien équilibrés, et les conditions médicales sous-jacentes étaient similaires dans les deux groupes. La moitié des patients dans chacun des groupes présentait une bactériémie compliquée à SARM sans endocardite. On rapporte huit endocardites du cœur droit et cinq du cœur gauche dans le groupe daptomycine. En comparaison, six et quatre patients ont respectivement été inclus pour chacun de ces diagnostics dans le groupe comparateur. Dans les deux groupes, on rapporte un taux de succès de 50 % (4/8 et 3/6) pour le traitement de l'endocardite du cœur droit. Par contre, pour l'endocardite du cœur gauche, aucun patient n'a été traité avec succès, sans égard pour le traitement administré. Si on analyse de façon séparée les bactériémies compliquées et non compliquées, les résultats sont préoccupants. En effet, les taux de succès de traitement de la bactériémie compliquée sont de 45 % (daptomycine) et de 27 % (vancomycine). La bactériémie non compliquée a été traitée à des taux de succès de 60 % (daptomycine) et 45 % (vancomycine). Le taux de succès global associé au traitement de la bactériémie et de l'endocardite est de 44,4 % pour la daptomycine et de 32,6 % pour la vancomycine (IC 95 %:-8,3-32,1).

L'INESSS a procédé à des calculs supplémentaires. Ils ont permis de constater que la différence de taux de succès des traitements par la daptomycine par rapport à son comparateur ne satisfait pas au critère de non-infériorité établi à 10 % par l'INESSS pour le traitement de l'endocardite infectieuse, puisque la marge de 20 % établie par les auteurs avait été jugée trop généreuse²⁰. Le PGTM émet les mêmes réserves que l'INESSS face aux résultats de cette étude, c.-à-d. qu'il faut les interpréter avec prudence en raison du faible nombre de patients répartis dans les groupes et des limites imposées par des analyses de sous-groupes. Le protocole de recherche ouvert de l'étude entraîne des biais non négligeables, et la méthodologie est très peu décrite. Le type et le moment de certaines interventions chirurgicales qui auraient pu influencer les résultats thérapeutiques n'ont pas été standardisés. De plus, le nombre de patients dans certains sous-groupes n'a peut-être pas permis d'obtenir un portrait réel de l'efficacité des agents. Les résultats dans leur forme actuelle ne permettent pas d'évaluer clairement l'efficacité de la daptomycine pour le traitement des endocardites et des bactériémies à SARM. Le PGTM rapporte donc ces résultats à titre informatif, mais garde une certaine réserve quant à l'interprétation qu'il faut en faire.

Linézolide

Une méta-analyse de Shorr et coll. a comparé la résolution clinique et l'innocuité du traitement de bactériémies à *S. aureus* au linézolide par rapport à la vancomycine. Seuls

11 % des patients (n = 53) avaient une bactériémie comme infection primaire. Cette méta-analyse n'a pu établir une meilleure résolution clinique avec le linézolide. Les deux traitements n'ont pas démontré de différence significative pour les patients infectés par le SARM³¹.

Falagas et coll. ont par contre pu démontrer une plus grande efficacité du linézolide dans un sous-groupe de patients traités pour une bactériémie (mais pas pour le SARM). Dans cette méta-analyse, la résolution clinique était basée sur la résolution de l'infection primaire et non de la bactériémie. De plus, la résolution microbiologique ne pouvait pas toujours être confirmée par une hémoculture et, dans ces cas, on présumait une résolution en fonction de la résolution clinique de l'infection initiale¹⁵. Il n'y a pas de différence significative notée pour les patients infectés par un SARM.

Pneumonie

Linézolide

Deux méta-analyses portant sur la pneumonie, incluant des résultats pour des populations infectées par le SARM, ont été identifiées^{32,33}. Dans le traitement de la pneumonie nosocomiale et acquise sous ventilateur, ni Walkey³² et coll., ni Kalil³³ et coll. n'ont pu mettre en évidence une supériorité du traitement au linézolide par rapport au traitement comparateur dans la population infectée. Ces deux méta-analyses regroupaient les résultats des mêmes études, à la différence près qu'une étude (population de patients atteints de pneumonies nosocomiales et d'infections compliquées de la peau des annexes cutanées chez l'adulte)³⁴ n'était incluse que dans l'analyse de Walkey et coll.³². Dans cette dernière³², un total de 300 patients infectés par le SARM était inclus, alors que celle de Kalil et coll. en a inclus 198³³.

Deux autres méta-analyses regroupant diverses infections à Gram positif ont évalué le sous-groupe de patients atteints de pneumonie et traités empiriquement avec le linézolide et n'ont pu établir la supériorité du traitement^{14,15}. Elles pouvaient inclure des patients traités pour une pneumonie tant nosocomiale qu'acquise en communauté. Ces méta-analyses ne contribuent donc pas à préciser l'efficacité du linézolide pour traiter le SARM dans ces indications.

Essai clinique à répartition aléatoire

L'étude de ZEPHyR est une étude de non-infériorité (associée à une hypothèse complémentaire de supériorité), à répartition aléatoire et à double insu, qui avait pour but d'évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérance du linézolide à une dose de 600 mg par voie intraveineuse deux fois par jour par rapport à 15 mg/kg de vancomycine par voie intraveineuse deux fois par jour, ajustée à dose optimale selon des protocoles locaux pour le traitement de la pneumonie nosocomiale causée par un SARM, chez le patient adulte hospitalisé⁹. Le critère d'évaluation primaire était la guérison clinique pour la population *per* protocole à la fin de l'étude. Les critères secondaires étaient la réponse microbiologique (à la fin de l'étude et à la fin du traitement), la guérison clinique à la fin du traitement, la guérison clinique à la fin de l'étude, la survie globale 60 jours après la fin de la thérapie et les effets indésirables. Le résultat primaire était évalué par l'investigateur. En accord avec les critères préalablement établis, le commanditaire a pu occasionnellement outrepasser les décisions de

l'investigateur, mais ces révisions ont été faites avant que l'assignation des traitements n'ait été dévoilée.

Pour conclure à une non-infériorité du linézolide, la borne inférieure de l'IC 95 % devait être > -10 %. Les caractéristiques des groupes de la population *per* protocole semblaient généralement équilibrées. Cependant, dans le groupe vancomycine, certaines caractéristiques étaient numériquement supérieures : diabète, atteinte rénale, ventilation mécanique. Un plus grand nombre de bactériémies a aussi été rapporté dans le groupe vancomycine ainsi que de pneumonies acquises sous ventilation mécanique. Il faut aussi souligner que la population *per* protocole représentait seulement 28 % de la population initiale, ce qui peut probablement expliquer ces déséquilibres.

À la fin de l'étude, on rapporte une guérison dans la population *per* protocole de 95/165 (57,6 %) des patients sous linézolide et de 81/174 (46,6 %) des patients sous vancomycine (IC 95 %:0,5-21,6; $p = 0,042$), ce qui permet de démontrer la non-infériorité mais aussi, de justesse, la supériorité du linézolide. À la fin du traitement, on rapporte les résultats suivants: linézolide 150/180 (83,3 %), vancomycine 130/186 (69,9 %) (IC 95 %:4,9-22,0). Les résultats pour la réponse microbiologique à la fin de l'étude sont : linézolide 97/167 (58,1 %) et vancomycine 82/174 (47,1 %) (IC 95 %:0,4-21,5). À la fin du traitement, les résultats sont les suivants : linézolide 149/182 (81,9 %), vancomycine 114/188 (60,6 %) (IC 95 %:12,3-30,2).

Il faut noter que, dans la population *per* protocole, sept patients ont été exclus des analyses finales dans le groupe linézolide ($n = 165$) et deux dans le groupe vancomycine ($n = 174$), patients pour lesquels le résultat du critère d'évaluation primaire était indéterminé. De même, la réponse clinique à la fin du traitement est évaluée pour une population de 180 patients, au lieu de 172. La mortalité à soixante jours toutes causes confondues dans la population intention de traiter est elle aussi comparable : linézolide 15,7 % et vancomycine 17,0 %. Dans la population intention de traiter modifiée, on rapporte une mortalité de 28,1 % pour le linézolide et de 26,3 % pour la vancomycine pendant la même période.

L'incidence et le type d'effets indésirables sérieux sont semblables dans les deux groupes pour la population avec intention de traiter. Cependant, l'incidence de néphrotoxicité dans la population intention de traiter modifiée est deux fois plus élevée dans le groupe vancomycine : linézolide 8,4 % et vancomycine 18,2 %. Les taux d'anémie, de neutropénie ou de thrombocytopénie rapportés sont comparables, ce qui n'est pas surprenant compte tenu de la durée des traitements (variations entre 2-22 jours; médiane 10 jours).

Quelques points doivent être soulevés afin d'évaluer les biais possibles. Nous ne connaissons pas l'influence qu'ont eue les différences de certaines caractéristiques de base existant entre les deux groupes, des différences qui semblent jouer en défaveur de la vancomycine. De plus, la perte de certains patients de la population *per* protocole dans l'analyse finale des résultats doit être soulignée. En l'occurrence, il y a certainement lieu de se demander si le résultat de supériorité du linézolide, obtenu à la limite permise, tiendrait toujours advenant l'inclusion de ces patients dans l'analyse. Ces remarques ont d'ailleurs fait l'objet de lettres à l'éditeur dans les derniers mois. Ces lettres décrivent les mêmes problématiques et questionnent la validité de certains résultats et la conclusion, notamment en relation avec la supériorité du linézolide³⁵⁻³⁷. Même si des analyses d'imputations multiples ont tenté de pallier ces pertes de patients, la supériorité du linézolide n'est pas convaincante. Des calculs supplémentaires effectués par le PGTM permettent d'appuyer le doute émis quant à la supériorité qui a été rapportée. Il aurait aussi été intéressant d'avoir plus de détails sur les modifications apportées par le commanditaire par rapport aux décisions initialement prises par l'investigateur en ce qui a trait aux résultats d'évaluation du critère primaire. Finalement, les taux de mortalité semblables rapportés dans les deux groupes permettent de remettre en question l'importance de positionner ou non le linézolide seul en première intention, bien qu'il soit difficile de démontrer un impact sur la mortalité et qu'il s'agissait d'un critère d'évaluation secondaire. Pour ces raisons, le PGTM émet des réserves quant à la supériorité rapportée du linézolide. Néanmoins, les tendances favorisant le linézolide ne peuvent être ignorées, et la non-infériorité est clairement établie.

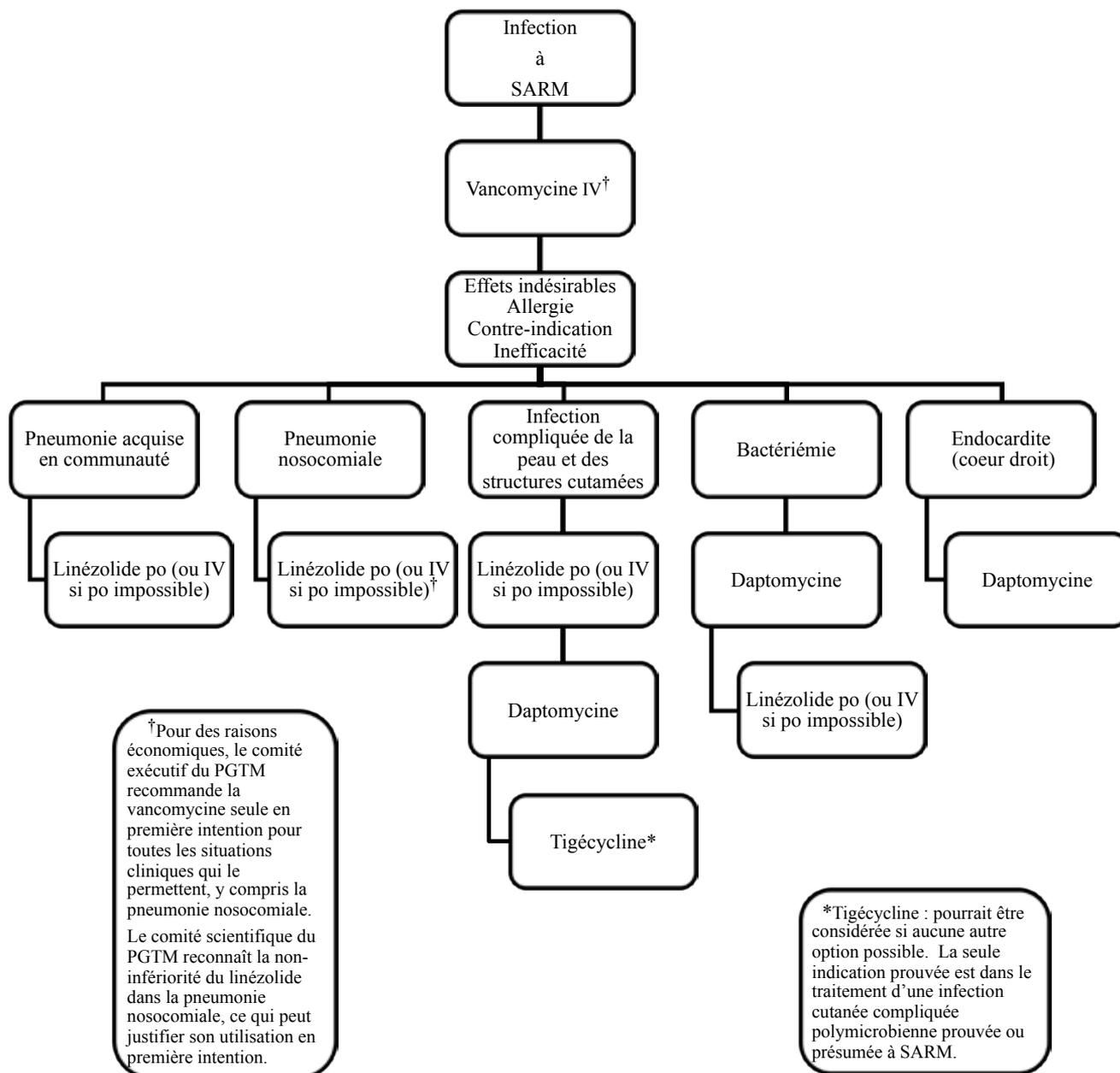
Tableau III. Coûts d'acquisition pour les hôpitaux québécois*

INFECTION	VANCOMYCINE	DAPTOMYCINE	LINÉZOLIDE	TIGÉCYCLINE
	4,02 \$/500 mg 6,93 \$/1000 mg (Adulte 70 kg)	169 \$/500 mg (Adulte 70 kg)	600 mg/sac : 99,30 \$ 600 mg/comprimé : 71,50 \$	50 mg/fiole : 83,46 \$
Peau et annexes cutanées	1 g IV deux fois par jour : 13,86 \$	4 mg/kg/jour 94,64 \$	600 mg IV deux fois par jour : 198,60 \$ 600 mg voie orale deux fois par jour : 143 \$	100 mg X 1 dose puis 50 mg deux fois par jour: Jour 1 : 250 \$ Jour 2 : 167 \$
Endocardite	15 mg/kg IV deux fois par jour : 14,55 \$	6 mg/kg/jour 141,96 \$	600 mg IV deux fois par jour : 198,60 \$ 600 mg voie orale deux fois par jour : 143 \$	N/A
Pneumonie	15 mg/kg IV deux fois par jour : 14,55 \$	N/A	600 mg IV deux fois par jour : 198,60 \$ 600 mg voie orale deux fois par jour : 143 \$	100 mg X 1 dose puis 50 mg deux fois par jour : Jour 1 : 250 \$ Jour 2 : 167 \$

IV : intraveineux

*En externe, le coût des traitements est plus élevé et très différent

Figure 1. Algorithme de traitement. Infection à staphylococcus aureus résistant à la méthicilline chez le patient adulte hospitalisé³



IV : intraveineux; PO : par voie orale; SARM : staphylococcus aureus résistant à la méthicilline
 Autorisation reçue pour la publication par le Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM) www.pgtm.qc.ca

Tigécycline

Une étude multicentrique de Freire et coll. à répartition aléatoire et à double aveugle dans laquelle 934 patients souffrant de pneumonie acquise en milieu hospitalier ont reçu de la tigécycline à 100 mg par voie intraveineuse suivie de 50 mg toutes les 12 heures ou de 500 à 1000 mg par voie intraveineuse d'imipénem/cilastatine toutes les 8 h³⁸. Les patients du groupe tigécycline pouvaient recevoir de la ceftazidime pour une couverture du *Pseudomonas aeruginosa*, et ceux du groupe imipénem/cilastatine pouvaient

recevoir de la vancomycine pour le SARM. L'objectif primaire visait le taux de réponse clinique 10 à 21 jours après la dernière dose dans la population en « intention de traiter » modifiée (n = 934 patients) et la population cliniquement évaluable (n = 511 patients). L'efficacité de la tigécycline s'est révélée inférieure par rapport au traitement comparateur dans la population cliniquement évaluable pour traiter les pneumonies acquises en milieu hospitalier, mais démontre sa non-infériorité dans la population « intention de traiter » modifiée.

Les auteurs ont isolé un SARM chez 57 patients. Le taux de réponse clinique dans la population évaluable microbiologiquement a été respectivement de 44,4 % et de 76,6 % pour les patients recevant de la tigécycline et l'imipénem/cilastatine. Il ressort de l'étude que la tigécycline n'a pas prouvé son efficacité pour le traitement des pneumonies acquises en milieu hospitalier par rapport au comparateur. Pour le moment, on ne peut donc pas considérer son utilisation dans cette indication.

Coûts

Les coûts d'acquisition pour le milieu hospitalier de la daptomycine, du linézolide et de la tigécycline sont nettement supérieurs à ceux de la vancomycine. Même en considérant le temps associé à l'administration du médicament et le temps requis pour le suivi clinique, la vancomycine demeure le choix le moins cher. Notons qu'en externe, le coût des traitements est plus élevé et très différent, le coût d'acquisition de la vancomycine par voie intraveineuse étant plus élevé.

Recommandations et conclusion

Selon la littérature médicale, la vancomycine demeure le traitement de première intention des infections causées par le SARM, tout autre antibiotique n'ayant pu clairement démontrer sa supériorité⁵. C'est pourquoi, pour un traitement prouvé ou empirique d'une infection à SARM, le PGTM recommande de positionner sur la liste de médicaments des hôpitaux les autres agents en deuxième intention de traitement lorsque la vancomycine ne peut être utilisée en raison d'allergie, d'intolérance, de contre-indications ou d'inefficacité. Le linézolide fait exception à cette recommandation dans le cas du traitement de la pneumonie nosocomiale, puisque les résultats de l'étude ZEPHYR

permettent de le recommander en première intention de traitement, au même titre que la vancomycine. Cependant, le clinicien devrait garder à l'esprit que, bien que des données probantes justifient cette position, le risque d'apparition de résistance à plus ou moins long terme demeure une préoccupation importante. Une résistance au linézolide pourrait avoir des conséquences néfastes, d'où l'importance de bien cibler les patients qui pourraient bénéficier de cet antibiotique en première intention. De plus, les coûts plus importants associés au linézolide ne peuvent être ignorés.

Pour ces raisons, le PGTM croit qu'il est justifié de placer la vancomycine seule en première intention de traitement si la situation clinique le permet. Finalement, le PGTM ne recommande pas l'utilisation de la tigécycline pour le traitement des infections à SARM en raison de la faiblesse des données disponibles pour cette population et du profil d'innocuité plus favorable avec les autres options disponibles. La tigécycline pourrait être prise en considération pour le traitement des infections compliquées de la peau, uniquement lorsque toutes les autres options ont dû être écartées. L'algorithme résume ces recommandations, basées sur les données probantes (figure 1)³.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par l'auteur.

Conflit d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflit d'intérêts potentiels. L'auteur n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Références

1. Ministère de la santé et des services sociaux. Prévention et contrôle des infections nosocomiales. Plan d'action 2010-2015 [en ligne] <http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2010/10-209-04.pdf> (site visité le 22 janvier 2012).
2. Institut national de santé publique du Québec. SPIN comité de surveillance provinciale des infections nosocomiales - SARM. [en ligne] <http://www.inspq.qc.ca/asp/fr/spin.aspx?sortcode=1.53.54.61.66.68> (site visité le 22 janvier 2012).
3. Michel MC, Ang A, Dupont C, Varin F, Cossette B. Antibiotiques utilisés pour le traitement d'une infection à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline chez le patient adulte hospitalisé. 2012. [en ligne] <http://www.pgtm.qc.ca> (site visité le 31 octobre 2012).
4. Logman JF, Stephens J, Heeg B, Haider S, Cappelleri J, Nathwani D et coll. Comparative effectiveness of antibiotics for the treatment of MRSA complicated skin and soft tissue infections. *Cur Med Res Opin* 2010;26:1565-78.
5. Gerson SL, Kaplan SL, Bruss JB, Le V, Arellano FM, Hafkin B et coll. Hematologic effects of linezolid: summary of clinical experience. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:2723-6.
6. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J et coll. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol* 2009;62:1013-20.
7. Hospira. Monographie de la vancomycine (vancomycine). Montréal, Québec. Juillet 2005.
8. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ et coll. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America for the treatment of methicillin-resistant *staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis* 2011;52:285-92.
9. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, Shorr AF, Kunkel MJ, Baruch A et coll. Linezolid in methicillin-resistant *staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* 2012;54:621-9.
10. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R Jr, Craig W, Billeter M et coll. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American society of health-system pharmacists, the infectious diseases society of America, and the Society of infectious diseases pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66:82-98.
11. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: increased risk of death with tygacil (tigecycline) compared to other antibiotics used to treat similar infections. [en ligne] <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm224370.htm> (site visité le 26 janvier 2012).
12. Sanchez Garcia M, De la Torre MA, Morales G, Pelaez B, Tolon MJ, Domingo S et coll. Clinical outbreak of linezolid-resistant *staphylococcus aureus* in an intensive care unit. *JAMA* 2010;303:2260-4.
13. Cui L, Tominaga E, Neoh HM, Hiramatsu K. Correlation between reduced daptomycin susceptibility and vancomycin resistance in vancomycin-intermediate *staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:1079-82.
14. Beibei L, Yun C, Mengli C, Nan B, Xuhong Y, Rui W. Linezolid versus vancomycin for the treatment of gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Antimicrob Agents* 2010;35:3-12.
15. Falagas ME, Siempos II, Vardakas KZ. Linezolid versus glycopeptide or beta-lactam for treatment of Gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2008;8:53-66.
16. Bliiziotis IA, Plessa E, Peppas G, Falagas ME. Daptomycin versus other antimicrobial agents for the treatment of skin and soft tissue infections: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2010;44:97-106.
17. Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campanaro E, Eisenstein BI. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis* 2004;38:1673-81.
18. Katz DE, Lindfield KC, Steenbergen JN, Benziger DP, Blackery KJ, Knapp AG et coll. A pilot study of high-dose short duration daptomycin for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections caused by gram-positive bacteria. *Int J Clin Pract* 2008;62:1455-64.

19. Pertel PE, Eisenstein BI, Link AS, Donfrid B, Biermann EJA, Bernardo P et coll. The efficacy and safety of daptomycin vs. vancomycin for the treatment of cellulitis and erysipelas. *Int J Clin Pract* 2009;63:368-75.
20. INESSS. Cubicin: Avis au ministre du 1er février 2011 [en ligne] http://www.inesss.qc.ca/index.php?id=42#jfmulticontent_c767-2 (site visité le 23 janvier 2012).
21. Bounthavong M, Hsu DI. Efficacy and safety of linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) complicated skin and soft tissue infection (cSSTI): a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2010;26:407-21.
22. Dodds TJ, Hawke CI. Linezolid versus vancomycin for MRSA skin and soft tissue infections (systematic review and meta-analysis). *ANZ J Surg* 2009;79:629-35.
23. Lipsky BA, Itani KM, Weigelt JA, Joseph W, Paap CM, Reisman A et coll. The role of diabetes mellitus in the treatment of skin and skin structure infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: results from three randomized controlled trials. *Int J Infect Dis* 2011;15:e140-6.
24. Ellis-Grosse EJ, Babinchak T, Dartois N, Rose G, Loh E. The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skin-structure infections: results of 2 double-blind phase 3 comparison studies with vancomycin-aztreonam. *Clin Infect Dis* 2005;41(suppl. 5):S341-53.
25. Breedt J, Teras J, Gardovskis J, Maritz FJ, Vaasna T, Ross DP et coll. Safety and efficacy of tigecycline in treatment of skin and skin structure infections: results of a double-blind phase 3 comparison study with vancomycin-aztreonam. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:4658-66.
26. Sacchidanand S, Penn RL, Embil JM, Campos ME, Curcio D, Ellis-Grosse E et coll. Efficacy and safety of tigecycline monotherapy compared with vancomycin plus aztreonam in patients with complicated skin and skin structure infections: Results from a phase 3, randomized, double-blind trial. *Int J Infect Dis* 2005;9:251-61.
27. Florescu I, Beuran M, Dimov R, Razbadauskas A, Bochan M, Fichev V et coll. Efficacy and safety of tigecycline compared with vancomycin or linezolid for treatment of serious infections with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* or vancomycin-resistant enterococci: a phase 3, multicentre, double-blind, randomized study. *J Antimicrob Chemother* 2008;62(suppl. 1):i17-28.
28. Fowler Jr VG, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME et coll. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *New Engl J Med* 2006;355:653-65.
29. Rehm SJ, Boucher H, Levine D, Campion M, Eisenstein BI, Vigilani GA et coll. Daptomycin versus vancomycin plus gentamicin for treatment of bacteraemia and endocarditis due to *Staphylococcus aureus*: subset analysis of patients infected with methicillin-resistant isolates. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:1413-21.
30. Food and Drug Administration. Summary minutes of the anti-infective drugs advisory committee. [en ligne] <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/minutes/2008-4394m1-final%2018%20nov.pdf> (site visité le 22 janvier 2012).
31. Shorr AF, Kunkel MJ, Kollef M. Linezolid versus vancomycin for *Staphylococcus aureus* bacteraemia: pooled analysis of randomized studies. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:923-9.
32. Walkey AJ, O'Donnell MR, Wiener RS. Linezolid versus glycopeptide antibiotics for the treatment of suspected methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 2010.
33. Kalil AC, Murthy MH, Hermsen ED, Neto FK, Sun J, Rupp ME. Linezolid versus vancomycin or teicoplanin for nosocomial pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2010;38:1802-8.
34. Lin DF, Zhang YY, Wu JF, Wang F, Zheng JC, Miao JZ et coll. Linezolid for the treatment of infections caused by gram-positive pathogens in China. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32:241-9.
35. Lahey T. Questionable superiority of linezolid for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: watch where you step. *Clin Infect Dis* 2012;55:159-60.
36. Masuta K, Oba Y, Iwata K. Linezolid versus vancomycin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: controversy continues. *Clin Infect Dis* 2012;55:161.
37. Alaniz C, Pogue JM. Vancomycin versus linezolid in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: implications of the ZEPHYR trial (October). *Ann Pharmacother* 2012;46:1432-5.
38. Freire AT, Melnyk V, Kim MJ, Datsenko O, Dzyublic O, Glumcher F et coll. Comparison of tigecycline with imipenem/cilastatin for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010;68:140-51.
39. Medscape reference. Monographie de la vancomycine. [en ligne] <http://reference.medscape.com/drug/vancocin-vancomycin-342573> (site visité le 24 janvier 2012).
40. Micromedex Healthcare series 2.0. Monographie de la vancomycine. Thomson Micromedex, 2002-2012 [en ligne] <http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian/> (site visité le 23 janvier 2012).
41. Sepracor Pharmaceuticals Inc. Monographie de la daptomycine (Cubicin^{MD}). Lexington, MA. Novembre 2010.
42. Micromedex Healthcare series 2.0. Monographie de la daptomycine. Thomson Micromedex, 2002-2012 [en ligne] <http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian/> (site visité le 26 janvier 2012).
43. Micromedex Healthcare series 2.0. Monographie du linézolide. Thomson Micromedex, 2002-2012 [en ligne] <http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian/> (site visité le 26 janvier 2012).
44. Pfizer Canada inc. Monographie du linézolide (Zyvoxam^{MD}). Kirkland, Québec. Octobre 2009.
45. Wyeth Canada inc. Monographie de la Tygécycline (Tygacil^{MD}). Philadelphia, PA. Janvier 2011.
46. Ferrera E. Grossesse et allaitement: guide thérapeutique. Montréal: Éditions du CHU Sainte-Justine; 2007. 702 p.
47. French G. Safety and tolerability of linezolid. *J Antimicrob Chemother* 2003;51(suppl. 2):ii45-53.

Abstract

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in hospitalized adult patients: which antibiotic should we use?

Objective: To evaluate the The Therapeutic Drug Management Program (TDMP) reviewed the scientific literature to provide recommendations on the antibiotics used to treat methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in hospitalized adult patients.

Data sources and study selection: A literature review was done using PubMed and Embase to select meta-analyses, clinical studies, and relevant guidelines both in English and French language. Other specialized data sources were also consulted. An objective critical appraisal of the quality of these selections was done.

Data analysis: In most studies, results related to MRSA came from sub-group analyses where the protocol was not intended to evaluate this study population. An insufficient number of patients to reach statistical power to determine efficacy against MRSA in relation to standard treatments is generally reported. A number of methodological biases are present, limiting the validity of the conclusions drawn by the authors of the studies.

Conclusion: Vancomycin still remains the first line treatment against MRSA infections, as superiority has not been demonstrated with any other antibiotic. Whether for empiric or proven treatment of an MRSA infection, the TDMP recommends to rank the other drugs as second line when vancomycin cannot be used. Linezolid is an exception in that recent data has shown that it can be recommended, like vancomycin, as first line treatment for hospital acquired pneumonia due to MRSA.

Key words: Daptomycin, linezolid, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, tigecycline