

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

TAVANIC (lévofloxacin), fluoroquinolone

Intérêt clinique insuffisant dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous

L'essentiel

- ▶ TAVANIC a désormais l'AMM dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous.
- ▶ Dans cette indication, il n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique compte tenu :
 - d'une démonstration insuffisante d'efficacité dans les infections sévères et/ou dues à des bactéries multirésistantes,
 - de son spectre d'action et de son profil de tolérance,
 - de la pression de sélection exercée par les fluoroquinolones,
 - et de l'existence d'alternatives thérapeutiques, y compris sur les souches multirésistantes.

Indications pre-existantes

TAVANIC a déjà l'AMM dans le traitement d'autres infections : sinusites aiguës bactériennes, exacerbations aiguës de bronchite chronique et pneumonies communautaires (lorsque les antibiotiques recommandés dans les traitements initiaux de ces infections, sont jugés inappropriés), ainsi que dans les pyélonéphrites et infections urinaires compliquées, prostatites chroniques bactériennes, cystites non compliquées et maladie du charbon.

Cette synthèse ne porte pas sur ces indications.

Stratégie thérapeutique

- A ce jour, il n'existe pas de recommandation française concernant la prise en charge des infections compliquées de la peau et des tissus mous.
- Quel que soit le type d'infection, le traitement des infections staphylococciques sensibles à la méticilline est le drainage chirurgical, le débridement ou l'incision, accompagnés d'un traitement antibiotique anti-staphylococcique de type pénicilline résistante aux pénicillinases ou céphalosporine. L'émergence des infections causées par des SARM nécessite un traitement antibiotique efficace sur ce germe de type glycopeptide (vancomycine, teicoplanine), synergistine (quinupristine-dalfopristine), oxazolidinones (linézolide) ou lipopeptide cyclique (daptomycine). La vancomycine reste le traitement de première ligne des infections à SARM, aucun autre agent antimicrobien n'ayant démontré une efficacité supérieure.
- L'érysipèle est une dermohypodermite aiguë essentiellement dû à *Streptococcus pyogenes* (streptocoque bêta-hémolytique du groupe A). Devant un érysipèle typique, sans signes de gravité, un traitement oral à domicile peut être proposé, sous surveillance médicale. Une hospitalisation est indispensable en cas de signes généraux marqués, de complications locales, de comorbidités, ou d'absence d'amélioration après 72h de traitement. Les antibiotiques utilisables en première intention sont toujours les β -lactamines, actives contre *S. pyogenes*. L'amoxicilline et la pénicilline G sont les antibiotiques de référence. En cas d'hospitalisation, le traitement est parentéral. L'obtention de l'apyrexie permet le passage à une antibiothérapie orale jusqu'à disparition des signes locaux, avec une durée totale de traitement comprise entre 10 et 20 jours. Les alternatives aux β -lactamines, en cas d'allergie, sont les synergistines (pristinamycine), les lincosamides (clindamycine) ou les glycopeptides.
- Les cellulites aiguës ou fasciites nécrosantes des membres sont habituellement provoquées par des streptocoques A ou autres bêta-hémolytiques (groupe C ou G). La pénicilline est l'antibiotique de premier choix, associée à un traitement chirurgical de débridement et d'excision des zones nécrotiques. Chez les diabétiques, un antibiotique anti-staphylococcique est indiqué. Lors des cellulites post-opératoires, les germes varient en fonction du foyer opératoire. Dans les cellulites abdominales et périnéales, il faut tenir compte de germes anaérobies d'origine digestive et d'entérobactéries. Les gangrènes gazeuses vraies succèdent à une plaie souillée par des *Clostridium* ou de façon apparemment spontanée chez des malades cancéreux ou immunodéprimés. Ces germes restent sensibles à la pénicilline G, mais il peut être utile d'y associer la

clindamycine en raison de son effet antitoxinique. Dans tous les cas, le traitement médicochirurgical doit être conduit en urgence.

- Pour le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous à SARM, le besoin thérapeutique est actuellement couvert par quelques antibiotiques d'utilisation complexe : glycopeptide (vancomycine, teicoplanine), synergistine (quinupristine-dalfopristine), oxazolidinones (linézolide), lipopeptide cyclique (daptomycine). La vancomycine est le traitement de référence. La ceftaroline est une option thérapeutique dans les infections associées aux soins (nosocomiales ou non) non nécrosantes de type cellulites extensives, abcès, plaies ou escarres surinfectées sans notion de colonisation antérieure par un pyocyanique.

Données cliniques

- L'efficacité et la tolérance de TAVANIC ont été évaluées dans trois études randomisées ouvertes de non infériorité, réalisées chez des patients hospitalisés. La lévofloxacine (IV et/ou per os [PO]) a été comparée à deux protocoles de traitement : ticarcilline/clavulanate de potassium IV suivi d'amoxicilline/acide clavulanique PO (TC/AC) dans deux études et imipenem/cilastatine sodique IV suivi de ciprofloxacine PO (IC) dans la troisième étude.
- Le critère d'évaluation principal a été le succès clinique défini par la résolution des signes infectieux ou la résolution incomplète de ces signes sans antibiothérapie supplémentaire requise. La lévofloxacine, administrée pendant 10 à 11 jours en moyenne a été non-inférieure au protocole TC/AC, au seuil de 15 %, dans une étude uniquement.
- La pertinence clinique et la transposabilité de ces données est discutable compte tenu de l'ancienneté des études, des comparateurs utilisés et de l'inclusion de seulement 16 à 20 % de patients présentant une infection sévère. De plus, les inclusions ont été très majoritairement des abcès ou des infections de plaies, situations dans lesquelles la chirurgie ou les soins de drainage sont prépondérants, rendant difficile l'évaluation de l'efficacité propre à l'antibiothérapie.
- Les effets indésirables suivants ont été ajoutés au RCP : rupture ligamentaire, coma hypoglycémique, hypertension intracrânienne bénigne, tachycardie ventriculaire pouvant entraîner un arrêt cardiaque, et des cas fatals d'hépatotoxicité. Le profil de tolérance de TAVANIC limite son utilisation aux situations dans lesquelles les antibiotiques recommandés dans le traitement initial sont jugés inappropriés.

Conditions particulières de prescription

- Réservé à l'usage hospitalier

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par TAVANIC est insuffisant dans l'indication du traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous.
- Avis défavorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 4 mars 2015 (CT-14220) disponible sur www.has-sante.fr

¹ * Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

