

Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2013

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

Rodolphe Buzelé

Né le 10 Janvier 1985, à Chambray-les-Tours

**Présentée et soutenue publiquement le 1^{er} Octobre 2013
A la Faculté de Médecine de Tours**

TITRE

Utilisation du linézolide chez l'adulte au CHRU de Tours : prescriptions, issue thérapeutique, effets indésirables, et impact sur la durée de séjour hospitalier.

Jury

Président de Jury : Monsieur le Professeur Louis BERNARD, Médecine Interne et Maladies Infectieuses, CHRU Tours
Membres du jury :

Monsieur le Docteur Frédéric Bastides, Médecine Interne et Maladies Infectieuses, CHRU Tours

Madame le Professeur Agnès LEFORT, Médecine Interne, Hôpital Beaujon, AP-HP

Monsieur le Professeur Laurent MEREGHETTI, Microbiologie, CHRU Bretonneau Tours

Monsieur le Docteur Xavier POURRAT, Pharmacie Hospitalière, CHRU Tours

Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2013

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

Rodolphe Buzelé

Né le 10 Janvier 1985, à Chambray-les-Tours

**Présentée et soutenue publiquement le 1^{er} Octobre 2013
A la Faculté de Médecine de Tours**

TITRE

Utilisation du linézolide chez l'adulte au CHRU de Tours : prescriptions, issue thérapeutique, effets indésirables, et impact sur la durée de séjour hospitalier.

Jury

Président de Jury : Monsieur le Professeur Louis BERNARD, Médecine Interne et Maladies Infectieuses, CHRU Tours
Membres du jury :

Monsieur le Docteur Frédéric Bastides, Médecine Interne et Maladies Infectieuses, CHRU Tours

Madame le Professeur Agnès LEFORT, Médecine Interne, Hôpital Beaujon, AP-HP

Monsieur le Professeur Laurent MEREGHETTI, Microbiologie, CHRU Bretonneau Tours

Monsieur le Docteur Xavier POURRAT, Pharmacie Hospitalière, CHRU Tours

RESUME

Introduction

Le linézolide est un antibiotique actif sur les bactéries à Gram positif. Actuellement indiqué pour le traitement des infections de la peau et des tissus mous et des pneumopathies à germe sensible, avec une durée de traitement limitée à 28 jours, il est fréquemment utilisé en dehors de ces indications. Disponible depuis 2004 au CHRU de Tours, son utilisation n'a à ce jour pas été évaluée. Un travail a donc été mené afin de décrire les modalités et la pertinence des prescriptions de linézolide, les facteurs associés à l'issue thérapeutique, aux effets indésirables, et l'impact de sa prescription sur la durée de séjour hospitalier.

Méthodes

L'ensemble des prescriptions de linézolide au CHRU de Tours depuis 2004 a été revu (patients de plus de 18 ans, traitements de plus de 4 jours). Une analyse descriptive des patients, des infections, des modalités et de la pertinence (Selon le score de *Gyssens et al* modifié) des prescriptions a été réalisée ainsi qu'une analyse statistique des facteurs associés à l'issue thérapeutique et à la survenue d'effets indésirables.

Résultats

146 prescriptions chez 131 patients (Age moyen 57.9 ans) ont été analysées. Elles concernaient principalement des infections ostéo-articulaires, pulmonaires et bactériémies, et sur matériel (45.9%). 79.5% étaient hors-AMM, 68.5% en seconde intention, 44.2% étaient jugées pertinentes. La durée moyenne de traitement était de 27.2 jours (+/-42.3). La sortie d'hospitalisation était directement liée à la prescription dans 45.9%. Vingt-cinq (21%) échecs ont été observés, en lien avec une insuffisance rénale ($p<0.05$), la présence de matériel ($p<0.05$) et son maintien ($p<0.05$). Au moins un effet indésirable était observé dans 56 cas (38.4%), principalement une cytopénie (75%). La survenue d'effets indésirables était liée à l'âge ($p<0.05$), au score de comorbidités de Charlson ($p<0.05$), à la durée de traitement ($p<0.05$), avec un délai de survenue plus court en cas de clairance $<60\text{mL/min}$, de score de Charlson ≥ 7 et avec l'âge croissant ($p<0.05$).

Conclusion

Au CHRU de Tours, le linézolide est le plus souvent utilisé en dehors de ses indications reconnues par son Autorisation de Mise sur le Marché avec des durées >28 jours, dans le cadre d'infections complexes. Sa prescription permet un raccourcissement de la durée de séjour dans la moitié des cas. Le taux de succès est comparable aux données de la littérature. Dans cette série incluant des patients avec d'importantes comorbidités, l'incidence des effets indésirables est importante, liée au terrain et à la durée de traitement, soulignant l'importance d'un encadrement des prescriptions et de la surveillance notamment biologique.

Mots clés : linézolide, bon usage des anti-infectieux, pertinence

ABSTRACT

Introduction

Linezolid is an antibiotic active against Gram positive bacteria. It has been approved in France for the treatment of skin and soft-tissues infections and pneumonia caused by susceptible bacteria, with duration up to 28 days. It is often used in other indications and for longer durations. It is available in CHRU of Tours since 2004, and, to date, its use has not been assessed. Thus, we conducted a study to describe linezolid prescribing and appropriateness of linezolid prescriptions, factors associated with outcome and adverse events, and effect of linezolid prescription on in-hospital length of stay.

Methods

We conducted a retrospective study. All linezolid prescriptions in CHRU of Tours from 2004 to April 2012 were reviewed. Inclusion criteria were : age > 18 years old, treatment duration > 4 days. A descriptive and an univariate analysis were performed, and appropriateness of prescriptions was evaluated using a modified algorithm reported by *Gyssens et al.*

Results

One hundred and forty-six prescriptions in 131 patients (mean age=57.9 years old) were reviewed. Mean (SD) duration of treatment was 27.2 days (42.3 days). Main indications for linezolid prescription were: bone and joint infection, pneumonia, bacteraemia, and medical device related infection (49.5%). 79.5% did not meet marketing authorization criteria. Linezolid was used after first line of antibiotic therapy in 68.5%. Prescription was appropriate in 44.2%. Hospital discharge was related to linezolid prescription in 45.9%. In clinical evaluated patient, 25 (21%) treatment failure were observed, associated with kidney disease ($p<0.05$), device-related infection ($p<0.05$) and retention of medical device ($p<0.05$). Adverse events (≥ 1) were observed for 56 prescriptions (38.4%). Main adverse event was cytopenia (75%). Linezolid-related adverse events were associated with age ($p<0.05$), Charlson score ($p<0.05$), duration of treatment ($p<0.05$), and a lower time of onset was associated with age, kidney disease and Charlson score ($p<0.05$).

Conclusion

In CHRU of Tours, linezolid use did not met marketing authorization criteria in most cases, and duration of treatment was often higher than 28 days. Next to 50% of prescriptions were closely related to hospital discharge. Clinical outcomes were comparable to previous published studies. In this large study, including patients with comorbidities, incidence of linezolid-related adverse event is high, and associated with comorbidities and age. Thus, this results support the need for antimicrobial stewardship in linezolid use, and for weekly biological surveillance.

Key-words: linezolid, appropriateness in antibiotic use

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Dominique PERROTIN

VICE-DOYEN

Professeur Daniel ALISON

ASSESSEURS

Professeur Daniel ALISON, Moyens
Professeur Christian ANDRES, Recherche
Professeur Christian BINET, Formation Médicale Continue
Professeur Laurent BRUNEREAU, Pédagogie
Professeur Patrice DIOT, Recherche clinique

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET
Professeur Jean-Claude BESNARD
Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Guy GINIES
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Michel ROBERT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P.BARDOS - J. BARSOTTI
A. BENATRE - Ch. BERGER –J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI
J.P. FAUCHIER - B. GRENIER – A. GOUAZE – M. JAN –P. JOBARD - J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE – J.
LANSAC – J. LAUGIER - G. LELORD - G. LEROY - Y. LHUINTE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER - E/H.
METMAN – J. MOLINE - Cl. MORAINÉ - H. MOURAY - J.P. MUH - J. MURAT - Mme T. PLANIOL - Ph.
RAYNAUD – JC. ROLLAND – Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D.
SAUVAGE - M.J. THARANNE – J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel.....	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian.....	Biochimie et Biologie moléculaire
	ANGOULVANT Denis.....	Cardiologie
	ARBEILLE Philippe.....	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BABUTY Dominique.....	Cardiologie
Mme	BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; Radiothérapie
MM.	BARIN Francis.....	Virologie
	BARON Christophe.....	Immunologie
Mme	BARTHELEMY Catherine.....	Pédopsychiatrie
MM.	BAULIEU Jean-Louis.....	Biophysique et Médecine nucléaire
	BERNARD Louis.....	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BEUTTER Patrice.....	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian.....	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles.....	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian.....	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre.....	Physiologie
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
MM.	BOUGNOUX Philippe.....	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et Imagerie médicale
	BRUYERE Franck.....	Urologie
	BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
	CALAIS Gilles.....	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques.....	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain.....	Pédiatrie
	COLOMBAT Philippe.....	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry.....	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe.....	Neurologie
	COSNAY Pierre.....	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles.....	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne.....	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc.....	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand.....	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DESTRIEUX Christophe.....	Anatomie
	DIOT Patrice.....	Pneumologie
	DOMENECH Jorge.....	Hématologie biologique
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague.....	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
	FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
	FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
	FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & Cytologie pathologiques
	FUSCIARDI Jacques.....	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe.....	Psychiatrie d'Adultes
	GOGA Dominique.....	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain.....	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
	GRUEL Yves.....	Hématologie ; Transfusion
	GUILLOTEAU Denis.....	Biophysique et Médecine nucléaire
	GUILMOT Jean-Louis.....	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge.....	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier.....	Urologie
	HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
	HANKARD Regis.....	Pédiatrie
	HERAULT Olivier.....	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis.....	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline.....	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
MM.	HUTEN Noël.....	Chirurgie générale
	LABARTHE François.....	Pédiatrie
	LAFFON Marc.....	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile

	LASFARGUES Gérard	Médecine et Santé au Travail
	LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
	LEBRANCHU Yvon	Immunologie
	LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
	LESCANNE Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
	LINASSIER Claude.....	Cancérologie ; Radiothérapie
	LORETTE Gérard	Dermato-Vénéréologie
	MACHET Laurent	Dermato-Vénéréologie
	MAILLOT François.....	Médecine Interne
	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MARRET Henri.....	Gynécologie et Obstétrique
	MARUANI Annabel.....	Dermatologie
	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	MORINIERE Sylvain	O.R.L.
	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	PAGES Jean-Christophe.....	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique.....	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
	PERROTIN Franck.....	Gynécologie et Obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	ROBIER Alain.....	Oto-Rhino-Laryngologie
	ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
	RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
	SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et Médecine Nucléaire
MM.	SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale
	THIBAUT Gilles.....	Immunologie
	THOMAS-CASTELNAU Pierre.....	Pédiatrie
Mme	TOUTAIN Annick.....	Génétique
MM.	VAILLANT Loïc.....	Dermato-Vénéréologie
	VELUT Stéphane.....	Anatomie
	WATIER Hervé	Immunologie.

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie.....	Médecine Générale
-----	--------------------------------	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES

MM.	HUAS Dominique	Médecine Générale
	LEBEAU Jean-Pierre.....	Médecine Générale
	MALLET Donatien.....	Soins palliatifs
	POTIER Alain	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ANGOULVANT Theodora	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique : addictologie
M.	BAKHOS David	O.R.L.
Mme	BAULIEU Françoise	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	BERTRAND Philippe.....	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
Mme	BLANCHARD Emmanuelle	Biologie cellulaire
	BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
MM.	BOISSINOT Eric.....	Physiologie
	DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
Mme	DUFOUR Diane	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	EHRMANN Stephan	Réanimation médicale
Mme	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et Cytologie pathologiques
M.	GATAULT Philippe	Néphrologie
Mme	GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
M.	GIRAUDEAU Bruno	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme	GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
MM.	GUERIF Fabrice	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction

	GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
	HOARAU Cyrille	Immunologie
	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
	LANOTTE Philippe.....	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
Mmes	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques
MM.	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
	ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire in vitro
Mme	SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et Droit de la santé
MM.	SAMIMI Mahtab	Dermatologie
	TERNANT David	Pharmacologie – toxicologie
Mme	VALENTIN-DOMELIER Anne-Sophie ..	Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière
M.	VOURC’H Patrick.....	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mmes	BOIRON Michèle	Sciences du Médicament
	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mme	MONJAUZE Cécile.....	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Mmes	HUAS Caroline.....	Médecine Générale
	RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale
M.	ROBERT Jean	Médecine Générale

CHERCHEURS C.N.R.S. – INSERM

M.	BOUAKAZ Ayache.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
MM.	COURTY Yves.....	Chargé de Recherche CNRS – U 618
	GAUDRAY Patrick.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
Mmes	GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM.	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM 930
	LE PAPE Alain.....	Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	POULIN Ghislaine	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

CHARGES D’ENSEIGNEMENT

Pour la sémiologie

Mme	CRINIERE Lise	Praticien Hospitalier
MM.	BOULIN Thierry	Praticien Hospitalier
	GAROT Denis	Praticien Hospitalier
Mmes	MAGNAN Julie.....	Praticien Hospitalier
	MERCIER Emmanuelle.....	Praticien Hospitalier

Pour l’Ecole d’Orthophonie

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
MM.	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
	MONDON Karl.....	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle.....	Orthophoniste

Pour l’Ecole d’Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle.....	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel.....	Praticien Hospitalier

Pour l’Ethique Médicale

Mme	BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----	-----------------------	-----------------------

Remerciements :

A Monsieur le Dr Frédéric Bastides, pour avoir accepté de diriger ce travail. Et surtout pour m'avoir transmis la vocation pour la médecine interne, la clinique, et l'infectiologie, il y a quelques années déjà.

A Monsieur le Professeur Louis Bernard, pour avoir accepté de faire partie du jury, et d'en être le président. Et surtout pour avoir accepté de me former en infectiologie, pour votre confiance.

A Madame le Professeur Agnès Lefort, pour avoir accepté de faire partie du jury. Merci pour votre accueil dans ce service où c'est un honneur et un plaisir de travailler.

A Monsieur le Professeur Laurent Mereghetti, pour avoir accepté de juger ce travail. Merci pour votre accueil lors de mon semestre au sein du laboratoire de bactériologie. Merci pour votre aide précieuse dans l'obtention de mon Master 1. Merci pour vos enseignements.

A Monsieur le Dr Xavier Pourrat, pour avoir accepté de prendre part à ce jury, et sans qui ce travail n'aurait pu se réaliser.

A Monsieur le Professeur Jean-Marc Besnier, qui m'a donné confiance en moi pour m'investir dans l'infectiologie.

A Monsieur le Professeur Patrick Choutet, pour tout ce qu'il m'a enseigné, pour sa pédagogie.

A Monsieur le Professeur Dominique Perrotin, pour sa pédagogie, notamment dans l'enseignement de la physiopathologie.

A Monsieur le Professeur François Maillot, pour ma formation de Médecine Interne. J'aurais été honoré que tu puisses faire partie de ce jury.

A Bénédicte, pour avoir réalisé les modèles statistiques de ce travail, et malgré le temps très court.

Aux ministères de l'enseignement supérieur et de la santé, et à l'université de Tours, pour m'avoir permis de réaliser mes études médicales. Que l'équité dans l'accès aux études supérieures puisse durer.

Merci à Monsieur le Professeur Bruno Fantin, et aux médecins du service de médecine interne de l'hôpital Beaujon, Madame le Professeur Lefort, Madame le Docteur Nadia Belmatoug, Madame le Docteur Virginie Zarrouk. Merci à Tiphaine Goulenok et Raphael Lepeule.

Merci pour votre accueil, pour votre gentillesse, pour vos enseignements.

Merci surtout pour votre confiance. Je suis heureux et honoré de pouvoir travailler avec vous et apprendre de vous, encore un an. En espérant ne pas vous décevoir.

Aux médecins et à toute l'équipe du service de maladies infectieuses.

Merci à Leslie, pour ta gentillesse, et pour m'avoir laissé partir plus tôt, ce 14 Mars 2011.

Merci à Simon, pour ce que tu m'apprends et pour ne pas être si fort au baby-foot.

Merci à Zoha.

Merci à Guillaume Gras, pour le travail réalisé ensemble, pour votre enseignement, pour tout le reste.

A Madame le Docteur Catherine Mille, pour tout ce qu'elle m'a appris, pour sa confiance. Et aux Docteurs Laurent Hocqueloux, Mohamadou Niang, Thierry Prazuck, pour leur accueil, pour leur enseignement.

A Monsieur le Docteur Thierry Boulain, pour son accueil, pour tout ce que j'ai pu apprendre auprès de lui.

A Monsieur le Professeur Denis Mulleman et aux médecins du service de rhumatologie, les Docteurs Griffoul, Chu-Miow-Lin, Lauféron, et Mammou.

A Antoine Guillon, et aux Docteurs Denis Garot, Julie Badin, Emmanuelle Mercier, Annick Legras, Alain Sonnevile, au Professeur Pierre-François Dequin, pour leur accueil, leur confiance, et tout ce qu'ils m'ont appris.

A Monsieur le Dr Philippe Lanotte, pour son accueil, pour ses enseignements en microbiologie.

A Madame le Dr Monique Richard, qui sans le savoir, m'a donné la vocation.

A Mathieu et Ludivine, et leur petit Solan. Que le bonheur ne vous lâche plus. A bientôt, à toujours.

A Mathieu et Malika, et leur petite Norah. On a bien grandi, mais c'est toujours un bonheur.

A Caro. N'oublies jamais que tu es extraordinaire. Merci pour tout, il n'y a pas assez de place pour détailler.

A mon vieux Baptiste, et sa Caro. Aux milles fois où nous avons refait le monde. A mon vingtième anniversaire. Pour tout bagage, on a vingt ans, toujours, et un bapt.

A mon vieux Bretzel. Même en chemise à carreaux. Même en viscotine.

A Pauline, Joseph, et leur merveille à venir. Encore toutes mes excuses pour avoir fui votre voisinage. Merci pour tout.

A Youenn. Aussi lointain sera le pays, je continuerai de t'écrire, incessamment. Nous ne sommes jamais loins.

A Charlotte, et son bord de mer.

A Agnès et Benoit, Benco et Laura, Edouard, Marie-Agnès et le Mac EdRo.

A Mathieu Chaigneau, Anthony, Angela et leur petite Nour.

A (pêle mêle) : mano solo, michel couvreur, noir désir, léo ferré, salinger, boris vian, alain bashung, pierre desproges, arnold, baudelaire, aragon, miossec, toi l'auvergnat qui sans façon, rodolphe burger, henning mankell, ezeiel, coluche, robert zemericks, le paddy, milano pizza, la karmeliet, monsieur chèvre, ma guitare, le néomarcazole pour le repos qu'il a apporté à tous ceux qui m'entourent.

A Philippe et Brigitte, Caroline et Damien, Eléa, Elodie et Sylvain, Joseph, et Papoum. A l'accueil qui m'a été fait dans cette famille. Aux repas à Thoré.

A mon ours. Parce-que l'innocence et la tendresse ne cachent parfois que l'innocence et la tendresse.

A ma mamy, à qui je pense.

A ceux qui sont partis. A mon papy, qui me manque. A mon pépère, qui me manque. A ma grand-mère, que j'aurais aimé connaître plus.

A Cédric, toujours là pour nous. Pour tout ce que nous partageons, pour nos divergences.

A Sarah, Salomé, Malo.

A mes parents, que j'aime, je ne sais pas combien. Pour tous ces moments qui restent, là. Vous m'avez tout donné, même le reste. Ces remerciements ne peuvent être que dérisoires, au regard de tout ce que je vous dois.

A toi maman, pour tout ton amour, pour m'avoir toujours soutenu, et supporté, même pendant la rédaction de ce travail.

A toi papa, pour tout ton amour, pour m'avoir fait découvrir le football et m'y avoir accompagné, pour tout ce que nous avons pu y partager, pour le caractère que tu m'as transmis.

A mon frère, qui compte tant. A tout ce qui nous lie. Avec tout mon amour.

A mon amour, pour finir. Parce-qu'avec toi, je n'ai même pas peur. Parce-que du haut de nous deux, on voit.

Table des matières

Préambule	1
Table des abréviations	2
I-Introduction	4
I-1. Généralités	4
I-2. Structure, mode d'action	4
I-3. Spectre antibactérien	6
I-4. Résistance au linézolide	9
I-5. Impact sur les flores commensales.....	10
I-6. Paramètres pharmacocinétiques	10
I-7. Paramètres pharmacodynamiques	11
I-8. Associations thérapeutiques	13
I-9. Interactions	13
I-10. Indications thérapeutiques	14
I-11. Effets indésirables	15
I-12. Coût	16
I-13. Objectifs de l'étude	16
II-Matériels et méthodes	17
II-1. Déroulement de l'étude	17
II-2. Recueil des données.....	17
II-3. Données recueillies et définitions	17
II-3-1. Critères d'inclusion	17
II-3-2. Critères d'exclusion	18
II-3-3. Données concernant la prescription	18
II-3-4. Pertinence de la prescription	21
II-3-5. Données concernant le patient	25
II-3-6. Données concernant l'infection.....	26
II-3-7. Données concernant l'efficacité du traitement	28
II-3-8. Données concernant la tolérance du traitement.....	30

II-4. Analyse des données	32
II-4-1. Analyse uni-variée.....	32
II-4-2. Analyse multi-variée	32
II-4-3. Analyse en sous-groupes	32
III-Résultats	33
III-1. Population analysée	33
III-2. Caractéristiques de la population globale	36
III-3. Description clinique des infections	38
III-4. Données microbiologiques.....	40
III-4-1. Imputabilité microbienne	40
III-4-2. Sensibilité aux antibiotiques.....	41
III-5. Modalités d'utilisation du linézolide.....	44
III-5-1. Services prescripteurs.....	44
III-5-2. Durées de traitement, voies d'administration	45
III-5-3. Traitement par linézolide et sortie d'hospitalisation.....	46
III-5-4. Place dans la stratégie de traitement antibiotique, associations	49
III-5-5. Rôle du référent en antibiothérapie	50
III-5-6. Recommandations de la commission des anti-infectieux et AMM.....	51
III-5-7. Evaluation de la pertinence des prescriptions	53
III-6. Issues thérapeutiques et facteurs associés.....	58
III-6-1. Description des issues thérapeutiques	58
III-6-2. Analyse uni-variée des facteurs associés à l'issue thérapeutique.....	59
III-6-3. Analyse multi-variée des facteurs associés à l'issue thérapeutique.....	62
III-7. Survenue d'effets indésirables et facteurs associés	63
III-7-1. Description des effets indésirables	63
III-7-2. Analyse uni-variée des facteurs associés aux effets indésirables	66
III-7-3. Analyse uni-variée des facteurs associés au délai de survenue des effets indésirables.....	69
III-7-4. Analyse multi-variée des facteurs associés aux effets indésirables	71
III-7-5. Analyse des facteurs associés à la survenue de cytopénie.....	75

III-8. Cas particulier des infections ostéo-articulaires	76
III-8-1. Caractéristiques des patients pris en charge pour IOA.....	76
III-8-2. Caractéristiques des IOA et des prescriptions pour IOA.....	78
III-8-3. Pertinence des prescriptions pour IOA	80
III-8-4. Données microbiologiques concernant les prescriptions pour IOA	82
III-8-5. Issues thérapeutiques des prescriptions pour IOA, et facteurs associés	84
III-8-6. Effets indésirables au cours des prescriptions pour IOA	85
IV-Discussion.....	87
IV-1. Bon usage du linézolide au CHRU de Tours	76
IV-1-1. Adéquation avec les indications reconnues par l'AMM	76
IV-1-2. Pertinence des prescriptions	76
IV-1-3. Adéquation avec les recommandations de la CAI	76
IV-1-4. Rôle du référent en antibiothérapie	76
IV-1-5. Impact sur la durée de séjour hospitalier	76
IV-1-6. Données microbiologiques	76
IV-2. Utilisation du linézolide en pratique	76
IV-2-1. Issues thérapeutiques selon l'indication.....	76
IV-2-2. Effets indésirables	76
IV-2-3. Cas particulier des infections à <i>Nocardia spp</i>	76
IV-2-4. Cas particulier des infections à <i>Mycobacterium spp</i>	76
IV-2-5. Cas particulier des infections ostéo-articulaires.....	76
Conclusion	110
Références	111

Table des figures et tableaux

Figures

Figure 1.....	4
Figure 2.....	22
Figure 3.....	33
Figure 4.....	35
Figure 5.....	38
Figure 6.....	40
Figure 7.....	42
Figure 8.....	45
Figure 9 a.....	47
Figure 9 b.....	48
Figure 9 c.....	48
Figure 10.....	54
Figure 11 a.....	55
Figure 11 b.....	55
Figure 12.....	56
Figure 13.....	57
Figure 14.....	58
Figure 15.....	61
Figure 16.....	65
Figure 17.....	68
Figure 18.....	69
Figure 19.....	70
Figure 20.....	81
Figure 21.....	81

Tableaux

Tableau 1	6
Tableau 2	8
Tableau 3	13
Tableau 4	37
Tableau 5	39
Tableau 6	43
Tableau 7	44
Tableau 8	46
Tableau 9	52
Tableau 10	60
Tableau 11	64
Tableau 12	67
Tableau 13	72
Tableau 14	73
Tableau 15	75
Tableau 16	77
Tableau 17	79
Tableau 18	83
Tableau 19	84
Tableau 20	86

Annexes

Ordonnance nominative de linézolide par la commission des anti-infectieux	
Recommandations de la CAI pour la prescription de linézolide au CHRU de Tours	
Score de Charlson et pondération par l'âge	
Grille de Sackett	
Rapport de la Commission de Transparence 2004	
Poster présenté aux journées nationales d'infectiologie 2013	

Préambule

Ce travail concernant l'utilisation du linézolide au CHRU de Tours s'inscrit dans une logique d'évaluation des pratiques professionnelles et du bon usage des anti-infectieux.

Les objectifs de ce travail sont :

- de décrire et analyser l'ensemble des prescriptions de linézolide chez l'adulte au CHRU de Tours depuis 2004
- d'évaluer la pertinence de ces prescriptions et leur impact sur la durée de séjour hospitalier
- d'analyser les facteurs associés aux succès et échecs thérapeutiques, et à la survenue d'effets indésirables.

La présentation de ce travail sera scindée en quatre parties :

-une première partie intitulée introduction, comportant une revue de la littérature concernant les propriétés pharmacologiques du linézolide, ses principales indications et ses principaux effets indésirables.

En fin d'introduction les objectifs de ce travail seront rappelés.

- une seconde partie intitulée matériels et méthodes
- une troisième partie intitulée résultats et contenant l'ensemble des données descriptives et des résultats des analyses statistiques
- une quatrième et dernière partie intitulée discussion, dans laquelle seront discutés les principaux résultats de ce travail, ainsi que leur implication potentielle en pratique

Table des abréviations

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARN : Acide Ribonucléique

AUC : *Area Under Curve* (Aire sous courbe)

AUC_{24h} : *Area Under Curve* obtenue sur une durée de 24h

CAI : Commission des Anti-Infectieux

CASFM : Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CPM: Concentration Prévenant la Mutation

CHRU: Centre Hospitalier Régional Universitaire

ERV: Entérocoque Résistant à la Vancomycine

EUCAST : *European Comittee for Antimicrobial Susceptibility Testing*

IC95%: Intervalle de confiance à 95%

IMAO: Inhibiteur de la Mono-amine Oxydase

IMC: Index de Masse Corporelle

IOA: Infection Ostéo-Articulaire

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons

IRS: Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine

ONERBA : Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques

OR : *Odds-ratio*

PD : Pharmacodynamie

PK : Pharmacocinétique

PSL : Produits Sanguins Labiles

SARM : *Staphylococcus aureus* Résistant à la Méricilline

I-Introduction

I-1 Généralités

Le linézolide est le premier représentant des oxazolidinones commercialisé. Initialement développés au début des années 1980 comme Inhibiteurs de la Monoamine-Oxydase, les propriétés antibactériennes des oxazolidinones n'ont été mises en évidence que secondairement, conduisant à leur développement comme antibiotiques en 1987 (1).

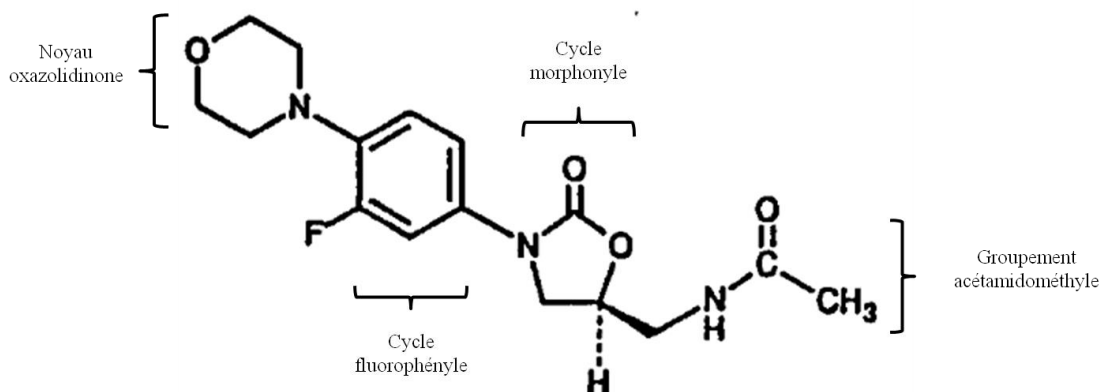
Par la suite, l'augmentation de la résistance à la Méthicilline chez *Staphylococcus aureus* et l'apparition des Entérocoques résistants aux Glycopeptides ont conduit au développement de deux nouvelles molécules de cette famille : U-100592 (Futur éperézolide) et U-100766 (Ou {(S)-N-[[3-[3-fluoro-4-(4-morpholiny)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]-methyl]-acetamide}) qui deviendra le linézolide (2).

Le Linézolide est commercialisé aux Etats-Unis depuis 1999 et en France depuis 2002 sous le nom de Zyvoxid®. Son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France a été délivrée en Décembre 2001 (Code ATC J-01XX08), avec pour indications les pneumopathies (nosocomiales ou communautaires), et les infections compliquées de la peau et des tissus mous, suspectées ou documentées à germe sensible, et en accord avec un médecin référent en antibiothérapie. En Avril 2009, une extension d'AMM a été attribuée dans les infections et colonisations à *Staphylococcus aureus* chez le patient atteint de mucoviscidose, en l'absence d'alternative thérapeutique.

Il reste ce jour à prescription exclusivement hospitalière.

I-2 Structure, mode d'action

Le linézolide est une molécule de petite taille (337 Daltons), amphiphile. Sa structure chimique comprend quatre parties : Un noyau oxazolidinone, un cycle fluorophényle, un cycle morphonyle et un groupement acétamidométhyle (figure 1).



U-100766

Ford et al, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1996

Figure 1 : Structure du linézolide (2)

Les oxazolidinones ont une action antibiotique originale, par inhibition de la phase précoce d'initiation de synthèse protéique ribosomale, en se fixant à la boucle centrale du domaine V (Site A) de l'ADN 23s ribosomal, correspondant au site peptidyl-transférase (3, 4,5).

Ils empêchent ainsi les modifications conformationnelles nécessaires à la fixation de l'ARN de transfert initiateur, de même que les interactions nécessaires entre les sous-unités ribosomales 30s et 50s, et avec des cofacteurs transcriptionnels IF1, 2 et 3 (6,7,8,9).

Le site de fixation au sein du domaine peptidyl-Transférase explique l'effet de compétition observé avec d'autres antibiotiques inhibant l'activité peptidyl-transférase (chloramphénicol et lincomycine), mais l'interaction dans le site est différente, expliquant la quasi-absence de résistance croisée entre les oxazolidinones et ces antibiotiques (6,10).

I-3 Spectre antibactérien

La détermination de la sensibilité pour les principales espèces de bactéries à Gram positif (*Staphylococcus spp*, *Streptococcus spp*, *Enterococcus spp*) est réalisée par diffusion en gélose ou système automatisé en milieu liquide. Ces techniques tendent à surestimer la résistance (11,12). La concentration minimale inhibitrice (CMI) doit donc être déterminée de manière plus fiable, sur gélose (méthode E-Test®) ou par micro-dilution en milieu liquide.

Par ailleurs, certains mécanismes de résistance au linézolide sont inductibles et peuvent n'être détectés qu'après 48h d'incubation (13).

Les seuils de sensibilité définis par la Société Française de Microbiologie et l'European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) (14) en fonction des espèces bactériennes habituellement sensibles sont résumés dans le tableau 1 (CMI en mg/L).

Espèce	S	R
<i>Staphylococcus spp</i>	≤4	>4
<i>Enterococcus spp</i>	≤4	>4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤4	>4
<i>Streptococcus spp</i>	≤2	>4

Tableau 1 : valeurs des concentrations minimales inhibitrices (CMI, en mg/L) critiques déterminant la sensibilité au linézolide des principales espèces de cocci à Gram positif selon les critères de la Société Française de Microbiologie et de l'European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) (14)

Le linézolide est à ce jour actif sur la plupart des bactéries GRAM positif et bactéries anaérobies ciblées dans ses principales indications (Infection de la peau et des tissus mous, pneumopathies.).

Les dernières données européennes et mondiales retrouvent une sensibilité globale des GRAM positifs de 99.81% sur isolats cliniques (15). En Europe en 2009, les taux de résistance de *Staphylococcus aureus*, des staphylocoques à coagulase négative et de *Enterococcus spp* étaient <0.1%, 0.3% et 0.4%, respectivement (15,16). Aux Etats-Unis en 2010, ces taux de résistances étaient de 0.06%, 1.48% et 0.75%(17). Les différents programmes de surveillance ne mettaient pas en évidence de souche de *Streptococcus spp* (Dont *S. pneumoniae*) ou de *Propionibacterium acnes* résistante (18,15,19,20).

Les CMI 50 et 90 des différentes souches sensibles isolées de prélèvements cliniques sont résumées dans le tableau 2, page 8 (CMI en mg/L).

En comparaison, en ce qui concerne la résistance de *Staphylococcus aureus* aux glycopeptides en France, les derniers chiffres de l'Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA) retrouvent une prévalence de 0.1%. Cette résistance n'est pas liée à une diminution de sensibilité au linézolide.

Espèce	CMI (mg/L)	CMI50	CMI90	Référence
<i>S. aureus</i>	0.12-8	2	2	(12,16,19,21)
SAMS	0.06-4	2	2	(12,16,19,21)
SARM	0.25-8	2	2	(12,16,19,21)
Staphylocoques à coagulase négative	0.06-8	1	1-2	(12,19,21,18)
<i>Enterococcus spp</i>	0.06->8	1-2	2	(12,19,21,18)
<i>S. pneumoniae</i>	<0.12-2	1	1-2	(12,19,21,18)
SBHA	<0.06-2	1	1-2	(12,19,21,18)
Autres Streptocoques	<0.06-2	1	1	(16,19,18)
<i>Bacteroides fragilis</i>	2-4	4	4	(22)
<i>Fusobacterium</i>	<0.06-2	0.5	1	(22)
<i>Prevotella</i>	<0.06-8	2	4	(22)
<i>Actinomyces israelii</i>	0.25-16	0.5	16	(23,24)
<i>Actinomyces spp</i> autres	0.125-1	0.5	0.5	(23,24)
<i>C. difficile</i>	2-8	2	8	(23,24,25)
<i>Propionibacterium spp</i>	0.25-1	0.5	0.5-1	(22,23,24,20)
<i>Micrococcus spp</i>	0.5-1	1	1	(26)
<i>Lactobacillus spp</i>	0.5-8	4	8	(23,24)
<i>Bacillus spp</i>	0.5-2	1	2	(27,26)
<i>Listeria spp</i>	2	2	2	(26)
<i>Corynebacterium spp</i>	0.5-4	0.25-1	0.5-2	(23,28)
<i>Nocardia asteroides</i>	1-4	2	4	(29)
<i>Nocardia farcinica</i>	1-8	4	4	(29)
<i>Nocardia nova</i>	0.5-2	2	2	(29)
<i>Nocardia brasiliensis</i>	1-8	2	4	(29)
Autres <i>Nocardia</i>	1-4	4	4	(29)
Mycobactéries				
<i>M. tuberculosis</i>	<0.125-1	0.5	1	(30)
<i>M. kansasii</i>	0.5-2	<2	<2	(31)
<i>M. avium complex</i>	<2->32	32	64	(31)
<i>M. marinum</i>	1-2	<2	2	(31)
<i>M. fortuitum</i> (Groupe)	1-32	4	16	(32)
<i>M. abscessus</i>	0.5-128	32	64	(32)
<i>M. chelonae</i>	1-64	8	16	(32)
<i>Legionella spp</i>	1-8	2-4	4-8	(33)

Tableau 2 : répartition des concentrations minimales inhibitrices (mg/L) inhibant 50% (CMI 50) et 90% (CMI 90) des souches pour les principales espèces bactériennes ciblées en pratique clinique, données mondiales issues de souches cliniques

I-4 Résistance au linézolide

Les mécanismes connus de résistance au linézolide pour les bactéries à Gram positif sont tous acquis, probablement du fait du caractère purement synthétique des oxazolidinones (34).

Différents mécanismes de résistance ont été décrits :

- mutations au sein du domaine V de l'ARN 23s ribosomal (séquence d'ARN répétée), avec des niveaux de résistance croissants en fonction du nombre de mutation sur la séquence (10,35,36,37,38,39,40). Ce mécanisme de résistance est décrit pour *Staphylococcus aureus* et *Enterococcus spp* notamment. Il peut apparaître en cas d'exposition répétée et disparaître à l'arrêt du linézolide (par impact des mutations sur le fitness bactérien) (37,38,39). L'apparition graduelle de la résistance par ce mécanisme, en parallèle de l'augmentation de la consommation de linézolide, a été observée chez *Enterococcus spp* (41,42). A noter que la mutation G2576U de l'ARN 23s ribosomal peut entraîner une résistance croisée avec le chloramphénicol et les synergistines par baisse d'affinité au site d'action (39).

A contrario, Fines et al ont montré que les mécanismes de résistance connus aux inhibiteurs de la synthèse protéique (macrolides, synergistines, lincosamines, chloramphénicol, aminosides, cyclines) chez les cocci à GRAM positif n'entraînaient pas d'augmentation de la CMI au linézolide (43).

- méthylation de l'ARNr 23S sur l'adénine A2503, par une méthyl-transférase codée par le gène *cfr* (44). Principalement décrite pour *Staphylococcus aureus*, cette mutation est transmise horizontalement par plasmides, et a été impliquée dans des épidémies de souches résistantes (45). Elle entraîne une résistance croisée aux phénicolés, lincosamines et streptogramines.

- mutations des protéines L3 et L4 interagissant avec le site de liaison du linézolide à la peptidyltransférase, décrite notamment pour *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pneumoniae*, entraînant une résistance croisée aux phénicolés et macrolides (46,47,48).

- de rares mécanismes d'efflux, décrits pour *Streptococcus pneumoniae* et *Staphylococcus aureus* (49,50,51).

.

A noter que la résistance naturelle des entérobactéries aux oxazolidinones est liée à une efflux(5,10) par la protéine d'efflux proton-dépendante AcrAB (52) ou à une imperméabilité membranaire (53).

I-5 Impact sur les flores commensales

Dans les flores commensales, l'administration de linézolide entraîne une diminution de la flore anaérobie et une augmentation des entérobactéries notamment sécrétrices de bêta-lactamase à spectre élargi (54,55). Le linézolide pourrait ainsi avoir un effet protecteur sur le risque de survenue de colite à *Clostridium difficile*, mais la faible excrétion digestive intra-luminale n'incite pas au traitement des maladies digestives à *C. difficile* par linézolide (25,56).

I-6 Paramètres pharmacocinétiques

Sur le plan pharmacocinétique (PK), ses paramètres en font un antibiotique de choix, notamment en relais oral des traitements par glycopeptides. La forme orale a une biodisponibilité de 100% avec un pic plasmatique entre 1h et 2h, équivalent pour les formes orale et intraveineuse, sans variation avec les repas, la prise d'antiacides ou l'administration par sonde nasogastrique (Forme buvable) (1,57,58,59,60,61,62).

La demi-vie plasmatique est d'environ 3.5h à 5h, et la fixation protéique de l'ordre de 30%, avec ainsi un faible impact en cas d'hypoalbuminémie (58,57,63,64,65).

Le volume de distribution est de l'ordre de 0.5 à 0.6L/kg, et est supérieur chez l'enfant et le sujet obèse ou en sepsis sévère, ou en cas d'épuration extra-rénale, avec une possible tendance à une sous-exposition (58,65,66,67,68). Au contraire, une tendance à la surexposition est observée chez le sujet âgé ou de poids faible (69).

La diffusion est de l'ordre de 100% dans les tissus cutanés, 100% dans le parenchyme pulmonaire et >250% dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire, 90% dans le liquide articulaire, 50% dans le pied diabétique, 40% à 60% dans l'os, et 60% à 80% dans le LCR (64,70,71,72,73,74,75,76,77).

Concernant la diffusion osseuse, deux études de pharmacocinétique retrouvaient des concentrations tissulaires légèrement inférieures à 4mg/L, soit des concentrations proches

des CMI avec donc un risque de sous-exposition, et donc d'inefficacité et d'acquisition de résistance.

La diffusion urinaire permet des concentrations supérieures à 4 fois la concentration plasmatique, avec des concentrations >4mg/L pendant plus de 36h(73). Il n'y a pas de donnée concernant la diffusion dans les tissus prostatique et rénal.

L'élimination est principalement urinaire (85%), directe (30%), ou sous forme de métabolites inactifs par mécanisme oxydatif (50%) (65,58). Seulement 10% est excrété dans les selles sous forme de métabolites. Au total 65% est éliminé sous forme de métabolites inactifs. Le rôle de la glycoprotéine P dans le métabolisme du linézolide a été identifié plus récemment, sans que son impact réel soit connu (78).

Le métabolisme oxydatif compense en partie la diminution d'excrétion urinaire en cas d'insuffisance rénale mais la saturation voire l'auto-inhibition de ce métabolisme peut conduire à une surexposition au linézolide en cas de clairance <30mL/min voire <60mL/min, avec un risque majoré de survenue d'effets indésirables dose-dépendants et notamment des cytopénies (79,80,81,82,83,84). On observe également un risque de surdosage en cas de cirrhose Child-Pugh C par diminution des capacités hépatiques d'oxydation (81,85).

Certains auteurs proposent ainsi une diminution des posologies dans ces populations (81).

En cas d'épuration extra-rénale, le linézolide doit être administré en fin de séance, environ 33% de la dose étant éliminée au cours de la dialyse (86).

I-7 Paramètres pharmacodynamiques

Sur le plan pharmacodynamique (PD), les oxazolidinones sont, *in vitro*, bactériostatiques sur les staphylocoques et les entérocoques, et le linézolide a une activité bactéricide sur *Streptococcus pneumoniae* (1,63,87). *In vivo*, le linézolide peut se comporter comme un antibiotique bactéricide sur *Staphylococcus aureus* notamment, avec une possible bactéricidie améliorée par l'administration intra-veineuse (IV) continue (88,89,90).

De plus, il possède une activité anti-toxinique concentration-dépendante, avec inhibition de synthèse des facteurs de virulence de *Staphylococcus aureus* (hémolysines, coagulases) (87,91,92,93).

Le linézolide n'est pas sensible à l'effet inoculum et possède un effet post antibiotique concentration-dépendant variant de 1h à 3h (1,57,58,94,95,96,97).

Il n'est pas observé de mutation avec l'exposition *in vitro* pour des inoculums $>10^{11}$ CFU (1,63,94,98).

Pour *Enterococcus faecalis*, la concentration prévenant la mutation (CPM) est de 8mg/L, soit une CPM proche des concentrations résiduelles observées en clinique, expliquant en partie la possibilité d'apparition de mutants résistants sous traitement (41, 87, 98,99).

Les paramètres PK/PD les mieux corrélés à l'efficacité anti-bactérienne sont les rapports Temps>CMI et AUC (Aire sous courbe)>CMI (97). En pratique, les objectifs dans les infections sévères à GRAM positifs sont un rapport Temps>CMI d'au moins 85% et un rapport AUC_{24h}/CMI d'au moins 100h (58,68).

Du fait de ses caractéristiques pharmacocinétiques, l'obtention des objectifs PK/PD est envisageable dans les infections des tissus mous, pulmonaires, bactériémies, urinaires (70,100,73). Dans les infections neuro-méningées, osseuses, péritonéales, oculaires, ou chez le patient obèse ou les grands brûlés, ces objectifs peuvent être plus difficiles à atteindre notamment pour des CMI $\geq$ 4mg/L (72,74,101,102,66103).

De même, compte-tenu des risque de non obtention des objectifs cibles, il semble justifié de ne pas utiliser le linézolide seul dans les infections graves ou profondes, notamment à *S. aureus*, quand la CMI du germe en cause est supérieure à 2mg/L (104). Dans le but d'obtenir des concentrations suffisantes et durables au site d'infection, certains auteurs préconisent l'utilisation du linézolide en perfusion continue dans les infections sévères ou en soins intensifs, sans modification de la posologie quotidienne (105,100).

Les probabilités d'obtention des objectifs d'AUC_{24h}/CMI selon la CMI du germe, et pour des régimes posologiques standards, issues de simulation par la méthode de *Monte-Carlo*, sont décrites dans le tableau 3 (14).

Enfin, la pharmacocinétique ne semble par ailleurs pas modifiée chez le patient neutropénique (106).

Probabilité d'obtention de l'objectif AUC _{24h} /CMI (%)			
CMI	AUC/CMI=50	AUC/CMI=75	AUC/CMI=100
0.12	100	100	100
0.25	100	100	100
0.5	100	100	100
1	100	100	100
2	100	87	83
4	75	49	42
8	0	0	0

Tableau 3 : probabilité (%) d'obtention des objectifs d'AUC_{24h}/CMI en fonction de la CMI (mg/L) pour des doses standards de 600mg/12h à l'état d'équilibre, simulations de Monte-Carlo (14)

I-8 Associations thérapeutiques

In vitro, l'association du linézolide aux autres antibiotiques entraîne le plus souvent un effet antagoniste, l'inhibition de synthèse protéique précoce par le linézolide empêchant la croissance bactérienne nécessaire à leur mode d'action (107,108,109).

Néanmoins, *in vitro* le linézolide permet de récupérer l'activité des bêta-lactamines sur le SARM (108,110,111). De plus, l'association au linézolide prévient *in vitro* l'apparition de résistances à la rifampicine, le gentamicine et l'acide fucidique (107). La prévention de l'apparition de résistance à la rifampicine est également démontrée *in vivo* (112).

I-9 Interactions

Sur le plan des interactions, le linézolide n'a pas d'action sur les cytochromes et n'en est pas un substrat (58). Mais, du fait de son activité inhibiteur de la mono-amine oxydase (IMAO), le linézolide interagit avec les autres IMAO, et les inhibiteurs de recapture de sérotonine (IRS) et potentialise l'effet hypertenseur des médicaments sympathicomimétiques avec des risques de syndrome sérotoninergique (113,114,115).

La co-administration avec la rifampicine diminue l'AUC et la Cmax du linézolide de 30% et 20%, respectivement, avec un mécanisme d'interaction imprécis (116).

Plus récemment le linézolide a été identifié comme potentiel substrat de la glycoprotéine P, avec des surdosages liés à de possibles interactions, notamment en cas d'association avec l'oméprazole et certains bêta-bloquants, nécessitant un monitoring des concentrations plasmatiques (78).

I-10 Indications thérapeutiques

L'efficacité du linézolide a été démontrée comme équivalente aux traitements de référence (béta-lactamines, glycopeptides) dans les infections de la peau et des tissus mous et les pneumopathies communautaires ou nosocomiales par les études de phase III (117).

Certaines études et méta-analyses retrouvaient même une supériorité dans les infections à SARM, les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) et les infections des tissus mous (117). Une récente étude randomisée concernant les pneumopathies nosocomiales à SARM montrait une supériorité du linézolide sur la vancomycine (118). Les études concernant spécifiquement les PAVM montraient également une tendance à la supériorité du linézolide (119).

Dans une importante méta-analyse, *Falagas et al* retrouvaient une supériorité du linézolide sur les traitements comparateurs dans les bactériémies à Gram positif (120).

Concernant les bactériémies liées aux cathéters, *Wilcox et al* ont montré une surmortalité dans le groupe linézolide versus vancomycine en cas de bactériémie à bacille à Gram négatif associé ou d'absence de documentation à l'initiation du traitement, soulignant l'importance de la documentation bactériologique avant tout traitement par linézolide (121,122,123). L'intérêt limité du linézolide dans cette indication est également supportée par sa faible activité sur le biofilm (124,125).

Dans l'endocardite, plusieurs séries de cas rapportent une efficacité importante du linézolide entre 50% et 90%. Les études d'évaluation initiales ayant exclus les endocardites, il n'y a pas de donnée comparant le linézolide aux autres traitements. Dans la majorité des cas, le linézolide est utilisé en seconde intention du fait d'échec ou d'intolérance, et donc l'efficacité est difficilement comparable. Il semble exister également un biais de publication concernant l'endocardite, la littérature rapportant surtout des séries de succès. Cependant, l'utilisation du linézolide en traitement de recours dans l'endocardite à bactérie à Gram positif sensible semble acceptable, en dépit de son caractère bactériostatique (112).

L'utilisation dans l'infection urinaire à *Enterococcus spp* résistant aux glycopeptides est proposée mais très peu de données sont disponibles (126,127).

Dans l'infection ostéo-articulaire, plusieurs études non comparatives ont montré une efficacité entre 70% et 90%, associée à une prise en charge chirurgicale optimale (128,129,130). En présence de matériel étranger, l'association à la rifampicine est associée

à un meilleur taux de succès ainsi que le caractère aigu de l'infection et le retrait du matériel infecté (129).

De même, le taux de succès en cas de maintien du matériel ou d'infection chronique est surtout lié à l'association à la rifampicine.

Le linézolide semble donc intéressant dans l'infection ostéoarticulaire, surtout en association à la rifampicine en cas de présence de matériel. Son utilisation reste toutefois discutable du fait de l'absence d'étude comparative randomisée, et surtout du mauvais profil de tolérance compte-tenu de la nécessité de traitements prolongés (131).

I-11 Effets indésirables

Parallèlement à ses avantages, le linézolide reste pourvoyeur de nombreux effets indésirables, notamment hématologiques et neurologiques (132,133,134). Les effets hématologiques, principalement des thrombopénies et anémies, sont exposition-dépendants, l'incidence augmentant avec l'AUC du linézolide (en cas d'insuffisance rénale et de cirrhose child-pugh C notamment) et la durée de traitement (81,135,136,132).

Les effets indésirables neurologiques, principalement des neuropathies optiques rétrobulbaires (NORB) et neuropathies périphériques avec atteinte axonales, semblent également liées au temps d'exposition (137,138). Les NORB sont le plus souvent partiellement réversibles contrairement aux neuropathies périphériques, souvent irréversibles (137,139). Bien que rares (<1%), les effets neurologiques sont donc potentiellement graves.

Des modèles expérimentaux ont mis en évidence une toxicité mitochondriale avec inhibition de synthèse protéique temps et concentration-dépendante, réversible après *washout* (140,141). Ce mécanisme, ainsi que sa réversibilité, a été confirmé *in vivo*, et pourrait expliquer en partie les effets indésirables hématologiques, neurologiques et les rares mais potentiellement sévères acidoses lactiques (142,143,144).

Un autre effet indésirable rare mais potentiellement grave est la survenue de syndrome sérotoninergique, presque toujours dans le cadre d'association à un autre inhibiteur de recapture de la sérotonine ou inhibiteur de monoamine-oxydase (IMAO) (145,146). Cet effet s'explique par les propriétés IMAO du linézolide ainsi que de ses métabolites, entraînant des interactions avec les traitements agissant sur la recapture ou la destruction de la sérotonine dans le système nerveux central (146). Cet effet indésirable

survient souvent précocement et est rapidement résolutif à l'arrêt, avec une durée dépendante de la demi-vie du traitement co-administré (115,146).

Compte-tenu de cette toxicité temps dépendante, la durée maximale recommandée est de 28 jours. Cette limitation a d'ailleurs fait l'objet de modifications des recommandations pour la pratique clinique en 2006 (cf Annexes).

Ceci limite les possibilités d'utilisation dans les infections nécessitant un traitement prolongé (infections ostéo-articulaires notamment.), et pour lesquelles un traitement prolongé par glycopeptides semble peu approprié. Néanmoins, il est largement utilisé hors AMM et pour des durées de traitement >28j dans ces indications, pour permettre le plus souvent un traitement oral extra-hospitalier.

I-12 Coût

Son coût reste important, soit 121.74 euros par journée de traitement par voie orale et 129.76 euros par voie parentérale.

I-13 Objectifs de l'étude

Le linézolide est disponible au C.H.R.U. de Tours depuis Juin 2003 (validation au comité plénier) et sa première utilisation date de Novembre 2004. Son utilisation, encadrée par une prescription nominative et un accord d'un médecin référent en antibiothérapie, n'a, à ce jour, pas été évaluée.

Ainsi, dans un objectif d'évaluation des pratiques professionnelles et du bon usage des antibiotiques, une étude sur l'ensemble des prescriptions de linézolide chez l'adulte au CHRU de Tours, et notamment au sein du centre de référence en infections ostéo-articulaires, a été menée.

Les buts étaient de décrire l'utilisation du linézolide, d'évaluer la pertinence des prescriptions, les facteurs associés aux succès thérapeutiques et à la survenue d'effets indésirables, et d'évaluer l'impact de sa prescription sur la durée de séjour hospitalier.

II-Matériels et Méthodes

II-1. Déroulement de l'étude

Ce travail consiste en une étude rétrospective, monocentrique, menée sur le CHRU de Tours, visant à analyser l'ensemble des délivrances de linézolide, de Novembre 2004 à Avril 2012, aux Pharmacies des Sites Bretonneau et Trousseau. La liste des délivrances nous a été fournie par le Service de Pharmacie Hospitalière en Avril 2012.

II-2. Recueil des données

Les données médicales ont été recueillies après accord des Chefs de Service prescripteurs.

Les données démographiques, cliniques, biologiques et concernant la prescription de l'antibiothérapie ont été recueillies par revue des dossiers médicaux, sur consultation du Dossier Patient Partagé et/ou sur consultation directe.

Les données bactériologiques ont été recueillies par consultation du dossier médical et/ou des serveurs de laboratoires (Logiciels DXLab et DXBioArch).

II-3. Données recueillies et définitions

II-3-1. Critères d'inclusion

Cinq critères devaient être vérifiés pour permettre une inclusion dans l'étude :

- Les patients devaient être âgés d'au moins 18 ans au moment de la prescription
- Le dossier médical devait être entièrement disponible pour consultation
- L'accord du chef de service prescripteur pour consultation du dossier était indispensable
- Après vérification, seules les prescriptions ayant conduit à une administration du traitement étaient incluables
- La durée de traitement devait être ≥ 4 jours pour que la prescription soit incluable

II-3-2. Critères d'exclusion

Par opposition aux critères d'inclusion, les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Toute prescription par un service de pédiatrie et/ou chez patient de moins de 18 ans n'était pas analysée
- L'impossibilité technique ou l'absence d'autorisation du chef de service prescripteur pour la consultation du dossier médical a entraîné l'exclusion de la prescription
- Tout traitement d'une durée inférieure à 4 jours était exclu
- La prescription n'était pas analysée lorsque les données étaient jugées insuffisantes concernant l'indication de traitement, les caractéristiques du patient et l'issue du traitement

II-3-3. Données concernant la prescription

Pour chaque prescription, les données suivantes étaient renseignées :

- Les dates de début et de fin du traitement, la durée (en jours) totale de traitement par linézolide, dont la durée intra-hospitalière de traitement
- La dose quotidienne et les éventuelles modifications de posologies
- La voie d'administration du linézolide (intraveineuse ou orale) et en cas de modification, la date de relais oral-intraveineux était renseignée

En cas de traitement par voie intraveineuse, l'existence d'un motif justifiant ce mode d'administration était renseigné (les motifs considérés comme justifiant un traitement parentéral étaient : état de choc, malabsorption connue et ou suspicion/risque de malabsorption, ou autre impossibilité de traitement oral temporaire ou définitive et explicitement stipulée dans le dossier médical).

En l'absence de justification médicale, le motif d'administration intraveineuse était jugé absent.

- Le service prescripteur initial était renseigné (en cas de changement de service pendant le traitement, seul le service initial était renseigné)

-La mention dans le dossier médical de la prise d'un avis auprès du référent en antibiothérapie, ou la présence dans le dossier de son avis écrit, concernant la prescription de linézolide, était renseigné

En l'absence d'information concernant l'avis du référent, la prescription était considérée à défaut comme étant sans avis du référent en antibiothérapie.

-L'utilisation en première intention ou en relais d'une autre antibiothérapie pour l'infection considérée était renseignée

En cas de traitement de première intention, le motif conduisant le prescripteur à l'utilisation du linézolide en premier lieu était renseigné parmi : voie orale privilégiée d'emblée, sensibilité diminuée ou résistance aux glycopeptides, antécédent d'échec ou d'intolérance à une autre antibiothérapie, problème d'abord veineux compliquant une antibiothérapie parentérale.

En l'absence de motif explicite à la relecture du dossier, l'indication du linézolide était considérée sans justification.

En cas de traitement de relais, la/les classes d'antibiotiques et la/les molécules utilisées en première intention étaient renseignées.

Dans ce cas, la durée d'antibiothérapie préalable (date du relais par linézolide), ainsi que le motif ayant conduit à l'introduction du linézolide étaient renseignés.

Les motifs de relais possibles étaient : intolérance ou résistance microbiologique documentée à une antibiothérapie de première intention, échec clinique de l'antibiotérapie de première intention, problèmes d'abord veineux nécessitant une voie orale ou relais oral systématique sans autre motif.

-La donnée concernant l'indication dans le cadre de l'AMM ou hors AMM était renseignée

Les prescriptions considérées comme dans le cadre de l'AMM étaient donc celles qui concernaient les infections compliquées (nécessitant une geste chirurgical, ou des soins locaux hospitaliers) de la peau et/ou des tissus mous et les pneumopathies communautaires ou nosocomiales, lorsque ces infections étaient suspectées ou confirmées comme étant liées à une bactérie à Gram positif sensible.

Les infections considérées comme suspectées à bactérie à Gram positif sensible devaient être guidée au moins par un examen direct retrouvant une bactérie à Gram positif sans notion de résistance antérieure au linézolide chez le patient.

Du fait de l'extension de l'AMM dans le cadre du traitement des exacerbations de mucoviscidose, les prescriptions concernant cette pathologie étaient considérées comme dans le cadre de l'AMM.

-A la relecture du dossier, l'adéquation de la prescription avec les recommandations de la commission des anti-infectieux (CAI) (ordonnance nominative et consignes de prescription en annexe) était renseignée

En cas de *Staphylococcus spp* de sensibilité diminuée à la téicoplanine (cf définition) et d'impossibilité d'utilisation de la vancomycine, la prescription était considérée en accord avec la CAI, ainsi qu'en cas d'intolérance ou d'échec thérapeutique à un traitement par glycopeptides.

L'adéquation avec les recommandations de la CAI n'a pas été évaluée pour les prescriptions de linézolide dans le cadre de la mucoviscidose.

Afin d'éviter les données redondantes, l'avis auprès du référent en antibiothérapie n'était pas pris en compte dans l'évaluation de l'adéquation avec les recommandations de la CAI.

-Le lien entre la prescription et l'anticipation de la sortie d'hospitalisation était jugé à la relecture du dossier médical selon la méthode suivante :

En cas de présence dans le dossier médical d'une mention stipulant explicitement que la prescription de linézolide (en première intention ou en relais d'un traitement intraveineux) était débutée pour permettre une sortie d'hospitalisation, cette prescription était considérée comme liée à une sortie anticipée.

En l'absence de donnée explicite concernant cette information, le lien entre la prescription et l'anticipation de la sortie était évalué rétrospectivement. Lorsque la seule alternative au linézolide était un traitement injectable et qu'il était mentionné qu'un relais oral était nécessaire pour la sortie, la prescription était considérée comme liée à une sortie anticipée.

II-3-4. Pertinence de la prescription

La pertinence a été évaluée *a posteriori*, à la relecture du dossier, en utilisant une version modifiée du score de *Gyssens et al*, mise au point par *Willemsen et al*, et reprise par plusieurs auteurs (147,148,149,150,151).

La méthode d'évaluation mise au point par *Gyssens et al* consiste en un algorithme évaluant par points successifs la prescription d'un anti-infectieux (figure 2). Il permet de juger de la pertinence (*appropriateness*) d'une prescription.

Chaque étape de la décision de traitement est évaluée : indication, choix de la molécule (concernant l'efficacité, le coût et la tolérance), durée du traitement, modalités d'utilisation (voie d'administration, posologie, mise en route du traitement). Lorsque la prescription ne vérifie pas les conditions d'une étape, le score correspondant lui est attribué.

Les scores attribués selon l'algorithme de *Gyssens* sont : VI (données insuffisantes) ; V (antibiothérapie non indiquée) ; IV (choix de la molécule non adapté) ; III (durée de traitement incorrecte) ; II (utilisation de la molécule non optimale) ; I (mise en route non optimale) ; 0 (utilisation optimale)

Dans notre étude, une version simplifiée du score, mise au point par *Willemsen et al*, en suivant le même algorithme d'évaluation, était utilisée :

Les scores attribués étaient :

1 : antibiothérapie non indiquée (correspondant à V et VI)

2 : antibiothérapie non adaptée (correspondant à IV)

3 : antibiothérapie adaptée avec utilisation non optimale (correspondant à I, II et III)

4 : antibiothérapie adaptée et utilisation optimale (correspondant à 0 dans l'algorithme de *Gyssens et al*)

Les prescriptions avec un score de 3 ou 4 étaient donc considérées comme adaptées.

L'algorithme décisionnel et le score simplifié sont résumés en figure 2.

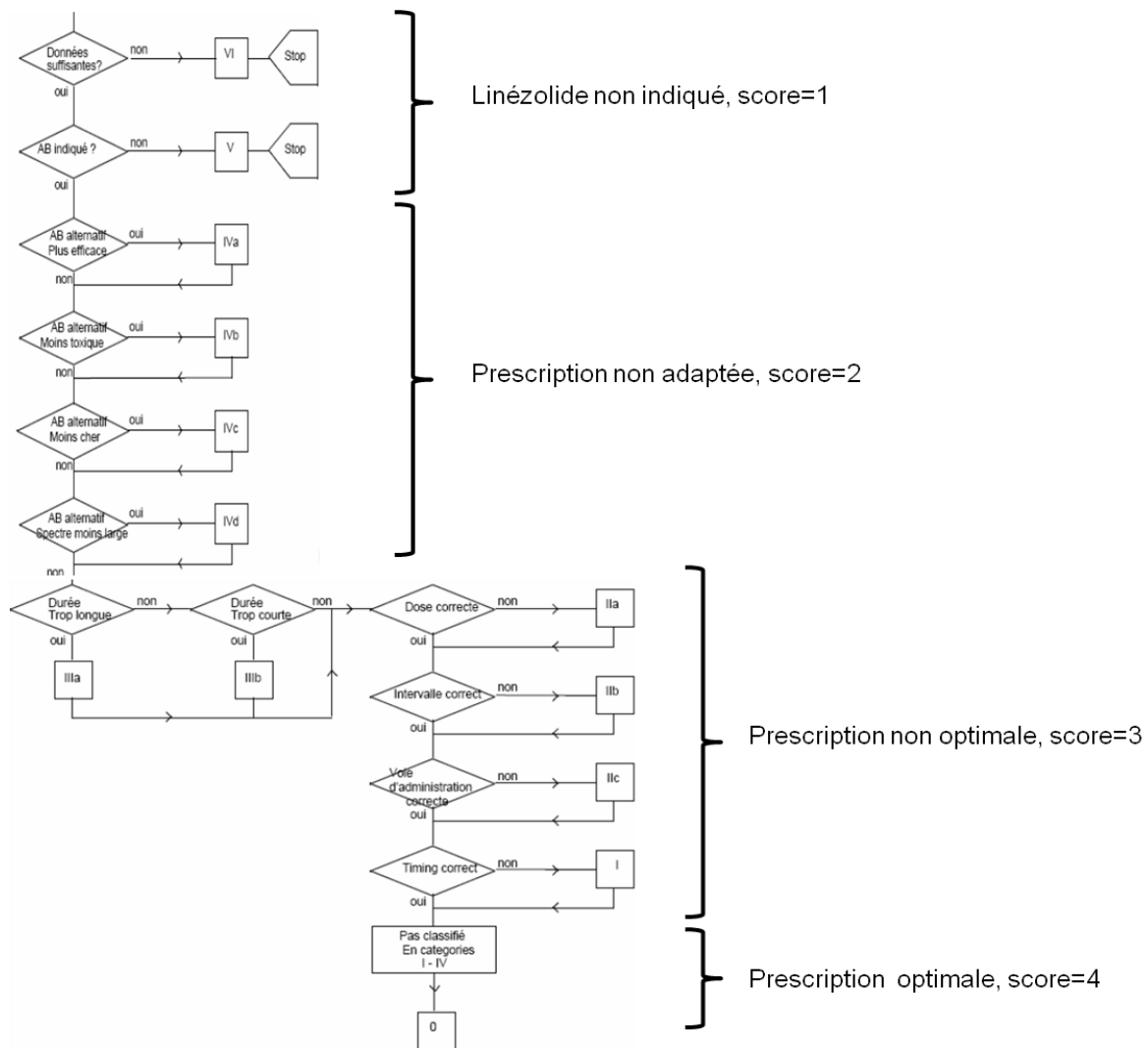


Figure 2 : algorithme d'évaluation par étapes des prescriptions antibiotiques, mis au point par Gyssens *et al*, modifié selon Willemssen *et al* (les score en chiffres romains correspondent aux scores de Gyssens ; les scores correspondant aux modifications de Willemssen et utilisés dans notre étude sont en accolades)
 Les scores attribués étaient : 1 : antibiothérapie non indiquée (correspondant à V et VI) ; 2 : antibiothérapie non adaptée (correspondant à IV) ; 3 : antibiothérapie adaptée avec utilisation non optimale (correspondant à I, II et III) ; 4 : antibiothérapie adaptée et utilisation optimale (correspondant à 0 dans l'algorithme de Gyssens *et al*)

Les points suivants étaient utilisés pour l'attribution du score de pertinence, et doivent être particulièrement soulignés :

-Le score ne concernait que l'antibiothérapie ciblant l'infection suspectée ou confirmée à bactérie sensible au linézolide. En cas de co-infection avec un germe habituellement non sensible (entérobactérie par exemple), l'antibiothérapie ciblant ce germe n'était pas prise en compte pour l'attribution du score.

-Pour chaque site d'infection suspecté ou documenté, les critères permettant de juger de l'existence d'une infection, de l'indication d'une antibiothérapie, de l'adaptation de la durée et de la posologie, étaient évalués en accord avec les recommandations spécifiques.

Les supports utilisés étaient les recommandations de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF). En l'absence de recommandation de la SPILF, les recommandations des comités d'experts français étaient utilisés (par exemple, les recommandations de la société française d'hépatogastro-entérologie étaient utilisées pour juger de l'indication de traitement d'une infection de liquide d'ascite).

Pour les infections et bactériémies liées aux cathéters, les recommandations de *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) ont été utilisées (152).

Lorsqu'aucune recommandation spécifique n'était disponible, les données de la littérature étaient utilisées (par exemple concernant la posologie de 600mg une fois par jour dans le traitement des mycobactéries).

-D'après l'algorithme, la prescription de linézolide peut être jugée adaptée en l'absence de traitement alternatif moins cher et/ou moins toxique et/ou de spectre moins large et/ou plus efficace.

Ainsi, lorsqu'une antibiothérapie alternative était utilisable (absence de contre-indication, allergie, antécédent d'intolérance, impossibilité d'administration, ou interaction avec une co-prescription non substituable), et que cette antibiothérapie était moins chère, la prescription était jugée non adaptée. De même lorsque le profil de tolérance était meilleur avec le traitement alternatif, ou lorsque l'utilisation du traitement alternatif était recommandée avant l'utilisation du linézolide par les comités d'experts, et que ce traitement était utilisable, la prescription de linézolide était jugée non adaptée.

Lorsque le seul traitement alternatif était la vancomycine, les critères permettant d'évaluer la pertinence de la prescription de linézolide étaient les suivants : Les études de coût-efficacité ont montré une supériorité du linézolide sur la vancomycine en extra-hospitalier (153). Ainsi,

lorsque le linézolide était prescrit pour anticiper la sortie et que le seul traitement alternatif en extra-hospitalier était la vancomycine, la prescription pouvait être jugée adaptée. A l'inverse, en hospitalisation, lorsque la vancomycine était envisageable, la prescription de linézolide était jugée non adaptée du fait de son coût supérieur.

Lorsque le linézolide était prescrit pour anticiper la sortie et qu'un traitement alternatif par técioplanine était envisageable, la prescription était jugée non adaptée en accord avec l'algorithme. Les études de coût ont en effet montré un coût supérieur du linézolide sur la técioplanine en extra-hospitalier (154). En hospitalisation, lorsqu'un traitement alternatif par técioplanine était envisageable, la prescription était jugée non adaptée. En effet, malgré une non-infériorité du linézolide sur la técioplanine et même une possible supériorité dans certaines indications (pneumonies, infections de la peau et de tissus mous, bactériémies), il est rapporté dans la littérature un moins bon profil de tolérance (155). De plus le coût du linézolide est supérieur à celui de la Técioplanine. Ainsi, en accord avec l'algorithme, la prescription dans ce cas était jugée non adaptée.

-Pour les infections sur chambre implantable, lorsque l'association à un verrou antibiotique était indiquée (recommandations de l'IDSA) et non réalisée, l'antibiothérapie était considérée non adaptée.

-La durée maximale recommandée de traitement par linézolide est de 28 jours.

En l'absence d'alternative au linézolide, et si la durée d'antibiothérapie nécessaire selon les recommandations des comités d'experts dépassait 28 jours, une prescription de linézolide de plus de 28 jours pouvait être jugée optimale.

-La mucoviscidose est une situation clinique particulière avec des indications d'antibiothérapies jugées sur des critères cliniques dans les exacerbations et des cures d'antibiothérapie dans le cadre de colonisations chroniques. Ainsi, il a été décidé de ne pas évaluer la pertinence des prescriptions de linézolide dans le cadre des mucoviscidoses.

II-3-5. Données concernant le patient

Les données suivantes ont été renseignées concernant les patients :

- L'âge (années), le sexe, le poids (kg), l'index de masse corporelle (IMC, kg/m²)
- Les valeurs de créatininémie (μmol/L) avant traitement, ainsi que la clairance de la créatinine calculée selon la formule MDRD (mL/min). Le recours à une épuration extra-rénale était renseigné. En cas d'épuration extra-rénale, la clairance MDRD était arbitrairement considérée à 15 mL/min pour les analyses statistiques.

Une insuffisance rénale à l'introduction du traitement était définie par une clairance MDRD<60mL/min et/ou une épuration extra-rénale.

- Le score de comorbidités de Charlson sans et avec pondération par l'âge (cf Annexes) a été calculé pour chaque patient (156)(157). Le calcul du score consiste en l'attribution de points correspondants à des comorbidités actives (chaque comorbidité correspondant à un nombre de points défini), donnant un score croissant en fonction du nombre de comorbidités. Le score pondéré par l'âge permet de prendre en compte l'effet de l'âge sur les comorbidités en attribuant 1 point supplémentaire par dizaine d'années d'âge au-delà de 50 ans. Ce score a été construit pour évaluer le risque de décès intra-hospitalier et dans l'année suivant une hospitalisation.

- L'existence d'antécédents hématologiques (toute pathologie hématologique, toute pathologie de l'hémostase), neurologiques (atteinte centrale et/ou périphérique), ophtalmologiques, psychiatriques, d'un diabète (type 1 ou 2), d'un éthyisme chronique, ou d'une immunodépression (innée ou acquise). L'origine de l'immunodépression acquise était renseignée dans ce cas.

- D'autres paramètres biologiques mesurés avant l'introduction du traitement, au plus près du début du traitement, ont été renseignés. Il s'agissait du dosage des transaminases, des phosphatases alcalines, des gamma-GT, de l'hémoglobinémie, des numérations leucocytaire et plaquettaire.

II-3-6. Données concernant l'infection

Les données renseignées concernant l'infection étaient les suivantes :

- Le site d'infection. Le site renseigné était le site d'infection primitive et/ou le site d'infection ayant conduit à l'introduction du linézolide et/ou le site d'infection permettant d'évaluer l'efficacité clinique/microbiologique du traitement.
- La documentation microbiologique de l'infection.

L'infection était également considérée comme microbiologiquement documentée en accord avec les critères habituels d'infection (un seul prélèvement positif nécessaire en cas de germe pathogène, et au moins deux prélèvements différents concordants en cas de germe commensal, notamment staphylocoques à coagulase négative, *Propionibacterium acnes*, *Corynebacterium spp*) et les critères cytologiques dépendants du site d'infection (>10 leucocytes /mm³ pour les examens cytobactériologiques urinaires, >25 leucocytes/champ et <25 cellules/champ pour les lavages broncho-alvéolaires, >250 polynucléaires neutrophiles/mm³ pour les prélèvements de liquide d'ascite).

L'infection était considérée documentée si le ou les germes en cause, et ciblés par le traitement, appartenaient au spectre d'activité connu du linézolide.

- L'espèce bactérienne ciblée par le linézolide, les résultats de l'antibiogramme, la documentation de la sensibilité au linézolide et la CMI (mg/L) du linézolide lorsqu'elle était retrouvée.

- Pour les *Staphylococcus spp*, la diminution de sensibilité aux glycopeptides était renseignée. Une souche de *Staphylococcus spp* était considérée de sensibilité diminuée aux glycopeptides en cas d'antibiogramme rendu Intermédiaire ou Résistant à la téicoplanine ou à la vancomycine, ou si la CMI (mg/L) à la téicoplanine était > 4mg/L pour le staphylocoques à coagulase négative et > 2mg/L pour *Staphylococcus aureus*, et/ou si la CMI à la vancomycine était > 2 mg/L pour tout *Staphylococcus spp*, en accord avec les recommandations actuelles du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CASFM) 2012 (158).

- Le lien avec la présence de matériel. L'infection était considérée en lien avec la présence de matériel (cathéter central/de dialyse, pace-maker, matériel prothétique endo-vasculaire, matériel prothétique articulaire, matériel d'ostéosynthèse, sonde urétérale/vésicale) en cas de preuve microbiologique de l'infection au site d'implantation ou en cas de culture bactériologique positive du matériel après retrait.

-Le retrait du matériel en cas d'infection en lien avec la présence de matériel. Le matériel était considéré retiré en cas de retrait complet du matériel. Un retrait partiel même involontaire était considéré comme une attitude conservatrice.

-La présence d'un autre germe au site d'infection. En cas de présence au site d'infection ciblé d'un germe pathogène (bactérie ou champignon) n'appartenant pas aux espèces habituellement sensibles au linéazolid, cette donnée était renseignée.

Pour les infections ostéo-articulaires uniquement, les données supplémentaires suivantes étaient renseignées :

- L'indication de retrait du matériel. Cette donnée était réévaluée à la relecture du dossier, en accord avec les recommandations actuelles (131, (159)(160)

- Le caractère précoce ou tardif, et aigu ou chronique, de l'infection sur matériel. L'infection était considérée précoce ou tardive selon que le matériel était en place depuis +/- 2 mois, et aigu ou chronique selon que les symptômes évoluaient depuis +/- 3 semaines au moment de l'infection ou de l'intervention en cas d'intervention, en accord avec les définitions actuellement reconnues (131,(160).

II-3-7. Données concernant l'efficacité du traitement

Les définitions concernant l'issue thérapeutique sous traitement étaient les suivantes :

-Le succès thérapeutique était défini par l'association de trois critères:

-une amélioration clinico-biologique des symptômes en lien avec l'infection ayant conduit à la prescription de linézolide

-une négativation des prélèvements bactériologiques en cas de contrôle, si positifs à bactérie à Gram positif initialement

-l'absence de récurrence infectieuse locale ou de localisation secondaire au même germe, immédiate ou à distance, sur la période de suivi disponible

-L'échec était défini par une des deux situations suivantes :

-L'absence de l'un des trois critères de succès

-La survenue d'un décès sous traitement quelle qu'en soit la cause

-L'issue thérapeutique était considérée non évaluable en cas :

-d'absence de données clinique en fin de traitement et de données de suivi post-thérapeutique. Les patients étaient alors considérés comme perdus de vue

-d'amélioration clinique non liée à l'évolution de l'infection (comme, par exemple, en cas de linézolide prescrit pour une pneumopathie de ventilation ultérieurement non confirmée, avec un diagnostic *a posteriori* d'œdème pulmonaire évoluant favorablement)

-d'infection uniquement à germe habituellement non sensible au linézolide

-d'absence d'indication initiale à une antibiothérapie (erreur diagnostique, absence d'infection)

Pour les prescriptions concernant les exacerbations de mucoviscidose, l'éradication microbiologique et l'absence de récurrence infectieuse n'étant pas des critères de jugement pertinents, l'issue était arbitrairement considérée comme non évaluable.

II-3-8. Données concernant la tolérance du traitement

Les données cliniques du suivi ainsi que les paramètres biologiques en fin de traitement ont été renseignés afin d'évaluer la tolérance du linézolide.

Les paramètres biologiques de fin de traitement (ou les derniers paramètres biologiques disponibles au cours du traitement par linézolide) ont été renseignés. Ces paramètres comprenaient le dosage de la créatininémie, des transaminases, des phosphatases alcalines, des gamma-GT, de l'hémoglobine, ainsi que les numérations leucocytaire et plaquettaire.

En cas d'évènement indésirable de nature biologique, les paramètres biologiques au moment de l'évènement indésirable ont été renseignés.

En cas de cytopénie, le chiffre le plus bas était renseigné.

Pour les cytopénies apparaissant sous traitement, les critères utilisés par *Legout et al* ont été repris (130) :

- une thrombopénie était définie par une diminution des plaquettes $<150\text{G/L}$ ou $<75\%$ de la thrombocytose initiale, sous traitement et en l'absence d'autre cause, ou par la majoration d'une thrombopénie préexistante et attribuée par le clinicien au traitement et/ou ayant conduit l'arrêt du linézolide et/ou avec amélioration à l'arrêt du traitement.
- une anémie était définie par une diminution $\geq 2\text{g/dL}$ de l'hémoglobine non imputée à une autre cause (hémorragie notamment). En cas d'apparition d'une hémoglobine $<10\text{g/dL}$ sous traitement ou une diminution de l'hémoglobine $<2\text{g/dL}$, l'anémie était considérée secondaire au traitement si imputée au linézolide par le clinicien.
- une leucopénie était définie par une leucocytose $<4\text{G/L}$ apparaissant sous traitement ou par la majoration d'une leucopénie préexistante sous linézolide et imputée au traitement par le clinicien, et/ou avec amélioration à l'arrêt du traitement.

Un évènement indésirable imputable au linézolide était défini par les critères suivants :

- L'évènement était explicitement imputé au linézolide par le clinicien

- Ou, en cas d'imputabilité non mentionnée ou non discutée, celle-ci était discutée *a posteriori* à la relecture du dossier. En cas de facteurs confondants, l'évènement était par défaut non imputé au traitement

En l'absence de suivi notamment biologique, si les hospitalisations suivantes ne mentionnaient pas d'intolérance, il était conclu par défaut à l'absence d'effet indésirable.

La gravité de l'évènement indésirable a été évaluée en accord avec les indications de déclaration au Service de Pharmacovigilance. Ainsi, un évènement indésirable était considéré grave lorsqu'il entraînait :

- Un décès

- Une/Des séquelles fonctionnelle(s)

- Une hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation

- Le recours à une prise en charge médicale invasive (Transfusion de Produit Sanguin Labile notamment)

- Une malformation fœtale en cas de traitement *per partum*

II-4. Analyse des données

Le recueil des données a été fait avec le logiciel Microsoft Excel 2007®.

II-4-1. Analyse uni-variée

L'analyse univariée concernant les facteurs associés au succès thérapeutique et à la survenue d'événements indésirables a été faite en utilisant le *Chi2 Fisher exact test* pour les données qualitatives, et le *Student t-test* pour les données quantitatives à distribution normale. Les comparaisons de durée de traitement et de numération plaquettaire ont été réalisées avec le test de *Mann-Withney*. Une probabilité de l'hypothèse nulle de $p < 0.05$ était considérée comme statistiquement significative.

La comparaison entre les numérations plaquettaires avant et après traitement a été faite avec le test de *Wilcoxon* pour données appariées.

Les tests utilisés pour évaluer la corrélation avec le délai de survenue d'effet indésirable étaient le test de *Spearman* pour le score de Charlson et le test de *Pearson* pour l'âge.

Le test du *log-rank* a été utilisé pour l'interprétation des courbes de survie.

II-4-2. Analyse multi-variée

Pour être incluses dans l'analyse multi-variée, les variables devaient être associées à l'issue thérapeutique ou à la survenue d'effets indésirables en analyse uni-variée avec un seuil de significativité < 0.1 .

L'âge et la clairance MDRD entrant dans le calcul du score de Charlson pondéré par l'âge, elles étaient analysées dans un modèle séparé de celui prenant en compte le score de Charlson, afin d'éviter les biais.

II-4-3. Analyses du sous-groupe des infections ostéo-articulaires

Le sous groupe des prescriptions concernant les infections ostéo-articulaires a ensuite été analysé indépendamment. Les caractéristiques des patients et des prescriptions ont été comparées aux autres patients/prescriptions selon les mêmes méthodes, et une analyse statistique indépendante concernant les facteurs associés aux succès a été réalisée.

III-Résultats

III-1. Population analysée

Au total, sur la période d'étude entre Novembre 2004 et avril 2012, 229 prescriptions de linézolide ont été délivrées par les services de pharmacie hospitalière du CHRU de Tours, chez 197 patients.

Les services prescripteurs étaient principalement les services de maladies infectieuses, chirurgie orthopédique, réanimation chirurgicale, pneumologie et pédiatrie (figure 3)

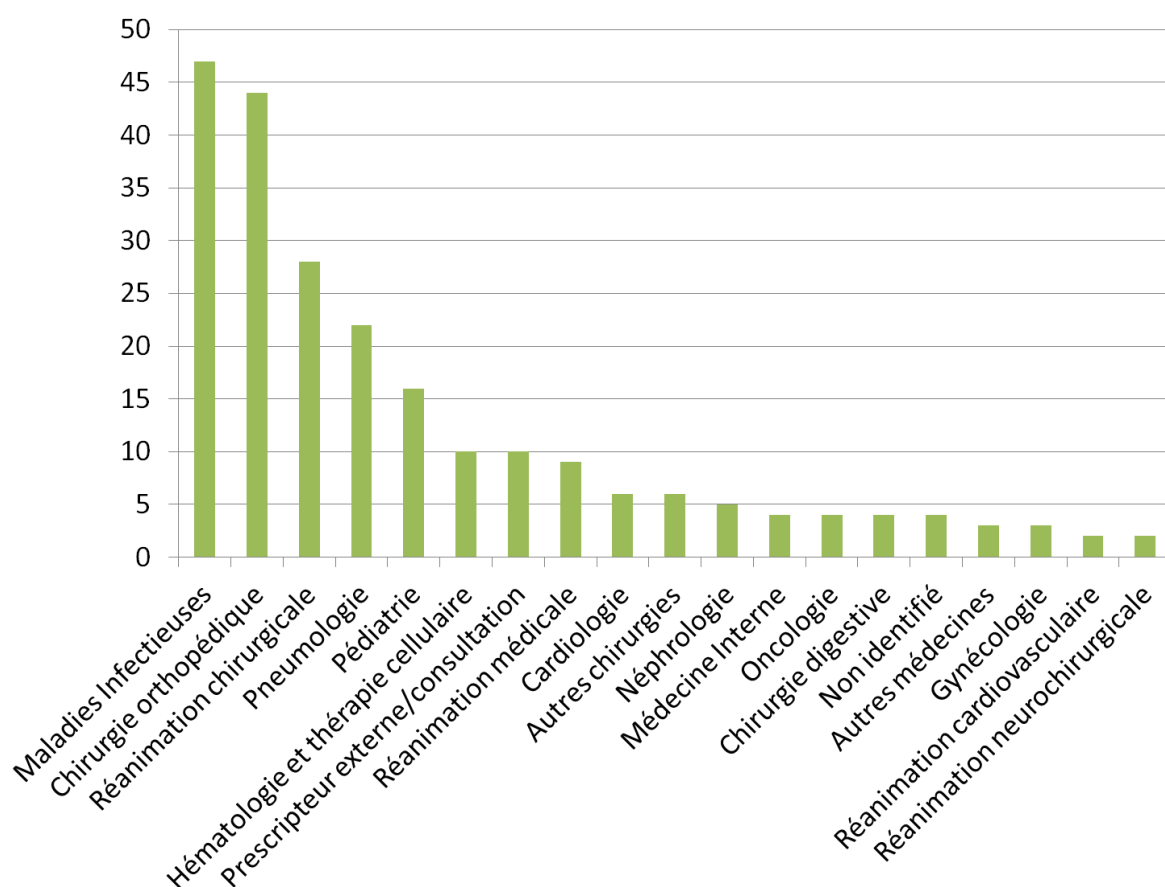


Figure 3 : répartition par service de l'ensemble des prescriptions de linézolide délivrées par les services de pharmacie hospitalière sur la période étudiée (de novembre 2004 à avril 2012). Au total 229 prescriptions ont été délivrées, chez 197 patients.

Sur les 229 prescriptions délivrées, 16 concernaient des patients de pédiatrie, 21 étaient des prescriptions de moins de 4 jours, et dans 10 cas les patients n'ont pas reçu le traitement. Ces prescriptions (n=47) n'ont pas été incluses pour analyse.

Sur les 182 prescriptions restantes, 26 dossiers n'ont pu être consultés (pas d'accès au dossier (n=9), dossier introuvable (n=6), prescripteur externe sans dossier au CHRU (n=11)), et pour 10 prescriptions les données étaient insuffisantes pour permettre l'inclusion.

Au total, 146 prescriptions ont été revues chez 131 patients (figure 4), définissant la population globale. Ces 146 prescriptions étaient prises en compte pour l'analyse des événements indésirables.

Parmi ces prescriptions, 14 concernaient des patients atteints de mucoviscidose (n=6), et n'ont pas été prises en compte dans l'analyse concernant l'issue thérapeutique et dans l'évaluation de l'adéquation aux recommandations de la commission des anti-infectieux.

Ainsi, une population restreinte de 125 patients (132 prescriptions) a été étudiée pour l'analyse de l'issue thérapeutique.

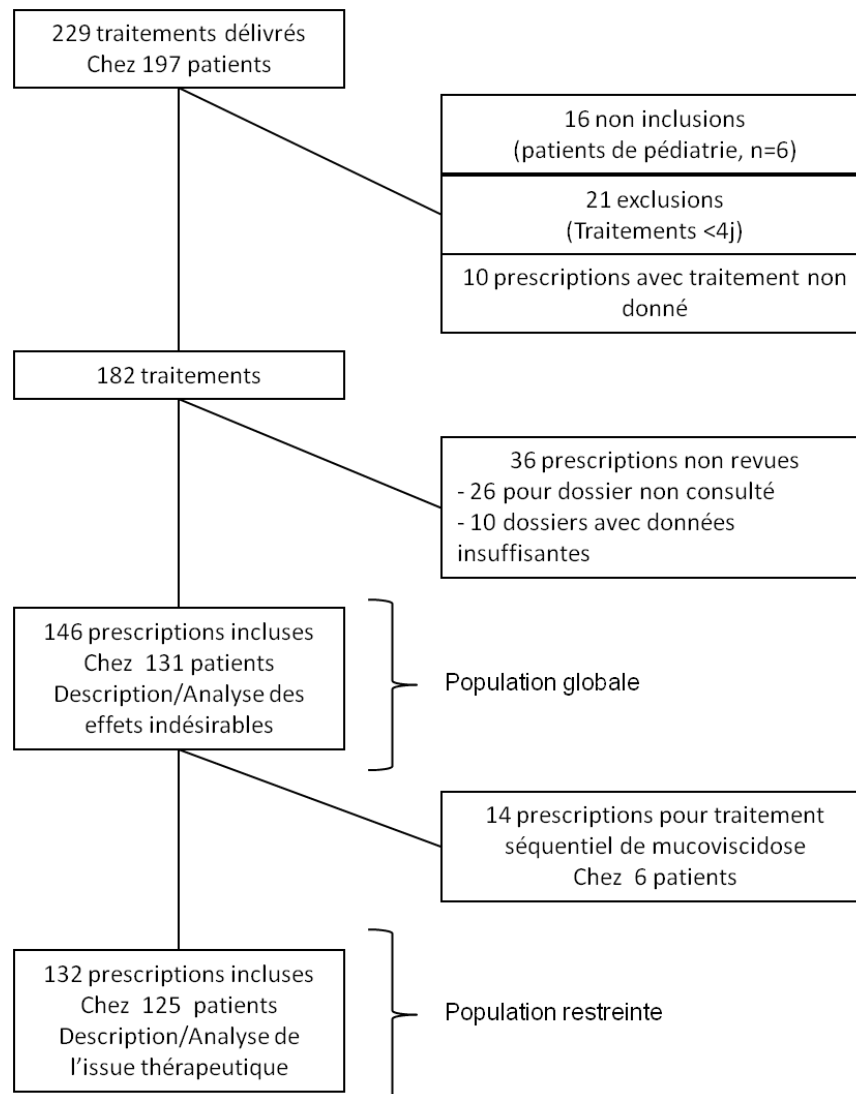


Figure 4 : flow-chart représentant l'ensemble des prescriptions recueillies et détail des prescriptions exclues et incluses.
 146 prescriptions chez 131 patients ont été prises en compte pour l'analyse des effets indésirables (population globale).
 Une population restreinte de 125 patients (132 prescriptions) a été prise en compte pour l'analyse de l'issue thérapeutique sous traitement par linézolide.

III-2. Caractéristiques de la population globale

Les caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques initiales des patients inclus sont détaillées dans le tableau 4. La population globale concerne 131 patients.

68.7% (90/131) de la population étaient des hommes. L'âge moyen (écart-type) était de 57.9 ans (17.2), l'index de masse corporelle moyen de 27.3 kg/m² (6.5). Dix patients (7.6%) avaient une obésité de grade 1 (30kg/m²<IMC<35kg/m²) et 16 patients une obésité de grade 2 ou 3 (IMC>35kg/m²). Trente-six patients (27.4%) avaient une insuffisance rénale à l'introduction du traitement, dont 9 étaient en épuration extra-rénale (hémodialyse).

Le score moyen (écart-type) de comorbidité de Charlson pondéré avec l'âge était de 3.6 (2.8).

Une immunodépression était retrouvée chez 22 patients (16.8%), un diabète chez 29 (22.1%), un antécédent hématologique chez 18 (13.7%).

Patients		n=131
Sexe H/F		90/41
Description, moyenne (écart-type)		
Age, années		57.9 (17.8)
Poids, kg		77.2 (19.7)
IMC, kg/m ²		27.3 (6.5)
	Dont >30kg/m ² , n(%)	26 (19.8)
	Dont >35kg/m ² , n(%)	16 (12.2)
Créatininémie, µmol/L		93.8 (46.2)*
Clairance MDRD, mL/min		83.4 (32.8)*
Clairance MDRD, mL/min		78.3 (36.3)†
	Dont <60mL/min, n(%)	36 (27.4)
	Dont épuration extra-rénale, n(%)	9 (6.9)
Score de Charlson		2 (2.1)
Score de Charlson pondéré avec âge		3.6 (2.8)
Antécédents, n(%)		
	Diabète	29 (22.1)
	Ethylisme chronique	19 (14.5)
	Immunodépression	22 (16.8)
	Hémopathie en cours de chimiothérapie	5
	Cancer solide en cours de chimiothérapie	2
	Allogreffe d'organe solide	3
	Allogreffe de CSH	1
	Corticothérapie au long cours	3
	Méthotrexate	2
	Infection par le VIH	2
	Splénectomie	2
	Autres	2
	Pathologie psychiatrique	28 (21.4)
	Pathologie neurologique	28 (21.4)
	Périphérique	12
	Centrale	12
	Centrale et périphérique	4
	Pathologie hématologique	18 (13.7)

*A l'exclusion des patients en épuration extra-rénale

† En considérant Clairance=15mL/min pour les patients en épuration extra-rénale

Tableau 4 : description des caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques des patients à l'inclusion
Les patients décrits correspondent à la population globale (n=131 patients).

III-3. Description clinique des infections

Afin d'évaluer au mieux l'usage thérapeutique du linézolide, la description clinique concerne la population définie par l'ensemble des prescriptions de linézolide, soit 146 prescriptions.

Les caractéristiques cliniques des infections sont détaillées dans le tableau 5, page 39.

La répartition des sites d'infection parmi ces 146 prescriptions, est représentée dans la figure 5.

La majorité des prescriptions concernaient des infections ostéo-articulaires (44.5%, n=65). Vingt-quatre prescriptions (16.4%) concernaient des infections pleuro-pulmonaires dont 14 (9.6%) exacerbations de mucoviscidose, 15 (10.3%) bactériémies et 5 (3.4%) endocardites confirmées, 14 (9.6%) infections de tissus mous.

Soixante-sept (45.9%) infections étaient en rapport avec la présence de matériel, dont 42 (62.7%) en rapport avec un matériel ostéo-articulaire, 7 (10.4%) avec un dispositif cardiaque implantable, 7 (10.4%) une chambre implantable et 7 (10.4%) un cathéter veineux central.

L'ablation totale du matériel infecté était réalisée dans 49.3% des cas (n=33).

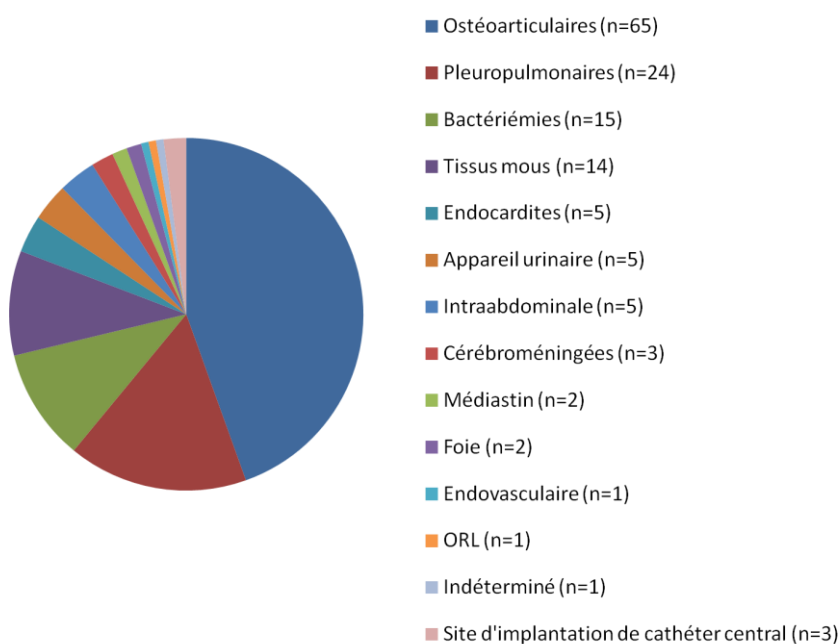


Figure 5 : répartition des sites d'infection concernés pour l'ensemble des prescriptions incluses (n=146)

Infections		n=146
Site d'infection, n(%)		
	Ostéoarticulaire	65 (44.5)
	Pleuropulmonaire	24 (16.4)
	Bactériémie	15 (10.3)
	Tissus mous	14 (9.6)
	Endocardite	5 (3.4)
	Appareil urinaire	5 (3.4)
	Intra-abdominal	5 (3.4)
	Cérébro-méningé	3 (2.1)
	Médiastinal	2 (1.4)
	Foie	2 (1.4)
	Endovasculaire	1 (NC)
	ORL	1 (NC)
	Indéterminé	1 (NC)
	Site d'implantation de cathéter	3 (2.1)
Infections sur matériel, n (%)		67 (45.9)
	Ostéoarticulaire	42 (62.7)
	Dispositif cardiaque implantable	7 (10.4)
	Cathéter veineux profond	7 (10.4)
	Chambre implantable	7 (10.4)
	Matériel urologique	2 (3)
	Prothèse valvulaire	1 (1.5)
	Prothèse mammaire	1 (1.5)
	Retrait du matériel	33 (49.3)

Tableau 5 : description des infections correspondant à l'ensemble des prescriptions incluses dans la population globale (n=146)
Description des sites d'infections et des infections en lien avec la présence de matériel.

III-4. Données microbiologiques

III-4-1. Imputabilité microbienne

L'infection était considérée documentée (présence au site d'infection d'un germe appartenant à une espèce bactérienne habituellement sensible au linézolide) pour 124 prescriptions, soit dans 84.9% des cas.

L'ensemble des documentations microbiologiques est détaillée dans le tableau 6, page 43.

Les principaux germes ciblés par la prescription de linézolide étaient (figure 6, page 44): staphylocoques à coagulase négative (39.5%, n=49) *Staphylococcus aureus* (22.6%, n=28), *Enterococcus spp* (8.1%, n=10). Dans 26 (21%) cas l'infection était liée à plusieurs germes à Gram positif, dont 24 (92.3%) avec au moins un *Staphylococcus spp*. Dans 3 cas l'infection était liée à une *Nocardia spp* (infection ostéo-articulaire n=1, des tissus mous n=1, cérébrale n=1), sur terrain immunodéprimé dans chaque cas, et dans 3 cas à une mycobactérie (*M. tuberculosis multi-drug resistant* avec atteinte pulmonaire dans 1 cas, *M. massiliense* avec atteinte articulaire dans 1 cas, *M. simiae* avec atteinte pulmonaire compliquant une dilatation des bronches dans 1 cas).

Dans 38 cas un autre germe habituellement non sensible au linézolide était isolé au site d'infection (bacille à Gram négatif, champignon), notamment pour les 14 prescriptions concernant une exacerbation de mucoviscidose.

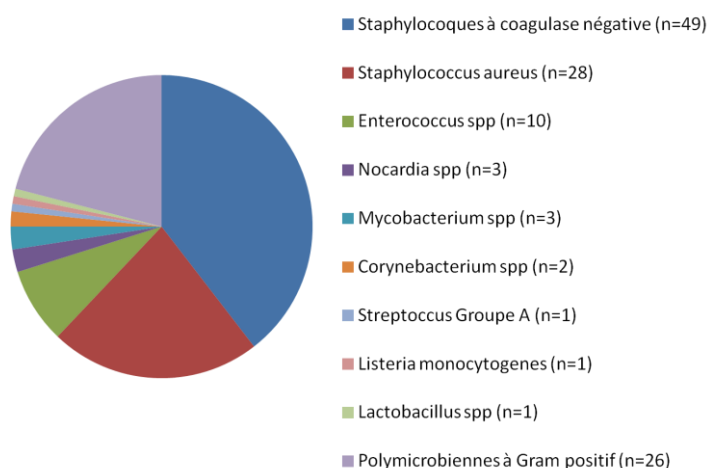


Figure 6 : répartition des documentations microbiologiques pour les infections documentées (n=124)

III-4-2. Sensibilité aux antibiotiques

Toutes les souches isolées initialement et pour lesquelles les données concernant l'activité du linézolide étaient disponibles étaient sensibles au linézolide.

Parmi les prescriptions dont les antibiogrammes complets de l'ensemble des souches étaient disponibles (86.3%, n=107 parmi 124 documentations), les données concernant la sensibilité au linézolide des souches (sur l'ensemble des souches en cas d'infection polymicrobienne) étaient disponibles pour 76.6% des prescriptions (soit 82 prescriptions).

La documentation de l'activité du linézolide pour au moins une des souches isolée au site d'infection, sur les rendus d'antibiogramme et/ou sur consultation des observations médicales et/ou des serveurs de bactériologie, manquait donc pour 23.4% des prescriptions (n=25).

Toutes les souches de *Staphylococcus spp* étaient sensibles et aucune souche n'avait une CMI>2mg/L.

La répartition des CMI (mg/L) des *Staphylococcus spp* est représentée en figure 7.

Parmi les espèces non *Staphylococcus spp*, aucune souche ciblée n'était résistante au linézolide.

Une souche d'*Enterococcus faecium* résistante au linézolide était isolée sur une hémoculture réalisée en cours de traitement (Après 42 jours).

Concernant le profil de sensibilité aux autres antibiotiques, 93.9% (46/49) des staphylocoques à coagulase négative étaient résistants à la méticilline, et 55.1% (27/49) avaient une diminution de sensibilité à au moins un glycopeptide. 78.6% (22/28) *S. aureus* étaient résistants à la méticilline (SARM), et un avait une diminution de sensibilité aux glycopeptides (GISA), avec CMI=3mg/L à la vancomycine et à la téicoplanine. Parmi les 26 infections polymicrobiennes à Gram positif, un staphylocoque à coagulase négative avec diminution de sensibilité aux glycopeptides était retrouvé dans 19.2% des cas (5/26).

Les données concernant la sensibilité aux antibiotiques des germes isolés sont détaillées dans le tableau 6, page 43.

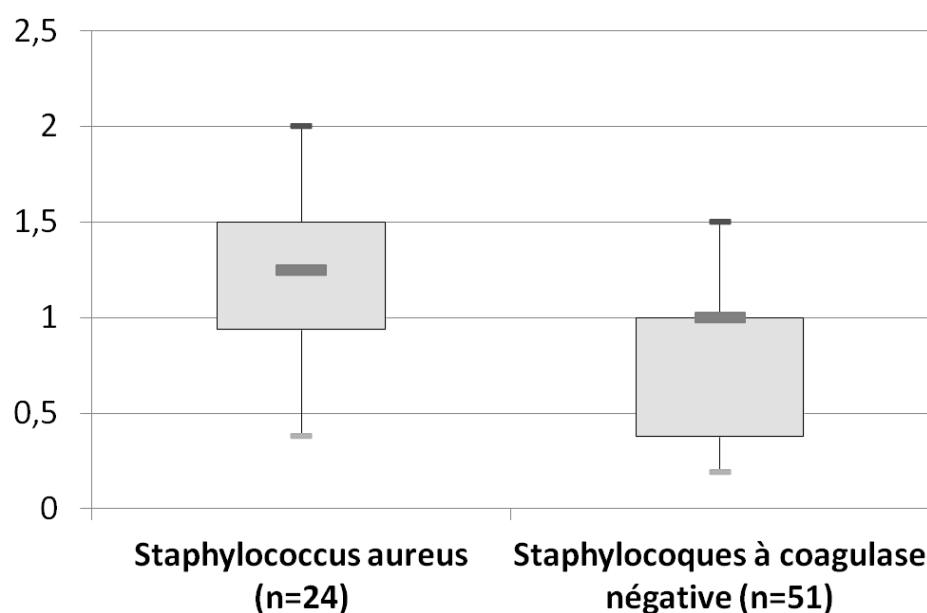


Figure 7 : répartition sous forme de *box-plot* des concentrations minimales inhibitrices (CMI, mg/L) pour l'ensemble des souches isolées de *Staphylococcus spp.* Ces souches concernent les infections mono et polymicrobiennes. Borne supérieure : Maximum ; Zone grise : 1^{er}-3^{ème} quartiles ; Borne inférieure : Minimum ; Bande pleine : Médiane.

Données microbiologiques pour l'ensembles des infections		n=146
Infection documentée, n (%)		124 (84.9)
Staphylocoques à coagulase négative		49 (39.5)
Dont méticillino-résistants		46 (93.9)
Dont sensibilité diminuée aux glycopeptides		27 (55.1)
<i>Staphylococcus aureus</i>		28 (22.6)
Dont méticillino-résistants		22 (78.6)
Dont sensibilité diminuée aux glycopeptides		1 (NC)
<i>Enterococcus spp</i>		10 (8.1)
<i>Nocardia spp</i>		3 (2.4)
<i>Mycobacterium spp</i>		3 (2.4)
Dont groupe <i>tuberculosis</i>		1 (NC)
<i>Corynebacterium spp</i>		2 (1.6)
Streptocoques du groupe A		1 (NC)
<i>Listeria monocytogenes</i>		1 (NC)
<i>Lactobacillus spp</i>		1 (NC)
Polymicrobienne à Gram positif		26 (21)
Dont <i>Staphylococcus aureus</i> de sensibilité diminuée aux glycopeptides		0 (NC)
Dont <i>Staphylococcus coagulase négative</i> de sensibilité diminuée aux glycopeptides		5 (19.2)
Documentation de la sensibilité au linézolide, n (%)		
Donnée non disponible		17 (13.7)
Sur l'ensemble les souches à Gram positif		82 (76.6*)
Non documentée ou incomplète		25 (23.4*)
Autre germe au site d'infection[†]		38 (26)

* % sur données disponibles

[†] Germe naturellement résistant au linézolide

Tableau 6 : description des documentations microbiologiques avec imputabilité microbienne au site d'infection, et concernant les germes ciblée par la prescription de linézolide

Les données concernent l'ensemble des prescriptions (n=146) de la population globale

Description des profils de sensibilité aux glycopeptides des *Staphylococcus spp*

Description des données concernant la documentation de l'activité du linézolide sur l'ensemble des souches dont les données d'antibiogramme étaient disponibles (n=107)

III-5. Modalités d'utilisation du linézolide

III-5-1. Services prescripteurs

Les données concernant les services prescripteurs pour les 146 prescriptions de la population globale sont détaillées dans le tableau 7.

Les principaux services prescripteurs étaient les services de maladies infectieuses et de chirurgie orthopédique, représentant 50% des prescriptions (n=73). Les services de réanimation chirurgicale et de pneumologie comptaient 25% des prescriptions.

Une augmentation du nombre de prescriptions avec le temps était observée, notamment une franche augmentation depuis 2010 (9 prescriptions en 2005, 11 en 2006, 10 en 2007, 9 en 2008, 10 en 2009, soit 10/an en moyenne jusqu'en 2010, puis 32 en 2010 et 49 en 2011, 12 de Janvier à Avril 2012, soit 40/an en moyenne depuis 2010).

Prescriptions	n=146
Prescripteurs, n (%)	
Maladies infectieuses	39 (26.7)
Chirurgie Orthopédique	34 (23.3)
Réanimation Chirurgicale	20 (13.7)
Pneumologie	17 (11.6)
Cardiologie	6 (4.1)
Hématologie et Thérapie Cellulaire	6 (4.1)
Réanimation Médicale	4 (2.7)
Néphrologie	4 (2.7)
Médecine Interne	3 (2.1)
Gynécologie	3 (2.1)
Autres Chirurgies	6 (4.1)
Autres Médecines	3 (2.1)
Autres Réanimations	1 (0.7)

Tableau 7 : répartition des services prescripteurs pour l'ensemble des prescriptions correspondant à la population globale étudiée (n=146 prescriptions)

III-5-2. Durées de traitement, voies d'administration

Pour les 146 prescriptions étudiées, la durée moyenne (écart-type) de traitement par linézolide était de 27.2 jours (42.3). La durée maximale était de 410 jours dans le cadre d'une tuberculose pulmonaire multi-résistante.

Dans 25.3% des cas (n=37), le traitement était supérieur à 28 jours.

Le traitement était administré (au moins partiellement) par voie intra-veineuse dans 17.1% des cas (n=25), avec une durée moyenne (écart-type) de traitement intra-veineux de 8.7 jours (7.2). Une justification de la nécessité de voie intra-veineuse était retrouvée dans 36% des cas (n=9).

La répartition sous forme de *box-plot* des durées de traitement pour l'ensemble des 146 prescriptions de la population globale est représentée dans la figure 8.

Les durées de traitement total et par voie intraveineuse sont représentées dans le tableau 8, page 46.

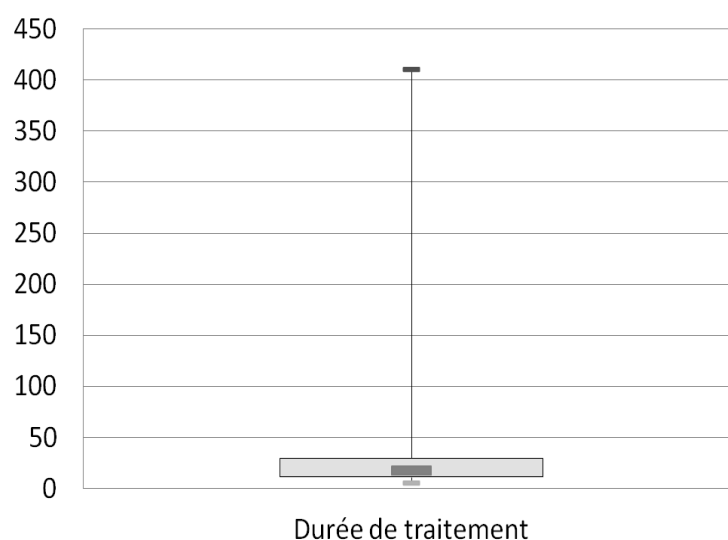


Figure 8 : répartition sous forme de *box-plot* des durées de traitement par linézolide (jours), pour l'ensemble des prescriptions de la population globale étudiée (n=146)

Borne supérieure : maximum ; Borne inférieure : Minimum ; Zone grise : 1^{er}-3^{ème} quartiles ; Bande pleine : médiane

III-5-3. Traitement par linézolide et sortie d'hospitalisation

Dans 45.9% des cas (n=67), la sortie était directement anticipée par la prescription de linézolide et/ou le linézolide était prescrit (en première intention ou en relais) pour permettre une sortie d'hospitalisation. La durée moyenne (écart-type) de traitement intra-hospitalier était de 8.1 jours (9.2) pour l'ensemble des 146 prescriptions, et significativement plus faible en cas de traitement prescrit pour anticiper la sortie (3.1 jours versus 12.7 jours, $p<0.001$, figures 9 a, b et c). Pour ces 67 prescriptions, le traitement extra-hospitalier moyen était de 21.4 jours (14.7), versus 16.5 jours pour les prescriptions ne permettant pas une sortie anticipée (La durée totale de traitement était significativement supérieure dans le groupe de prescriptions n'anticipant pas la sortie : 29.2 jours versus 24.5 jours en moyenne, $p=0.04$).

Les durées moyennes de traitement concernant les prescriptions permettant d'anticiper ou non la sortie sont détaillées dans le tableau 8.

Durées de traitement et voie d'administration		n=146
Durée moyenne (écart-type) de traitement par linézolide, jours		27.2 (42.3)
Dont > 28 jours, n (%)		37 (25.3)
Nombre de prescriptions IV, n(%)		25 (17.1)
Durée IV, jours		8.7 (7.2)
Justification de la voie IV, n (%)		9 (36)
Durée moyenne (écart-type) de traitement intra-hospitalier, jours		8.1 (9.6)
Sortie anticipée par la prescription, n (%)		67 (45,9)
Durée de traitement intra-hospitalier, jours		3.1 (3.8)
Sortie non anticipée par la prescription, n(%)		73 (50)
Durée de traitement intra-hospitalier, jours		12.7 (11)

Tableau 8 : description des durées moyennes de traitement et du nombre de prescriptions dépassant la limite des 28 jours autorisée dans le cadre de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)
 Détail des prescriptions permettant ou non d'anticiper la sortie
 Description des durées moyennes de traitement intra-hospitalier pour les prescriptions permettant ou non d'anticiper la sortie

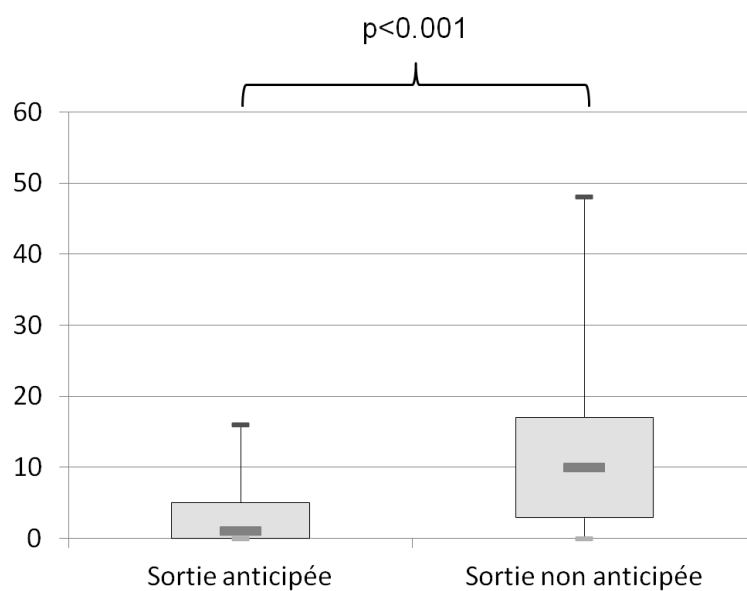
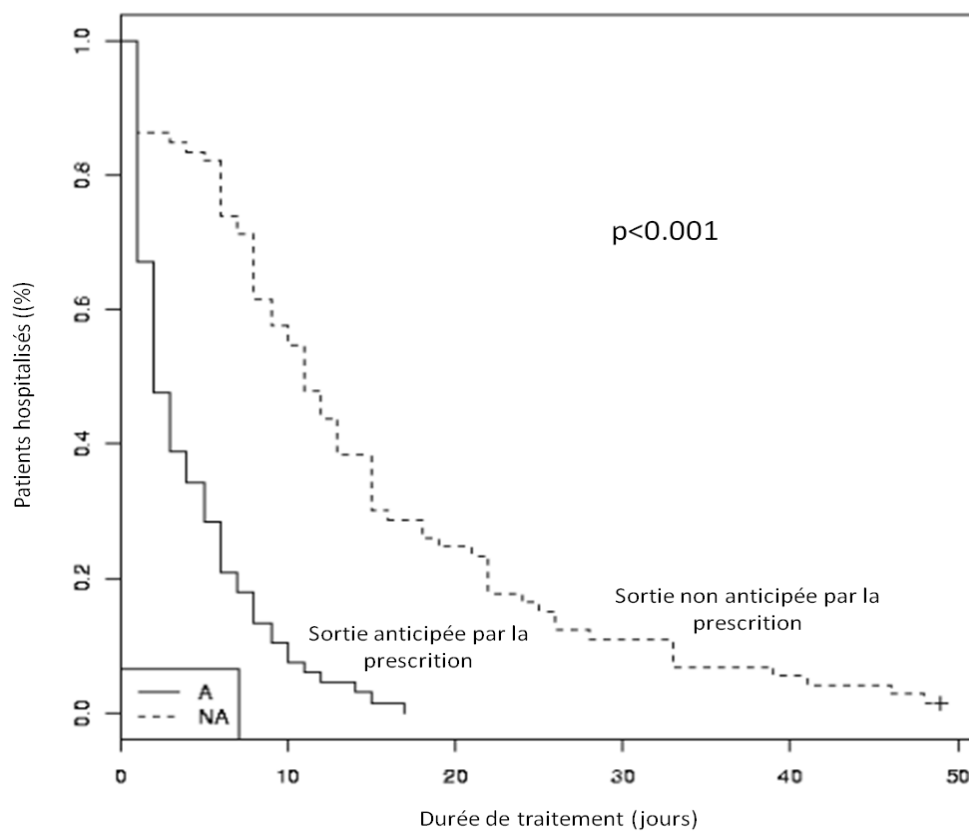
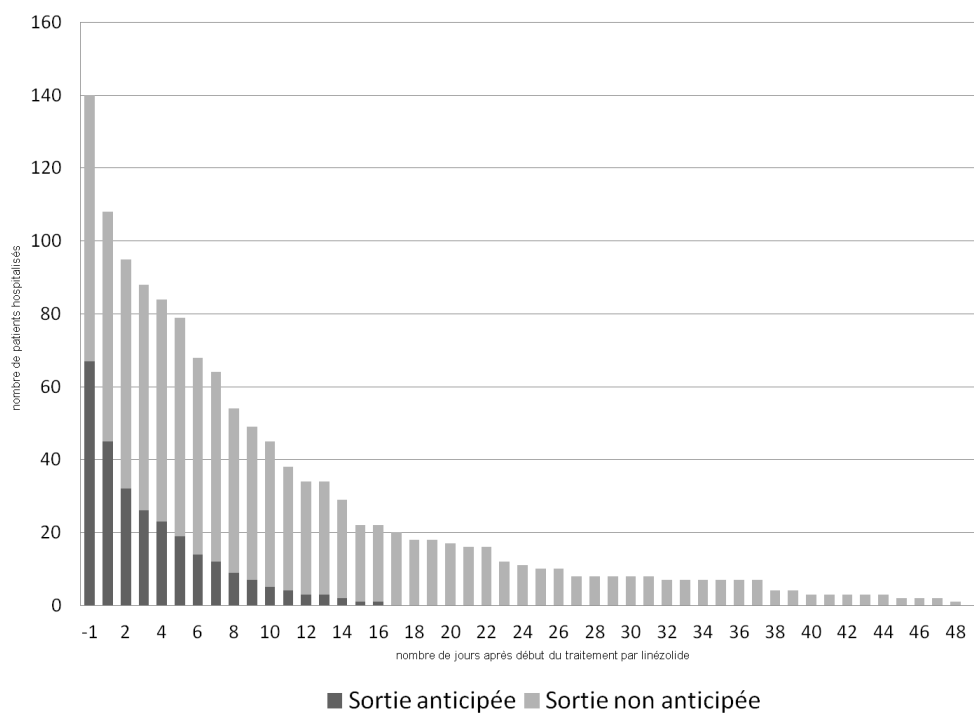


Figure 9 a : comparaison de la répartition, sous forme de *box-plot*, des durées de traitement intra-hospitalier (jours) entre les prescriptions permettant ou non une sortie anticipée (test de *Mann-Withney*)
 Borne supérieure : maximum ; Borne inférieure : Minimum ; Zone grise : 1^{er}-3^{ème} quartiles ; Bande pleine : médiane



Figures 9 b et c : comparaison des durées de traitement avant sortie d'hospitalisation (jours) entre les prescriptions permettant ou non une sortie anticipée
 En haut : représentation graphique sous forme de prescriptions cumulées
 En bas : courbes de Kaplan-Meier, pourcentage cumulé en fonction du temps des patients hospitalisés à partir du premier jour de traitement par linézolide (*log-rank test*)

III-5.4. Place dans la stratégie de traitement antibiotique, associations

Parmi les 146 prescriptions de la population globale, le linézolide était utilisé principalement en relais/seconde intention (68.5% des prescriptions, n=100), et dans ce cas, principalement en relais oral d'un traitement par vancomycine (70%, n=70).

Les principaux motifs de relais étaient : relais oral systématique (56%, n=56), intolérance aux antibiotiques de 1^{ère} intention (29%, n=29).

Les motifs d'utilisation du linézolide en 1^{ère} intention (31.5%, n=46) étaient : volonté d'une antibiothérapie par voie orale (39.1%, n=18) et diminution de sensibilité aux glycopeptides (17.4%, n=8), principalement la téicoplanine, et dans 26.1% des cas (n=12) le motif n'était pas justifié par le clinicien.

Concernant les associations, la rifampicine était associée dans 13.7% des cas (n=20), et une antibiothérapie anti-Gram négatif dans 28.1% des cas (n=41). Une prise concomitante d'inhibiteurs de recapture de la sérotonine (IRS) était observée dans 23 cas (15.8%).

La place des prescriptions de linézolide dans la stratégie antibiotique et les associations médicamenteuses au cours du traitement sont détaillées dans le tableau 9, page 52.

III-5.5. Rôle du référent en antibiothérapie

Les prescriptions pour lesquelles le rôle du référent en antibiothérapie a été évalué sont détaillées dans le tableau 9 et concernent uniquement les prescriptions faites en dehors du service de maladies infectieuses.

Il s'agit donc des résultats concernant les 107 (73.3%) prescriptions faites par les autres services.

Parmi ces 107 prescriptions, un recours à l'avis du référent en antibiothérapie était notifié dans 53.3% des cas (n=57).

De même, on peut soustraire l'ensemble des prescriptions de linézolide du service de chirurgie orthopédique (n=34), celles-ci étant encadrées par un médecin infectiologue (et considérées dans notre étude comme faites sur avis du référent en antibiothérapie).

On obtient donc 73 prescriptions (soit 50% des 146 prescriptions de la population globale) faites en dehors des services à encadrement infectiologique (maladies infectieuses et chirurgie orthopédique).

On retrouve ainsi 31,5% (23/73) des prescriptions faites sur avis du référent en dehors des services de maladies infectieuses et de chirurgie orthopédique où les prescriptions sont toutes encadrées par un infectiologue.

Par ailleurs, les prescriptions effectuées en accord avec le référent en antibiothérapie et/ou par les services à encadrement infectiologique étaient plus prolongées (En moyenne 31 jours versus 19.9 jours, $p<0.0001$) et plus souvent en relais d'une autre antibiothérapie (82.3% versus 42%, $p<0.0001$).

Au total, les prescriptions faites en accord avec un infectiologue, c'est-à-dire par un service à encadrement infectiologique (maladies infectieuses et chirurgie orthopédique) et sur accord du référent en antibiothérapie dans les autres services, représentaient 65.8% des prescriptions (n=96, soit 73 dans les services à encadrement infectiologique et 23 sur avis du référent dans les autres services).

Les prescriptions faites sur avis du référent en antibiothérapie sont détaillées dans le tableau 9, page 52.

III-5.6. Recommandations de la commission des anti-infectieux et AMM

Ces résultats concernent la population restreinte (n=132 prescriptions) représentée en figure 4 (page 35), excluant les prescriptions faites chez les patients atteints de mucoviscidose.

Parmi ces 132 prescriptions, la prescription était en adéquation avec les recommandations de la commission des anti-infectieux (CAI, recommandations en annexes) dans 43.2% des cas (n=57), et en accord avec l'AMM dans 20.5% des cas (n=30).

Les discordances avec les recommandations du comité des anti-infectieux étaient principalement : l'absence de documentation microbiologique (28%), une infection causée par un autre germe que *Staphylococcus spp* (28%), l'absence de contre-indication ou de résistance aux glycopeptides (34.6%), et l'absence de mesure de la sensibilité au linézolide pour la/les souches (8%).

Les prescriptions faites sur avis du référent en antibiothérapie ou faites par les services à encadrement infectiologique (maladies infectieuses et chirurgie orthopédique) étaient plus souvent en accord avec les recommandations de la CAI (55.2% versus 11.1%, $p<0.0001$).

Modalités de prescription, n (%)	n=146
Utilisation en 1^{ère} intention	46 (31.5)
Voie orale privilégiée	18 (39.1)
Sensibilité diminuée/Resistance aux glycopeptides	8 (17.4)
Antécédent d'échec avec autre antibiothérapie	3 (6.5)
Antécédent d'intolérance aux glycopeptides	3 (6.5)
Problèmes d'abord veineux	1 (2.2)
Sans justification	12 (26.1)
Utilisation en relais	100 (68.5)
En 2 ^{ème} intention	87 (87)
En 3 ^{ème} /4 ^{ème} intention	13 (13)
Relais de glycopeptides	72 (72)
Dont Vancomycine	70
Relais oral	56 (56)
Intolérance aux antibiotique de 1 ^{ère} intention	29 (29)
Résistance aux antibiotiques de 1 ^{ère} intention	4 (4)
Echec du traitement de 1 ^{ère} intention	4 (4)
Complications d'abord veineux	4 (4)
Rifampicine associée	20 (13.7)
Antibiothérapie anti-Gram négatifs associée	41 (28.1)
Prise concomitante d'IRS	23 (15.8)
Prise concomitante de Tramadol	5 (3.4)
Traitement par amines vasopressives	7 (4.8)
Avis du référent en antibiothérapie en dehors du service de maladies infectieuses , n (% parmi 107 prescriptions)	57 (53.3)
Avis du référent en antibiothérapie en dehors des services de maladies infectieuses et de chirurgie orthopédique, n (% , parmi 73 prescriptions)	23 (31.5)
Indication en accord avec l'AMM	30 (20.5)
Prescription en accord avec les recommandations du comité des anti-infectieux†	57 (43.2) †

† Prescriptions pour exacerbation de mucoviscidose non prises en compte

Tableau 9 : description de la place du linézolide dans les stratégies de traitement antibiotique, des modalités d'utilisation en première intention ou en relais, et des associations thérapeutiques

Partie inférieure du tableau : description des prescriptions faites sur avis du référent en antibiothérapie, en dehors du service de maladies infectieuses (n=107 prescriptions) et dans les services où la prescriptions n'est pas directement encadrée par un infectiologue (services autres que maladies infectieuses et chirurgie orthopédique, n=73 prescriptions)

Les prescriptions de linézolide en lien avec la mucoviscidose ne sont pas prises en compte dans l'évaluation de l'adéquation aux recommandations de la commission des anti-infectieux (cette évaluation concerne la population restreinte représentée en figure 4, page 35, n=132 prescriptions)

III-5.7. Evaluation de la pertinence des prescriptions

La répartition des prescriptions selon le score de pertinence de *Gyssens et al* dans sa version revue et modifiée par *Willemsen et al* est représentée en figure 10.

L'évaluation concerne uniquement la population restreinte (n=132 prescriptions) définie en figure 4 (page 35), excluant les prescriptions chez les patients atteints de mucoviscidose.

Pour 3 prescriptions parmi cette population restreinte, l'évaluation du score n'a pu être faite en raison de données manquantes concernant les alternatives thérapeutiques possibles.

Le score de pertinence a donc été évalué pour 129 prescriptions.

Les pourcentages en figure 10 sont donc estimés sur 129 prescriptions.

La prescription était jugée optimale (score=4) dans 27.1% des cas (n=35), non optimale (score=3) dans 17.1% des cas (n=22).

Les prescriptions adaptées étant définies par les prescriptions avec un score de 3 ou 4 (correspondants aux prescriptions non optimales et optimales, respectivement), elles représentaient donc 44.2% des prescriptions dans cette population restreinte (55/129).

Les prescriptions étaient jugées non adaptées dans 35.7% des cas (n=46), et non indiquées dans 20.2% des cas (n=26).

Parmi les prescriptions sans avis du référent en antibiothérapie et réalisées par les services sans encadrement infectiologique (maladies infectieuses ou chirurgie orthopédique), aucune n'était classée optimale (versus 37.2% quand avis du référent ou prescription par le service de maladies infectieuses, $p < 0.0001$).

Les prescriptions étaient plus souvent adaptées (score 3 ou 4) lorsque :

-elles étaient faites par le service de maladies infectieuses ou en accord avec le référent en antibiothérapie (56.4% versus 11.4%, OR=9.85, IC95%=[3.13 ;41.47], $p<0.0001$) (figure 11).

-elles étaient en accord avec les recommandations de la CAI (80.5% versus 19.5% pour les prescriptions en désaccord avec les recommandations de la CAI, OR=12.41, IC95%=[5.11 ; 32.20], $p<0.0001$).

-elles étaient faites par les services à encadrement infectiologique (maladies infectieuses ou chirurgie orthopédique) (60.6% versus 24.1% dans les autres services, OR=4.76, IC95%=[2.11 ; 11.26], $p<0.0001$) (figure 12, page 56).

-elles étaient faites sur avis du référent en dehors des services à encadrement infectiologique (43.5% versus 11.4% pour les prescriptions sans avis du référent, OR=5.76, IC95%=[1.38 ; 29.95], $p=0.01$) (figure 13, page 57).

-elles concernaient une infection ostéo-articulaire (62.5% versus 26.2%, OR=4.64, IC95%=[2.09 ; 10.70], $p<0.0001$) (figure 21, page 81, chapitre III-8-3).

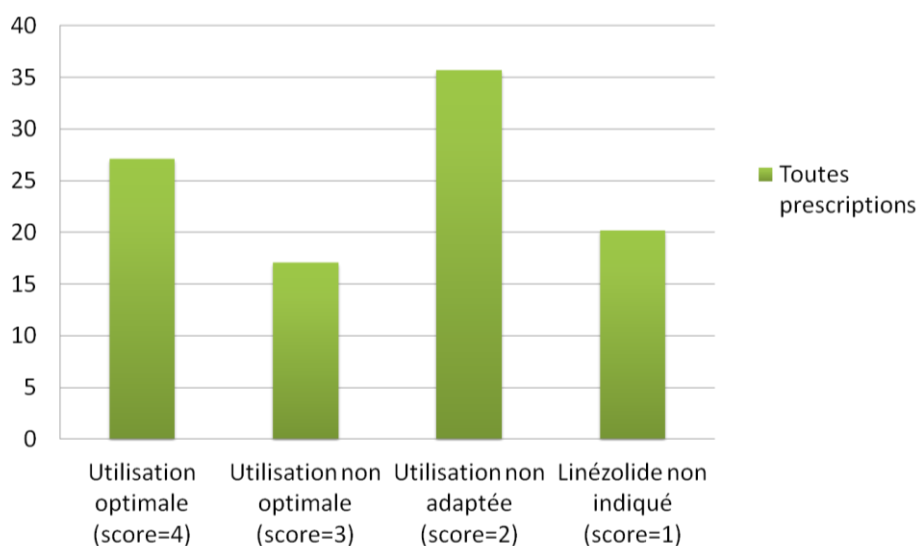


Figure 10 : répartition (%) des prescriptions selon le score de pertinence modifié de Gyssens *et al* concernant les prescriptions de la population restreinte (n=132 prescriptions) pour lesquelles l'évaluation a pu être faite (n=129 prescriptions)

Pour ces 129 prescriptions, la prescription était jugée optimale (score=4) dans 27.1% des cas (n=35), non optimale (score=3) dans 17.1% des cas (n=22), non adaptées dans 35.7% des cas (n=46), et non indiquées dans 20.2% des cas (n=26)

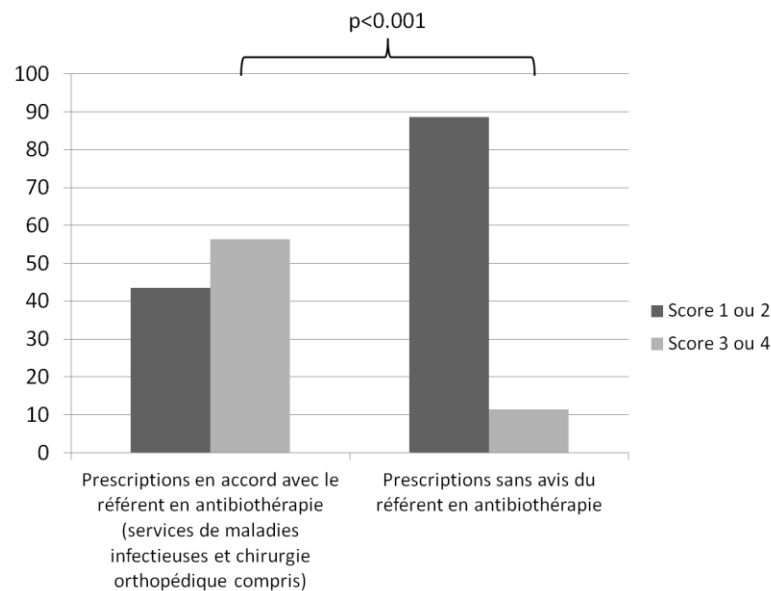


Figure 11 a : comparaison de la répartition des scores pertinence selon la version modifiée du score de Gyssens *et al*, entre les prescriptions faites sur avis du référent (ou par les services à encadrement infectiologique, services de maladies infectieuses et chirurgie orthopédique) et les prescriptions faites sans avis du référent en antibiothérapie (nombre total de prescriptions évaluées =129)

Analyse univariée sur la probabilité de score 3 ou 4 (définissant une prescription adaptée) (*Student –t-test*)

Score 1 ou 2 : prescription non indiquée ou non adaptée

Score 3 ou 4 : prescription adaptée

La probabilité de prescription adaptée était supérieure lorsqu'elle était faite par les services à encadrement infectiologique ou en accord avec le référent en antibiothérapie (56.4% versus 11.4%, OR=9.85, IC95%=[3.13 ;41.47], $p<0.0001$)

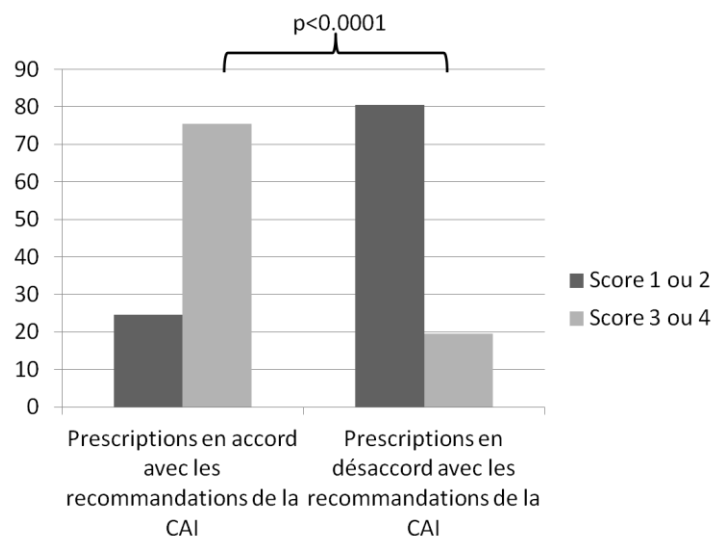


Figure 11 b : comparaison de la répartition des scores pertinence selon la version modifiée du score de Gyssens *et al*, entre les prescriptions en accord avec les recommandations de la Commission des Anti-Infectieux ou non (nombre total de prescriptions évaluées =129)

Analyse univariée sur la probabilité de score 3 ou 4 (définissant une prescription adaptée) (*Student –t-test*)

Même légende que Figure 11 a

La probabilité de prescription adaptée était supérieure lorsqu'elle était en accord avec les recommandations de la CAI (80.5% versus 19.5%, OR=12.41, IC95%=[5.11;32.20], $p<0.0001$)

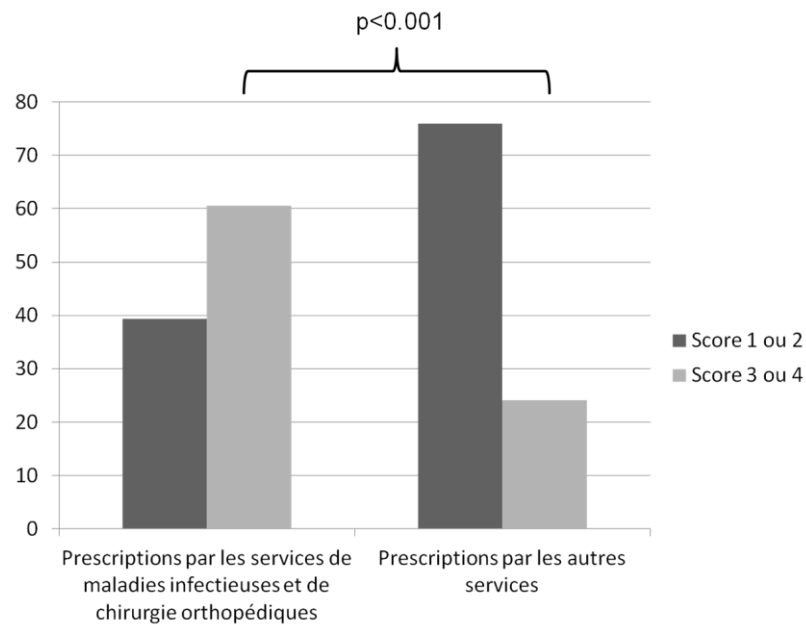


Figure 12 : comparaison de la répartition des scores pertinence selon la version modifiée du score de Gyssens *et al*, entre les prescriptions faites par les services avec un encadrement infectiologique (maladies infectieuses et chirurgie orthopédique) et les autres services (nombre total de prescriptions représentées n=129)
Analyse univariée sur la probabilité de score 3 ou 4 (définissant une prescription adaptée) (*Student –t-test*)
Score 1 ou 2 : prescription non indiquée ou non adaptée
Score 3 ou 4 : prescription adaptée
La probabilité de prescription adaptée était supérieure lorsqu'elle était réalisée par les services à encadrement infectiologique (maladies infectieuses ou chirurgie orthopédique) (60.6% versus 24.1% dans les autres services, OR=4.76, IC95%=[2.11 ; 11.26], $p<0.0001$)

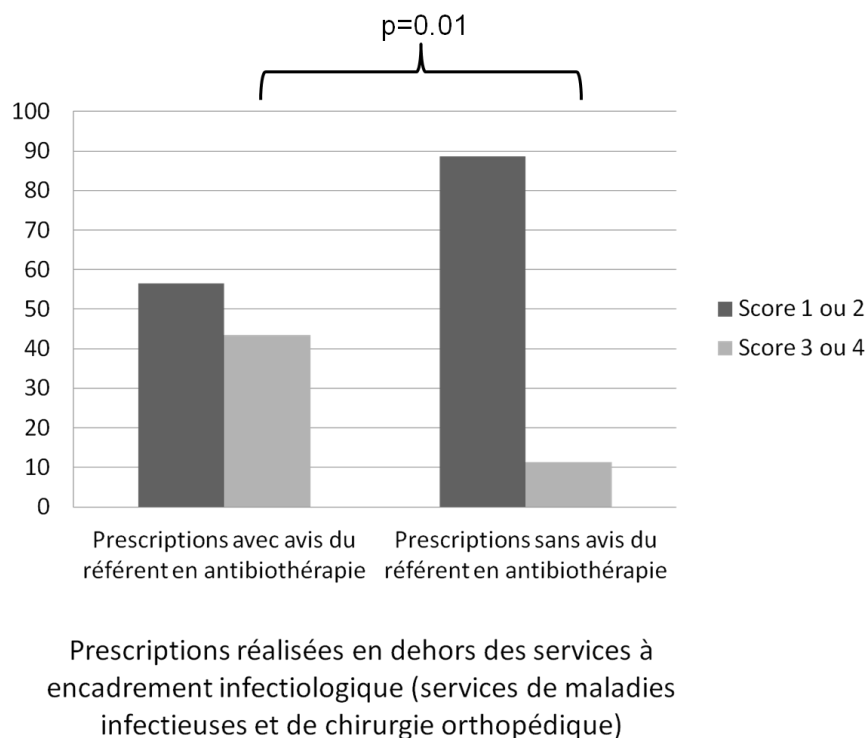


Figure 13 : comparaison de la répartition des scores pertinence selon la version modifiée du score de Gyssens *et al*, entre les prescriptions faites sur avis du référent en antibiothérapie et les autres, en dehors des services avec un encadrement infectiologique (maladies infectieuses et chirurgie orthopédique)

Les prescriptions faites en dehors des services à encadrement infectiologique représentaient 73 prescriptions. Le score de pertinence a pu être déterminé au total pour 129 prescriptions, et les prescriptions faites par les services à encadrement infectiologique représentaient 73 prescriptions, dont 71 avec un score évaluable. Cette figure représente au total 129-71=58 prescriptions avec un score évaluable et faites par les services sans encadrement infectiologique.

Analyse univariée sur la probabilité de score 3 ou 4 (définissant une prescription adaptée) (*Student –t-test*)

Score 1 ou 2 : prescription non indiquée ou non adaptée

Score 3 ou 4 : prescription adaptée

La probabilité de prescription adaptée était supérieure lorsqu'elle était faite sur avis du référent en antibiothérapie, en dehors des services à encadrement infectiologique (43.5% versus 11.4% pour les prescriptions sans avis du référent, OR=5.76, IC95%=[1.38 29.95], p=0.01)

III-6. Issues thérapeutiques et facteurs associés

III-6-1. Description des issues thérapeutiques

L'analyse de l'issue thérapeutique concernait les 132 prescriptions de la population restreinte, en excluant les exacerbations de mucoviscidose (figure 4, page 35).

Parmi ces 132 prescriptions, l'issue thérapeutique était considérée non évaluable dans 13 cas.

L'issue thérapeutique a donc été évaluée pour 119 prescriptions.

On observait 94 succès (79%) et 25 échecs (21%), toutes prescriptions confondues.

Les taux de succès les plus importants étaient observés pour les infections urinaires et intra-abdominales (100%), et le taux de succès plus faible pour les endocardites (40%) (figure 14).

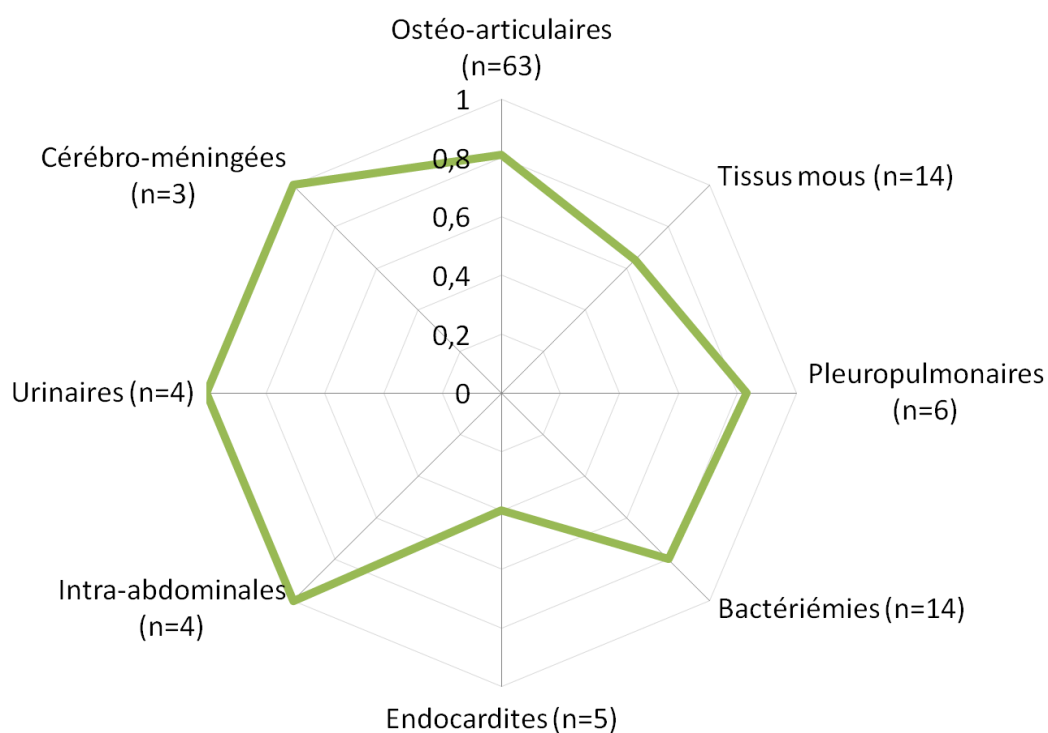


Figure 14 : taux (%) de succès thérapeutique observé selon le site d'infection

III-6-2. Analyse uni-variée des facteurs associés à l'issue thérapeutique

En analyse univariée, les facteurs associés au succès thérapeutique étaient principalement liés à l'infection : la présence d'une infection sur matériel était associée à un taux de succès plus faible (43.6% versus 76%, OR=0.24, IC95%=[0.07 ;0.70], p=0.006), et le retrait du matériel infecté à un taux de succès plus important (58.5% versus 21%, OR=5.14, IC95%=[1.33 ;25.12], p=0.01).

Parmi les facteurs liés aux patients, la diminution de clairance MDRD (57.5 mL/min versus 83.5mL/min, p=0.001), et l'insuffisance rénale définie par une clairance MDRD <60mL/min (20.2% versus 52%, OR=0.24, IC95%=[0.008 ;0.66], p=0.004) étaient associées à un taux de succès plus faible.

Il en était de même pour le score de Charlson, plus élevé en cas d'échec (3.3 versus 4.5, p=0.08), et pour l'IMC>35kg/m² (9.6% versus 24%, OR=0.34, IC95%=[0.77 ;10.63], p=0.08), mais au dessus du seuil de significativité.

L'issue thérapeutique n'était pas associée aux variables suivantes : recours à l'avis du référent ou prescription par le service de maladies infectieuses, sortie anticipée par la prescription.

Lorsque seules les prescriptions faites en dehors des services à encadrement infectiologique étaient considérées, il n'y avait pas plus de succès pour les prescriptions faites sur avis du référent (75% versus 78.5% de succès).

L'infection à *Staphylococcus spp* de sensibilité diminuée aux glycopeptides n'était pas associée à l'issue thérapeutique.

Les résultats de l'analyse uni-variée des facteurs associés à l'issue thérapeutique sont détaillés dans le tableau 10.

D'avantages de prescriptions avec un score modifié de Gyssens *et al* de 1 ou 2 (prescription non adaptée ou non indiquée) étaient observées parmi les échecs (65.2% versus 49.4%), la différence était non significative (p=0.24) (figure 15, page 61).

	Succès, n (%)	Echecs, n (%)	p	OR [IC 95%]
Total*	94 (79)	25 (21)		
Sexe, H/F	68/26	14/11	0.11	
Age, années	60 (17.1)	64 (14.9)	0.16	
Score de Charlson†	3.3 (2.6)	4.5 (2.8)	0.08	[-0.14;2.48]
Poids, kg	77 (19.7)	80.7 (16)	0.41	
IMC, kg/m²	26.9 (5.8)	30.2 (6.9)	0.1	[-0.71;7.47]
Dont IMC >30	17 (18.1)	8 (32)	0.16	
Dont IMC>35	9 (9.6)	6 (24)	0.08	0.34 [0.77;10.63]
Immunodépression	14 (14.9)	6 (24)	0.36	
Diabète	13 (13.8)	6 (24)	0.23	
Clairance MDRD, mL/min‡	83.5 (34.1)	57.5 (29.6)	0.001	[-40.99;-10.94]
Dont <60mL/min	19 (20.2)	13 (52)	0.004	0.24 [0.08;0.66]
Dont <30mL/min	7 (7.4)	5 (20)	0.13	
Dont épuration extra-rénale	4 (1.3)	3 (12)	0.19	
Durée de traitement	30.1 (42.9)	34.2 (57.6)	0.74	
Prescription par/en accord avec le référent en antibiothérapie	76 (80.1)	18 (72)	0.4	
Infection ostéo-articulaire	51 (54.3)	12 (48)	0.65	
Infection sur matériel	41 (43.6)	19 (76)	0.006	0.24 [0.07;0.70]
Dont retrait	24 (58.5)	4 (21.1)	0.01	5.14 [1.33;25.12]
Infection documentée	88 (93.6)	21 (84)	0.21	
Autre germe au site d'infection	19 (20.2)	4 (16)	0.77	
Sortie anticipée par la prescription	52 (55.3)	10 (40)	0.19	
Traitement de seconde intention	77 (81.9)	20 (80)	0.78	
Dont relais oral systématique	17 (22.1)	3 (15)	0.37	
Date du relais, jours	14.9 (11.6)	17 (10.8)	0.43	
Association à la Rifampicine	17 (18.1)	3 (15)	0.56	
Infection avec ≥1 <i>Staphylococcus spp</i> de sensibilité diminuée à ≥1 glycopeptide	27 (45)	7 (43.8)	0.92	

* Exclusion des traitements pour exacerbation de mucoviscidose (n=14)

† Score de Charlson pondéré avec l'âge

‡ Clairance MDRD=15mL/min pour les patients en épuration extra-rénale

Tableau 10 : analyse univariée des facteurs associés à l'issue thérapeutique (succès/échec), pour l'ensemble des prescriptions avec issue thérapeutique évaluable (n=119) parmi la population restreinte (*Chi2 Fisher exact test, Student t-test, test de Mann-Withney*)

Les prescriptions considérées sur avis du référent en antibiothérapie dans cette analyse sont les prescriptions faites par les services à encadrement infectiologique (maladies infectieuses et chirurgie orthopédique), et les prescriptions sur avis du référent des autres services (n=96, dont 94 issues thérapeutiques évaluable)

Les facteurs associés (p<0.05) à l'échec thérapeutique sont : l'insuffisance rénale définie par une clairance MDRD<60mL/min, la diminution de la clairance MDRD, l'infection sur matériel

Le seul facteur associé aux succès est le retrait du matériel infecté

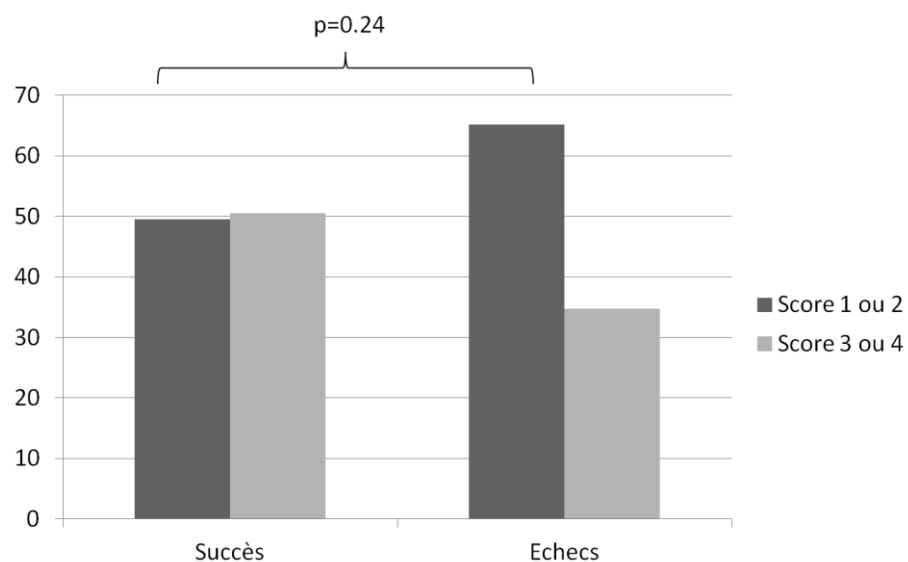


Figure 15 : comparaison de la répartition (%) des scores de pertinence selon la version modifiée du score de Gysens *et al*, en fonction de l'issue thérapeutique, pour 119 prescriptions avec issue thérapeutique évaluable
Analyse univariée sur la probabilité de score 1 ou 2 (prescription non adaptée ou non indiquée) (*Chi2 Fischer exact test*)
Score 1 ou 2 : prescription non indiquée ou non adaptée
Score 3 ou 4 : prescription adaptée

III-6-3. Analyse multi-variée des facteurs associés à l'issue thérapeutique

Pour l'analyse multivariée des facteurs associés aux échecs, les variables prises en compte étaient celles associées à l'issue thérapeutique en analyse uni-variée, avec un seuil de significativité <0.1 .

Ont donc été prises en compte le score de Charlson pondéré par l'âge, la clairance MDRD et le lien avec la présence de matériel.

L'altération de la fonction rénale étant un des critères du score de comorbidités de Charlson, ces deux variables étaient étroitement liées.

Deux modèles statistiques ont donc été utilisés :

-Un premier modèle incluant le lien avec la présence de matériel et la clairance MDRD.

-Un second modèle incluant le lien avec la présence de matériel et le score de Charlson pondéré par l'âge.

Dans le premier modèle, le lien avec la présence de matériel était indépendamment lié à une plus faible probabilité de succès thérapeutique ($OR=0.19$, $IC95\%=[0.05 ; 0.61]$, $p=0.009$), et une meilleure clairance MDRD était indépendamment liée au succès ($OR=1.03$ par mL/min de débit de filtration glomérulaire supplémentaire, $IC95\%=[1.01 ; 1.05]$, $p=0.007$).

Dans le second modèle, le lien avec la présence de matériel était là encore indépendamment lié à une plus faible probabilité de succès thérapeutique ($OR=0.23$, $IC95\%=[0.07 ; 0.61]$, $p=0.006$), ainsi que le score de Charlson pondéré par l'âge ($OR=0.83$ par point supplémentaire, $IC95\%=[0.69 ; 0.99]$, $p=0.04$).

Ainsi, un score de Charlson (pondéré par l'âge) plus élevé ou une clairance de la créatinine diminuée, et l'infection sur matériel, étaient des facteurs indépendamment associés à l'échec thérapeutique.

III-7. Survenue d'effets indésirables et facteurs associés

III-7-1. Description des effets indésirables

L'analyse des effets indésirables a été effectuée sur l'ensemble des prescriptions incluses (population globale, n=146 prescriptions).

Sur l'ensemble des prescriptions incluses, au moins effet indésirable imputé au linézolide est survenu dans 38.4% des cas (n=56), et au moins un effet indésirable grave dans 11% des cas (n=16) (tableau 9).

Le délai moyen (écart-type) de survenue était de 21.5 jours (18.1).

Sur les 56 cas, les effets indésirables ont conduit à l'arrêt du traitement dans 30.5% des cas (n=17) et à une intervention médicale dans 44.6% des cas (n=25) (transfusion de produits sanguins labiles, n=19 ; traitement antifongique, n=6).

Les principaux effets indésirables observés étaient hématologiques avec 42 cytopénies (survenant pour 28.8% des prescriptions), dont 16 anémies isolées, 14 thrombopénies isolées et 10 bicytopénies. Le délai moyen (écart-type) de survenue était de 21.6 jours (19.7) pour l'ensemble des cytopénies, 16.5 jours (14.2) pour les thrombopénies, et 25.3 jours (21.2) pour les anémies.

On observait une diminution significative du taux de plaquettes en fin de traitement ($p<0.001$, test de *Wilcoxon* pour données appariées) (figure 16, page 65).

Aucune complication hémorragique des thrombopénies n'a été observée.

Dans 2 cas un effet de type neurologique était observé (neuropathie périphérique des membres inférieurs, n=1, et névrite optique rétrobulbaire, n=1), avec regression à l'arrêt du traitement.

L'ensemble des effets indésirables est détaillé dans le tableau 11.

Prescriptions avec ≥1 effet indésirable, n(%)		n=56	Sur l'ensemble des prescriptions (%)
≥1 effet indésirable grave		16 (28.6)	11
Intervention médicale nécessaire		25 (44.6)	17.1
Arrêt du traitement imposé		17 (30.4)	11.6
Durée moyenne de traitement, jours		21.5 (18.1)	
Effets indésirables observés, n (%)			
Cytopénies		42	28.8
Anémie isolée		16 (38.1)	11
Thrombopénie isolée		14 (33.3)	9.6
Anémie et thrombopénie		10 (23.8)	6.8
Leucopénie isolée		1 (2.4)	0.7
Pancytopenie		1 (2.4)	0.7
Transfusion de PSL*		19 (45.2)	13
Neurologiques		2	1.4
Dont réversibles		2	1.4
Intolérance digestive		3	2.1
Intolérance cutanée		5	3.4
Mycoses		9	6.2
Cutanées		6	4.1
Digestives		3	2.1

* PSL: produits sanguins labiles

Tableau 11 : description des effets indésirables imputés au linézolide et observés en cours de traitement, sur l'ensemble des prescriptions incluses (n=146)

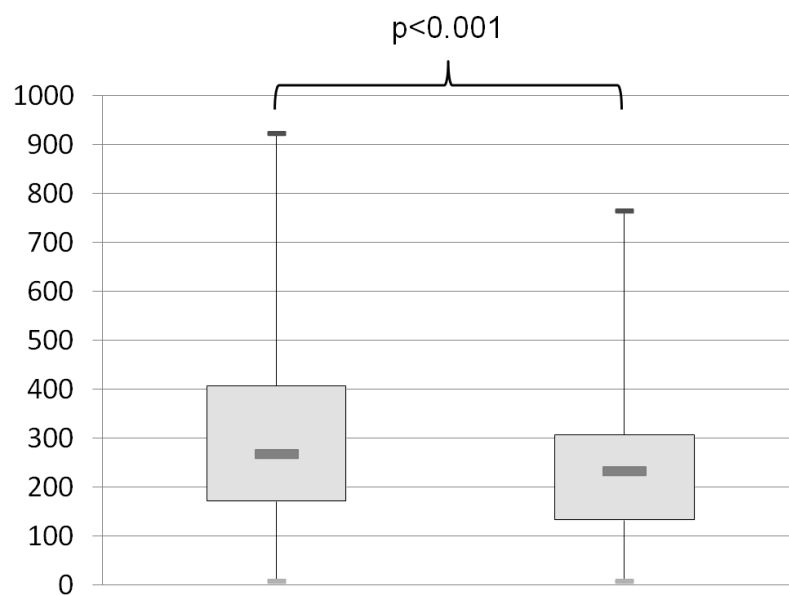


Figure 16 : comparaison de la répartition sous forme de *box-plots* des taux de plaquettes avant et après traitement pour l'ensemble des prescriptions incluses (n=146) (test de *Wilcoxon* pour données appariées)
 Borne supérieure : Maximum ; Zone grise : 1^{er}-3^{ème} quartiles ; Borne inférieure : Minimum ; Bande pleine : Médiane.

III-7-2. Analyse uni-variée des facteurs associés aux effets indésirables

Les facteurs de risque associés à la survenue d'effets indésirables en analyse univariée étaient l'âge (64.7 ans versus 51.4 ans, IC95%=[7.68;18.84] , $p<0.001$), un score de comorbidités de Charlson élevé (moyenne=4.3 versus 3, $p=0.007$) et notamment ≥ 7 (26.8% versus 10%, OR=3.27, IC95%=[1.22;9.24] , $p=0.01$), une durée de traitement prolongée (39.3 jours versus 19.6 jours, $p=0.005$), notamment >28 jours (37.5% versus 17.8%, OR=2.75, IC95%=[1.21 ;2.42] , $p=0.01$) avec un lien statistique maximal pour une durée >21 jours (57.1% versus 32.2%, OR=2.78, IC95%=[1.33 ;5.92] , $p=0.004$).

On observait également une association avec la survenue d'effets indésirables en cas d'utilisation du linézolide en seconde intention (83.9% versus 58.9%, OR=3.62, IC95%=[1.51;9.44] , $p=0.002$), pour anticiper la sortie (57.1% versus 38.9%, OR=2.08, IC95%=[1.01;4.37] , $p=0.04$), et dans les infections ostéo-articulaires (60.7% versus 34.4%, OR=2.92, IC95%=[1.40;6.23] , $p=0.002$).

Les prescriptions sur avis du médecin référent en antibiothérapie étaient également associées à la survenue d'effets indésirables (82.1% versus 55.5%, OR=3.65, IC95%=[1.57;9.15], $p=0.001$). Pour ce calcul, l'ensemble des prescriptions référencées par un référent en antibiothérapie étaient considérées ($n=96$) : il s'agissait donc des prescriptions faites par les services à encadrement infectiologique (maladies infectieuses et chirurgie orthopédique, $n=73$), et les prescriptions sur avis du référent des autres services ($n=23$).

Une clairance MDRD plus faible et notamment $<60\text{mL/min}$ semblait également associée au risque d'effet indésirable (35.7% versus 21.1%, $p=0.06$) avec une différence statistiquement non significative.

Les résultats de l'analyse uni-variée des facteurs associés à la survenue d'effets indésirables sont détaillés dans le tableau 12.

	Effet indésirable, n (%)	Absence d'effet indésirable, n(%)	P	OR [IC95%]
Total	56	90		
Sexe, H/F	38/18	64/26	0.71	
Age, années	64,7 (14)	51.4 (20.1)	<0.001	[7.68;18.84]
Score de Charlson*	4.3 (2.6)	3 (2.5)	0.007	[0.35;2.23]
Dont score ≥7	15 (26.8)	9 (10)	0.01	3.27 [1.22;9.24]
Poids, kg	77.6 (20.7)	75.2 (20.2)	0.56	
IMC, kg/m ²	27.9 (6.5)	26 (7.1)	0.19	
Dont IMC>30	12 (21.4)	17 (18.9)	0.83	
Dont IMC>35	8 (14.3)	11 (12.2)	0.80	
Immunodépression	9 (16.1)	14 (15.6)	1	
Diabète	12 (21.4)	19 (21.1)	1	
Antécédent neurologique	11 (19.6)	19 (21.1)	1	
Ethylisme chronique	7 (12.5)	14 (15.6)	0.81	
Antécédent hématologique	10 (17.9)	8 (8.9)	0.13	
Clairance MDRD, mL/min†	74.1 (33.1)	84.5 (37.6)	0.09	[-22.60;1.69]
Dont <60mL/min	20 (35.7)	19 (21.1)	0.06	2.07 [0.92;4.67]
Dont <30mL/min	5 (8.9)	10 (11.1)	0.78	
Dont épuration extra-rénale	2 (3.6)	7 (7.8)	0.49	
Durée de traitement, jours	39.3 (65.2)	19.6 (12.4)	0.005	
Dont traitement >21 jours	32 (57.1)	29 (32.2)	0.004	2.78 [1.33;5.92]
Dont traitement >28 jours	21 (37.5)	16 (17.8)	0.01	2.75 [1.21;6.42]
Sortie anticipée par la prescription	32 (57.1)	35 (38.9)	0.04	2.08 [1.01;4.37]
Prescription par/en accord avec le référent en antibiothérapie	46 (82.1)	50 (55.5)	0.001	3.65 [1.57;9.15]
Infection ostéo-articulaire	34 (60.7)	31 (34.4)	0.002	2.92 [1.40;6.23]
Infection sur matériel	30 (53.6)	37 (41.1)	0.17	
Traitement de seconde intention	47 (83.9)	53 (58.9)	0.002	3.62 [1.51;9.44]
Dont relais oral systématique	30 (63.8)	26 (49.1)	0.16	
Dont relais pour intolérance autres antibiotiques	10 (21.3)	19 (35.9)	0.13	
Antibiothérapie associée	26 (46.4)	46 (51.1)	0.61	
Dont Rifampicine	10 (17.9)	10 (11.1)	0.32	

* Score de Charlson pondéré avec âge

† Clairance MDRD=15mL/min pour les patients en épuration extra-rénale

Tableau 12 : analyse univariée des facteurs associés à la survenue d'effets indésirables, pour l'ensemble des prescriptions (*Chi2 Fisher exact test, Student t-test, test de Mann-Whitney*)

Les prescriptions considérées comme sur avis du référent en antibiothérapie dans cette analyse sont les prescriptions faites par les services à encadrement infectiologique (maladies infectieuses et chirurgie orthopédique), et les prescriptions sur avis du référent des autres services (n=96)

Les facteurs associés ($p < 0.05$) à la survenue d'au moins un effet indésirable sont l'âge, le score de Charlson et notamment lorsque ≥ 7 , la durée de traitement avec un *odds-ratio* plus important lorsque > 21 jours, l'anticipation de la sortie par la prescription de linézolide, les prescriptions référencées par un référent en antibiothérapie, les prescriptions pour infection ostéo-articulaires, l'utilisation du linézolide en seconde intention

Aucune association statistique n'était observée concernant la survenue d'effets indésirables et le score de pertinence. Notamment il n'était pas observé plus de prescription non adaptée ou non indiquée (score 2 ou 1, respectivement) en cas de survenue d'effets indésirable (51.7% versus 58.7%, $p=0.43$) (figure 15).

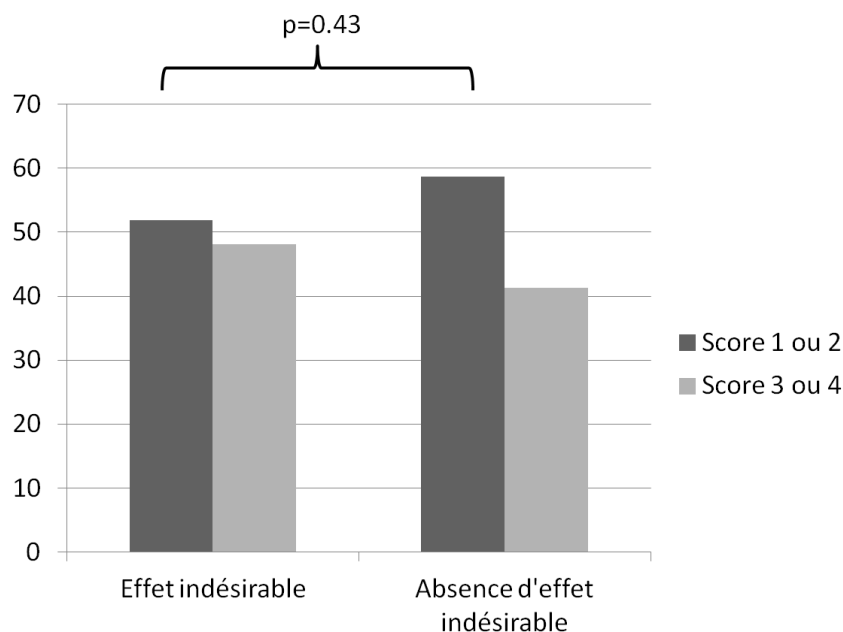


Figure 17 : comparaison de la répartition (%) des scores de pertinence selon la survenue ou non d'effet indésirable imputable au linézolide, pour l'ensemble des 146 prescriptions incluses
Analyse univariée sur la probabilité de score 1 ou 2 (prescription non adaptée ou non indiquée) (*Chi2 Fischer exact test*)
Score 1 ou 2 : prescription non indiquée ou non adaptée
Score 3 ou 4 : prescription adaptée ou non indiquée
Il n'était pas observé plus de prescription non adaptée ou non indiquée (score 2 ou 1, respectivement) en cas de survenue d'effets indésirable (51.7% versus 58.7%, $p=0.43$)

III-7-3. Analyse uni-variée des facteurs associés au délai de survenue des effets indésirables

Le délai de survenue de l'effet indésirable était corrélé négativement au score de comorbidité de Charlson pondéré par l'âge, l'effet indésirable observé survenant plus rapidement en cas de score de comorbidité élevé (test de corrélation de *Spearman*, $r_s = -0.537$, $p = 0.0002$) (figure 18). Le délai de survenu était également significativement plus court en cas de score de Charlson pondéré par l'âge ≥ 7 versus < 7 avec un délai moyen (écart-type) de survenue de 12.5 jours (7) et de 24.9 jours (19.8), respectivement ($p = 0.04$, test de *Mann-Whitney*).

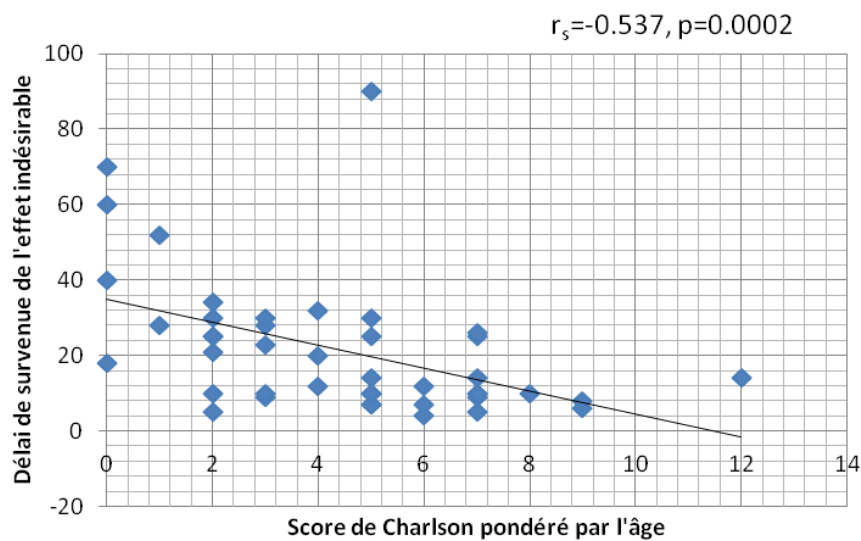


Figure 18 : délai de survenue de l'effet indésirable (jours) en fonction du score de comorbidités de Charlson (test de corrélation de *Spearman*)

De même, la survenue d'effet indésirable était plus précoce en cas de clairance MDRD <60mL/min versus une clairance MDRD > 60mL/min, avec un délai moyen (écart-type) de 14.9 jours (12 jours) versus 26 jours (20.6 jours) ($p=0.04$, test de *Mann-Withney*).

Le délai de survenue était également corrélé à l'âge, avec un délai de survenue plus court chez les patients plus âgés (test de corrélation linéaire de *Pearson*, $\rho=-0.5215$, IC95%=[-0.71 ; -0.27], $p=0.0003$, figure 19).

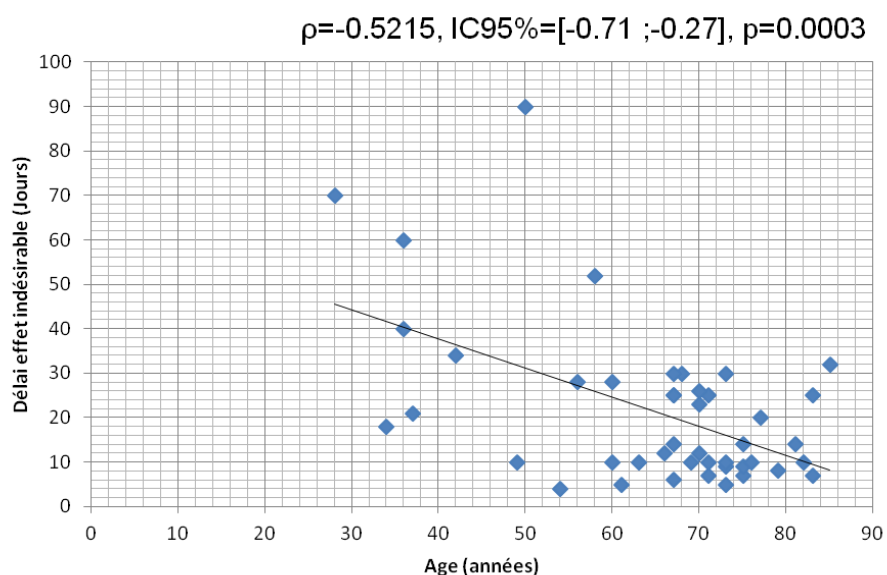


Figure 19 : délai de survenue de l'effet indésirable en fonction de l'âge (Test de corrélation linéaire de *Pearson*)

III-7-4. Analyse multi-variée des facteurs associés aux effets indésirables

Pour l'analyse multi-variée des facteurs associés à la survenue d'effets indésirables, les variables prises en compte étaient celles pour lesquelles un lien statistique avec la survenue d'effets indésirables était retrouvé en analyse uni-variée, avec un seuil de significativité <0.1 .

Ces variables étaient donc (tableau 10, page 67): l'âge, le score de Charlson pondéré par l'âge, la fonction rénale estimée par la clairance de la créatinine MDRD, la durée de traitement, l'anticipation de la sortie d'hospitalisation par la prescription de linézolide, le recours à l'avis du référent en antibiothérapie, l'utilisation du linézolide en seconde intention et la prescription de linézolide pour infection ostéo-articulaire.

Comme précédemment décrit dans l'analyse des facteurs associés à l'issue thérapeutique, l'âge et la clairance de la créatinine MDRD entrant dans le calcul du score de Charlson pondéré par l'âge, ces variables n'ont pas été incluses dans un même modèle statistique.

Ainsi, deux modèles ont été réalisés :

- Un premier modèle incluant le score de Charlson pondéré par l'âge et les autres variables pré-citées.
- Un second modèle incluant ces mêmes variables, sans le score de Charlson, et incluant l'âge et la clairance MDRD.

Dans le premier modèle, les facteurs indépendamment associés à la survenue d'effets indésirables étaient le score de Charlson pondéré par l'âge (OR=1.05 par point supplémentaire dans le score, IC95%=[1.02 ;1.08], p=0.002) et la durée de traitement (OR=1.003 par journée supplémentaire de traitement, IC95%=[1.001 ; 1.004], p=0.002).

Les résultats de l'analyse multi-variée concernant ce premier modèle sont détaillés dans le tableau 13.

Survenue d'effets indésirables, analyse multi-variée, 1 ^{er} modèle	OR	IC95%	p
Score de Charlson pondéré par l'âge (OR par point supplémentaire)	1.05	[1.02 ; 1.08]	0.002
Sortie anticipée par la prescription de linézolide	1.06	[0.91 ; 1.25]	0.46
Prescription sur avis du référent en antibiothérapie*	1.09	[0.89 ; 1.34]	0.41
Durée de traitement (OR par journée supplémentaire de traitement)	1.003	[1.001 ; 1.004]	0.002
Prescription pour infection ostéo-articulaire	1.17	[0.97 ; 1.41]	0.1
Utilisation du linézolide en seconde intention	1.15	[0.96 ; 1.38]	0.13

*Prescriptions sur avis du référent en antibiothérapie ou faites par un service à encadrement infectiologique (maladies infectieuses et chirurgie orthopédique)

Tableau 13 : résultats de l'analyse multi-variée des facteurs associés à la survenue d'effets indésirables (1^{er} modèle)

Ce modèle prenait en compte toutes les variables associées à la survenue d'effets indésirables en analyse uni-variée avec un seuil de significativité <0.1

L'âge et la clairance MDRD pondérant le score de Charlson, ces variables n'étaient pas incluses dans ce modèle

Les facteurs associés à la survenue d'effets indésirables, en tenant compte des variables de ce modèle, étaient le score de Charlson (OR=1.05 par point supplémentaire) et la durée de traitement (OR=1.003 par journée supplémentaire de traitement)

Dans le second modèle, les facteurs indépendamment associés à la survenue d'effets indésirables étaient l'âge (OR=1.01 par année supplémentaire, IC95%=[1.002 ; 1.012], p=0.009) et la durée de traitement (OR=1.003 par journée supplémentaire de traitement, IC95%=[1.003 ; 1.005], p=0.01).

Les résultats de l'analyse multi-variée concernant ce second modèle sont détaillés dans le tableau 14.

Survenue d'effets indésirables, analyse multi-variée, 2 nd modèle	OR	IC95%	p
Age (par année supplémentaire)	1.01	[1.002; 1.012]	0.009
Clairance MDRD (par mL/min supplémentaire de clairance)	1	[0.997 ; 1.002]	0.65
Sortie anticipée par la prescription de linézolide	1.06	[0.89 ; 1.26]	0.54
Prescription sur avis du référent en antibiothérapie*	1.02	[0.80 ; 1.31]	0.87
Durée de traitement (OR par journée supplémentaire de traitement)	1.003	[1.001 ; 1.005]	0.01
Prescription pour infection ostéo-articulaire	1.16	[0.95 ; 1.42]	0.14
Utilisation du linézolide en seconde intention	1.05	[0.85 ; 1.30]	0.64

*Prescriptions sur avis du référent en antibiothérapie ou faites par un service à encadrement infectiologique (maladies infectieuses et chirurgie orthopédique)

Tableau 14 : résultats de l'analyse multi-variée des facteurs associés à la survenue d'effets indésirables (2nd modèle)

Ce modèle prenait en compte toutes les variables associées à la survenue d'effets indésirables en analyse uni-variée avec un seuil de significativité <0.1

Le score de Charlson étant pondéré par l'âge et la clairance MDRD, il n'était pas inclus dans ce modèle

Les facteurs associés à la survenue d'effets indésirables, en tenant compte des variables de ce modèle étaient l'âge (OR=1.01 par année supplémentaire) et la durée de traitement (OR=1.003 par journée supplémentaire de traitement)

Ainsi, en tenant compte des deux modèles, la durée de traitement était un facteur indépendamment associé à la survenue d'effets indésirables.

Le score de Charlson était également associé de manière indépendante aux effets indésirables survenant sous linézolide. Lorsque l'âge et la clairance MDRD étaient pris en compte individuellement, seul l'âge était indépendamment associé aux effets indésirables.

On peut donc supposer qu'au sein du score de Charlson, l'âge est un facteur influençant de manière plus importante que la clairance MDRD le lien avec la survenue des effets indésirables sous linézolide.

Par ailleurs, l'utilisation en seconde intention, l'anticipation de la sortie par la prescription, la prescription pour infection ostéo-articulaire et le recours à l'avis du référent en antibiothérapie n'étaient pas des facteurs indépendamment associés à la survenue d'évènements indésirables imputables au linézolide.

III-7-5. Analyse des facteurs associés à la survenue de cytopénies

La survenue d'une cytopénie étant le plus fréquent des effets indésirables observé au cours des traitements par linézolide, une analyse des facteurs associés a été réalisée pour ce groupe d'effets indésirables.

En analyse univariée, les facteurs associés à la survenue d'une cytopénie étaient une durée de traitement prolongée plus de 28 jours (35.7% versus 21.2%, OR=2.06, IC95%=[0.86 ;4.86], p=0.09), ainsi que l'existence d'un antécédent hématologique (21.4% versus 8.7%, OR=2.85, IC95%=[0.92 ;8.90], p=0.05), mais au dessus du seuil de significativité.

L'association de la survenue d'une cytopénie à une clairance <60mL/min était par contre significative (42.9% versus 20.2%, OR=2.94, IC95%=[1.26 ; 6.89], p=0.007).

Les résultats de l'analyse uni-variée des facteurs associés à la survenue d'une cytopénie sont détaillés dans le tableau 15.

	Cytopénie, n (%)	Absence de cytopénie, n (%)	p	OR [IC95%]
Total	42	104		
Antécédent hématologique	9 (21.4)	9 (8.7)	0.05	2.85 [0.92;8.90]
Clairance MDRD, mL/min*	72.7 (35.8)	84.2 (36)	0.1	[-24.40;2.28]
Dont clairance <60mL/min	18 (42.9)	21 (20.2)	0.007	2.94 [1.26;6.89]
Durée, jours	34.8 (62.2)	24.1 (31)	0.26	
Dont >28 jours	15 (35.7)	22 (21.2)	0.09	2.06 [0.86;4.86]

* Clairance MDRD=15mL/min pour les patients en épuration extra-rénale

Tableau 15 : analyse uni-variée des facteurs associées à la survenue de cytopénies au cours du traitement par linézolide et imputables au traitement (*Chi2 Fisher exact test*, test de *Mann-Withney*)

Par ailleurs, le taux moyen de plaquettes avant traitement était significativement plus faible en cas de survenue de thrombopénie (181.2G/L versus 346.4G/L, p<0.001, Test de *Mann-Withney*).

L'hémoglobininémie avant traitement n'était pas plus faible en cas de survenue d'une anémie (10.5g/dL versus 10.9g/dL, p=0.32).

III-8. Cas particulier des infections ostéo-articulaires

Le CHRU de Tours étant centre de référence en infections ostéo-articulaires (IOA), et les IOA représentant le premier motif de prescription de linézolide, soit 44.5% (65/146) des prescriptions, il a été décidé d'étudier spécifiquement ce sous-groupe.

III-8-1. Caractéristiques des patients pris en charge pour IOA

Soixante-cinq prescriptions concernaient une infection ostéo-articulaire (IOA). Les patients étaient plus âgés (âge moyen 59.6 ans versus 54 ans, $p=0.08$, non significatif), avaient un poids moyen et un IMC moyen plus élevé (83kg versus 72kg, [2.90 ;19.00], $p=0.008$, et 29.9kg/m² versus 25kg/m², [1.95 ;7.83], $p=0.002$, respectivement) que les autres patients. Le score de comorbidités et la fonction rénale n'étaient pas différents.

Les caractéristiques des patients ayant reçu le linézolide pour IOA et la comparaison aux autres patients de l'étude sont détaillées dans le tableau 16.

	Infections ostéo- articulaires	Infections non ostéo- articulaires	p	OR [IC 95%]
Total, n	65	81		
Description des patients, moyenne (écart-type)				
Sexe H/F	47/18			
Age, années	59.6 (17.2)	54 (20.1)	0.08	[-0.57;11.68]
Poids, kg	83 (21.1)	72 (18.9)	0.008	[2.90;19.00]
IMC, kg/m ²	29.9 (6.7)	25 (6.4)	0.002	[1.95;7.83]
Dont >30kg/m ² , n (%)	16 (24.6)			
Dont >35kg/m ² , n (%)	11 (16.9)			
Immunodépression, n (%)	7 (10.8)			
Diabète, n (%)	13 (20)			
Clairance MDRD, mL/min*	80.7 (30.9)	80.3 (39.9)	NC	
Dont <60mL/min, n (%)	15 (23.1)	24 (29.6)	NC	
Dont épuration extra-rénale, n (%)	2 (3.1)	7 (8.6)	NC	
Score de Charlson pondéré avec âge	3.1 (2.6)	3.8 (2.8)	0.15	

* En considérant Clairance=15mL/min pour les patients en épuration extra-rénale

Tableau 16 : description des patients ayant reçu le linézolide pour une infection ostéo-articulaire, et comparaison aux autres patients de l'étude (*Chi2 Fisher exact test, Student t-test, test de Mann-Withney*)

III-8-2. Caractéristiques des IOA et des prescriptions pour IOA

Comparativement aux autres prescriptions, les prescriptions pour IOA étaient plus souvent en lien avec la présence de matériel (64.6% versus 34.9%, OR=4.05, IC95%=[4.93;8.69], $p<0.001$), soit 42 IOA sur matériel (Prothèse totale de hanche=18, prothèse totale de genou=7, prothèse totale d'épaule=2, matériel d'ostéosynthèse=10, autres=5).

La durée de traitement était significativement plus longue pour les IOA que pour les autres infections (31.6 jours versus 23.6 jours, $p<0.001$), avec une durée intra-hospitalière comparable et la prescription de linézolide pour IOA était plus souvent en lien avec une sortie anticipée (61.5% versus 33.3%, OR=3.17, IC95%=[1.53;6.69], $p<0.001$).

Le linézolide était également plus souvent utilisé en seconde intention (81.5% versus 58%, OR=3.17, IC95%=[1.41 ;7.54], $p=0.002$) et en association avec la rifampicine (24.6% versus 4.9%, OR=6.21, IC95%=[1.86 ;27.01], $p=0.001$).

Les caractéristiques des IOA et des prescriptions en rapport, ainsi que la comparaison aux autres patients de l'étude sont détaillées dans le tableau 17.

	Infections ostéo- articulaires	Infections non ostéo- articulaires	p	OR [IC 95%]
Total, n	65	81		
Description des infections				
Infections sur matériel, n (%)	42 (64.6)	25 (30.9)	<0.001	4.05 [1.93;8.69]
Type de matériel, n(%)				
Prothèse totale de hanche	18 (42.9)			
Prothèse totale de genou	7 (16.7)			
Prothèse totale d'épaule	2 (4.8)			
Matériel d'ostéosynthèse	10 (23.8)			
Arthrodèse	3 (7.1)			
Ciment	2 (4.8)			
Indication de retrait, n(%)	23 (54.8)			
Retrait effectué, n (%)	15 (65.2)			
Infection précoce/tardive	8/21			
Infection aigüe/chronique	12/17			
Pose de matériel en milieu non stérile	13			
Description des prescriptions, moyenne (écart-type)				
Durée, jours	31.6 (16.8)	23.6 (54.5)	<0.001	
Dont >28 jours, n (%)	28 (43.1)	9 (11.1)	<0.001	5.97 [2.44;15.96]
Durée intra-hospitalière, jours	7.9 (9.5)	8.3 (9.8)		
Sortie anticipée, n (%)	40 (61.5)	27 (33.3)	<0.001	3.17 [1.53;6.69]
Utilisation en 2 ^{ème} intention	53 (81.5)	47 (58)	0.002	3.17 [1.41;7.54]
Date du relais, jours	15.7 (11.3)	14.5 (11.1)		
Association à la Rifampicine, n(%)	16 (24.6)	4 (4.9)	0.001	6.21 [1.86;27.01]

Tableau 17 : description des prescriptions de linézolide pour infection ostéo-articulaire, et comparaison aux autres prescriptions de l'étude (*Chi2 Fisher exact test, Student t-test, test de Mann-Withney*)

III-8-3. Pertinence des prescriptions pour IOA

L'évaluation du score de pertinence a pu être réalisée pour 64 des 65 IOA.

La prescription était jugée optimale (score=4) dans 43.8% des cas (n=28), non optimale (score=3) dans 18.8% des cas (n=12), non adaptée (score=2) dans 35.9% des cas (n=23), et non indiquée (score=1) dans 1,6% des cas (n=1).

La prescription était donc adaptée (score 3 ou 4) dans 62.5% (n=40) des cas pour les IOA.

La répartition des prescriptions pour IOA selon le score de pertinence de *Gyssens et al* dans sa version revue et modifiée par *Willemsen et al* est représentée en figure 20.

Un score de pertinence 3 ou 4 (définissant une prescription adaptée) était significativement plus fréquent pour les prescriptions concernant une infection ostéo-articulaire que pour les autres prescriptions (62.5% versus 26.2%, $p<0.001$) (figure 21).

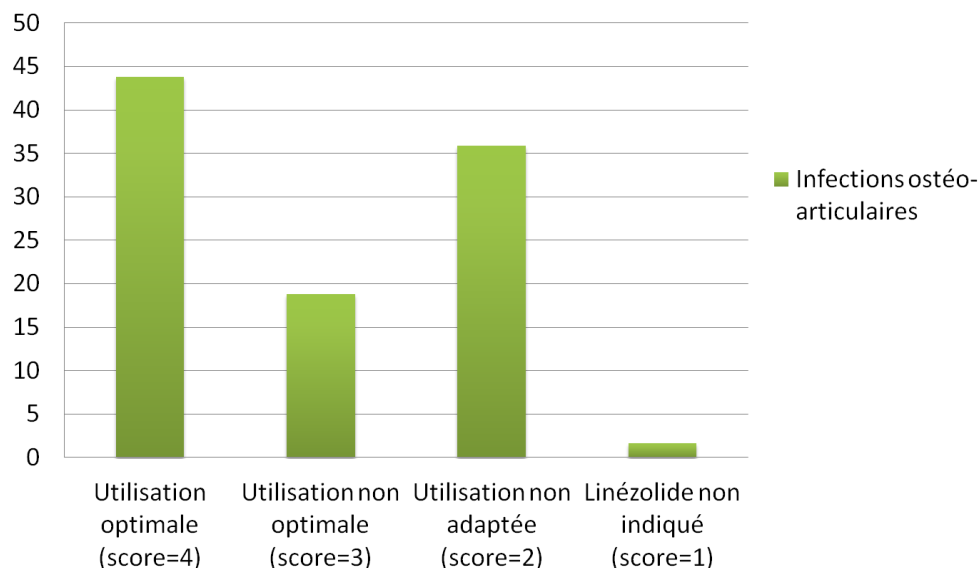


Figure 20 : répartition (%) des prescriptions pour infection ostéo-articulaires selon le score de pertinence modifié de Gyssens *et al*
 L'évaluation a pu être faite pour 64 des 65 prescriptions pour infection ostéo-articulaire
 Pour ces 64 prescriptions, la prescription était jugée optimale (score=4) dans 43.8% des cas (n=28), non optimale (score=3) dans 18.8% des cas (n=12), non adaptées (score=2) dans 35.9% des cas (n=23), et non indiquées dans 1.6% des cas (n=1)

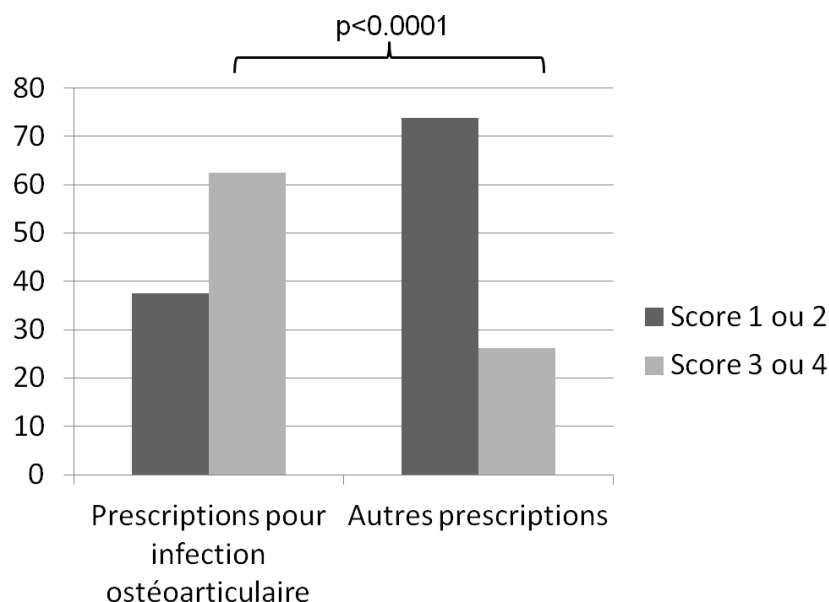


Figure 21 : comparaison de la répartition (%) des scores de pertinence selon le score de Gyssens, entre les prescriptions pour infections ostéo-articulaires et les autres prescriptions
 Analyse univariée sur la probabilité de score 3 ou 4 (prescription adaptée) (*Chi2 Fischer exact test*)
 Score 1 ou 2 : prescription non indiquée ou non adaptée
 Score 3 ou 4 : prescription adaptée non adaptée ou non indiquée
 La probabilité de prescription adaptée était supérieure lorsqu'elle concernait une infection ostéo-articulaire (62.5% versus 26.2%, OR=4.64, IC95%=[2.09 ; 10.70], p<0.0001)

III-8-4. Données microbiologiques concernant les prescriptions pour IOA

L'IOA était documentée à germe appartenant au spectre du linézolide dans 92.3% des cas (n=60), et plus souvent documentée que les autres infections ayant conduit à la prescription de linézolide (p=0.04).

Les germes en cause parmi les 60 IOA documentées étaient, par ordre de fréquence : Staphylocoques à coagulase négative (n=30), dont 26 avec résistance à la méticilline et 18 avec diminution de sensibilité aux glycopeptides), polymicrobiennes à Gram positif (n=21, dont 5 avec Staphylocoque à coagulase négative ayant une diminution de sensibilité aux glycopeptides), *Staphylococcus aureus* (n=2, méticillino-résistants dont 1 avec diminution de sensibilité aux glycopeptides), *Enterococcus spp* (n=3).

Dans 20% des cas (n=12), un autre germe habituellement non sensible au linézolide était présent au site d'infection.

Les données microbiologiques concernant les prescriptions pour IOA sont détaillées dans le tableau 18.

	Infections ostéo- articulaires	Infections non ostéo- articulaires	p	OR [IC 95%]
Total, n	65	81		
Infection documentée, n (%)	60 (92.3)	64 (79)	0.04	3.16 [1.04; 11.66]
Staphylocoques à coagulase négative	30 (50)			
Dont méticillino-résistants	26 (86.7)			
Dont sensibilité diminuée aux glycopeptides	18 (60)			
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (33.3)			
Dont méticillino-résistants	2 (100)			
Dont sensibilité diminuée aux glycopeptides	1 (50)			
Polymicrobiennes à Gram positif	21 (35)			
Dont <i>Staphylococcus aureus</i> de sensibilité diminuée aux glycopeptides	0			
Dont <i>Staphylococcus coagulase négative</i> de sensibilité diminuée aux glycopeptides	5 (23.8)			
<i>Enterococcus spp</i>	3 (5)			
Autre germe au site d'infection, n(%)	12 (20)			

Tableau 18 : données microbiologiques concernant les IOA ayant conduit à la prescription de linézolide, et comparaison aux autres infections (*Chi2 Fisher exact test*)

III-8-5. Issues thérapeutiques des prescriptions pour IOA, et facteurs associés

Parmi les 65 IOA, l'issue du traitement était interprétable dans 63 cas.

Un succès thérapeutique était observé dans 81% des cas (n=51) et un échec dans 19% des cas (n=12).

La description des succès dans les IOA selon les caractéristiques de l'infection est détaillée dans le tableau 19.

Infections ostéoarticulaires, n=63 *		Succès, n(%)
Toutes		51 (81)
Sur matériel		29 (72.5)
	Retrait	13 (86.7)
	Retrait lorsqu'indiqué	13 (86.7)
	Absence de retrait lorsqu'indiqué	0 (0)
	Infection tardive	11 (52.4)
	Infection précoce	8 (100)
	Infection chronique	11 (64.7)
	Infection aiguë	8 (76.7)
	Autre germe associé	10 (83.3)
Sans matériel		22 (95.7)

* Succès évaluable

Tableau 19: taux (%) de succès selon les caractéristiques de l'infection parmi les infections ostéo-articulaires avec issue thérapeutique évaluable (n=63)

En analyse univariée, l'immunodépression était associée à un taux de succès plus faible dans les IOA (5.9% versus 33.3%, OR=0.13, IC95%=[0.02 ;0.93], p=0.02).

Le taux de succès était également plus faible pour les IOA sur matériel (72.5% versus 95.7%, OR=0.12, IC95%=[0.00 ;0.96], p=0.04), notamment en cas d'infection tardive (52.4% versus 100% pour les infections précoces, p=0.03), et en cas de maintien du matériel infecté lorsque le retrait était indiqué (0% versus 86.7%, p<0.001).

Les résultats de l'analyse uni-variée des facteurs associés à la survenue d'effets indésirables, au cours du traitement des IOA par linézolide, sont détaillés dans le tableau 20.

III-8-6. Effets indésirables au cours des prescriptions pour IOA

Un effet indésirable était observé pour 52.3% (n=34) des prescriptions pour IOA, dont une cytopénie pour 33.9% (n=22) des prescriptions (13 anémies isolées, 1 thrombopénie isolée, 7 bicytopénies). Il survenait en moyenne à 26.7 jours de traitement. L'incidence était supérieure en cas de clairance MDRD<60mL/min mais au dessus du seuil de significativité (32.4% versus 12.9%, p=0.08).

En analyse uni-variée, plus d'effets indésirables étaient observées parmi les prescriptions pour IOA en comparaison aux autres prescriptions (52.3% versus 27.2% pour les autres infections, OR=2.92, IC95%=[1.40 ;6.23], p=0.002).

Ce lien n'était pas retrouvé en analyse multi-variée (tableaux 13 et 14, pages 72 et 73, respectivement).

Infections ostéo-articulaires	Succès, n(%)	Echecs, n(%)	p	OR [IC 95%]
Total	51	12		
Age, années	58.4 (17.7)	64 (15.6)	0.29	
Poids, kg	84 (22.6)	77.7 (16.1)	0.33	
IMC, kg/m ²	29.8 (6.3)	29.4 (8.5)	0.91	
Dont IMC>30	11 (21.6)	4 (33.3)	0.46	
Dont IMC>35	7 (13.7)	3 (25)	0.39	
Immunodépression	3 (5.9)	4 (33.3)	0.02	0.13 [0.02;0.93]
Diabète	11 (21.6)	1 (8.3)	0.43	
Clairance MDRD, mL/min*	83.7 (29.7)	68.4 (34.4)	0.2	
Dont <60mL/min	11 (21.6)	3 (25)	1	
Score de Charlson†	2.9 (2.4)	3.9 (2.9)	0.32	
Durée de traitement, jours	33.7 (17.5)	26.8 (10.1)	0.19	
Traitement de seconde intention	42 (82.4)	10 (83.3)	1	
Infection sur matériel	29 (56.9)	11 (91.7)	0.04	0.12 [0.00;0.96]
Dont retrait	13 (44.8)	2 (18.2)	0.16	
Dont retrait quand indiqué	13/13	2/10	<0.001	NC [5.09;NC]
Dont infection précoce	8 (27.6)	0	0.08	NC [0.72;NC]
Dont infection tardive	11 (37.9)	10 (90.9)	0.004	0.07 [0.00;0.57]
Dont infection aiguë	8 (27.6)	4 (36.4)	0.7	
Dont infection chronique	11 (37.9)	6 (54.5)	0.48	
Infection avec ≥1 Staphylococcus spp de sensibilité diminuée à ≥1 glycopeptide‡	20 (45.5)	4 (50)	1	
Autre germe au site d'infection	10 (19.6)	2 (16.7)	1	

* Clairance MDRD=15mL/min pour les patients en éuration extra-rénale

† Score de Charlson pondéré avec l'âge

‡ Parmi les infections avec ≥1 Staphylococcus spp

Tableau 20 : analyse univariée des facteurs associés à l'issue thérapeutique (succès/échecs), pour les prescriptions concernant les infections ostéo-articulaires avec issue thérapeutique évaluable (n=63) (*Chi2 Fisher exact test, Student t-test, test de Mann-Withney*)

IV-Discussion

Notre travail consistait à étudier, rétrospectivement, sur une période de 7.5 années, soit de Novembre 2004 à Avril 2012, l'utilisation du linézolide au CHRU de Tours, à partir des notifications des prescriptions délivrées par la pharmacie hospitalière.

Les objectifs étaient d'évaluer et d'analyser notamment : le palmarès des services prescripteurs, les indications cliniques ayant conduit aux prescriptions de linézolide, leur adéquation avec les recommandations nationales (libellé de l'AMM) et locales (recommandations de la commission des anti-infectieux, CAI), le rôle du référent en antibiothérapie concernant l'utilisation de ce traitement, et la pertinence des prescriptions de linézolide, évaluée selon une méthodologie antérieurement rapportée, et reproductible.

L'ensemble de ces données nous a permis par la suite d'analyser les facteurs liés à l'issue thérapeutique des infections concernées par la prescription de linézolide, et les facteurs associés à la survenue d'effets indésirables.

Nous avons ainsi étudié 146 prescriptions pour lesquelles les critères d'inclusion étaient vérifiés, chez 131 patients. 20.5% des prescriptions étaient en accord avec les indications reconnues dans le cadre de l'AMM, et 43.2% avec celles de la CAI. La principale indication de traitement était l'infection ostéo-articulaire (IOA), en lien avec l'activité de centre de référence en IOA du CHRU. Les durées de traitement dépassaient la durée maximale autorisée par l'AMM (28 jours) dans 25% des cas.

Le linézolide était principalement utilisé en relais d'une autre antibiothérapie (68.5% des cas), et l'introduction du linézolide était directement liée à la sortie d'hospitalisation pour près de 50% des prescriptions.

50% des prescriptions étaient réparties entre les services à encadrement infectiologique (maladies infectieuses et chirurgie orthopédique). Les autres principaux prescripteurs étaient les services de pneumologie et de réanimation chirurgicale, représentant 25% des prescriptions. On observait une augmentation franche du nombre de prescriptions annuelles depuis 2010, et constante depuis.

En dehors des 50% de prescriptions directement encadrées par un infectiologue, seulement 31.5% des prescriptions étaient faites avec un avis du référent en antibiothérapie notifié.

Le score de pertinence permettait de juger la prescription comme adaptée dans 44.2% des cas. Les prescriptions étaient plus souvent adaptées lorsqu'elles étaient encadrées ou référencées par un infectiologue, ou lorsqu'elles étaient en accord avec les recommandations de la CAI.

Sur le plan microbiologique, aucune des souches conduisant à l'introduction du traitement par linézolide n'avait une sensibilité diminuée à cette molécule.

Les taux de succès global et concernant les IOA étaient de 80%. Les facteurs associés à l'échec thérapeutique étaient principalement liés aux comorbidités des patients, évaluées par le score de Charlson, à l'existence d'une insuffisance rénale, à la présence de matériel en lien avec l'infection, et à son maintien.

Un effet indésirable était observé pour 38.4% des prescriptions, dont 75% de cytopénies, toutes réversibles à l'arrêt du traitement. L'effet indésirable conduisait à un arrêt du traitement dans près de 30% des cas. La survenue d'effets indésirables était principalement liée aux comorbidités, et à la durée de traitement.

Les objectifs de cette discussion sont de reprendre les résultats les plus importants de ce travail, de les situer par rapport aux données de la littérature, et de proposer des stratégies pour améliorer la prescription de linézolide au CHRU de Tours.

Cette discussion est divisée en deux parties :

- Une première partie concernant le bon usage de cet antibiotique sur le plan institutionnel.

- Une seconde partie ciblant l'usage du linézolide en pratique dans différentes situations cliniques, notamment certaines indications hors AMM (infections à *Nocardia spp*, *Mycobacterium spp*, infections ostéo-articulaires), pour lesquelles l'apport du linézolide peut être majeur du fait de fréquentes impasses thérapeutiques.

IV-1. Bon usage du linézolide au CHRU de Tours

IV-1-1. Adéquation avec les indications reconnues par l'AMM

79.5% des prescriptions étaient hors du cadre de l'AMM (prescriptions pour exacerbation de mucoviscidose considérées en accord avec l'AMM). La discordance était principalement liée à l'indication (infections hors peau et tissus mous ou pneumopathie) ou à une durée supérieure à 28 jours. L'importance des prescriptions pour des infections n'entrant pas dans le cadre de l'AMM est retrouvée dans la littérature (161).

Le fait que le CHRU de Tours soit centre de références en infections ostéo-articulaires est à prendre en compte dans ce résultat, 44.5% des prescriptions étant en rapport avec une IOA.

Ces données mettent néanmoins en évidence la discordance entre le libellé de l'AMM résultant des études de phase III concernant les infections des tissus mous et les pneumopathies nosocomiales, et l'utilisation réelle du linézolide en pratique. Ce d'autant que la dernière réévaluation par la commission de transparence date de 2004 (cf Annexes).

Dans cette étude, seulement 11.5% des prescriptions faites en accord avec le référent en antibiothérapie ou par les services à encadrement infectiologique (maladies infectieuses et chirurgie orthopédique) concernaient des indications AMM, ce malgré un score de pertinence significativement plus élevé pour ces prescriptions, comme par exemple pour les prescriptions dans le cadre des IOA. Là encore les résultats doivent être interprétés en tenant compte du fait que le CHRU de Tours est centre de référence en infections ostéo-articulaires.

La place du linézolide au sein l'arsenal thérapeutique dans les infections à bactéries à Gram positif est donc le plus souvent hors des indications reconnues dans le cadre son AMM et doit être revue.

Dans l'infection ostéo-articulaire notamment, nécessitant des traitements longs, sans pour autant d'hospitalisation prolongée, et du fait de la diminution de sensibilité à la téicoplanine des staphylocoques à coagulase négative et de la multi-résistance associée, le linézolide peut être la seule option thérapeutique envisageable en extra-hospitalier. Son utilisation dans l'IOA à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline est d'ailleurs validée par l'*Infectious disease Society of America* (grade B-II) (162)(163). Ces recommandations s'appuient sur les données de la littérature, évaluées au regard de la grille de Sackett (cf Annexes).

De plus, son efficacité équivalente et son coût moindre comparativement à la vancomycine ont été démontrés dans cette indication. La principale limite permettant une validation de son utilisation dans cette indication reste l'absence d'étude comparative.

Ainsi, à la vue des données récentes de la littérature (discutés au chapitre IV-2), et de leur niveau de preuve, évaluable par la grille de Sackett, un nouvel avis de la commission transparence (datant de 2004) et une révision de l'AMM du linézolide pourrait être proposés.

IV-1-2. Pertinence des prescriptions de linézolide

Afin de modérer le résultat du taux de prescriptions faites en dehors du cadre de l'AMM, nous avons souhaité évaluer la pertinence des prescriptions selon un score reconnu et reproductible.

Dans l'étude du bon usage des antibiotiques, le score de *Gyssens et al* est régulièrement utilisé pour évaluer la pertinence de l'utilisation des antibiotiques, au sein d'un centre, dans une indication précise ou pour juger de l'utilisation d'un antibiotique particulier (147,150). Il peut notamment être une des points d'évaluation de la nécessité et de l'impact d'un référent en antibiothérapie.

Dans notre étude, les prescriptions sont significativement plus pertinentes lorsqu'elles sont encadrées par un infectiologue attaché au service prescripteur ou faites en accord avec le référent en antibiothérapie dans les autres services. Ainsi, les prescriptions pour IOA dans le cadre du CRIOGO ont un score de pertinence significativement plus élevé.

On observe par ailleurs une nette discordance entre le libellé de l'AMM du linézolide et la pertinence de son utilisation en pratique, selon le score *Gyssens*, les prescriptions référencées et encadrées n'étant en accord avec le libellé AMM que dans 11.5%, alors que le score de pertinence qui leur est attribué est significativement meilleur.

Ce score n'est pas utilisé en pratique pour prédire l'efficacité d'une antibiothérapie ou le risque de survenue d'effets indésirable. Dans ce travail, on ne retrouve aucun lien statistique entre l'issue thérapeutique ou les complications du traitement, et le score de pertinence.

Peu d'études ont évalué la pertinence de l'utilisation du linézolide. Une étude multicentrique canadienne rapportée par *Walker et al* retrouvait un nombre de prescriptions pertinentes comparable (188). D'autres travaux monocentriques ont évalué l'utilisation du linézolide sans score de pertinence (189)(190).

En dehors du fait qu'il mesure l'impact de l'encadrement des prescriptions dans le bon usage du linézolide, ce travail pourrait par ailleurs permettre de suivre l'utilisation du linézolide au CHRU de Tours.

Par exemple, en cas de mise à jour de l'ordonnance nominative ou de mise en place de mesures visant à améliorer son utilisation, une réévaluation de la pertinence des prescriptions pourrait être comparée à ces résultats.

IV-1-3. Adéquation avec les recommandations de la CAI

Seulement 43.2% des prescriptions étaient en accord avec les recommandations de la commission des anti-infectieux (CAI), en excluant les prescriptions pour exacerbation de mucoviscidose.

Afin d'évaluer l'impact de l'avis du référent en antibiothérapie et des prescriptions encadrées par un médecin infectiologue sur l'adéquation aux recommandations de la CAI, le recours au référent n'a pas été pris en compte pour l'évaluation de cette adéquation. Nous avons ainsi pu mettre en évidence une correspondance nettement plus élevée avec les recommandations de la CAI lorsque la prescription était encadrée par un infectiologue (55.2% versus 11.1%).

Ainsi, nos résultats mettent en évidence une meilleure adéquation des prescriptions aux recommandations locales du CHRU en cas de prescription faite sur avis du référent ou encadrée par un infectiologue, traduisant l'importance de l'encadrement des prescriptions de linézolide.

De même, le score de pertinence des prescriptions en accord avec les recommandations de la CAI était significativement plus souvent de 3 ou 4 (scores définissant une prescription adaptée), qu'en cas de désaccord.

Un biais possible pour ce résultat concerne les critères d'évaluation du score de pertinence et les critères de la CAI, qui se recoupent, notamment concernant la nécessité de documentation et d'impossibilité d'utiliser les glycopeptides.

Néanmoins, ce résultat peut être interprété comme traduisant la pertinence de la feuille de recommandation de la CAI, au regard d'un score de pertinence de la prescription d'antibiotique reconnu pour l'évaluation du bon usage des anti-infectieux.

Concernant les motifs de discordance avec les recommandations de la CAI, ils peuvent révéler un mésusage, notamment en cas d'infection non documentée ou d'absence de documentation de la sensibilité au linézolide, ou au contraire une restriction trop importante des indications retenues par la CAI. En effet les résultats mettent souvent en évidence une inadéquation entre le libellé de l'ordonnance nominative et l'utilisation réelle du linézolide. Par exemple, même si la concordance des prescriptions faites sur avis du référent

avec les recommandations de la CAI est supérieure aux autres prescriptions, elle n'est retrouvée que pour 55.2% des prescriptions.

Ainsi une révision de l'ordonnance nominative pourrait être proposée, notamment un élargissement des critères microbiologiques incluant les souches d'entérocoques résistants aux glycopeptides et certains autres pathogènes sensibles (*Nocardia spp* notamment), pour lesquels l'efficacité du linézolide a été rapportée (164)(165)(166)(167).

Par ailleurs, les données complémentaires en supplément de l'ordonnance nominative (cf Annexes) semblent peu observées. Les co-prescriptions d'amines, de tramadol ou d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine concernent environ ¼ des prescriptions, alors qu'elles entrent dans les contre-indications sur le libellé de la CAI.

IV-1-4. Rôle du référent en antibiothérapie

Le rôle du référent peut être défini, et donc évalué, de plusieurs manières.

Les prescriptions faites par le service de maladies infectieuses, ou par le service de chirurgie orthopédique, pour lequel toutes les prescriptions d'anti-infectieux sont à encadrement infectiologique, sont considérées comme encadrées par un infectiologue.

Les prescriptions faites par les autres services et sur avis du référent sont considérées comme référencées.

Les comparaisons des scores de pertinence mettent en évidence que les prescriptions encadrées et référencées sont plus souvent jugées adaptées (score 3 ou 4). Il en est de même, en dehors de services à encadrement infectiologique, pour les prescriptions référencées comparativement aux prescriptions non référencées.

Ces résultats soulignent l'impact de l'encadrement infectiologique ou au moins de la prise d'un avis auprès du référent en antibiothérapie, sur la pertinence de l'utilisation linézolide, et doivent encourager les prescripteurs à recourir plus souvent à l'avis du référent.

Par ailleurs, on observe en analyse uni-variée un lien entre les prescriptions référencées et encadrées avec la survenue d'effets indésirables. Ce lien n'est pas retrouvé en analyse multi-variée. L'incidence plus élevée des effets indésirables survenant pour ces prescriptions s'explique principalement par l'importance des prescriptions pour infection ostéo-articulaire, plus prolongées, et qui concernent des patients plus âgés, ces deux éléments étant indépendamment liés au risque de survenue d'effets indésirables.

Ces résultats mettent néanmoins en évidence la nécessité d'une utilisation pertinente du linézolide en cas de traitement prolongé et chez les patients ayant des comorbidités, notamment les patients âgés, afin de limiter les mauvaises indications, et justifie là encore la nécessité d'un encadrement infectiologique.

Concernant l'issue thérapeutique, on n'observe pas de lien entre le succès et les prescriptions encadrées ou le recours à un avis du référent pour les prescriptions de linézolide, ceci même en ne considérant que les prescriptions faites dans les services sans encadrement infectiologique.

IV-1-5. Impact sur la durée de séjour hospitalier

Dans 45.9% des cas le traitement était prescrit pour permettre une sortie d'hospitalisation, avec une diminution significative de la durée d'hospitalisation après mise en route. En moyenne la durée d'hospitalisation était diminuée de 9.6 jours.

Une diminution de la durée de séjour hospitalier chez les patients traités par linézolide en comparaison aux glycopeptides ou aux bêta-lactamines avait été observé dès les essais de phase III, principalement dans les infections de la peau et des tissus mous (168)(169)(170)(171). Des études de coût-efficacité ont montré plus tard que linézolide était supérieur à la vancomycine, notamment dans les infections des tissus mous et les pneumopathies nosocomiales, y compris en relais d'un traitement par vancomycine (172)(173)(174)(175)(176). Dans ces indications, un relais par linézolide afin d'anticiper la sortie peut être un choix coût-efficace comparativement à un maintien en hospitalisation pour poursuivre un traitement par glycopeptides intra-veineux.

Dans notre étude, l'anticipation de la sortie par la prescription de linézolide n'est pas statistiquement liée à l'issue thérapeutique, mais est liée, en analyse uni-variée, à la survenue d'effets indésirables, notamment lorsqu'il est utilisé en relais d'une autre antibiothérapie. De plus le motif de relais par linézolide est le plus souvent (56%) sans lien avec une intolérance, un échec ou une résistance au traitement de première intention, se justifiant alors par un relais oral de confort ou pour faciliter les modalités de sortie.

Cette association avec la survenue d'effets indésirables n'est néanmoins pas retrouvée en analyse multi-variée, ce qui peut s'expliquer là encore par le fait que les prescriptions de linézolide permettant une sortie anticipée concernent surtout les infections ostéo-articulaires, et donc des patients plus âgés, nécessitant des traitements prolongés, plus à risque d'effets indésirables.

Ainsi, même si le linézolide semble être une solution pratique avec un impact économique intéressant sur la durée de séjour, ce travail suggère la nécessité d'une utilisation prudente dans ce type d'indication, et la nécessité de prendre en compte le risque d'effets indésirables lié au terrain et à la durée de traitement, notamment dans l'infection ostéo-articulaire. Cette gestion du traitement en extra-hospitalier ne doit pas non plus limiter la surveillance de la tolérance du traitement, notamment biologique hebdomadaire (177).

De plus, d'un point de vue économique, l'impact est mis en balance avec le risque de ré-hospitalisation en lien avec les effets indésirables, notamment en raison d'anémies nécessitant la transfusion de produits sanguins labiles. Dans notre étude, 6 des 19 prescriptions ayant nécessité une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation pour transfusion de produits sanguins labiles sont des prescriptions faites initialement dans le but d'anticiper la sortie.

IV-1-6. Données microbiologiques

Sur 146 prescriptions, une documentation microbiologique est retrouvée dans seulement 84.9% des cas. Lorsque l'ensemble des antibiogrammes est disponible à la relecture du dossier (n=107), la recherche de sensibilité au linézolide est documentée dans seulement 82 cas (76.6%). Pour les 25 autres prescriptions la sensibilité au linézolide n'est pas testée, ou n'apparaît pas sur les comptes-rendus des antibiogrammes, ou elle n'est testée que pour une partie des germes dans les infections polymicrobiennes avec plusieurs bactéries à Gram positif.

L'évaluation de la sensibilité au linézolide avant l'introduction du traitement, théoriquement requise, est donc trop rarement réalisée. Ce résultat est néanmoins possiblement surévalué en raison de l'importance des rendus téléphoniques en pratique, notamment dans le cas d'ajouts d'examens sur des rendus de laboratoire déjà édités. Dans ce cas, ces résultats traduisent alors un manque de traçabilité.

Sur l'ensemble des souches ayant conduit à l'introduction du linézolide, aucune n'est de sensibilité intermédiaire ou résistante au traitement.

Dans un cas, une souche d'entérocoque résistant au linézolide a été identifiée dans une hémoculture en cours de traitement.

Il s'agissait d'une patiente de 69 ans aux antécédents de cholangiocarcinome, traitée par amoxicilline-acide clavulanique pour un abcès hépatique à *Hafnia alvei* documenté sur une ponction écho-guidée. En raison d'une fièvre persistante, sans nouvelle documentation, l'antibiothérapie a été relayée par linézolide associée à ciprofloxacine et métronidazole après 34 jours d'antibiothérapie. Devant la persistance de la fièvre et du syndrome inflammatoire, de nouvelles hémocultures ont été réalisées après 38 jours d'antiothérapie, isolant un *Enterococcus faecium* sensible aux glycopeptides et résistant au linézolide. L'antibiothérapie était relayée par vancomycine permettant une évolution favorable sur le plan septique.

Le mécanisme de résistance de cette souche d'*Enterococcus faecium* n'était pas précisé. Par analogie aux données de la littérature, on peut supposer l'émergence d'une résistance par mutation au sein des séquences répétées du domaine V de l'ARNr 23s, et liée à l'exposition au linézolide (41)(52)(98). Ce mécanisme d'apparition est surtout décrit pour

Enterococcus spp., la concentration prévenant la mutation (CPM) pour cette espèce bactérienne étant élevée et proche des concentrations thérapeutiques (99).

Ce cas souligne l'importance de la documentation bactériologique dans la prescription de linézolide, qui ne doit actuellement pas être utilisé en traitement probabiliste.

Cela appuie également l'importance d'une réévaluation de l'antibiothérapie à 48h ou 72h, en l'absence de documentation d'un germe sensible, ce d'autant que l'exposition au linézolide est un facteur de risque d'apparition de souches d'entérocoques résistants, comme cela a été décrit dans la littérature (52).

A ce titre, dans cette étude, concernant les patients atteints de mucoviscidose chez qui des traitements séquentiels par linézolide étaient prescrits, le plus souvent pour des durées de 14 jours et espacés d'au moins 3 mois, on n'observait pas, au cours du temps, d'augmentation des CMI de linézolide pour les souches de *S. aureus*.

Néanmoins l'augmentation de la consommation de linézolide avec le temps étant un facteur de risque d'apparition de souches résistantes, et le linézolide restant parfois une des seules solutions d'antibiothérapie dans des situations d'impasse thérapeutique, le bon usage de cet antibiotique, et si possible la limitation de son utilisation comme traitement de confort restent primordiaux (41,42).

Ces données épidémiologiques semblent notamment importantes au regard de la dynamique des prescriptions de linézolide dans le temps au CHRU de Tours, avec une augmentation franche et constante du nombre de prescriptions annuelles de linézolide depuis 2010 (10/an en moyenne avant 2010, et 40/an en moyenne depuis).

Concernant la sensibilité aux glycopeptides, 55% (n=27) des staphylocoques à coagulase négative ont une sensibilité diminuée aux glycopeptides, principalement la téicoplanine (11 souches de staphylocoques à coagulase négative avec CMI>2 à la vancomycine, et 1 souche de *S. aureus*). Aucune association n'est retrouvée entre la diminution de sensibilité aux glycopeptides et l'issue thérapeutique dans notre travail

IV-2. Utilisation du linézolide en pratique

IV-2-1. Issue thérapeutique selon l'indication

Cette étude incluant toutes les prescriptions de linézolide, qu'il soit utilisé en première intention ou en relais d'une autre antibiothérapie, l'interprétation du lien entre l'issue thérapeutique et la prescription de linézolide est discutable.

Le succès global est comparable aux données de la littérature des études initiales de phase III et des études post-commercialisation (168)(191)(192)(120).

Le succès selon l'indication thérapeutique est également comparable aux études de phase III dans les indications suivantes : bactériémies, infections pleuro-pulmonaires et urinaires (117).

Pour les endocardites et les infections de la peau et des tissus mous, les taux de succès sont plus faibles que ceux précédemment rapportés

Concernant les endocardites (n=5), elles survenaient chez des patients présentant des facteurs de risque d'échec. 80% (n=4) étaient des endocardites sur matériel (pace-maker, n=3 ; valve aortique prothétique, n=1). Le matériel en cause était retiré pour deux cas (dont un succès thérapeutique), et maintenu dans 2 cas (échecs). De plus 80% (n=4) avaient une clairance MDRD<60mL/min, dont deux en épuration extrarénale. Les deux succès (40%) observés concernaient un patient avec endocardite sur valve native sans altération de la fonction rénale et un patient avec endocardite sur pace-maker retiré, en épuration extrarénale.

Le sur-risque d'échec avec le linézolide en cas de non retrait du pace-maker était rapporté par *Tascini et al* (193).

Ces données peuvent en partie expliquer la différence observée avec les données de la littérature retrouvant des taux de succès plus importants du linézolide dans l'endocardite. L'effectif ici est de plus faible avec seulement 5 endocardites.

Par ailleurs le linézolide était, pour ces 5 cas, utilisé en 2^{ème} voire 3^{ème} intention, traduisant d'une part la complexité de la prise en charge de l'infection, et rendant d'autre part difficile l'interprétation du lien entre la prescription de linézolide et l'issue thérapeutique.

Concernant les infections des tissus mous, un succès thérapeutique est retrouvé dans 70% à 95% dans la littérature, contre 64% dans notre travail. Les études ayant évalué

initialement l'efficacité du linézolide dans les infections des tissus mous excluait les infections en lien avec la présence de matériel (194)(195). Dans notre étude, 5 échecs étaient observés (35.7%). 2 concernaient des infections sur matériel non retiré (pour les infections des tissus mous dont l'issue était un succès, 3 infections étaient en lien avec la présence de matériel mais le retrait était effectué pour les 3 cas), et on retrouvait plus de patients avec une clairance MDRD <60mL/min (4 sur 5 versus 1 patient sur les 9 succès, $p=0.02$). Il s'agissait donc d'infections plus complexes que celles précédemment rapportées notamment dans les études de phase III, et chez des patients présentant par ailleurs d'autres facteurs de risque d'échec.

Là encore, l'effectif réduit et l'utilisation principalement en relais (78.6%) rendent la comparaison aux données de la littérature difficile.

IV-2-2. Effets indésirables

Le nombre d'effets indésirables dans ce travail (38.4% des prescriptions) est plus important que dans les études de phase III initiales, et comparable aux études post-commercialisation (134,(181)133,(182).

Une des explications possible réside dans l'importance des comorbidités retrouvées dans notre population. Les patients de notre étude sont, de ce fait, peu comparables aux populations des études princeps d'efficacité et de tolérance du linézolide. Une large étude prospective non comparée incluant les patients non incluables dans les essais de phase III, du fait du terrain, de l'utilisation antérieure d'un glycopeptide ou de l'indication de traitement, a été rapportée par *Moise et al* (132). Elle concernait 828 prescriptions de seconde intention après glycopeptides et retrouvait, pour une durée moyenne de traitement, un âge moyen et des comorbidités comparables à notre série, 39% de prescriptions avec au moins un effet indésirable, 10.5% avec une thrombopénie et 18% avec arrêt du linézolide pour effet indésirable. Ces chiffres sont comparables à ceux de notre étude, en dehors d'un arrêt de traitement pour effet indésirable moins fréquent. Des résultats équivalents étaient observés dans d'autres travaux ou revues analysant l'utilisation en pratique courante du linézolide (133)(182). Dans une étude de *Bishop et al* notamment, concernant 44 patients (âge moyen 61 ans), avec des durées de traitement et des indications comparables (durée moyenne=29 jours, 50% d'IOA, 81% en relais de vancomycine), il était même rapporté un plus grand nombre d'effets indésirables (64%), avec notamment 36% d'intolérance digestive, et 30% de thrombopénies (182). Enfin, *Legout et al* ont étudié la tolérance du linézolide chez 94 patients traités pour infection ostéo-articulaire (130). Ils retrouvaient environ 45% de thrombopénies, et 40% d'anémie.

Ces résultats concernant la survenue d'effets indésirables sous linézolide sont comparables à ceux de notre travail, notamment pour les infections ostéo-articulaires, ce d'autant que les définitions de cytopénies utilisées étaient les mêmes (130).

Les caractéristiques concernant l'importance des comorbidités dans la population étudiée ici constituent donc un des intérêts de cette étude.

En effet, en dehors des facteurs de risque de survenue d'effets indésirables mis en évidence dans notre travail et qui avaient déjà été rapportés dans la littérature, comme la durée de traitement et l'altération de la fonction rénale, il apparaît à la vue de nos résultats que la survenue d'effets indésirables est également indépendamment liée au score de comorbidités de Charlson, avec notamment une relation statistique entre le score de

comorbidités et la précocité des effets indésirables. A notre connaissance, aucune étude n'a évalué jusqu'ici la corrélation entre le score de Charlson et les complications du traitement par linézolide.

Ce score composite de comorbidités pourrait ainsi avoir un intérêt, notamment afin d'évaluer le risque de survenue d'effets indésirables à l'introduction du linézolide et pourrait ainsi intervenir dans la décision de relais oral d'un glycopeptide par le linézolide.

Par ailleurs, peu de données de la littérature concernent le délai de survenue d'évènements indésirables sous linézolide. Nos résultats mettent en évidence une survenue plus précoce des effets indésirables en lien avec l'âge et le score de Charlson pondéré par l'âge, ainsi qu'avec l'existence d'une insuffisance rénale.

Ces résultats pourraient ainsi avoir un intérêt dans l'évaluation du risque d'évènement indésirable lors de l'introduction d'un traitement par linézolide, et montrent surtout l'importance d'éviter les traitements prolongés par linézolide chez les patients âgés, ayant une maladie rénale chronique, ou un nombre important de comorbidités.

Par ailleurs, certaines études tendent à montrer qu'une anémie ou une thrombopénie préexistantes sont des facteurs de risque d'anémie et de thrombopénie, respectivement (179)(185). Dans notre travail, nous retrouvons une numération plaquettaire avant traitement significativement plus faible pour les patients développant une thrombopénie imputable au linézolide. Un tel lien n'est pas retrouvé entre l'hémoglobinémie pré-thérapeutique et la survenue d'anémie. Par contre, l'existence d'un antécédent de pathologie hématologique semble liée à la survenue d'une cytopénie, avec une association à la limite de la significativité. Il semble donc que le linézolide nécessite d'être utilisé avec prudence en cas d'antécédent hématologique et de cytopénie préexistante.

Concernant la gravité des effets indésirables, les cytopénies rapportées dans la littérature sont toujours réversibles, et les thrombopénies ne sont associées que très rarement à des évènements hémorragiques, avec le plus souvent un facteur associé (le plus souvent un traitement anticoagulant) (133). Dans notre travail, en l'absence d'autre cause associée (chimiothérapie cytopéniante, sepsis), les cytopénies évoluaient favorablement à l'arrêt du traitement, et aucune hémorragie liée à la thrombopénie ni complication directement liée à l'anémie n'était observée.

Dans notre étude, 2 cas de neuropathies ont été observés (NORB, n=1 ; parésthésies des membres, n=1) et ont été résolutifs à l'arrêt, sans séquelle. Les durées de traitement (11 jours et 28 jours, respectivement) étaient moins prolongées que les cas de neuropathie précédemment rapportés dans la littérature (95 jours en moyenne) (137). Aucun cas de syndrome sérotoninergique ou d'acidose lactique n'était observé.

Un biais concernant l'importance de la co-prescription avec d'autres antibiothérapies mérite d'être discuté. En effet, un antibiotique actif sur les bactéries à Gram négatif était associé 28.1% des prescriptions, et la rifampicine dans 13.7%. L'imputabilité du linézolide pour les effets indésirables observés au cours de ces prescriptions est discutable. Néanmoins l'incidence des effets indésirables et la nature des effets indésirables observés correspondent aux données rapportées dans la littérature. De plus, l'association à la rifampicine est rapportée comme un facteur protecteur sur l'incidence des cytopénies, et notamment de anémies (130). Ce résultat n'est pas retrouvé ici.

Au total, une évaluation globale de la pertinence d'un traitement par linézolide avant chaque prescription, en première intention ou en relais, et du risque potentiel d'effets indésirables, liés à la durée de traitement et au terrain, semble donc indispensable. Le score de Charlson pourrait être utilisé afin d'évaluer ce risque, à la vue de nos résultats.

Ces résultats appuient donc là encore l'importance d'un encadrement des prescriptions de linézolide.

Enfin, pour des traitements prolongés avec des risques de surdosage potentiellement hématotoxiques, notamment en cas de comédications, un suivi des concentrations plasmatiques peut-être utile pour diminuer la toxicité en conservant des concentrations thérapeutiques (78,(187).

IV-2-3. Cas particulier des infections à *Nocardia spp*

Plusieurs séries de cas de nocardioses traitées par linézolide ont été rapportées (196)(197). Les principaux arguments en faveur de son utilisation sont un spectre couvrant toutes les espèces de *Nocardia*, et une excellente diffusion dans les tissus mous, les tissus cérébral et pulmonaire, principaux sites d'infections liés à *Nocardia spp* (29,(198)58). L'efficacité rapportée dans les infections à *Nocardia* est proche de 100%, avec une toxicité hématologique importante (45%) principalement liée aux durées de traitement prolongées et probablement au terrain sous-jacent (196)(197). Dans notre étude, trois prescriptions concernaient des cas d'infection à *Nocardia spp*, toutes sensibles au linézolide (CMI=2mg/L mesurée pour les deux premiers patients) :

- Une première prescription concernait une femme de 76 ans sous corticothérapie au long cours pour une maladie de Waldenström, en échec de traitement par ceftriaxone pour une infection cérébrale et pulmonaire à *N. nova*. Le relais par linézolide a été effectué à 28 jours d'antibiothérapie avec amélioration rapide clinique et scannographique. La mauvaise tolérance hématologique a nécessité une diminution des doses à 600mg x1/j avec amélioration sur le plan hématologique, et sans perte d'efficacité, l'infection évoluant favorablement.

Pea et al ont rapporté un cas de nocardiose cérébrale traitée par linézolide avec mauvaise tolérance hématologique en lien avec un surdosage confirmé (78). L'espacement et la diminution des posologies permettaient une concentration résiduelle dans la zone thérapeutique attendue et une meilleure tolérance, sans échec thérapeutique. L'explication potentielle était une interaction avec l'oméprazole voire un bêta-bloquant et un inhibiteur calcique via la P-glycoprotéine. La patiente incluse dans notre travail était également sous oméprazole. Aucun dosage plasmatique du linézolide n'avait été réalisé.

- Une deuxième prescription concernait un patient de 55 ans avec pour seul facteur prédisposant une trisomie 21, pris en charge pour une infection à *N. cyriacigeorgica* des tissus mous et articulaire (épaule), d'évolution favorable sous Tienam, avec décision de relais oral à 16 jours de traitement. L'évolution était favorable sans effet indésirable.

- La troisième prescription concernait un patient de 70 ans, sous corticothérapie au long cours pour une myasthénie, pris en charge pour une arthrite à *N. nova*. Le relais oral par linézolide était effectué à 28 jours de traitement par imipénème, avec évolution favorable dans un premier temps, mais compliqué d'une rechute tardive à 6 mois. L'apparition de

paresthésies à 26 jours de traitement avait nécessité l'arrêt du traitement, avec résolution des symptômes

Peu d'échecs de traitement des nocardioses par linézolide ont été décrits à ce jour en dehors d'arrêts prématurés du linézolide (199).

Cet échec pourrait en partie s'expliquer par l'arrêt prématuré du traitement.

IV-2-4. Cas particulier des infections à *Mycobacterium spp*

Compte-tenu de son activité in vitro sur les souches de *Mycobacterium tuberculosis* sensibles et résistantes aux antibiotiques de première ligne, et dans le contexte actuel de pandémie de tuberculoses résistantes (MDR ou XDR), l'efficacité du linézolide dans cette indication a fait l'objet de plusieurs études (30,(200)(201)(202)(203)(204).

Malgré un succès modeste sur modèles animaux, ces études retrouvent des taux de succès importants de 50% à 90% chez l'homme.

Il reste cependant actuellement en classe 5 des traitements antituberculeux de l'OMS (traitements dont l'efficacité n'est pas prouvée).

Par ailleurs, l'importance des effets indésirables, notamment neurologiques (50% dans l'étude de Lee et al) a conduit à évaluer des posologies de 600mg x1/j et de 300mg x1/j en 1^{ère} intention ou après négativation des crachats, ne montrant pas de perte d'efficacité, et avec un meilleur profil de tolérance (205)(206)(202).

Dans notre travail un seul patient était traité pour une tuberculose pulmonaire MDR, à la posologie de 600mg/j, pendant 410 jours au total, en association avec un traitement par PAS et levofloxacine. Il a développé une thrombopénie à 60 jours de traitement, variable (nadir=129G/L), sans nécessiter d'arrêt du traitement. Aucun symptôme de neuropathie n'était retrouvé, avec un suivi ophtalmologique bien conduit.

L'intérêt du linézolide est moins étudié dans les infections à mycobactéries atypiques. Parmi les espèces à croissance lente, *M. avium complex*, *M. simiae* et *M. gordonae* sont fréquemment résistantes, de même que *M. abscessus* pour les souches à croissance rapide.

Dans notre travail, un patient a été traité avec succès pour une arthrite à *M. massiliensae* (sous-espèce de *M. abscessus* possédant habituellement un meilleur profil de sensibilité, notamment au linézolide) sensible au linézolide d'après les données du CNR (CMI non disponible) en association à la clarythromycine pendant 75 jours. Le linézolide a dû être arrêté précocement en raison d'une anémie symptomatique, résolutive à l'arrêt.

Une autre patiente a été traitée par linézolide, en association avec la clarythromycine et la ciprofloxacine, pour une infection à *M. simiae* compliquant dilatation des bronches. Le linézolide avait été ajouté du fait d'un échec de la bithérapie, et poursuivi pendant 305 jours. L'évolution était favorable dans un premier temps mais une récurrence était observée 4 ans après, possiblement en lien avec sa pathologie pulmonaire sous-jacente. A noter que

l'absence de surveillance biologique ne permettait pas d'évaluer la tolérance hématologique de traitement. Plusieurs épisodes de mycoses étaient rapportés.

Au total, d'après les données de la littérature, le linézolide semble efficace dans le traitement des tuberculoses multi-résistantes, en traitement de seconde intention, avec une position restant à définir dans la stratégie thérapeutique. Du fait de sa diffusion pulmonaire et alvéolaire, et du fait de la croissance lente des mycobactéries, des posologies de 600mg x1/j voire 300mg x1/j semblent efficaces et surtout mieux tolérées. La surveillance biologique, neurologique et ophtalmologique est cruciale dans ces traitements prolongés, notamment compte-tenu de l'association à d'autres antituberculeux potentiellement neurotoxiques. Le mauvais profil de tolérance et le coût du traitement justifient une utilisation exclusive pour le traitement des souches résistantes.

IV-2-5. Cas particulier des infections ostéo-articulaires (IOA)

L'utilisation du linézolide dans l'infection ostéo-articulaire est supportée par : l'épidémiologie bactérienne des IOA avec la prédominance de *Staphylococcus spp* et l'augmentation de la résistance aux glycopeptides ; sa diffusion dans les tissus ostéo-articulaires (64,72,(207); sa biodisponibilité orale permettant un relais *per os* et une sortie d'hospitalisation plus rapide.

Son utilisation est validée dans l'IOA à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline par l'*Infectious disease Society of America* (grade B-II) (162)(163).

Plusieurs études non comparatives ont montré une efficacité entre 70% et 90% dans l'IOA en lien ou non avec la présence de matériel orthopédique, lorsque l'antibiothérapie était associée à une prise en charge chirurgicale optimale (128,129,130).

Dans la plus grande série rapportée par *Soriano et al*, l'association à la rifampicine était associée à un meilleur taux de succès, ainsi que le caractère aigu de l'infection et le retrait du matériel infecté (129). Il semble que le taux de succès en cas de maintien du matériel ou d'infection chronique soit d'ailleurs surtout lié à l'association à la rifampicine.

Nos résultats montrent également que le maintien du matériel et la durée d'évolution des symptômes sont statistiquement liés à l'échec thérapeutique, dans les limites de l'interprétation du lien entre l'issue thérapeutique et le traitement par linézolide.

Les limites de l'utilisation du linézolide dans l'IOA restent par ailleurs l'absence d'étude comparative randomisée, le coût, et surtout le mauvais profil de tolérance, principalement du fait de la nécessité de traitement prolongé et d'un terrain souvent polypathologique (131). Les séries rapportées retrouvent en effet une incidence d'effets indésirables plus élevée dans l'IOA, ce qui est retrouvé dans notre étude (52.3% versus 38.4%).

Par ailleurs, la meilleure tolérance notamment hématologique en cas d'association à la rifampicine (diminution du nombre d'anémie de 40% à 10%) n'est pas retrouvée ici (130).

Ainsi, malgré un profil pharmacocinétique et un spectre avantageux pour la prise en charge des IOA, l'importance de la prise en charge médico-chirurgicale associée et son mauvais profil de tolérance lors de traitements prolongés imposent là encore une évaluation spécialisée. La possibilité de concentrations dans l'os proches de la CMI souligne également l'importance d'une chirurgie agressive et optimale (207).

En conclusion, l'utilisation du linézolide au CHRU de Tours est hétérogène, le plus souvent hors AMM et en désaccord avec la feuille de recommandations établie par la commission des anti-infectieux. Les durées de traitements sont supérieures aux 28 jours recommandés dans 25% des cas, traduisant parfois un mésusage du linézolide, mais également une inadéquation entre les recommandations nationales et internes concernant son utilisation et les besoins en pratique. La discordance entre la pertinence des prescriptions selon un score reconnu et les recommandations appuie la nécessité de réévaluer les indications du linézolide.

L'importance des prescriptions hors AMM est également liée au fait que le CHRU de Tours est centre de référence en infections ostéo-articulaires, principales indications du linézolide.

Le linézolide était introduit dans le but d'anticiper la sortie d'hospitalisation dans près de la moitié des cas, avec un réel impact sur la durée de séjour. Mais ces prescriptions étaient liées à un plus grand nombre d'effets indésirables.

Les taux de succès des prescriptions de linézolide étaient par ailleurs comparables aux données de la littérature. Les facteurs liés aux échecs étaient liés au terrain, principalement l'existence d'une insuffisance rénale, et liés à la présence de matériel et son maintien. Dans l'infection ostéo-articulaire, les facteurs d'échecs étaient également la rétention de matériel et le caractère chronique des symptômes, correspondant aux facteurs décrits dans la littérature.

Dans cette large série de patients avec de nombreuses comorbidités, une incidence importante d'effets indésirables était retrouvée, liée principalement à l'âge, aux comorbidités, et à la durée de traitement. Les effets indésirables survenaient plus tôt en cas d'âge avancé, d'insuffisance rénale et de score de comorbidité de Charlson élevé. Ces résultats traduisent l'importance d'une évaluation globale des comorbidités des patients avant l'introduction du traitement, ainsi que l'importance de la surveillance notamment biologique, et de la limitation des durées de traitements.

En dehors des prescriptions à encadrement infectiologique, faites par les services de maladies infectieuses ou de chirurgie orthopédique, l'avis du référent en antibiothérapie n'était mentionné que dans un tiers des cas. Ces prescriptions étaient associées à un meilleur score de pertinence. De ce fait, et au regard de l'hétérogénéité des prescriptions, de la durée prolongée, de la complexité de la prise en charge associée notamment dans l'IOA, et de l'importance des comorbidités des patients, le rôle du référent en antibiothérapie dans ce contexte semble indispensable.

Références

1. Slee AM, Wuonola MA, McRipley RJ, Zajac I, Zawada MJ, Bartholomew PT, et al. Oxazolidinones, a new class of synthetic antibacterial agents: in vitro and in vivo activities of DuP 105 and DuP 721. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1987 nov;31(11):1791-7.
2. Ford CW, Hamel JC, Wilson DM, Moerman JK, Stapert D, Yancey RJ Jr, et al. In vivo activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antimicrobial agents, against experimental bacterial infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1996 juin;40(6):1508-13.
3. Daly JS, Eliopoulos GM, Willey S, Moellering RC Jr. Mechanism of action and in vitro and in vivo activities of S-6123, a new oxazolidinone compound. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1988 sept;32(9):1341-6.
4. Daly JS, Eliopoulos GM, Reiszner E, Moellering RC Jr. Activity and mechanism of action of DuP 105 and DuP 721, new oxazolidinone compounds. *J. Antimicrob. Chemother.* 1988 juin;21(6):721-30.
5. Eustice DC, Feldman PA, Zajac I, Slee AM. Mechanism of action of DuP 721: inhibition of an early event during initiation of protein synthesis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1988 août;32(8):1218-22.
6. Lin AH, Murray RW, Vidmar TJ, Marotti KR. The oxazolidinone eperezolid binds to the 50S ribosomal subunit and competes with binding of chloramphenicol and lincomycin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997 oct;41(10):2127-31.
7. Swaney SM, Aoki H, Ganoza MC, Shinabarger DL. The oxazolidinone linezolid inhibits initiation of protein synthesis in bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1998 déc;42(12):3251-5.
8. Colca JR, McDonald WG, Waldon DJ, Thomasco LM, Gadwood RC, Lund ET, et al. Cross-linking in the living cell locates the site of action of oxazolidinone antibiotics. *J. Biol. Chem.* 2003 juin 13;278(24):21972-9.
9. Wilson DN, Schlutzen F, Harms JM, Starosta AL, Connell SR, Fucini P. The oxazolidinone antibiotics perturb the ribosomal peptidyl-transferase center and effect tRNA positioning. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2008 sept 9;105(36):13339-44.
10. Xiong L, Kloss P, Douthwaite S, Andersen NM, Swaney S, Shinabarger DL, et al. Oxazolidinone resistance mutations in 23S rRNA of *Escherichia coli* reveal the central region of domain V as the primary site of drug action. *J. Bacteriol.* 2000 oct;182(19):5325-31.
11. Brauers J, Kresken M, Hafner D, Shah PM. Surveillance of linezolid resistance in Germany, 2001-2002. *Clin. Microbiol. Infect.* 2005 janv;11(1):39-46.
12. Muller-Serieys C, Drugeon HB, Etienne J, Lascols C, Leclercq R, Nguyen J, et al. Activity of linezolid against Gram-positive cocci isolated in French hospitals as determined by three in-vitro susceptibility testing methods. *Clin. Microbiol. Infect.* 2004 mars;10(3):242-6.
13. Ikeda-Dantsuji Y, Nakae T, Ariyoshi K, Mizuno H, Moriyama H, Nagura O, et al. Limited detectability of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* by the Etest method and its improvement using enriched media. *J. Med. Microbiol.* 2012 juill;61(Pt 7):998-1002.

14. EUCAST Technical Note on linezolid. *Clin. Microbiol. Infect.* 2006 déc;12(12):1243-5.
15. Flamm RK, Farrell DJ, Mendes RE, Ross JE, Sader HS, Jones RN. ZAAPS Program results for 2010: an activity and spectrum analysis of linezolid using clinical isolates from 75 medical centres in 24 countries. *J Chemother.* 2012;24(6):328-37.
16. Ross JE, Farrell DJ, Mendes RE, Sader HS, Jones RN. Eight-year (2002-2009) summary of the linezolid (Zyvox® Annual Appraisal of Potency and Spectrum; ZAAPS) program in European countries. *J Chemother.* 2011 avr;23(2):71-6.
17. Flamm RK, Farrell DJ, Mendes RE, Ross JE, Sader HS, Jones RN. LEADER surveillance program results for 2010: an activity and spectrum analysis of linezolid using 6801 clinical isolates from the United States (61 medical centers). *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2012 sept;74(1):54-61.
18. Jones RN, Kohno S, Ono Y, Ross JE, Yanagihara K. ZAAPS International Surveillance Program (2007) for linezolid resistance: results from 5591 Gram-positive clinical isolates in 23 countries. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2009 juin;64(2):191-201.
19. Farrell DJ, Mendes RE, Ross JE, Sader HS, Jones RN. LEADER Program results for 2009: an activity and spectrum analysis of linezolid using 6,414 clinical isolates from 56 medical centers in the United States. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011 août;55(8):3684-90.
20. Mory F, Fougnot S, Rabaud C, Schuhmacher H, Lozniewski A. In vitro activities of cefotaxime, vancomycin, quinupristin/dalfopristin, linezolid and other antibiotics alone and in combination against *Propionibacterium acnes* isolates from central nervous system infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 2005 févr;55(2):265-8.
21. Flamm RK, Mendes RE, Ross JE, Sader HS, Jones RN. Linezolid Surveillance Results for the United States (LEADER Surveillance Program 2011). *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012 déc 17;
22. Behra-Miellet J, Calvet L, Dubreuil L. Activity of linezolid against anaerobic bacteria. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2003 juill;22(1):28-34.
23. Goldstein EJC, Citron DM, Merriam CV, Warren YA, Tyrrell KL, Fernandez HT, et al. Comparative in vitro activities of XRP 2868, pristinamycin, quinupristin-dalfopristin, vancomycin, daptomycin, linezolid, clarithromycin, telithromycin, clindamycin, and ampicillin against anaerobic gram-positive species, actinomycetes, and lactobacilli. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005 janv;49(1):408-13.
24. Goldstein EJC, Citron DM, Merriam CV, Warren YA, Tyrrell KL, Fernandez HT. In vitro activities of the new semisynthetic glycopeptide telavancin (TD-6424), vancomycin, daptomycin, linezolid, and four comparator agents against anaerobic gram-positive species and *Corynebacterium* spp. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004 juin;48(6):2149-52.
25. Ackermann G, Adler D, Rodloff AC. In vitro activity of linezolid against *Clostridium difficile*. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003 mars;51(3):743-5.
26. Jones RN, Biedenbach DJ, Andereg TR. In vitro evaluation of AZD2563, a new oxazolidinone, tested against unusual gram-positive species. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2002 févr;42(2):119-22.

27. Johnson AP, Warner M, Livermore DM. Activity of linezolid against multi-resistant gram-positive bacteria from diverse hospitals in the United Kingdom. *J. Antimicrob. Chemother.* 2000 févr;45(2):225-30.
28. Johnson AP, Warner M, Malnick H, Livermore DM. Activity of the oxazolidinones AZD2563 and linezolid against *Corynebacterium jeikeium* and other *Corynebacterium* spp. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003 mars;51(3):745-7.
29. Brown-Elliott BA, Ward SC, Crist CJ, Mann LB, Wilson RW, Wallace RJ Jr. In vitro activities of linezolid against multiple *Nocardia* species. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001 avr;45(4):1295-7.
30. Alcalá L, Ruiz-Serrano MJ, Pérez-Fernández Turégano C, García De Viedma D, Díaz-Infantes M, Marín-Arriaza M, et al. In vitro activities of linezolid against clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* that are susceptible or resistant to first-line antituberculous drugs. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003 janv;47(1):416-7.
31. Brown-Elliott BA, Crist CJ, Mann LB, Wilson RW, Wallace RJ Jr. In vitro activity of linezolid against slowly growing nontuberculous *Mycobacteria*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003 mai;47(5):1736-8.
32. Wallace RJ Jr, Brown-Elliott BA, Ward SC, Crist CJ, Mann LB, Wilson RW. Activities of linezolid against rapidly growing mycobacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001 mars;45(3):764-7.
33. Schülin T, Wennersten CB, Ferraro MJ, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM. Susceptibilities of *Legionella* spp. to newer antimicrobials in vitro. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1998 juin;42(6):1520-3.
34. Wong A, Reddy SP, Smyth DS, Aguero-Rosenfeld ME, Sakoulas G, Robinson DA. Polyphyletic emergence of linezolid-resistant staphylococci in the United States. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010 févr;54(2):742-8.
35. Klappenbach JA, Saxman PR, Cole JR, Schmidt TM. rrndb: the Ribosomal RNA Operon Copy Number Database. *Nucleic Acids Res.* 2001 janv 1;29(1):181-4.
36. Kloss P, Xiong L, Shinabarger DL, Mankin AS. Resistance mutations in 23 S rRNA identify the site of action of the protein synthesis inhibitor linezolid in the ribosomal peptidyl transferase center. *J. Mol. Biol.* 1999 nov 19;294(1):93-101.
37. Pillai SK, Sakoulas G, Wennersten C, Eliopoulos GM, Moellering RC Jr, Ferraro MJ, et al. Linezolid resistance in *Staphylococcus aureus*: characterization and stability of resistant phenotype. *J. Infect. Dis.* 2002 déc 1;186(11):1603-7.
38. Meka VG, Gold HS, Cooke A, Venkataraman L, Eliopoulos GM, Moellering RC Jr, et al. Reversion to susceptibility in a linezolid-resistant clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. *J. Antimicrob. Chemother.* 2004 oct;54(4):818-20.
39. Besier S, Ludwig A, Zander J, Brade V, Wichelhaus TA. Linezolid resistance in *Staphylococcus aureus*: gene dosage effect, stability, fitness costs, and cross-resistances. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008 avr;52(4):1570-2.

40. Marshall SH, Donskey CJ, Hutton-Thomas R, Salata RA, Rice LB. Gene dosage and linezolid resistance in *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002 oct;46(10):3334-6.
41. Scheetz MH, Knechtel SA, Malczynski M, Postelnick MJ, Qi C. Increasing incidence of linezolid-intermediate or -resistant, vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* strains parallels increasing linezolid consumption. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008 juin;52(6):2256-9.
42. Raad II, Hanna HA, Hachem RY, Dvorak T, Arbuckle RB, Chaiban G, et al. Clinical-use-associated decrease in susceptibility of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* to linezolid: a comparison with quinupristin-dalfopristin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004 sept;48(9):3583-5.
43. Fines M, Leclercq R. Activity of linezolid against Gram-positive cocci possessing genes conferring resistance to protein synthesis inhibitors. *J. Antimicrob. Chemother.* 2000 juin;45(6):797-802.
44. Locke JB, Finn J, Hilgers M, Morales G, Rahawi S, G C K, et al. Structure-activity relationships of diverse oxazolidinones for linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* strains possessing the *cfr* methyltransferase gene or ribosomal mutations. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010 déc;54(12):5337-43.
45. Sánchez García M, De la Torre MA, Morales G, Peláez B, Tolón MJ, Domingo S, et al. Clinical outbreak of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit. *JAMA.* 2010 juin 9;303(22):2260-4.
46. Locke JB, Hilgers M, Shaw KJ. Mutations in ribosomal protein L3 are associated with oxazolidinone resistance in staphylococci of clinical origin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009 déc;53(12):5275-8.
47. Locke JB, Morales G, Hilgers M, G C K, Rahawi S, José Picazo J, et al. Elevated linezolid resistance in clinical *cfr*-positive *Staphylococcus aureus* isolates is associated with co-occurring mutations in ribosomal protein L3. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010 déc;54(12):5352-5.
48. Wolter N, Smith AM, Farrell DJ, Schaffner W, Moore M, Whitney CG, et al. Novel mechanism of resistance to oxazolidinones, macrolides, and chloramphenicol in ribosomal protein L4 of the pneumococcus. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005 août;49(8):3554-7.
49. Billal DS, Feng J, Leprohon P, Légaré D, Ouellette M. Whole genome analysis of linezolid resistance in *Streptococcus pneumoniae* reveals resistance and compensatory mutations. *BMC Genomics.* 2011;12:512.
50. Feng J, Lupien A, Gingras H, Wasserscheid J, Dewar K, Légaré D, et al. Genome sequencing of linezolid-resistant *Streptococcus pneumoniae* mutants reveals novel mechanisms of resistance. *Genome Res.* 2009 juill;19(7):1214-23.
51. Floyd JL, Smith KP, Kumar SH, Floyd JT, Varela MF. LmrS is a multidrug efflux pump of the major facilitator superfamily from *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010 déc;54(12):5406-12.
52. Meka VG, Gold HS. Antimicrobial resistance to linezolid. *Clin. Infect. Dis.* 2004 oct 1;39(7):1010-5.

53. Shinabarger DL, Marotti KR, Murray RW, Lin AH, Melchior EP, Swaney SM, et al. Mechanism of action of oxazolidinones: effects of linezolid and eperezolid on translation reactions. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997 oct;41(10):2132-6.
54. Pultz NJ, Stiefel U, Donskey CJ. Effects of daptomycin, linezolid, and vancomycin on establishment of intestinal colonization with vancomycin-resistant enterococci and extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in mice. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005 oct;49(8):3513-6.
55. Lode H, Von der Höh N, Ziege S, Borner K, Nord CE. Ecological effects of linezolid versus amoxicillin/clavulanic acid on the normal intestinal microflora. *Scand. J. Infect. Dis.* 2001;33(12):899-903.
56. Valerio M, Pedromingo M, Muñoz P, Alcalá L, Marin M, Peláez T, et al. Potential protective role of linezolid against *Clostridium difficile* infection. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2012 mai;39(5):414-9.
57. Corti G, Cinelli R, Paradisi F. Clinical and microbiologic efficacy and safety profile of linezolid, a new oxazolidinone antibiotic. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2000 déc;16(4):527-30.
58. MacGowan AP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of linezolid in healthy volunteers and patients with Gram-positive infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003 mai;51 Suppl 2:ii17-25.
59. Islinger F, Dehghanyar P, Sauermann R, Bürger C, Kloft C, Müller M, et al. The effect of food on plasma and tissue concentrations of linezolid after multiple doses. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2006 févr;27(2):108-12.
60. Welshman IR, Sisson TA, Jungbluth GL, Stalker DJ, Hopkins NK. Linezolid absolute bioavailability and the effect of food on oral bioavailability. *Biopharm Drug Dispos.* 2001 avr;22(3):91-7.
61. Grunder G, Zysset-Aschmann Y, Vollenweider F, Maier T, Krähenbühl S, Drewe J. Lack of pharmacokinetic interaction between linezolid and antacid in healthy volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006 janv;50(1):68-72.
62. Beringer P, Nguyen M, Hoem N, Louie S, Gill M, Gurevitch M, et al. Absolute bioavailability and pharmacokinetics of linezolid in hospitalized patients given enteral feedings. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005 sept;49(9):3676-81.
63. Zurenko GE, Yagi BH, Schaadt RD, Allison JW, Kilburn JO, Glickman SE, et al. In vitro activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1996 avr;40(4):839-45.
64. Lovering AM, Zhang J, Bannister GC, Lankester BJA, Brown JHM, Narendra G, et al. Penetration of linezolid into bone, fat, muscle and haematoma of patients undergoing routine hip replacement. *J. Antimicrob. Chemother.* 2002 juill;50(1):73-7.
65. Slatter JG, Stalker DJ, Feenstra KL, Welshman IR, Bruss JB, Sams JP, et al. Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of linezolid following an oral dose of [(14)C]linezolid to healthy human subjects. *Drug Metab. Dispos.* 2001 oct;29(8):1136-45.

66. Stein GE, Schooley SL, Peloquin CA, Kak V, Havlichek DH, Citron DM, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid in obese patients with cellulitis. *Ann Pharmacother*. 2005 mars;39(3):427-32.
67. Bhalodi AA, Papasavas PK, Tishler DS, Nicolau DP, Kuti JL. Pharmacokinetics of Intravenous Linezolid in Moderately to Morbidly Obese Adults. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2012 déc 17;
68. Whitehouse T, Cepeda JA, Shulman R, Aarons L, Nalda-Molina R, Tobin C, et al. Pharmacokinetic studies of linezolid and teicoplanin in the critically ill. *J. Antimicrob. Chemother*. 2005 mars;55(3):333-40.
69. Abe S, Chiba K, Cirincione B, Grasela TH, Ito K, Suwa T. Population pharmacokinetic analysis of linezolid in patients with infectious disease: application to lower body weight and elderly patients. *J Clin Pharmacol*. 2009 sept;49(9):1071-8.
70. Gee T, Ellis R, Marshall G, Andrews J, Ashby J, Wise R. Pharmacokinetics and tissue penetration of linezolid following multiple oral doses. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2001 juin;45(6):1843-6.
71. Conte JE Jr, Golden JA, Kipps J, Zurlinden E. Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2002 mai;46(5):1475-80.
72. Rana B, Butcher I, Grigoris P, Murnaghan C, Seaton RA, Tobin CM. Linezolid penetration into osteo-articular tissues. *J. Antimicrob. Chemother*. 2002 nov;50(5):747-50.
73. Wagenlehner FME, Wydra S, Onda H, Kinzig-Schippers M, Sörgel F, Naber KG. Concentrations in plasma, urinary excretion, and bactericidal activity of linezolid (600 milligrams) versus those of ciprofloxacin (500 milligrams) in healthy volunteers receiving a single oral dose. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2003 déc;47(12):3789-94.
74. Beer R, Engelhardt KW, Pfausler B, Broessner G, Helbok R, Lackner P, et al. Pharmacokinetics of intravenous linezolid in cerebrospinal fluid and plasma in neurointensive care patients with staphylococcal ventriculitis associated with external ventricular drains. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2007 janv;51(1):379-82.
75. Myrianthefs P, Markantonis SL, Vlachos K, Anagnostaki M, Boutzouka E, Panidis D, et al. Serum and cerebrospinal fluid concentrations of linezolid in neurosurgical patients. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2006 déc;50(12):3971-6.
76. Zeana C, Kubin CJ, Della-Latta P, Hammer SM. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* meningitis successfully managed with linezolid: case report and review of the literature. *Clin. Infect. Dis*. 2001 août 15;33(4):477-82.
77. Stein GE, Throckmorton JK, Scharmen AE, Weiss WJ, Prokai L, Smith CL, et al. Tissue penetration and antimicrobial activity of standard- and high-dose trimethoprim/sulfamethoxazole and linezolid in patients with diabetic foot infection. *J. Antimicrob. Chemother*. 2013 juill 19;
78. Pea F, Cojutti P, Pagotto A, Cristini F, Furlanut M, Viale P. Successful long-term treatment of cerebral nocardiosis with unexpectedly low doses of linezolid in an immunocompromised patient receiving complex polytherapy. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2012 juin;56(6):3438-40.

79. Meagher AK, Forrest A, Rayner CR, Birmingham MC, Schentag JJ. Population pharmacokinetics of linezolid in patients treated in a compassionate-use program. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003 févr;47(2):548-53.
80. Matsumoto K, Takeshita A, Ikawa K, Shigemi A, Yaji K, Shimodozono Y, et al. Higher linezolid exposure and higher frequency of thrombocytopenia in patients with renal dysfunction. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2010 août;36(2):179-81.
81. Sasaki T, Takane H, Ogawa K, Isagawa S, Hirota T, Higuchi S, et al. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of linezolid and a hematologic side effect, thrombocytopenia, in Japanese patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011 mai;55(5):1867-73.
82. Lin Y-H, Wu V-C, Tsai I-J, Ho Y-L, Hwang J-J, Tsau Y-K, et al. High frequency of linezolid-associated thrombocytopenia among patients with renal insufficiency. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2006 oct;28(4):345-51.
83. Plock N, Buerger C, Joukhadar C, Kljucar S, Kloft C. Does linezolid inhibit its own metabolism? Population pharmacokinetics as a tool to explain the observed nonlinearity in both healthy volunteers and septic patients. *Drug Metab. Dispos.* 2007 oct;35(10):1816-23.
84. Nukui Y, Hatakeyama S, Okamoto K, Yamamoto T, Hisaka A, Suzuki H, et al. High plasma linezolid concentration and impaired renal function affect development of linezolid-induced thrombocytopenia. *J. Antimicrob. Chemother.* 2013 avr 26;
85. Swoboda S, Ober MC, Lichtenstern C, Saleh S, Schwenger V, Sonntag H-G, et al. Pharmacokinetics of linezolid in septic patients with and without extended dialysis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2010 mars;66(3):291-8.
86. Brier ME, Stalker DJ, Aronoff GR, Batts DH, Ryan KK, O'Grady M, et al. Pharmacokinetics of linezolid in subjects with renal dysfunction. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003 sept;47(9):2775-80.
87. Zurenko GE, Gibson JK, Shinabarger DL, Aristoff PA, Ford CW, Tarpley WG. Oxazolidinones: a new class of antibacterials. *Curr Opin Pharmacol.* 2001 oct;1(5):470-6.
88. Jacqueline C, Batard E, Perez L, Boutoille D, Hamel A, Caillon J, et al. In vivo efficacy of continuous infusion versus intermittent dosing of linezolid compared to vancomycin in a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* rabbit endocarditis model. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002 déc;46(12):3706-11.
89. Oramas-Shirey MP, Buchanan LV, Dileto-Fang CL, Dailey CF, Ford CW, Batts DH, et al. Efficacy of linezolid in a staphylococcal endocarditis rabbit model. *J. Antimicrob. Chemother.* 2001 mars;47(3):349-52.
90. Tsaganos T, Skiadas I, Koutoukas P, Adamis T, Baxevanos N, Tzepe I, et al. Efficacy and pharmacodynamics of linezolid, alone and in combination with rifampicin, in an experimental model of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2008 août;62(2):381-3.
91. Stevens DL, Ma Y, Salmi DB, McIndoo E, Wallace RJ, Bryant AE. Impact of antibiotics on expression of virulence-associated exotoxin genes in methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Infect. Dis.* 2007 janv 15;195(2):202-11.

92. Otto MP, Martin E, Badiou C, Lebrun S, Bes M, Vandenesch F, et al. Effects of subinhibitory concentrations of antibiotics on virulence factor expression by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Antimicrob. Chemother.* 2013 juill;68(7):1524-32.
93. Diep BA, Afasizheva A, Le HN, Kajikawa O, Matute-Bello G, Tkaczyk C, et al. Effects of linezolid on suppressing in vivo production of staphylococcal toxins and improving survival outcomes in a rabbit model of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* necrotizing pneumonia. *J. Infect. Dis.* 2013 juill;208(1):75-82.
94. LaPlante KL, Rybak MJ. Impact of high-inoculum *Staphylococcus aureus* on the activities of nafcillin, vancomycin, linezolid, and daptomycin, alone and in combination with gentamicin, in an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004 déc;48(12):4665-72.
95. Rybak MJ, Cappelletty DM, Moldovan T, Aeschlimann JR, Kaatz GW. Comparative in vitro activities and postantibiotic effects of the oxazolidinone compounds eperezolid (PNU-100592) and linezolid (PNU-100766) versus vancomycin against *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative staphylococci, *Enterococcus faecalis*, and *Enterococcus faecium*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1998 mars;42(3):721-4.
96. Munckhof WJ, Giles C, Turnidge JD. Post-antibiotic growth suppression of linezolid against Gram-positive bacteria. *J. Antimicrob. Chemother.* 2001 juin;47(6):879-83.
97. Andes D, van Ogtrop ML, Peng J, Craig WA. In vivo pharmacodynamics of a new oxazolidinone (linezolid). *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002 nov;46(11):3484-9.
98. Ba BB, Arpin C, Bikie Bi Nso B, Dubois V, Saux M-C, Quentin C. Activity of linezolid in an in vitro pharmacokinetic-pharmacodynamic model using different dosages and *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecalis* strains with and without a hypermutator phenotype. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010 avr;54(4):1443-52.
99. Allen GP, Bierman BC. In vitro analysis of resistance selection by linezolid in vancomycin-susceptible and -resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2009 juill;34(1):21-4.
100. Boselli E, Breilh D, Caillaud-Sergent A, Djabarouti S, Guillaume C, Xuereb F, et al. Alveolar diffusion and pharmacokinetics of linezolid administered in continuous infusion to critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. *J. Antimicrob. Chemother.* 2012 mai;67(5):1207-10.
101. Prydal JI, Jenkins DR, Lovering A, Watts A. The pharmacokinetics of linezolid in the non-inflamed human eye. *Br J Ophthalmol.* 2005 nov;89(11):1418-9.
102. DePestel DD, Peloquin CA, Carver PL. Peritoneal dialysis fluid concentrations of linezolid in the treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* peritonitis. *Pharmacotherapy.* 2003 oct;23(10):1322-6.
103. Buerger C, Plock N, Dehghanyar P, Joukhadar C, Kloft C. Pharmacokinetics of unbound linezolid in plasma and tissue interstitium of critically ill patients after multiple dosing using microdialysis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006 juill;50(7):2455-63.

104. Morata L, Cuesta M, Rojas JF, Rodriguez S, Brunet M, Casals G, et al. Risk factors for a low linezolid trough plasma concentration in acute infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013 avr;57(4):1913-7.
105. Adembri C, Fallani S, Cassetta MI, Arrigucci S, Ottaviano A, Pecile P, et al. Linezolid pharmacokinetic/pharmacodynamic profile in critically ill septic patients: intermittent versus continuous infusion. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2008 févr;31(2):122-9.
106. Smith PF, Birmingham MC, Noskin GA, Meagher AK, Forrest A, Rayner CR, et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of linezolid for treatment of resistant Gram-positive infections in cancer patients with neutropenia. *Ann. Oncol.* 2003 mai;14(5):795-801.
107. Grohs P, Kitzis M-D, Gutmann L. In vitro bactericidal activities of linezolid in combination with vancomycin, gentamicin, ciprofloxacin, fusidic acid, and rifampin against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003 janv;47(1):418-20.
108. Sweeney MT, Zurenko GE. In vitro activities of linezolid combined with other antimicrobial agents against *Staphylococci*, *Enterococci*, *Pneumococci*, and selected gram-negative organisms. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003 juin;47(6):1902-6.
109. Jacqueline C, Caillon J, Le Mabecque V, Miegerville A-F, Donnio P-Y, Bugnon D, et al. In vitro activity of linezolid alone and in combination with gentamicin, vancomycin or rifampicin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by time-kill curve methods. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003 avr;51(4):857-64.
110. Jacqueline C, Navas D, Batard E, Miegerville A-F, Le Mabecque V, Kergueris M-F, et al. In vitro and in vivo synergistic activities of linezolid combined with subinhibitory concentrations of imipenem against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005 janv;49(1):45-51.
111. Jacqueline C, Caillon J, Grossi O, Le Mabecque V, Miegerville A-F, Bugnon D, et al. In vitro and in vivo assessment of linezolid combined with ertapenem: a highly synergistic combination against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006 juill;50(7):2547-9.
112. Falagas ME, Manta KG, Ntziora F, Vardakas KZ. Linezolid for the treatment of patients with endocarditis: a systematic review of the published evidence. *J. Antimicrob. Chemother.* 2006 août;58(2):273-80.
113. Antal EJ, Hendershot PE, Batts DH, Sheu WP, Hopkins NK, Donaldson KM. Linezolid, a novel oxazolidinone antibiotic: assessment of monoamine oxidase inhibition using pressor response to oral tyramine. *J Clin Pharmacol.* 2001 mai;41(5):552-62.
114. Hendershot PE, Antal EJ, Welshman IR, Batts DH, Hopkins NK. Linezolid: pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of coadministration with pseudoephedrine HCl, phenylpropanolamine HCl, and dextromethorpan HBr. *J Clin Pharmacol.* 2001 mai;41(5):563-72.
115. Morales-Molina JA, Mateu-de Antonio J, Marín-Casino M, Grau S. Linezolid-associated serotonin syndrome: what we can learn from cases reported so far. *J. Antimicrob. Chemother.* 2005 déc;56(6):1176-8.

116. Gandelman K, Zhu T, Fahmi OA, Glue P, Lian K, Obach RS, et al. Unexpected effect of rifampin on the pharmacokinetics of linezolid: in silico and in vitro approaches to explain its mechanism. *J Clin Pharmacol*. 2011 févr;51(2):229-36.
117. Wilcox MH. Efficacy of linezolid versus comparator therapies in Gram-positive infections. *J. Antimicrob. Chemother*. 2003 mai;51 Suppl 2:ii27-35.
118. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, Shorr AF, Kunkel MJ, Baruch A, et al. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin. Infect. Dis*. 2012 mars 1;54(5):621-9.
119. Kollef MH, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Wunderink RG. Clinical cure and survival in Gram-positive ventilator-associated pneumonia: retrospective analysis of two double-blind studies comparing linezolid with vancomycin. *Intensive Care Med*. 2004 mars;30(3):388-94.
120. 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 janv;8(1):53-66.
121. Wilcox MH, Tack KJ, Bouza E, Herr DL, Ruf BR, Ijzerman MM, et al. Complicated skin and skin-structure infections and catheter-related bloodstream infections: noninferiority of linezolid in a phase 3 study. *Clin. Infect. Dis*. 2009 janv 15;48(2):203-12.
122. Lustberg ME, Schlesinger LS, Mangino JE. Concerns about « Complicated skin and skin-structure infections and catheter-related bloodstream infections: noninferiority of linezolid in a phase 3 study ». *Clin. Infect. Dis*. 2009 juill 15;49(2):313; author reply 314-315.
123. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis*. 2009 juill 1;49(1):1-45.
124. Raad I, Hanna H, Jiang Y, Dvorak T, Reitzel R, Chaiban G, et al. Comparative activities of daptomycin, linezolid, and tigecycline against catheter-related methicillin-resistant *Staphylococcus bacteremic* isolates embedded in biofilm. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2007 mai;51(5):1656-60.
125. Raad II, Hanna HA, Boktour M, Chaiban G, Hachem RY, Dvorak T, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*: catheter colonization, esp gene, and decreased susceptibility to antibiotics in biofilm. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2005 déc;49(12):5046-50.
126. Swaminathan S, Alangaden GJ. Treatment of resistant enterococcal urinary tract infections. *Curr Infect Dis Rep*. 2010 nov;12(6):455-64.
127. Heintz BH, Halilovic J, Christensen CL. Vancomycin-resistant enterococcal urinary tract infections. *Pharmacotherapy*. 2010 nov;30(11):1136-49.
128. Falagas ME, Siempos II, Papagelopoulos PJ, Vardakas KZ. Linezolid for the treatment of adults with bone and joint infections. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2007 mars;29(3):233-9.
129. Soriano A, Gómez J, Gómez L, Azanza JR, Pérez R, Romero F, et al. Efficacy and tolerability of prolonged linezolid therapy in the treatment of orthopedic implant infections. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*. 2007 mai;26(5):353-6.

130. Legout L, Valette M, Dezeque H, Nguyen S, Lemaire X, Loïez C, et al. Tolerability of prolonged linezolid therapy in bone and joint infection: protective effect of rifampicin on the occurrence of anaemia? *J. Antimicrob. Chemother.* 2010 oct;65(10):2224-30.
131. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N. Engl. J. Med.* 2004 oct 14;351(16):1645-54.
132. Moise PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ. The efficacy and safety of linezolid as treatment for *Staphylococcus aureus* infections in compassionate use patients who are intolerant of, or who have failed to respond to, vancomycin. *J. Antimicrob. Chemother.* 2002 déc;50(6):1017-26.
133. Vinh DC, Rubinstein E. Linezolid: a review of safety and tolerability. *J. Infect.* 2009 sept;59 Suppl 1:S59-74.
134. Gerson SL, Kaplan SL, Bruss JB, Le V, Arellano FM, Hafkin B, et al. Hematologic effects of linezolid: summary of clinical experience. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002 août;46(8):2723-6.
135. Wu V-C, Wang Y-T, Wang C-Y, Tsai I-J, Wu K-D, Hwang J-J, et al. High frequency of linezolid-associated thrombocytopenia and anemia among patients with end-stage renal disease. *Clin. Infect. Dis.* 2006 janv 1;42(1):66-72.
136. Ikuta S, Tanimura K, Yasui C, Aihara T, Yoshie H, Iida H, et al. Chronic liver disease increases the risk of linezolid-related thrombocytopenia in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-infected patients after digestive surgery. *J. Infect. Chemother.* 2011 juin;17(3):388-91.
137. Bressler AM, Zimmer SM, Gilmore JL, Somani J. Peripheral neuropathy associated with prolonged use of linezolid. *Lancet Infect Dis.* 2004 août;4(8):528-31.
138. Rucker JC, Hamilton SR, Bardenstein D, Isada CM, Lee MS. Linezolid-associated toxic optic neuropathy. *Neurology.* 2006 févr 28;66(4):595-8.
139. Javaheri M, Khurana RN, O'hearn TM, Lai MM, Sadun AA. Linezolid-induced optic neuropathy: a mitochondrial disorder? *Br J Ophthalmol.* 2007 janv;91(1):111-5.
140. Nagiec EE, Wu L, Swaney SM, Chosay JG, Ross DE, Brieland JK, et al. Oxazolidinones inhibit cellular proliferation via inhibition of mitochondrial protein synthesis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005 sept;49(9):3896-902.
141. Leach KL, Swaney SM, Colca JR, McDonald WG, Blinn JR, Thomasco LM, et al. The site of action of oxazolidinone antibiotics in living bacteria and in human mitochondria. *Mol. Cell.* 2007 mai 11;26(3):393-402.
142. De Vriese AS, Coster RV, Smet J, Seneca S, Lovering A, Van Haute LL, et al. Linezolid-induced inhibition of mitochondrial protein synthesis. *Clin. Infect. Dis.* 2006 avr 15;42(8):1111-7.
143. Garrabou G, Soriano A, López S, Guallar JP, Giralt M, Villarroja F, et al. Reversible inhibition of mitochondrial protein synthesis during linezolid-related hyperlactatemia. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007 mars;51(3):962-7.

144. Soriano A, Miró O, Mensa J. Mitochondrial toxicity associated with linezolid. *N. Engl. J. Med.* 2005 nov 24;353(21):2305-6.
145. Bernard L, Stern R, Lew D, Hoffmeyer P. Serotonin syndrome after concomitant treatment with linezolid and citalopram. *Clin. Infect. Dis.* 2003 mai 1;36(9):1197.
146. Lawrence KR, Adra M, Gillman PK. Serotonin toxicity associated with the use of linezolid: a review of postmarketing data. *Clin. Infect. Dis.* 2006 juin 1;42(11):1578-83.
147. Gyssens IC, van den Broek PJ, Kullberg BJ, Hekster Y, van der Meer JW. Optimizing antimicrobial therapy. A method for antimicrobial drug use evaluation. *J. Antimicrob. Chemother.* 1992 nov;30(5):724-7.
148. Willemsen I, van der Kooij T, van Benthem B, Wille J, Kluytmans J. Appropriateness of antimicrobial therapy: a multicentre prevalence survey in the Netherlands, 2008-2009. *Euro Surveill.* 2010 nov 18;15(46).
149. Willemsen I, Groenhuijzen A, Bogaers D, Stuurman A, van Keulen P, Kluytmans J. Appropriateness of antimicrobial therapy measured by repeated prevalence surveys. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007 mars;51(3):864-7.
150. Etienne P, Roger P-M, Brofferio P, Labate C, Blanc V, Tiger F, et al. Antimicrobial stewardship program and quality of antibiotic prescriptions. *Med Mal Infect.* 2011 nov;41(11):608-12.
151. Thuong M, Shortgen F, Zazempa V, Girou E, Soussy CJ, Brun-Buisson C. Appropriate use of restricted antimicrobial agents in hospitals: the importance of empirical therapy and assisted re-evaluation. *J. Antimicrob. Chemother.* 2000 sept;46(3):501-8.
152. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2009 juill 1;49(1):1-45.
153. Patanwala AE, Erstad BL, Nix DE. Cost-effectiveness of linezolid and vancomycin in the treatment of surgical site infections. *Curr Med Res Opin.* 2007 janv;23(1):185-93.
154. Nathwani D, Barlow GD, Ajdukiewicz K, Gray K, Morrison J, Clift B, et al. Cost-minimization analysis and audit of antibiotic management of bone and joint infections with ambulatory teicoplanin, in-patient care or outpatient oral linezolid therapy. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003 févr;51(2):391-6.
155. Wilcox M, Nathwani D, Dryden M. Linezolid compared with teicoplanin for the treatment of suspected or proven Gram-positive infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 2004 févr;53(2):335-44.
156. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol.* 1994 nov;47(11):1245-51.
157. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
158. CASFM_2012.pdf (Objet application/pdf) [Internet]. [cité 2013 sept 18]. Available de: http://www.sfm-microbiologie.org/UserFiles/file/CASFM/CASFM_2012.pdf

159. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT), Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP), Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR), Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (SOFOT), Société Française d'Hygiène Hospitalière (SFHH), et al. Recommendations for bone and joint prosthetic device infections in clinical practice (prosthesis, implants, osteosynthesis). Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. *Med Mal Infect.* 2010 avr;40(4):185-211.
160. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2013 janv;56(1):e1-e25.
161. Aubin G, Leblond C, Corvec S, Thomaré P, Potel G, Caillon J, et al. Good practice in antibiotic use: what about linezolid in a French university hospital? *Int J Clin Pharm.* 2011 déc;33(6):925-8.
162. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2013 janv;56(1):e1-e25.
163. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. 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 févr 1;52(3):285-92.
164. Moylett EH, Pacheco SE, Brown-Elliott BA, Perry TR, Buescher ES, Birmingham MC, et al. Clinical experience with linezolid for the treatment of nocardia infection. *Clin. Infect. Dis.* 2003 févr 1;36(3):313-8.
165. Tanioka K, Nagao M, Yamamoto M, Matsumura Y, Tabu H, Matsushima A, et al. Disseminated *Nocardia farcinica* infection in a patient with myasthenia gravis successfully treated by linezolid: a case report and literature review. *J. Infect. Chemother.* 2012 juin;18(3):390-4.
166. Linden PK. Treatment options for vancomycin-resistant enterococcal infections. *Drugs.* 2002;62(3):425-41.
167. Raad I, Hachem R, Hanna H, Afif C, Escalante C, Kantarjian H, et al. Prospective, randomized study comparing quinupristin-dalfopristin with linezolid in the treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 2004 avr;53(4):646-9.
168. Stevens DL, Herr D, Lampiris H, Hunt JL, Batts DH, Hafkin B. Linezolid versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin. Infect. Dis.* 2002 juin 1;34(11):1481-90.
169. Sharpe JN, Shively EH, Polk HC Jr. Clinical and economic outcomes of oral linezolid versus intravenous vancomycin in the treatment of MRSA-complicated, lower-extremity skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am. J. Surg.* 2005 avr;189(4):425-8.
170. Li Z, Willke RJ, Pinto LA, Rittenhouse BE, Rybak MJ, Pleil AM, et al. Comparison of length of hospital stay for patients with known or suspected methicillin-resistant *Staphylococcus* species infections treated with linezolid or vancomycin: a randomized, multicenter trial. *Pharmacotherapy.* 2001 mars;21(3):263-74.

171. Itani KMF, Weigelt J, Li JZ, Duttagupta S. Linezolid reduces length of stay and duration of intravenous treatment compared with vancomycin for complicated skin and soft tissue infections due to suspected or proven methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2005 déc;26(6):442-8.
172. McCollum M, Rhew DC, Parodi S. Cost analysis of switching from i.v. vancomycin to p.o. linezolid for the management of methicillin-resistant *Staphylococcus* species. *Clin Ther*. 2003 déc;25(12):3173-89.
173. De Cock E, Sorensen S, Levrat F, Besnier J-M, Dupon M, Guery B, et al. Cost-effectiveness of linezolid versus vancomycin for hospitalized patients with complicated skin and soft-tissue infections in France. *Med Mal Infect*. 2009 mai;39(5):330-40.
174. De Cock E, Krueger WA, Sorensen S, Baker T, Hardewig J, Duttagupta S, et al. Cost-effectiveness of linezolid vs vancomycin in suspected methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia in Germany. *Infection*. 2009 avr;37(2):123-32.
175. Patanwala AE, Erstad BL, Nix DE. Cost-effectiveness of linezolid and vancomycin in the treatment of surgical site infections. *Curr Med Res Opin*. 2007 janv;23(1):185-93.
176. Shorr AF, Susla GM, Kollef MH. Linezolid for treatment of ventilator-associated pneumonia: a cost-effective alternative to vancomycin. *Crit. Care Med*. 2004 janv;32(1):137-43.
177. French G. Safety and tolerability of linezolid. *J. Antimicrob. Chemother*. 2003 mai;51 Suppl 2:ii45-53.
178. Gerson SL, Kaplan SL, Bruss JB, Le V, Arellano FM, Hafkin B, et al. Hematologic effects of linezolid: summary of clinical experience. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2002 août;46(8):2723-6.
179. Senneville E, Legout L, Valette M, Yazdanpanah Y, Giraud F, Beltrand E, et al. Risk factors for anaemia in patients on prolonged linezolid therapy for chronic osteomyelitis: a case-control study. *J. Antimicrob. Chemother*. 2004 oct;54(4):798-802.
180. Nukui Y, Hatakeyama S, Okamoto K, Yamamoto T, Hisaka A, Suzuki H, et al. High plasma linezolid concentration and impaired renal function affect development of linezolid-induced thrombocytopenia. *J. Antimicrob. Chemother*. 2013 sept;68(9):2128-33.
181. Rubinstein E, Isturiz R, Standiford HC, Smith LG, Oliphant TH, Cammarata S, et al. Worldwide assessment of linezolid's clinical safety and tolerability: comparator-controlled phase III studies. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2003 juin;47(6):1824-31.
182. Bishop E, Melvani S, Howden BP, Charles PGP, Grayson ML. Good clinical outcomes but high rates of adverse reactions during linezolid therapy for serious infections: a proposed protocol for monitoring therapy in complex patients. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2006 avr;50(4):1599-602.
183. Gebhart BC, Barker BC, Markewitz BA. Decreased serum linezolid levels in a critically ill patient receiving concomitant linezolid and rifampin. *Pharmacotherapy*. 2007 mars;27(3):476-9.

184. Soriano A, Ortega M, García S, Peñarroja G, Bové A, Marcos M, et al. Comparative study of the effects of pyridoxine, rifampin, and renal function on hematological adverse events induced by linezolid. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007 juill;51(7):2559-63.
185. Grau S, Morales-Molina JA, Mateu-de Antonio J, Marín-Casino M, Alvarez-Lerma F. Linezolid: low pre-treatment platelet values could increase the risk of thrombocytopenia. *J. Antimicrob. Chemother.* 2005 août;56(2):440-1.
186. Rao N, Ziran BH, Wagener MM, Santa ER, Yu VL. Similar hematologic effects of long-term linezolid and vancomycin therapy in a prospective observational study of patients with orthopedic infections. *Clin. Infect. Dis.* 2004 avr 15;38(8):1058-64.
187. Pea F, Viale P, Cojutti P, Del Pin B, Zamparini E, Furlanut M. Therapeutic drug monitoring may improve safety outcomes of long-term treatment with linezolid in adult patients. *J. Antimicrob. Chemother.* 2012 août;67(8):2034-42.
188. Walker S, Dresser L, Becker D, Scalera A. An assessment of linezolid utilization in selected canadian provinces. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2006 mai;17(3):177-82.
189. Aubin G, Leblond C, Corvec S, Thomaré P, Potel G, Caillon J, et al. Good practice in antibiotic use: what about linezolid in a French university hospital? *Int J Clin Pharm.* 2011 déc;33(6):925-8.
190. Montserrat M, Levêque D, Schneider F, Beretz L. [Linezolid use in an intensive care unit]. *Med Mal Infect.* 2011 juill;41(7):396-7.
191. Rubinstein E, Cammarata S, Oliphant T, Wunderink R, Linezolid Nosocomial Pneumonia Study Group. Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind, multicenter study. *Clin. Infect. Dis.* 2001 févr 1;32(3):402-12.
192. Birmingham MC, Rayner CR, Meagher AK, Flavin SM, Batts DH, Schentag JJ. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant, gram-positive infections: experience from a compassionate-use program. *Clin. Infect. Dis.* 2003 janv 15;36(2):159-68.
193. Tascini C, Bongiorno MG, Doria R, Polidori M, Iapoce R, Fondelli S, et al. Linezolid for endocarditis: a case series of 14 patients. *J. Antimicrob. Chemother.* 2011 mars;66(3):679-82.
194. Weigelt J, Itani K, Stevens D, Lau W, Dryden M, Knirsch C, et al. Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005 juin;49(6):2260-6.
195. Stevens DL, Smith LG, Bruss JB, McConnell-Martin MA, Duvall SE, Todd WM, et al. Randomized comparison of linezolid (PNU-100766) versus oxacillin-dicloxacillin for treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000 déc;44(12):3408-13.
196. Jodlowski TZ, Melnychuk I, Conry J. Linezolid for the treatment of *Nocardia* spp. infections. *Ann Pharmacother.* 2007 oct;41(10):1694-9.
197. Tanioka K, Nagao M, Yamamoto M, Matsumura Y, Tabu H, Matsushima A, et al. Disseminated *Nocardia farcinica* infection in a patient with myasthenia gravis successfully treated by linezolid: a case report and literature review. *J. Infect. Chemother.* 2012 juin;18(3):390-4.

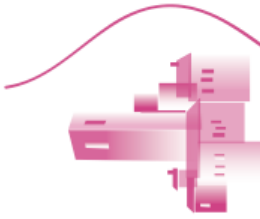
198. Tremblay J, Thibert L, Alarie I, Valiquette L, Pépin J. Nocardiosis in Quebec, Canada, 1988-2008. *Clin. Microbiol. Infect.* 2011 mai;17(5):690-6.
199. Moylett EH, Pacheco SE, Brown-Elliott BA, Perry TR, Buescher ES, Birmingham MC, et al. Clinical experience with linezolid for the treatment of nocardia infection. *Clin. Infect. Dis.* 2003 févr 1;36(3):313-8.
200. Migliori GB, Eker B, Richardson MD, Sotgiu G, Zellweger J-P, Skrahina A, et al. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur. Respir. J.* 2009 août;34(2):387-93.
201. Xu H-B, Jiang R-H, Li L, Xiao H-P. Linezolid in the treatment of MDR-TB: a retrospective clinical study. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2012;16(3):358-63.
202. Lee M, Lee J, Carroll MW, Choi H, Min S, Song T, et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. *N. Engl. J. Med.* 2012 oct 18;367(16):1508-18.
203. Tato M, de la Pedrosa EG-G, Cantón R, Gómez-García I, Fortún J, Martín-Davila P, et al. In vitro activity of linezolid against *Mycobacterium tuberculosis* complex, including multidrug-resistant *Mycobacterium bovis* isolates. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2006 juill;28(1):75-8.
204. Ahmed I, Jabeen K, Inayat R, Hasan R. Susceptibility testing of extensively drug-resistant and pre-extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* against levofloxacin, linezolid, and amoxicillin-clavulanate. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013 juin;57(6):2522-5.
205. De Lorenzo S, Centis R, D'Ambrosio L, Sotgiu G, Migliori GB. On linezolid efficacy and tolerability. *Eur. Respir. J.* 2012 mars;39(3):770-2.
206. Cox H, Ford N. Linezolid for the treatment of complicated drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2012 avr;16(4):447-54.
207. Kutscha-Lissberg F, Hebler U, Muhr G, Köller M. Linezolid Penetration into Bone and Joint Tissues Infected with Methicillin-Resistant *Staphylococci*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003 janv 12;47(12):3964-6.

Critères utilisés pour le calcul du score de comorbidités de Charlson, et pondération par l'âge (1)(2)

Pondération	Maladie présentée
1	Infarctus du myocarde
Insuffisance cardiaque congestive	
Artériopathie oblitérante des membres inférieurs	
Accident vasculaire cérébral	
Démence	
Maladie pulmonaire chronique	
Connectivite	
Maladie ulcéreuse peptique gastroduodénale	
Diabète	
2	Hémiplégie (vasculaire et autres)
Insuffisance rénale modérée à terminale (créat. > 30 mg/L)	
Diabète compliqué	
Tumeur solide	
Leucémie	
Lymphome	
3	Cirrhose hépatique avec ou sans saignement
6	Tumeur solide métastatique
Maladie à VIH (avec ou sans Sida)	

50-59 ans	= 1
60-69 ans	= 2
70-79 ans	= 3
80-89 ans	= 4
90-99 ans	= 5

1. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40(5):373-83.
2. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. J Clin Epidemiol. 1994 nov;47(11):1245-51.



Grille adaptée du score de Sackett (ANAES Janvier 2000)

Niveau de preuve scientifique

Force des recommandations

Niveau 1

Essais comparatifs randomisés de forte puissance
Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés
Analyse de décision basée sur des études bien menées

Niveau 2

Essais comparatifs randomisés de faible puissance
Etudes comparatives non randomisées bien menées
Etudes de cohorte

Niveau 3

Etudes cas-témoins
Essais comparatifs avec série historique

Niveau 4

Etudes comparatives comportant des biais importants
Etudes rétrospectives
Séries de cas
Etude épidémiologiques descriptives
(transversale, longitudinale)

Accord professionnel

Grade A

Preuve scientifique établie

Grade B

Présomption scientifique

Grade C

Faible niveau de preuve

AVIS DE LA COMMISSION

14 janvier 2004

ZYVOXID, 2 mg/ml, solution pour perfusion

Poche, B/10

ZYVOXID, 600 mg, comprimé pelliculé

B/10

Laboratoires PHARMACIA SAS

Linézolide

Liste I

Réserve hospitalière

Date de l'AMM et de ses rectificatifs : 31 août 2001, 13 janvier 2003 (modification concernant les effets indésirables).

Spécialités inscrites aux collectivités par arrêté du 22 janvier 2002 (JO du 30 janvier 2002)

Dépôt d'un dossier portant sur des données de tolérance suite à l'avis de la Commission de Transparence du 12 décembre 2001.

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS - Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Linézolide

1.2. Indications

Zyvoxid est indiqué dans le traitement des infections bactériennes suivantes lorsqu'elles sont documentées ou suspectées à bactéries à Gram positif sensibles. Afin de déterminer si Zyvoxid est un traitement approprié, il convient de tenir compte des résultats de l'antibiogramme ou des données de prévalence de la résistance aux antibiotiques des bactéries à Gram positif (voir chapitre 5.1 « Propriétés pharmacodynamiques »).

- Pneumonies nosocomiales
- Pneumonies communautaires
- Infections compliquées de la peau et des tissus mous (voir chapitre 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi »)

Un traitement par le linézolide devra être débuté uniquement en milieu hospitalier et après avis d'un spécialiste.

L'association du linézolide avec un autre antibiotique sera nécessaire si un germe à Gram négatif est également confirmé ou suspecté. (voir chapitre 5.1 « Propriétés pharmacodynamiques »).

1.3. Posologie

Zyvoxid, solution pour perfusion, comprimés pelliculés ou granulés pour suspension buvable peuvent être utilisés en traitement initial.

Le traitement, après avoir été débuté par voie IV, peut être relayé par voie orale, lorsque cette dernière est cliniquement indiquée. Dans ce cas, aucun ajustement de dose n'est nécessaire, la biodisponibilité orale du linézolide étant voisine de 100 %.

Posologie et durée de traitement recommandées chez l'adulte :

La durée du traitement dépend de l'agent pathogène, du site et de la sévérité de l'infection ainsi que de la réponse clinique du patient.

Les recommandations de durée du traitement données ci dessous sont celles utilisées lors des essais cliniques. Des traitements plus courts pourraient convenir pour certains types d'infections, mais ils n'ont pas encore été évalués dans le cadre d'essais cliniques.

La durée maximale du traitement est de 28 jours (cf 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi).

Il n'est pas nécessaire d'augmenter la posologie recommandée ou la durée de traitement pour les infections avec bactériémie.

Les doses recommandées, identiques pour la solution pour perfusion et les comprimés/granulés pour suspension buvable, sont les suivantes :

Infections	Posologie	Durée du traitement
Pneumonie nosocomiale	600 mg par voie i.v. 2 fois par jour	10-14 jours consécutifs
Pneumonie communautaire		
Infections compliquées de la peau et des tissus mous	600 mg par voie i.v. 2 fois par jour	

Enfant

Les données de pharmacocinétique, de tolérance et d'efficacité sont insuffisantes chez l'enfant et l'adolescent (< 18 ans) pour pouvoir établir des recommandations posologiques (voir chapitre 5.2 « Propriétés pharmacocinétiques »). Par conséquent, dans l'attente de données complémentaires, l'utilisation du linézolide dans cette population n'est pas recommandée.

Sujet âgé

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Insuffisant rénal

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir chapitres 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi » et 5.2 « Propriétés pharmacocinétiques »).

Patients ayant une insuffisance rénale sévère ($CL_{CR} < 30$ ml/min) : aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Les conséquences cliniques d'une exposition plus élevée (jusqu'à 10 fois) aux deux principaux métabolites du linézolide chez le patient présentant une insuffisance rénale sévère étant inconnues, le linézolide devra être utilisé avec précaution chez ces patients et uniquement lorsque les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels.

L'élimination du linézolide après 3 heures d'hémodialyse étant d'environ 30 %, il devra être administré après dialyse chez les patients soumis à ce type de traitement. Les principaux métabolites de linézolide sont en partie éliminés lors de l'hémodialyse, mais leur concentration après dialyse reste néanmoins bien plus élevée que chez les patients ayant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère à modérée.

En conséquence, le linézolide devra être utilisé avec prudence chez les patients hémodialisés, et uniquement lorsque les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels.

On ne dispose pas à ce jour de données concernant l'administration du linézolide chez les patients ayant une dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) ou sous traitements alternatifs pour traiter l'insuffisance rénale (autre que l'hémodialyse).

Insuffisant hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Cependant, les données cliniques sont limitées et il est recommandé d'utiliser le linézolide chez ces patients uniquement lorsque les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels (voir chapitres 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi » et 5.2 « Propriétés pharmacocinétiques »).

2. RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la Commission du 12 décembre 2001

L'efficacité de ZYVOXID est généralement comparable à celle des alternatives mais le risque potentiel de toxicité hématologique est encore mal évalué.

Dans l'état actuel des données, la Commission ne peut proposer un niveau d'amélioration du service médical rendu.

L'association du linézolide avec un autre antibiotique sera nécessaire si un germe à Gram négatif est également confirmé ou suspecté.

La commission demande à être informée dans un an des données concernant la sécurité d'emploi et plus particulièrement de la toxicité hématologique de ZYVOXID .

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

3. MÉDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2002-1)

- J Antiinfectieux généraux à usage systémique
- 01 Antibactériens à usage systémique
- X Autres antibactériens
- X Autres antibactériens
- 08 Linézolide

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1 Médicaments de comparaison

Le linézolide est le seul antibiotique de la classe des oxazolidinones

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- Glycopeptides :
Téicoplanine - TARGOCID
Vancomycine
- Synergistines :
Quinupristine + dalfopristine - SYNERCID

4. REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

La tolérance du linézolide a été étudiée à partir des données de 2 046 patients traités par cet antibiotique et de 2 001 patients traités par un comparateur (vancomycine, ceftriaxone, cefpodoxime, clarithromycine, oxacilline-dicloxacilline) au cours des études cliniques de phase III. Une anémie a été observée chez 0,7% des patients sous linézolide et 2,4% des patients sous comparateur avaient une thrombopénie. La plupart de ces effets ont été observés lors d'un traitement supérieur à 2 semaines.

Entre le 18 avril 2000 (FDA Drug Approval) et le 18 avril 2002, 240 000 à 260 000 patients auraient été exposés au ZYVOXID dans le monde.

Parmi les 983 notifications spontanées d'événements indésirables, 555 événements ont été considérés comme graves.

305 événements décrivaient des troubles hématologiques dont :

- 119 thrombopénies
- 91 anémies
- 34 leucopénies et neutropénies
- 31 pancytopénies.

Le dernier rapport périodique de sécurité du linézolide (période du 19 octobre 2001 au 18 avril 2002) fait état de 166 événements graves notifiés pour un nombre de patients traités situé entre 93 000 et 116 000 dont :

- 17 thrombopénies
- 17 anémies
- 2 leucopénies
- 2 neutropénies
- 10 pancytopénies
- 6 myélosuppressions.

Entre le 1^{er} décembre 2001 et le 31 décembre 2002, le laboratoire estime le nombre de patients traités en France à 1 440. 16 événements graves dont 12 atteintes hématologiques (0,8% des patients traités) ont été signalés :

- 9 anémies (dont 2 associées à une thrombocytopénie)
- 3 pancytopénies.

Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance ont retenu 5 observations supplémentaires relatives à des effets hématologiques graves survenus chez des patients traités par linézolide au cours de cette période (3 anémies, 2 thrombopénies).

Des observations d'anémies sévères (hémoglobine < 8 g/100ml), ne figurant pas dans le bilan ci-dessus, ayant nécessité l'arrêt du traitement et des transfusions sanguines ont été récemment rapportés. Ces effets indésirables sont survenus chez des patients traités pour infections ostéo-articulaires (indications hors AMM) nécessitant des durées de traitement largement supérieures à la durée maximale recommandée de 28 jours, conditions favorisant la survenue d'effets indésirables hématologiques.

L'incidence des effets indésirables hématologiques du linézolide est difficile à apprécier ; la sous notification des événements est importante d'autant que la prescription de cet antibiotique est réservée à des spécialistes et que la toxicité hématologique de la molécule est connue.

5. DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Déclaration relative aux ventes de spécialités pharmaceutiques :

Marché hospitalier	Unités vendues par présentation	
	2001	2002
ZYVOXID 2mg/ml, poches x 10	140	685
ZYVOXID 600 mg, cps B/10	-	4 036

6. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Place dans la stratégie thérapeutique

a. Pneumonies communautaires de l'adulte

Chez l'adulte sans facteur de risque, ni signe de gravité, relevant d'un traitement ambulatoire dans le cadre d'une attitude probabiliste, le traitement initial recommandé en première intention est :

- soit amoxicilline orale, traitement de référence des pneumonies à pneumocoque.
- soit les macrolides par voie orale, traitement de référence des pneumonies à "bactéries atypiques" (*M. pneumonia*, *C. pneumonia*, *Legionella*)

Chez l'adulte avec facteur de risque mais sans signe de gravité, l'étiologie pneumococcique reste au premier plan ; le risque de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline doit être considéré. D'autres pathogènes bactériens peuvent être mis en cause (*Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, ...).

L'antibiothérapie peut se conformer aux recommandations établies pour l'adulte sans facteur de risque (amoxicilline) ou être élargie à des traitements de spectre plus large (amoxicilline-acide clavulanique ou céphalosporines de deuxième ou troisième générations injectables ou fluoroquinolones anti-pneumococciques).

Antibiothérapie par voie générale en pratique courante : infections respiratoires basses de l'adulte - Recommandation AFSSAPS 2002.

b. Pneumonies nosocomiales et infections compliquées de la peau et des tissus mous

Dans le traitement probabiliste initial des pneumonies nosocomiales et des infections compliquées de la peau et des tissus mous, chez des patients à risque de germes cocci gram positif multi-résistants, les antibiotiques préconisés sont les glycopeptides (vancomycine et teicoplanine). Le linézolide est un traitement de recours dans ces situations.

Dans les pneumonies nosocomiales et les infections compliquées de la peau et des tissus mous, dus à des germes cocci gram positif multi-résistants identifiés, l'antibiothérapie est adaptée à l'antibiogramme. Le linézolide peut être utilisé en alternative à un glycopeptide ou à l'association dalfopristine-quinupristine. La pharmacocinétique du linézolide permet un traitement relais par voie orale.

6.2. Recommandations de la Commission de la Transparence

La toxicité hématologique du linézolide est liée à la durée du traitement. La plupart des effets indésirables graves ont été observés pour des durées de traitement supérieures à 28 jours.

Une surveillance étroite de la numération formule sanguine et des plaquettes est recommandée pour des traitements se prolongeant au delà de 10 à 14 jours.

Le rapport efficacité/effets indésirables du linézolide dans des pathologies infectieuses requérant une antibiothérapie prolongée (supérieure à 28 jours) tels que les infections ostéo-articulaires n'est pas établi.

Utilisation du Linézolide dans un centre de référence en infections ostéo-articulaires: analyse de 64 prescriptions



R. Buzel¹, F. Bastides¹, X. Pourrat², G. Gras¹, P. Rosset³, L. Bernard¹

¹ Service de Médecine Interne et Maladies Infectieuses

² Service de Pharmacie Hospitalière

³ Service de Chirurgie Orthopédique



Introduction

Le linézolide est le premier représentant des Oxazolidinones

Certains paramètres en font un antibiotique de choix dans l'infection ostéo-articulaire, notamment en relais oral:

- Une biodisponibilité orale de 100%, une excellente diffusion osseuse et une action sur le biofilm
- Un large spectre anti GRAM positif, dont SARM et Entérocoques résistants aux Glycopeptides, avec seulement quelques cas décrits d'entérocoques résistants

Sa toxicité, cumulative, et principalement hématologique, limite sa durée de prescription à 28 jours¹

Actuellement le linézolide n'a pas d'AMM dans l'infection ostéo-articulaire, son utilisation repose sur des recommandations d'experts²

Nous avons évalué son utilisation dans le cadre de la prise en charge des infections ostéo-articulaires au CHRU de Tours

Méthodes

Etude rétrospective monocentrique sur l'ensemble des prescriptions de linézolide chez l'adulte dans le cadre d'une IOA entre Janvier 2005 et Avril 2012 sur le CHRU de Tours, centre de référence en infections ostéo-articulaires (IOA)

Critères d'inclusion:

Age >18ans, traitement pour IOA, traitement par linézolide ≥4 jours

Analyses réalisées:

- description de la population patients, caractéristiques des infections, données microbiologiques, modalités de prescription et suivi du traitement
- analyse des facteurs associés aux succès/échecs thérapeutiques et effets indésirables
- évaluation de la pertinence du traitement par linézolide selon une version modifiée du score de Gyssens³

l'utilisation du linézolide étant classée en non indiquée, non adéquate, non optimale ou optimale

Résultats

64 prescriptions ont été analysées chez 62 patients

Patients	n=62
Age moyen, années	59.6 (17.5)
Poids moyen, kg	78.7 (19.4)
IMC moyen, kg/m ²	28.2 (7.3)
H/F	45/17
Terrain, n (%)	
IMC>30	15 (24.2)
IMC>35	10 (16.3)
Diabète	13 (21)
Clairance <60 et/ou dialyse	15 (24.2)
Immunodépression	7 (11.3)
ATCD neurologique	15 (24.2)
ATCD psychiatrique	6 (9.7)
Ethylisme	9 (14.5)
ATCD hématologiques	4 (6.5)
Prise d'ISRS concomitante	10 (16.1)



- Staphylococcus à coagulase négative=28 (Résistance à la méticilline=27)
- Staphylococcus aureus (SARM)=2
- Polymicrobienne à GRAM positif=22
- Enterococcus spp (Sensibles aux glycopeptides)=3
- Corynebacterium spp=2
- Nocardiia spp=1
- Mycobactérie atypique=1
- Absence de documentation=4

Tableau1: description de la population

Données microbiologiques
(Tous les microbes sont sensibles au linézolide)

Infections	n=64
Sur matériel, n (%)	43 (67.2)
Précoce/Tardif (+/-2 mois après pose), n	8/22
Aiguë/Chronique (symptômes +/-30), n	12/18
Prélèvements positifs à la pose de matériel, n (%)	13 (30.2)
PTH, n (%)	17 (39.5)
PTG, n (%)	7 (16.3)
PTE, n (%)	2 (4.7)
Ostéosynthèse, n (%)	12 (27.9)
Arthroscopie, n (%)	4 (9.3)
Ciment, n (%)	1 (2.3)
Retrait indiqué, n (%)	25 (58.1)
Retrait effectué, n (%)	16 (64)
Co-infection, n (%)	12 (18.8)
Dont BGN, n	11

Tableau 2: description des infections

Traitement	n=64
Tous, n (%)	64 (100)
Durée moyenne, jours	31.7 (16.9)
Dont hospitalier, jours	8.5 (9.8)
Traitement IV, n (%)	7 (10.9)
Total IV, jours	40
Durée IV moyenne, jours	5.7 (4.3)
Sortie anticipée par la prescription de linézolide, n (%)	40 (62.5)
Durée moyenne de traitement, jours	30.1 (16.1)
Dont hospitalier, jours	3.4 (4.2)
Sortie non anticipée par la prescription de linézolide, n (%)	20 (31.3)
Durée moyenne de traitement, jours	33.4 (19.5)
Dont hospitalier, jours	17.3 (10.5)
Utilisation en 1 ^{ère} intention, n (%)	11 (17.2)
Résistances/ATCD d'échec avec glycopeptides, n	5
ATCD d'intolérance aux glycopeptides, n	2
Choix d'une voie orale, n	2
Utilisation en relais, n (%)	53 (82.3)
Durée moyenne d'antibiothérapie avant relais, jours	16 (12)
Relais oral, n	31
Intolérance autres antibiotiques, n	15
Problème d'abord veineux, n	3
Résistance aux glycopeptides, n	3
Autre antiGRAM+ associé, n (%)	20 (31.3)
Dont Rifampicine, n (%)	15 (75)

Tableau 3: description des prescriptions de linézolide

L'introduction du linézolide permettait une sortie d'hospitalisation anticipée dans 62.5% des cas

Dans ce cas 88.7% du traitement était extrahospitalier, soit 26.7 jours de traitement en moyenne par patient

Pertinence de l'antibiothérapie

- 1 (1.6%) était non indiquée
- 25 (39.1%) étaient non adéquates (Autre possibilité de traitement moins toxique ou moins coûteux)
- 11 (17.5%) étaient non optimales (Durée de linézolide inadéquate, timing incorrect)
- 26 (40.6%) étaient optimales

50 succès étaient observés (82%) et 11 échecs (18%) (3 issues non analysables)

Facteurs associés au succès thérapeutique: Tableau 4

	Succès (n=50)	Echec (n=11)	p	OR
Age moyen	58.6 (17.8)	63.2 (16.1)	0.31	
Infection sur matériel, n (%)	30 (60)	10 (91)	<0.05	6.7
Retrait du matériel, n (%)	14 (46.7)	1 (10)	<0.05	7.3
Retrait / indication de retrait, n	14/14	1/9	<0.0005	NC
Symptômes chroniques, n (%)	12 (40)	5 (50)	0.27	
Infection tardive, n (%)	12 (40)	9 (90)	<0.01	12.7
Diabète, n (%)	11 (22)	1 (9.1)	0.45	
Immunodépression, n (%)	3 (6)	4 (36.4)	<0.05	8.5

Tableau 4 : Analyse univariée des facteurs associés aux succès/échecs (Test de Mann-Whitney, Test exact de Fisher)

Sur 64 prescriptions, au moins un effet indésirable était observé dans 33 (51.5%) cas

- Délai moyen: 26.7 jours

- Nécessitant une transfusion de PSL dans 7 cas, une interruption du traitement dans 11 cas

Effets indésirables observés

- Hématologiques (21): Anémie isolée (13), thrombopénie (1), bicytopenie (6), pancytopenie (1)

- Troubles digestifs (4), mycoses cutanées/muqueuses (7), signes cutanés (5), NORB

résolutive (1), paresthésies résolutive (1)

	Effet indésirable (n=33)	Absence d'effet indésirable (n=31)	p	OR
Age moyen, années	64.6 (14.1)	54.6 (19.1)	0.05	
Durée moyenne, jours	34.8 (18.8)	28.3 (14.2)	0.14	
Clairance <60mL/min, n (%)	11 (33.3)	4 (12.9)	0.08	3.31 [0.8 ; 16.3]

Tableau 5: Analyse univariée des facteurs associés à la survenue d'effets indésirables (Test de Mann-Whitney, Test exact de Fisher)

Discussion

- Le linézolide est le plus souvent utilisé en relais d'une antibiothérapie IV, après documentation, avec des durées prolongées, excédant 28 jours dans 43.8% des cas
- L'instauration du linézolide permet une sortie d'hospitalisation anticipée (62.5% des cas dans cette étude), et ainsi une durée de traitement extra-hospitalière de près de 90%
- Le taux de succès de 82% est comparable aux données de la littérature⁴, la survenue d'échecs étant principalement liée à la présence de matériel, à l'ancienneté du matériel et une attitude conservatrice
- Le taux d'effets indésirables reste important, en lien avec la durée du traitement, et comparable avec les données de la littérature⁵
- La pertinence de la prescription, jugée adéquate dans près de 60% et optimale dans près de 40% selon les critères de Gyssens, n'était pas en lien avec l'issue thérapeutique ou la survenue d'effets indésirables

¹ Commission de transparence du 12/01/01
² SPLP, 2009
³ Gyssens IC. Journal Of Antimicrobial Chemotherapy 1992

⁴ Soriano A. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007
⁵ Serravalle E. Clinical Therapeutics 2006

Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons,
mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe,
ma langue taira les secrets qui me seront confiés
et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs
ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Faculté de Médecine de TOURS

Buzelé Rodolphe

Thèse n°

134 pages – 20 tableaux – 21 figures

Résumé :

Introduction

Le linézolide est un antibiotique actif sur les bactéries à Gram positif. Actuellement indiqué pour le traitement des infections de la peau et des tissus mous et des pneumopathies à germe sensible, avec une durée de traitement limitée à 28 jours, il est fréquemment utilisé en dehors de ces indications. Disponible depuis 2004 au CHRU de Tours, son utilisation n'a à ce jour pas été évaluée. Un travail a donc été mené afin de décrire les modalités et la pertinence des prescriptions de linézolide, les facteurs associés à l'issue thérapeutique, aux effets indésirables, et l'impact de sa prescription sur la durée de séjour hospitalier.

Méthodes

L'ensemble des prescriptions de linézolide au CHRU de Tours depuis 2004 a été revu (patients de plus de 18 ans, traitements de plus de 4 jours). Une analyse descriptive des patients, des infections, des modalités et de la pertinence (Selon le score de *Gyssens et al* modifié) des prescriptions a été réalisée ainsi qu'une analyse statistique des facteurs associés à l'issue thérapeutique et à la survenue d'effets indésirables.

Résultats

146 prescriptions chez 131 patients (Age moyen 57.9 ans) ont été analysées. Elles concernaient principalement des infections ostéo-articulaires, pulmonaires et bactériémies, et sur matériel (45.9%). 79.5% étaient hors-AMM, 68.5% en seconde intention, 44.2% étaient jugées pertinentes. La durée moyenne de traitement était de 27.2 jours (+/-42.3). La sortie d'hospitalisation était directement liée à la prescription dans 45.9%. Vingt-cinq (21%) échecs ont été observés, en lien avec une insuffisance rénale ($p<0.05$), la présence de matériel ($p<0.05$) et son maintien ($p<0.05$). Au moins un effet indésirable était observé dans 56 cas (38.4%), principalement une cytopénie (75%). La survenue d'effets indésirables était liée à l'âge ($p<0.05$), au score de comorbidités de Charlson ($p<0.05$), à la durée de traitement ($p<0.05$), avec un délai de survenue plus court en cas de clairance $<60\text{mL/min}$, de score de Charlson ≥ 7 et avec l'âge croissant ($p<0.05$).

Conclusion

Au CHRU de Tours, le linézolide est le plus souvent utilisé en dehors de ses indications reconnues par son Autorisation de Mise sur le Marché avec des durées >28 jours, dans le cadre d'infections complexes. Sa prescription permet un raccourcissement de la durée de séjour dans la moitié des cas. Le taux de succès est comparable aux données de la littérature. Dans cette série incluant des patients avec d'importantes comorbidités, l'incidence des effets indésirables est importante, liée au terrain et à la durée de traitement, soulignant l'importance d'un encadrement des prescriptions et de la surveillance notamment biologique.

Mots clés : linézolide, bon usage des anti-infectieux, pertinence

-

Jury :

Président : Monsieur le Professeur Louis BERNARD, Médecine Interne et Maladies Infectieuses, CHRU Tours

Membres : Monsieur le Docteur Frédéric BASTIDES, Médecine Interne et Maladies Infectieuses, CHRU Tours
Madame le Professeur Agnès LEFORT, Médecine Interne, Hôpital Beaujon, AP-HP

Monsieur le Professeur Laurent MEREGHETTI, Microbiologie, CHRU Bretonneau Tours

Monsieur le Docteur Xavier POURRAT, Pharmacie Hospitalière, CHRU Tours

Date de la soutenance : 1^{er} Octobre 2013