



Évaluation des prescriptions de linézolide dans 3 centres hospitaliers de la région Rhône-Alpes

Charlotte Dentan

► To cite this version:

Charlotte Dentan. Évaluation des prescriptions de linézolide dans 3 centres hospitaliers de la région Rhône-Alpes. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01146131

HAL Id: dumas-01146131

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01146131>

Submitted on 27 Apr 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année : 2015

**Evaluation des prescriptions de linézolide dans 3 centres hospitaliers de la
région Rhône-Alpes.**

Audit of linezolid prescriptions in 3 French hospitals.

THESE

PRESENTÉE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLÔME D'ETAT

DENTAN Charlotte

Née le 31 Mars 1984 à Dijon

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE*

Le 10 Avril 2015

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Mr le Professeur Olivier EPAULARD, président du jury

Mme le Professeur Carole SCHWEBEL

Mme le Docteur Sandrine BOISSET, MCU-PH

Mme le Docteur Patricia PAVESE, directrice de thèse

Mr le Docteur Emmanuel FORESTIER, directeur de thèse

**La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

A papa, médecin et homme au grand cœur

UFR de Médecine de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 76 63 71 44
FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

Affaire suivie par Marie-Lise GALINDO sp-medicine-pharmacie@ujf-grenoble.fr



Doyen de la Faculté : M. le Pr. Jean Paul ROMANET

Année 2014-2015

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	chirurgie générale
PU-PH	BALOSSO Jacques	Radiothérapie
PU-PH	BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
PU-PH	BETTEGA Georges	Chirurgie maxillo-faciale, stomatologie
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
MCU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
MCU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
MCU-PH	CALLANAN-WILSON Mary	Hématologie, transfusion
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie

Mise à jour le 14 novembre 2014

PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	DE GAUDEMARIS Régis	Médecine et santé au travail
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
MCU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIE TERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaëtan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GODFRAIND Catherine	Anatomie et cytologie pathologiques (type clinique)
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation

Mise à jour le 14 novembre 2014

PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
PU-PH	LANTUEJOUL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
MCU-PH	LAUNOIS-ROLLINAT Sandrine	Physiologie
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	chirurgie générale
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
MCU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MACHECOURT Jacques	Cardiologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MCLEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
MCU-PH	MOUCHET Patrick	Physiologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlogie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGLIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé

Mise à jour le 14 novembre 2014

MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jacques	Urologie
MCU-PH	RAY Pierre	Génétique
PU-PH	REYT Émile	Oto-rhino-laryngologie
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET J. Paul	Ophthalmologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL-CANALI Carole	Réanimation médicale
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUÏ Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

Remerciements

« La sagesse, c'est d'avoir des rêves suffisamment grands pour ne pas les perdre de vue lorsqu'on les poursuit ». Oscar Wilde.

A mon président de thèse,

Monsieur le Professeur Olivier EPAULARD, qui me fait le grand honneur de sa première présidence de thèse. J'ai beaucoup aimé bosser avec toi pour mon master, et je suis ravie que ce soit toi qui préside ma thèse. Merci pour ton enthousiasme pour la recherche et la médecine, ton humanité et ta gentillesse que je te souhaite de garder même aux plus hauts postes.

A mes juges,

Mme le Docteur Patricia PAVESE, dont j'avais entendu parler par les yeux rêveurs de Romain et autres externes grenoblois avant même de la connaître! Merci Patricia pour le temps que tu prends à former tes internes aux avis, c'est là que j'ai le plus appris de tout mon internat. Merci pour ta disponibilité lors de ma thèse, pour tes conseils lors de mes errances pour les choix en tout genre au cours de ma vie d'interne ! Je te souhaite de continuer à être la maman des internes d'infectieux et la déesse d'inféctiologie pour tous les externes et chirurgiens !

Mr le Docteur Emmanuel FORESTIER, pour sa simplicité et son honnêteté, j'espère arriver à garder la même intégrité. J'avais adoré mes 6 mois à Chambéry qui m'ont initié à l'inféctiologie. Je suis très contente d'avoir travaillé avec toi pour ma thèse, et j'espère que nous aurons encore l'occasion de travailler ensemble.

Mme le Professeur Carole SCHWEBEL, parce qu'elle est la preuve que l'éducation par le fouet marche toujours ! C'est sûr, je n'ai rien oublié de ce que tu m'as appris ! Et j'ai beaucoup aimé ta franchise et ton honnêteté. C'était très sympathique de bosser avec toi.

Mme le Docteur Sandrine BOISSET, qui a accepté de juger ma thèse alors que l'on se connaissait à peine. J'espère que nous aurons l'occasion de retravailler ensemble.

A mes amis, les anciens,

* A Céline, Marion et Mag, les pépitas, avec qui j'ai réalisé un des rêves qui me tenaient le plus à cœur, rempli de liberté, de rencontres et d'amitié. Un des plus forts moments de ma vie ! C'est tellement chouette d'être amie avec vous. Quand est-ce qu'on repart ?

A Greg et Pierre, pour leur autisme montagnard revendiqué !

* Aux vieilles vieilles, Méla d'abord, qui s'est enfin trouvée avec Fabien et Lou, et Clem, l'inconditionnelle, avec Nico, Thomas et Raphael, on n'arrive jamais à se voir mais on sait que ça changera jamais rien à notre amitié.

* Aux Dijonnais, Mattou et Lilise (et Faustine, Sascha, Tristan et Charlotte), Hélène et Rémi (et Sacha et Gabin), Suzie et Vincent (et Louis, Violette et Joseph), qui sont tous bien fermement décidés à repeupler le monde !

* Aux expats dijonnais, Romi, Amélie et Alice, ainsi que Jo la Bouse à Toulouse, Guigui, Aurore et Come à Rennes, Chinois dans les îles, Potter à la campagne. Une fois par an c'est déjà pas mal.

A mes amis, les Grenoblois,

* A Coulon, ma colloc préférée, pour sa bonne humeur permanente, ses absences encore plus permanentes lorsqu'il faut retrouver les clés, son regard de braise qui a su conquérir J-Boux et entraîner un petit Gaspard.

* A Carré, premier co-interne, premier ami grenoblois, qui persiste à croire et dire que je lui ai piqué son premier poste d'interne alors que tout simplement il n'a pas osé s'imposer devant mon charisme (et tac !). A Raphou, la beauté au naturel, merci de m'avoir accompagné pour notre séjour au Népal, c'était un beau voyage et une très belle expérience. Merci à tous les 2 d'avoir fait les facteurs entre Grenoble et Chambéry.

* A Mat, ami discret mais finalement tellement présent, fidèle pour toute la vie j'en suis bien sûr. A Sophie tellement douée de ses mains et à Mlle Vaillant.

* A Annelor, grenobloise par adoption, pour son enthousiasme décapant, sa passion des voyages que je partage, et ses histoires toujours hautes en couleur. A Fred pour avoir su vaincre la plus tenace des célibataires !

* A Clem et Lollo, que je suis tellement contente d'avoir rencontrés au Népal, et qui essaient désespérément de nous apprendre à vivre au ralenti. A Marius et Pierrot.

* A tous les autres, Mathilde, Jolge, Palomita et el pequenito o la pequenita, la familia franco-espagnole ; à Laurette et son énergie à revendre ; à Yvo et Fanny qui ont fini par trouver tant bien que mal l'âme sœur ; à ma Shirley qui a dû retourner Chamrousse avec ses minis jupes ; à Alex Perrin, 1^{er} amoureux de la maternelle (paraît-il ?) et binôme de ronéo ; à Nancy, Xav et Juliette ; à Fanny, Germain et Clémentine ; à Cam, Armelle et Eliott ; à Anne-Claire, Ju, Titi et Siméon ; à Cucuche, Adeline et Leila ; à Charline et Numa ; à Gauthier ; à tous les autres copains. Merci à tous pour tous ces moments d'amitié passés à Grenoble.

A tous mes co-internes et chefs, qui m'ont aidé à tenir et enfin finir l'internat le plus long de la vie !

* A Mylène, fidèle co-interne et bientôt co-assistante ! Puisses-tu me supporter encore quelques semestres !

* A tous mes co-internes, sans qui l'internat serait tellement moins drôle : Carré bien sûr, Destors et Fabre pour leur potinage ahurissant, Alban le kiki, Carine qui va au bout de ses rêves, mes co-internes d'Annecy qui ont vécu l'arrivée et les premiers instants de Ninon, et tous les autres.

* A Maxime et Perrine qui ont adouci la jungle de la réa !

* Aux équipes d'infectieux de Grenoble, Chambé et Annecy, toutes différentes mais hautes en couleurs. A Pascal Chavanet et Michel Duong, les premiers à m'avoir fait rêver avec l'infectiologie.

* A Elena, Virginie, Maelle, Sabrina et Marg, pour m'avoir fort heureusement laissé du temps pour rédiger ma thèse. Promis je n'ai jamais été skier ou faire les soldes !

* A Matthieu Roustit pour m'avoir gentiment aidé sur les stats, et avoir accepté de répéter 3 fois les choses à mon cerveau ralenti ! A Nancy Benay des US, pour avoir gentiment accepté de corriger mon anglais alors qu'on ne se connaît même pas.

* A tous ceux qui m'ont accompagné au cours de mon internat, chefs, internes, externes, cadres, infirmières, aide-soignantes...

* Et à tous ceux que j'ai oublié de remercier, forcément !

A ma famille, sans qui je ne serais rien,

A Baba, mon grand-père, qui m'a transmis la passion de la médecine, ainsi que la droiture et l'obstination. J'espère être un médecin aussi passionné que toi.

A Mazine et Mamie, mes deux grand-mères qui ont été un soutien discret depuis toujours et m'ont appris le goût du travail bien fait.

A Papa, qui aimait tant ses patients, et que ses patients aimaient tant pour toutes les histoires qu'il leur racontait ; j'espère que mon métier m'apportera autant que le tien t'apportait. Merci de m'avoir montré l'importance de s'intéresser vraiment aux gens et à leurs histoires de vie.

A Maman, qui a su me convaincre de l'humanité de la médecine et grâce à qui j'ai finalement fini en blouse blanche et pas en robe noire. Merci de ta présence discrète et de ton soutien toujours indéfectible dans toute ma vie, et surtout dans les choix de vie si difficiles pour moi !

A Julien, pour m'avoir appris à me servir d'Excel et sans qui cette thèse aurait été résumée à Introduction, Méthodes et Discussion ! Merci d'être un grand frère fidèle et un tonton attentionné.

A Alice, pour avoir fait le questionnaire, trouvé le gîte, fait une étude de marché des différents traiteurs (etoui!), cette présentation de thèse aurait été beaucoup moins intéressante pour tout le monde sans toi. Dommage que tu aies dû partir à l'autre bout du monde, j'aurais vraiment aimé que tu sois là aujourd'hui. Merci d'être une si bonne sœur, et d'être (presque !) toujours là.

A Bernard-Chamrousse, Dom, Catheline, Fredo, Lulu, Maxou et Vic, pour m'avoir si bien accueilli malgré le fait que je n'ai que je n'ai que jamais dépassé le chamois de bronze et la fléchette !

A ma belle Ninon, qui a gentiment attendu que j'ai fini ma thèse pour commencer à gambader partout ! Et surtout qui m'a révélée Maman, alors que moi-même je n'y croyais pas.

A Romain, pour son émerveillement enfantin devant la vie et son enthousiasme toujours présent, c'est ce que j'ai de plus beau à apprendre de toi. Merci d'être toujours compréhensif, que je parte 6 mois loin de toi ou que je sois insupportable à travailler tout le temps et à te dire d'aller t'occuper ailleurs! Merci d'être là avec moi, dans ma vie, simplement.

Table des matières

Introduction générale	13
Résumé en français.....	15
Article: Audit of linezolid prescriptions in 3 French hospitals.	16
ABSTRACT	16
INTRODUCTION	17
METHODS	18
Data source and study population	18
Data collection	18
Appropriateness of linezolid prescriptions.....	19
Statistical analyses	20
RESULTS.....	20
Description of population and linezolid prescription	20
Appropriateness of initial linezolid prescription	22
Adequacy of linezolid prescriptions	22
Evaluation of whole treatment (initial + final prescriptions).....	23
Parameters associated with appropriateness of linezolid prescription.....	23
Cost analyses.....	24
Analysis of subclass of intensive care units patients	24
DISCUSSION.....	25
CONCLUSION	31
Figures and tables.....	32
Table 1: Definition of appropriateness and adequacy	32
Table 2: Characteristics of the studied population	33
Table 3: Gram positive microorganisms isolated from bacterial culture	34
Table 4: Detailed appropriateness and adequacy of linezolid prescriptions.....	35
Table 5: parameters influencing appropriateness of initial linezolid prescriptions	36
Figure 1: Initial linezolid prescription appropriateness by infection type.....	37
Figure 2: Differences of microorganisms and sites of infection depending on compliance with international guidelines, among the appropriate prescriptions (n=39).....	37
Figure 3: Appropriateness and adequacy of initial, final and whole prescriptions (initial + final).....	38
Figure 4: Comparison of duration of linezolid according to cytopenia	38
Annexe : Synthèse des recommandations locales, nationales et internationales.....	39
Conclusion	45
Références	46
Serment d'Hippocrate.....	50

Introduction générale

« Nous parlerons plutôt de ce que nous avons vu, persuadés que plus une question est classique ou paraît telle, plus elle gagne à être ramenée dans le champ de l'observation personnelle, et que c'est à ce prix seulement qu'elle risque de gagner quelque chose. »

L. GALLAVARDIN - L.GRAVIER 1931 [51].

Les infections à cocci Gram positif résistants, que ce soient le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline, l'*Enterococcus faecium* résistant à l'amoxicilline, ou les staphylocoques coagulase-négative résistant à la méthicilline, restent un problème majeur de santé publique en Europe et dans le monde. Leur traitement est une des controverses les plus actuelles parmi les experts infectiologues. A l'heure actuelle, la vancomycine reste le traitement de première intention pour la plupart de ces infections. Cependant, l'utilisation de molécules plus récentes telles que le linézolide, la daptomycine ou la ceftaroline ne cesse d'augmenter, bien souvent en dehors des recommandations. D'une part ces molécules sont très séduisantes du fait de leur bonne diffusion dans la plupart des tissus, de leur facilité d'utilisation par rapport à la vancomycine, et de leurs effets indésirables limités. D'autre part, l'augmentation de prévalence des souches de sensibilité diminuée à la vancomycine (VISA, hétéro-VISA, VRSA, ERV) et la gravité des infections qu'elles induisent amènent à prescrire plus fréquemment ces molécules encore actives, parfois de manière empirique. Cependant, comme pour tout antibiotique, leur utilisation excessive entraîne l'apparition de résistances, pouvant poser de graves problèmes de prise en charge. Ces résistances semblent de plus apparaître beaucoup plus rapidement qu'avec la vancomycine, témoignant d'une barrière génétique probablement faible. Par ailleurs, ces molécules sont onéreuses et

non dénuées d'effets secondaires. En conséquence, leur utilisation doit être maîtrisée et réservée à des indications bien précises.

Le linézolide est l'un de ces antibiotiques récents, de la classe des oxazolidinones. Son spectre d'action est limité aux bactéries à Gram positif. Il est indiqué, selon l'autorisation de mise sur le marché, uniquement dans le traitement des pneumonies nosocomiales et communautaires lorsqu'elles sont documentées ou suspectées à Gram positif sensibles, ou dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous uniquement lorsque l'infection a été microbiologiquement documentée à bactérie à Gram positif sensible. Nous avons souhaité évaluer les pratiques de prescription du linézolide dans le Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble et dans les hôpitaux périphériques d'Annecy et Chambéry, afin de déterminer les indications pour lesquelles il est utilisé, les modalités d'utilisation, la conformité aux recommandations internationales et locales, et le coût associé.

Résumé en français

Introduction : Le linézolide est de plus en plus utilisé pour traiter les infections à cocci à Gram positif, et ce en dehors des recommandations, qui sont essentiellement limitées aux pneumopathies et infections compliquées de la peau et tissus mous. Or, l'utilisation excessive et le mésusage du linézolide induisent l'apparition de résistances aux conséquences cliniques et épidémiologiques préoccupantes. Il est donc capital d'améliorer les modalités d'utilisation de cette molécule et de la réserver aux indications certaines.

Matériels et méthodes : Nous avons évalué de façon rétrospective la pertinence des indications et des modalités d'utilisation du linézolide dans 3 centres hospitaliers de la région Rhône-Alpes : Grenoble, Annecy, Chambéry, ainsi que leur conformité aux recommandations. Toutes les prescriptions de linézolide ont été recueillies sur une période de 3 mois et analysées par 2 experts infectiologues indépendants.

Résultats : Quatre-vingt-une prescriptions ont été analysées. Quarante-huit pourcent des prescriptions initiales étaient pertinentes. Seules 51% d'entre elles étaient conformes aux recommandations internationales. La pertinence des prescriptions finales et globales (prescription initiale + finale) était respectivement de 41% et 35%. Les modalités d'utilisation étaient conformes dans 57% des prescriptions. Au final, seules 23% des prescriptions étaient jugées conformes à la fois pour l'indication et pour les modalités d'utilisation. La non-conformité était principalement liée à la possibilité d'utiliser un antibiotique à spectre plus étroit et à l'utilisation du linézolide de manière empirique en situation de sepsis sévère ou de choc septique. La pertinence des indications était meilleure pour les infections ostéo-articulaires ($p = 0.001$) et moins bonne pour les sepsis sévères ou les chocs septiques ($p = 0.002$).

Conclusion : Les modalités d'utilisation sont correctes dans ces 3 centres hospitaliers. Cependant, la pertinence des indications reste trop faible, notamment dans le sepsis sévère ou le choc septique où cette molécule n'a jamais été évaluée. Des études sont nécessaires pour analyser l'indication du linézolide dans d'autres indications que la pneumopathie ou les infections compliquées de la peau et des tissus mous. A l'heure actuelle, en l'absence de données fiables, la vancomycine reste le traitement de première intention pour la plupart des infections à cocci Gram positif résistants aux bêta-lactamines.

Mots-clés : linézolide, audit, prescriptions, pertinence

Article: Audit of linezolid prescriptions in 3 French hospitals.

ABSTRACT

Introduction: Use of linezolid for Gram positive cocci infections is increasing, even in clinical situations where guidelines are very scarce. Currently, linezolid is allowed mainly in pneumonia and complicated skin and soft tissue infections. Overuse and misuse of linezolid can favor the development of linezolid-resistant strains with worrying clinical and epidemiological consequences. Therefore this drug should be preserved for well-defined situations.

Methods: We retrospectively evaluated linezolid prescriptions' appropriateness in 3 French hospitals of the Rhône-Alpes region, the way they were prescribed and their compliance to guidelines. Over a three-month period, all prescriptions of linezolid were extracted and analyzed by two independent infectious disease experts.

Results: Eighty-one prescriptions were analyzed. Forty eight percent of the initial prescriptions of linezolid were considered appropriate. Among those, only 51% were compliant with international guidelines. 41% of final prescriptions and 35% of whole treatments (initial + final prescriptions) were deemed appropriate. Considering the way they are used, 57% of the prescriptions were adequate. In the end, only 23% of prescriptions combined whole appropriateness and adequacy. The main reasons for inappropriateness included the possibility of choosing narrower-spectrum antibiotics and the empirical use of linezolid in severe sepsis or septic shock. Initial treatment was the most appropriate for all bone and joint infections ($p = 0.001$) whereas it was the most inappropriate for severe sepsis or septic shock ($p = 0.002$).

Discussion: Even if modalities of use were correct in these 3 hospital centers, appropriateness of indications is still too low, especially in severe sepsis or septic shock where this drug was not evaluated. Studies are mandatory to assess the use of linezolid in clinical situations other than pneumonia or complicated skin and soft tissue infections. Pending these data, vancomycin remains the first therapeutic option for most infections with Gram positive cocci resistant to betalactams.

INTRODUCTION

Though resistant Gram negative bacilli become the main issue for infectious disease experts, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and other resistant Gram-positive bacteria are still of major concern, notably because of the associated mortality [1,2]. In Europe, *Staphylococcus aureus* is responsible for 12% of nosocomial infections (among which 34% of MRSA), enterococci for 9.8% (among which 5.4% of vancomycin Resistant Enterococci) and coagulase-negative staphylococci (CNS) for 8.4% [3]. The choice of the optimal antibiotic regimen between classical glycopeptides and more recent drugs (including linezolid, daptomycin and ceftaroline) to treat these resistant bacteria is an important therapeutic challenge, because of the rising costs of antibiotics and changing antibiotic resistance patterns. The prescription of new antibiotics is increasing [4], primarily because of their greater ease of use and fewer side effects compared to glycopeptides, but also because of the increasing MRSA strains resistant to vancomycin with MIC >2 mg/l [5]. Focusing on linezolid, this increase is notably due to very good bioavailability, retained efficacy against glycopeptides-resistant bacteria, and good penetration rate into tissues. On the other hand, the associated cost is important and guidelines are very limited for linezolid, with a marketing authorization only for community-acquired or nosocomial pneumonia with documented or suspected Gram positive bacteria and for complicated skin and soft tissue infections (cSSTI) with documented Gram positive bacteria. We feel that it is important to assess the present state of linezolid prescriptions, all the more so that linezolid-resistant strains are not so uncommon [6–8], and everyone should be concerned about preserving all those precious recent antibiotics.

Therefore, we evaluated linezolid prescriptions' appropriateness in 3 French hospitals, how they are prescribed, the compliance to guidelines and the associated cost.

METHODS

Data source and study population

We conducted a retrospective study including all the prescriptions of linezolid in adult patients (aged > 18 years) over a 3-month period (August 1st 2013-October 30th 2013) in 3 hospitals (one teaching hospital and two general hospitals) of the Rhône-Alpes region (France). The prescriptions were extracted from the pharmacy's database of each hospital. The minimum linezolid duration of treatment to be analyzed was 24 hours. A single course was defined as treatment with no interruption greater than 7 days.

Data collection

A standard data recording form was developed and tested by two infectious disease (ID) specialists, including demographics, comorbid conditions, *Charlson index* [9], antibiotic allergy history, site and type of infection, clinical presentation, biological and bacteriological data, previous, simultaneous and succeeding antimicrobials, details on linezolid use (start and stop dates, dose and route of administration), request of an ID expert's opinion, reevaluation and adverse effects. Considering bacteriological data, only Gram positive bacteria were taken into account since linezolid is active only against them. Patients were followed until discharge from the hospital.

Appropriateness of linezolid prescriptions

A standard evaluation form was also developed and tested. Two ID specialists independently assessed the appropriateness of the indication of each prescription, at the beginning and at the end of the treatment (if treatment > 3 days) (Table 1). Conflicting analyses were reviewed by the same experts until they agreed. Prescription indications were considered appropriate if the experts considered it as “justified”, “probably justified” or “possibly justified”. If “not justified” the treatment was considered inappropriate. The assessment of appropriateness was based on current guidelines, including American, European, French and marketing authorization guidelines[10,11]. If no guideline was available for the indication, experts relied on current scientific data. If the prescription was inappropriate, experts had to choose one or more reasons ranging from: no infection, possibility of using a narrower-spectrum antibiotic, inactivity of linezolid, bacteriostatic effect of linezolid, disrespect of contra-indications and others. For all prescriptions, experts had to propose an alternative to linezolid.

Additionally, a composite criterion was created to evaluate the adequacy of the prescriptions, meaning the compliance with prescription rules according to marketing authorization data. This score included dosage, route of administration, switching to oral administration and complete blood count (CBC) monitoring. Prescriptions were considered adequate if they met all the criteria.

We also evaluated whether infections were confirmed or only suspected (5 choices question, either certain, likely, possible, unlikely or no infection), as well as total duration of treatment, reevaluation, association of antibiotics and outcome at the end of linezolid. Failure of linezolid was defined as persistence or progression of signs and symptoms, or

death due to the infection. Success of linezolid was defined as clinical cure (resolution of baseline signs and symptoms of primary infection) or clinical control of the infection.

Costs analyses were based on hospital antimicrobials' prices.

Statistical analyses

Categorical variables were expressed as frequency. Continuous variables were expressed as median and 25th–75th percentiles. We performed univariate analyses using uncorrected χ^2 tests (or Fisher exact tests when needed) to evaluate the parameters associated with appropriateness. The Mann-Whitney rank test was used to compare median duration of treatment so as to assess if cytopenia was more frequent when treatment was longer. Two-sided P values of $<.05$ were considered statistically significant. Statistical analysis was performed with SPSS® 22 for Windows (IBM, Inc., Armonk, New York, USA).

RESULTS

Description of population and linezolid prescription

Eighty-one prescriptions from 77 patients were collected and analyzed, 63 from the teaching hospital and 18 from the 2 general hospitals. Median age was 66 years (25th-75th percentiles, 53-78 years). The male-to-female ratio was 1.89:1. Characteristics of population are shown in Table 2.

Sixty-six infections (81%) were nosocomial. The main site of infection was pulmonary (Table 2), followed by surgical sites and intravascular device infections, bacteremia, severe sepsis or septic shock and skin and soft tissue infection. The most commonly involved microorganisms

were coagulase negative staphylococci, enterococci and *Staphylococcus aureus* (Table 3), with a high rate of penicillin or methicillin resistance (60% of all bacteria). Among 66 Gram positive cocci, only one was resistant to linezolid and none to vancomycin. Treatment was documented in 62 observations (77%), among which 34% were based on direct examination. On the other hand it was empiric in 19 (23%) observations, among which 7 pneumonias or cSSTI. Most of the time linezolid was associated with one or more antibiotics (77%), and was prescribed as first-line therapy for a vancomycin-susceptible organism in 80% of cases. Median duration of treatment was 8 days (3-37). Linezolid was mainly initially administered intravenously (64% vs 36%) and if so, switching to oral administration was performed in 21% of cases. We had written evidence of approval from an ID specialist in 36 (44%) patients. The latter's opinion was particularly asked in bone and joint infections and in surgical prescriptions (89% and 91% of cases respectively). Complete blood count (CBC) was monitored in 91% of cases. Thirty-three (41%) patients had secondary effects, among which 28 cytopenias (85% of secondary effects) and 5 lactic acidosis. These adverse events occurred mainly (70%) inpatients from intensive care units. The treatment was stopped because of secondary effects in 12 patients, including one patient suffering from status epilepticus. If there was a secondary effect possibly due to linezolid, the treatment was stopped in 52% of cases. Among 81 patients, 51 (63%) had a favorable outcome at the end of linezolid treatment, whereas in 14 (17%) observations, linezolid was not efficient. The overall in-hospital mortality rate at the end of study was 34.6% (28 patients, 7 being due possibly to the infection). The main reasons to stop linezolid was ending of treatment and switching to another antimicrobial therapy.

Sixty-three percent of the infections were considered certain by the experts a posteriori, according to all data available at the end of the infection. The remaining 36%

were equally divided between probable or possible infection, and improbable infection or no infection. Among the 15 (19%) patients with no or unlikely infection, 10 (67%) had colonization.

Appropriateness of initial linezolid prescription

Initial antibiotic treatment was deemed justified in 86% of the 81 observations studied. Forty eight percent (n=39) of the initial prescriptions of linezolid were considered appropriate. Among those, 46% were compliant with marketing authorization data, 51% with international guidelines, and 73% with local hospital guidelines. One hundred percent of the appropriate prescriptions were compliant with current scientific data. The main reasons for inappropriateness included the use of linezolid where an antibiotic with a narrower-spectrum would have been sufficient (n=17), the empirical use of linezolid in severe sepsis or septic shock (n=17), and the use of an antibiotic when there was no infection (n=11). Linezolid prescriptions were more appropriate for nosocomial infection, for empiric treatment, and for bone and joint, urologic, pulmonary and cutaneous infections (Figure 1). When prescriptions were appropriate but not compliant with international guidelines, there were more CNS (n=11), more enterococci (n=5) and more infections of other sites (n=26) (Figure 2).

Adequacy of linezolid prescriptions

Regarding of dosage, route of administration, switching to oral administration and full blood count monitoring, prescriptions were analyzed only if an antibiotic was indicated (n=70). Fifty seven percent of the prescriptions were adequate according to marketing authorization data. Dosage was almost always correct (98%). Route of administration was

inadequate in 27% (19/70) of analyzed prescriptions, including one patient with continuous infusion of linezolid. Most of inadequate prescriptions were due to delayed or non-switching to oral administration.

Evaluation of whole treatment (initial + final prescriptions)

Forty-one percent of final prescriptions (> 3days) and 35% of whole treatments (initial + final prescriptions) were deemed appropriate. In the end, 23% of prescriptions combined whole appropriateness and adequacy (Table 4, Figure 3). Total duration of antibiotics was correct in 60% of observations. Linezolid needed to be associated with other antibiotics in 57% of cases but only 36% of associations were correct. We had written evidence of reevaluation for 42% of the treatments at day 3, and 32% at day 10. Among all the reevaluations, 66% were correct.

Parameters associated with appropriateness of linezolid prescription

Initial treatment was deemed appropriate for all bone and joint infections ($p = 0.001$), though compliant with international guidelines only in 22% of cases. In contrast, it was considered inappropriate for most severe sepsis or septic shock ($p = 0.002$) (Table 5). Appropriateness of linezolid prescription was more frequent at Chambery Hospital compared with the two others ($p = 0.04$). There was a tendency for surgical prescriptions to be mostly appropriate but the association was not statistically significant ($p = 0.055$). The tendency disappeared when surgical prescriptions were adjusted for ID specialist opinion and bone and joint infections in a multivariate analysis.

Of all parameters studied (appropriateness of initial, final or whole treatment, site of infection, nosocomial or community-acquired infection, department), none was statistically

associated with failure of linezolid (n=65 because there were 16 patients with no infection or death not due to the infection, therefore success of linezolid was not evaluable). Death was neither statistically associated with inappropriateness of initial, final, or whole prescription. Cytopenia was more frequent if the treatment was longer. Indeed, median time was 7 (4.75-9) vs 9.5 (6.75-17) days, respectively ($p = 0.034$, Mann-Whitney rank test) (Figure 4).

Cost analyses

In 98% of prescriptions, a cheaper antibiotic could have been used. In 86% of cases, experts estimated that it should have been favored, leading to an estimated saving of about 80000 euros. Additionally, switching to oral administration was possible in 25 of all prescriptions, but in 17 patients it did not occur. Considering that medium oral switch was at J3, we calculated that 122 days of linezolid could have been administrated orally instead of intravenously.

Analysis of subclass of intensive care units patients

Linezolid was mainly prescribed in intensive care units (n= 40). Initial, final and whole treatments were appropriate in 43%, 38% and 28% of cases respectively. Infection was deemed unlikely or absent in 20% of cases. An ID specialist's opinion was requested in only 18% of cases. Considering the special issue of severe sepsis or septic shock, sixteen patients were concerned. Infection was certain in 15 patients, but linezolid was appropriate only in 2 patients (13%). Only 6 patients were infected by penicillin or methicillin resistant strains. The main reason for inappropriateness was that linezolid is a bacteriostatic agent (13/16). Eleven patients (69%) had a favorable outcome at the end of linezolid, but sepsis was due to Gram positive bacteria in only 4 patients and linezolid was always associated with other

antimicrobials. Three of four patients had a favorable outcome. Thirty-eight percent died during the hospital stay, 66% of which during the 7-day period after the end of linezolid.

DISCUSSION

We found in this study that 52% of initial and 65% of whole linezolid prescriptions were deemed inappropriate with regards to indication. These results highlight first that linezolid is much too frequently prescribed in our hospitals and second that it is prescribed for wrong indications. There are few strong guidelines for this drug and they are mostly based on American studies. Guidelines allow the prescription of linezolid for documented infections only if failure of or contra-indication to vancomycin, and for empirical or documented treatment of nosocomial pneumonia or nosocomial cSSTI [10,12]. Here only one third of empirical treatments were prescribed for pneumonias or cSSTI. Linezolid was prescribed as first-line therapy in 80% of courses. One of the two main reasons of inappropriateness was the possibility of using a narrower-spectrum antibiotic. Linezolid must be reserved for real documented GPC resistant to methicillin, penicillin or vancomycin, or for empirical treatment of pulmonary infections or cSSTi with suspected resistant GPC, but with de-escalation as soon as possible. However, even if the indication is good, linezolid should not be automatically prescribed. Experts estimated that an alternative would have been preferred in 86% of cases, mainly vancomycin. The choice of the optimal antibiotic regimen for GPC infections is still a point of controversy between infectious disease specialists [13–15]. Vancomycin was commercialized at the end of the 1950s, and is therefore well-known. Its main advantages are that it is a bactericidal agent, that daily cost is very low, and that it is

robust against resistances. The weaknesses of this drug are the bad penetration into tissues, the slow bactericidal activity [16], the mandatory intravenous route of administration and the need to realize therapeutic drug monitoring due to the narrow therapeutic window and to the risk of secondary effects[17–19]. Furthermore, in recent years, we have seen the emergence of vancomycin resistant strains (VRSA, VISA and hVISA) [5,20–22]with proven therapeutic failure [23–25]. New drugs such as linezolid, daptomycin and others appear very attractive because of their greater ease of use, their good penetration into tissues and their fewer side effects [26].The main advantages of linezolid are its oral form with a bioavailability of 100%, allowing earlier hospital discharge [27]and possibly fewer catheter-associated complications, its retained efficacy against glycopeptides-resistant bacteria, and lastly its good rates of penetration into tissues [28]. However, secondary effects are not negligible, and the genetic barrier is lower than that of vancomycin, with the rapid apparition of resistances to linezolid [6,7,29–31].The attraction for new antibiotics is always strong [32], but for the moment vancomycin remains the first therapeutic option for most GPC infections [10].

In this study, linezolid was prescribed even in indications without any guidelines, such as severe sepsis or septic shock. There is no strong data concerning this indication, and there maybe confusion with studies assessing the efficacy of linezolid in nosocomial pneumonia [33,34].Here, experts estimated that 87% of prescriptions for this indication were inappropriate. This position is based on the fact that linezolid is a bacteriostatic agent, meaning that it may be efficient more slowly and therefore be inadequate for severe infections. Moreover, due to its high level of tissue penetrations, the concentrations in serum are much lower than in the tissues (though still superior to Minimum Inhibitory

Concentration) [35,36]. However, current scientific data are not so clear. The categorization of antibiotics into bacteriostatic and bactericidal may not be relevant in clinical practice [37]. Vancomycin has a slow bactericidal activity, and it has been shown to be less efficient in endocarditis compared to methicillin [38]. No study compared the effectiveness of linezolid versus vancomycin in this indication and the choice is hard. In a pooled analysis of five studies comparing linezolid with vancomycin in patients with secondary *S. aureus* bacteremia, linezolid was found non-inferior to vancomycin [39], but vancomycin was administrated 1g bid without any pharmacokinetics monitoring. Another review found that of 81 studies of antibiotic therapy for MRSA bacteremia, only 1 high-quality trial was identified [40]. In our study, 69% of patients suffering from severe sepsis or septic shock had a favorable outcome at the end of the treatment. However, sepsis was due to Gram positive bacteria in only 4 patients and linezolid was always associated with other antimicrobials. Moreover, 38% died during the hospital stay, 66% of which during the 7-day period after the end of linezolid. Therefore conclusions are hard to draw concerning the efficacy of linezolid in this indication.

Linezolid was largely prescribed in intensive care units, not always for documented GPC infections. The “treat large” concept is easily understandable [41], but the challenge then is to de-escalate [42]. Here the initial appropriateness in ICU was 43% vs 38% for final prescriptions, meaning that de-escalating was insufficient. Moreover, this drug is considered as a low risk treatment, but it has some well-known and not negligible secondary effects [43]. We showed that 41% of patients had secondary effects, mainly cytopenias (85%). The adverse events occurred mainly (70%) in patients of intensive care units, where CBC are monitored more frequently, and where cytopenias can be due to sepsis, so the real link with

linezolid is hard to prove. However, we showed that cytopenia was statistically more frequent if the treatment was longer ($p = 0.034$), arguing for de-escalating as soon as possible. Besides, to our knowledge, no one has ever studied the possible role of linezolid in ICU-acquired polyneuropathy.

Experts deemed a posteriori that infection was unlikely or that there was no infection in 15 (19%) patients. Among these, 10 (67%) had colonization. In 14% of all patients, no antibiotic was necessary even at the beginning. Overuse of antibiotics is an old issue, especially in France [44], and it is sometimes hard to differentiate between real infection and colonization, especially in ICU where patients are seriously ill. The opinion of an ID specialist could be the most helpful in these difficult situations. Here, though there is a lot of missing data for this special point, an ID specialist was solicited only in 44% of all prescriptions. Still, an ID specialist gave his opinion in 89% of bone and joint infections' prescriptions and in 91% of surgical prescriptions, and most were considered appropriate.

Concerning adequacy, linezolid was mainly well administrated (57%). Dosage was almost always correct. Route of administration was adequate in 73% of cases. In one patient linezolid was administrated with continuous infusion, as already studied in critically ill patients [45]. Switching to oral route of administration was too infrequent, as it has been already shown for fluoroquinolones [46]. Reevaluation was as well too rare (42% and 32% at day 3 and 10 respectively), and was correct only in 66% of prescriptions. This is a special point to work on since it is part of the ICATB indicator, the French hospital antibiotic stewardship score.

Another important issue is the cost associated with the use of Linezolid. Many studies were published over the last decade concerning the cost of linezolid vs vancomycin, with much controversy [47–49]. It appears that most significant cost drivers are the length of stay in hospital, the hours of mechanical ventilation and the time treated in intensive care units [50]. Drug acquisition costs are not significant. The cost-effectiveness of linezolid essentially relies on reduction of length of stay (LOS). Indeed, Li *et al* showed that LOS was shorter with linezolid than with vancomycin but the majority (50%) of the infections were cSSTI, which are usually not severe [27]. In cases of severe infections or debilitated patients, where the LOS will necessarily be long, linezolid may not be so interesting. In our study, considering only the drug acquisition prices, we estimated that a saving of 80,000 euros would have been possible. Moreover, it has been demonstrated that inappropriate use increases treatment related cost [51]. Here, we calculated that 122 days of linezolid could have been administered orally instead of intravenously. The intra-hospital price is the same for oral or intravenous linezolid but the associated cost must be lower in case of oral route of administration because of the cost of catheters and of complications associated with catheters.

Despite the misuse of linezolid, experts estimated that 48% of prescriptions were appropriate. Among these, 46% only were compliant with marketing authorization data and 51% with international guidelines while they were compliant with current scientific data and local guideline in 100% and 73% of cases respectively. This difference may be due to the fact that local guidelines are inspired by literature data and may be more recent than international guidelines. Also, when prescriptions were deemed appropriate but not compliant with international guidelines, infections were mainly from sites other than

pulmonary or cSSTI. This observation shows the need for new guidelines in specified therapeutic indications such as urinary tract infections where resistant enterococci are frequent [52], or bone and joint infections, in which linezolid was appropriate in all cases but compliant with international guidelines only in 22% of cases. Though no good quality trials were conducted for this clinical setting, many reports show encouraging data [53,54]. Also, most of the appropriate prescriptions that were non-compliant with international guidelines were due to CNS or enterococci, highlighting the lack of guidelines concerning these two families of bacteria. This may be explained by the differences in epidemiology of Gram positive cocci in Europe and Northern America, where linezolid is mainly used for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections [55,56].

This analysis of linezolid prescriptions in France is interesting since it evaluates real-life practices, which is quite rare in literature [56–58] and as it shows a representative sample of linezolid prescriptions and Gram positive cocci's epidemiology in our hospitals. However, our study has several limitations. First, it is retrospective with all the well-known limitations of this method. Second, there were huge differences in the numbers of patients between the 3 hospital centers and the comparison of the centers is weak, all the more so that there were no local guidelines in one general center. Another limitation is the absence of data on the outcome of patients at the end of whole antibiotic treatment. Indeed we focalized on the outcome at the end of linezolid, even if it was at the beginning of the infection or if the antibiotic treatments were continued for a long time. At last, the relatively small sample size used in the present study, although likely capturing much of the total linezolid use in France at the time the study was conducted, may impact the ability to generalize the results.

CONCLUSION

The present study provides an understanding of linezolid utilization in 3 hospitals of the Rhône-Alpes region in France. More than 50% of linezolid prescriptions were inappropriate in our hospitals, showing that educational programs are mandatory to strengthen knowledge of good clinical indications. Moreover, linezolid prescriptions were much too frequent, especially in the teaching hospital. A better collaboration between ID specialists and other physicians is necessary to improve practices. Rational use of this important medicine should contribute to control the apparition of resistance and optimize the occurrence of favorable patient outcomes. On the other hand, some prescriptions were deemed appropriate though they were not compliant with guidelines, highlighting the need for new studies to assess the role of linezolid in some specific indications such as bone and joint infections, infections due to enterococci or to coagulase negative staphylococci.

Figures and tables

Table 1: Definition of appropriateness and adequacy

Appropriateness of the indication
Initial prescription: appropriate or inappropriate
Final prescription (analyzed only if linezolid was continued > 3 days): appropriate or inappropriate. Could be appropriate even if initially inappropriate.
Whole prescription: appropriate (if initial and final prescriptions were both appropriate) or inappropriate (if initial prescription or final prescription or both were inappropriate)
Composite criterion of adequacy of prescriptions rules (adequate if all the criteria below were adequate)
Dosage: adequate or inadequate
Route of administration: adequate or inadequate
CBC monitoring at least each week: adequate or inadequate
Switching to oral route: adequate if switching to oral route was indicated and realized within good time; or if switching to oral route was not indicated and not realized; or if linezolid was initially prescribed orally; inadequate in all other cases

Table 2: Characteristics of the studied population

Characteristics	Total population n=81	
	Number of prescriptions	Percent (%) of total prescriptions
Age*	66 (53-78)	
Sex		
Male	53	65
Female	28	35
Hospital center		
Grenoble University Hospital	63	78
Annecy General Hospital	7	9
Chambery General Hospital	11	14
Department		
Medical	30	37
Surgical	11	14
Intensive care units	40	49
Median hospital stay*	36 (20-66)	
Co-morbidities		
Renal failure	35	43
Hepatic failure	13	16
Immune suppression	19	23
Median <i>Charlson Index</i> *	5 (3-7)	
Treatment		
Empiric therapy	19	23
Documented therapy	62	77
Infection		
Nosocomial	66	81
Community-acquired	15	19
Site of infection **		
Pulmonary	21	26
Surgery site and devices	19	23
Bacteremia	18	22
Severe sepsis or septic shock	16	20
Skin and soft tissue	13	16
Bone and joint	9	11
Intra-abdominal	9	11
Central nervous system	6	7
Urogenital system	3	4
Heart	2	2
ID specialist's opinion asked	36	44

*: median (25th-75th percentiles). **: a patient could have one or more site of infection.

Table 3: Gram positive microorganisms isolated from bacterial culture

Microorganism	Number of isolates	% of total positive isolates
<i>Staphylococcus aureus</i>		
Methicillin-susceptible	10	13
Methicillin-resistant	9	11
Coagulase-negative staphylococci		
Methicillin-susceptible	6	8
Methicillin-resistant	23	29
Enterococcus species		
Penicillin-susceptible	10	13
Penicillin-resistant	15	19
Vancomycin-resistant	0	0
Streptococcus species		
Penicillin-susceptible	3	4
Penicillin-resistant	1	1
Other Gram positive bacteria	3	4

Table 4: Detailed appropriateness and adequacy of linezolid prescriptions

	n=81	%
Justified antibiotics	70	86%
Appropriateness of initial prescription of linezolid (n=81)	39	48%
Compliance with marketing authorization data (n=81)	18	46%
Compliance with international guidelines (n=81)	20	51%
Compliance with local guidelines (n=70) *	22	73%
Compliance with current scientific data (n=81)	39	100%
Non appropriateness of initial prescription of linezolid (n=81)	42	52%
No indication to any antibiotic	11	26%
Narrower-spectrum antibiotic possible	17	40%
Bacteriostatic agent	17	40%
Inactivity of linezolid	1	2%
Disrespect of contra-indications	0	0%
Other**	4	10%
Correct total duration of antibiotics (n=81)	49	60%
Association needed (n=81)	46	57%
Correct association (n=81)	29	36%
Correct reevaluation (n=41) ***	27	66%
Composite criterion of adequacy of linezolid prescriptions rules (n=70) ****	40	57%
Adequate dosage (n=81)	68	97%
Adequate route of administration (n=81)	51	73%
Appropriateness of final prescription of linezolid (n=59) *****	24	41%
Appropriateness of whole prescription of linezolid (n=81)	28	35%
Whole prescription appropriate and adequate (n=81)	19	23%
Cheaper antibiotic possible (n=81)	79	98%
Cheaper antibiotic to favor (n=81)	70	86%

*: n=70 because no local guidelines in one general hospital. **: anemia or thrombopenia in 3 patients, recent previous treatment with linezolid in one patient, linezolid intolerance in one patient. ***: 41 prescriptions only were reevaluated. ****: n=70 because adequacy was not evaluated in 11 prescriptions (no infection). *****: linezolid was continued for more than 3 days in 59 patients.

Table 5: parameters influencing appropriateness of initial linezolid prescriptions

Parameters	Appropriate prescription (n=39) n (%)	Inappropriate prescription (n=42) n (%)	P- value
Gender			0.808
Men (n=53)	25 (47.2)	28 (52.8)	
Women (n=28)	14 (50)	14 (50)	
Treatment			0.331
Empiric therapy (n=19)	11 (57.9)	8 (42.1)	
Documented therapy (n=62)	28 (45.2)	34 (54.8)	
Infection			0.203
Nosocomial (n=66)	34 (51.5)	32 (48.5)	
Community-acquired (n=15)	5 (33.3)	10 (66.7)	
Site of infection			
Pulmonary (n=21)	13 (61.9)	8 (38.1)	0.143
Skin and soft tissue (n=13)	7 (53.8)	6 (46.2)	0.654
Bone and joint (n=9)	9 (100)	0 (0)	0.001
Central nervous system (n=6)	3 (50)	3 (50)	1.000
Heart + bacteremia (n=18)	6 (33.3)	12 (66.7)	0.154
Severe sepsis or septic shock (n=16)	2 (12.5)	14 (87.5)	0.002
Urogenital system (n=3)	2 (66.7)	1 (33.7)	0.606
Intra-abdominal (n=9)	3 (33.3)	6 (66.7)	0.485
Surgery site and devices (n=19)	12 (63.2)	7 (36.8)	0.134
Hospital center			0.040
Grenoble (n=63)	26 (41.3)	37 (58.7)	
Annecy (n=7)	4 (57.1)	3 (42.9)	
Chambery (n=11)	9 (81.8)	2 (18.2)	
Department			0.055
Medical (n=30)	13 (43.3)	17 (56.7)	
Surgical (n=11)	9 (81.8)	2 (18.2)	
Intensive care units (n=40)	17 (42.5)	23 (57.5)	
ID specialist's opinion asked (n=36)	18 (58.1)	13 (41.9)	0.160

Figure 1: Initial linezolid prescription appropriateness by infection type.

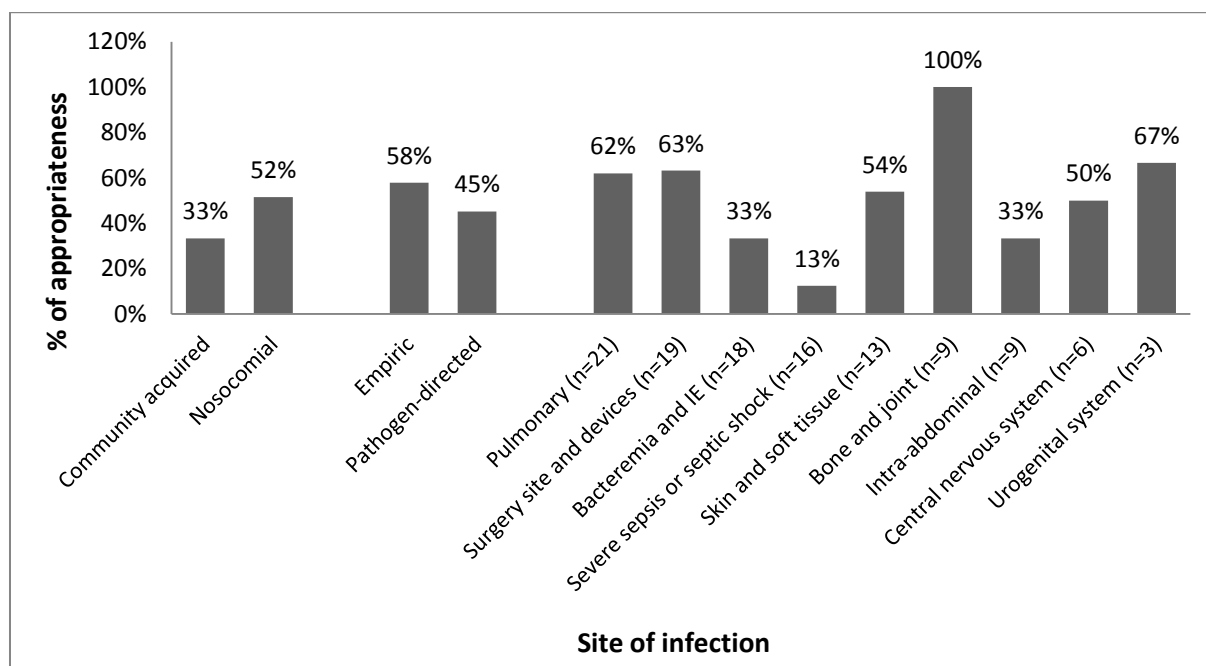


Figure 2: Differences of microorganisms and sites of infection depending on compliance with international guidelines, among the appropriate prescriptions (n=39)

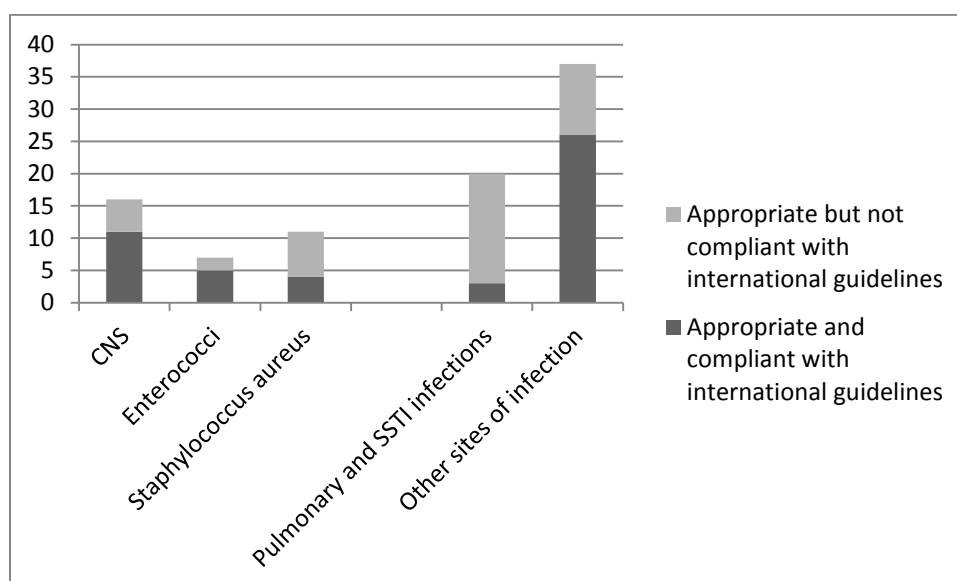


Figure 3: Appropriateness and adequacy of initial, final and whole prescriptions (initial + final)

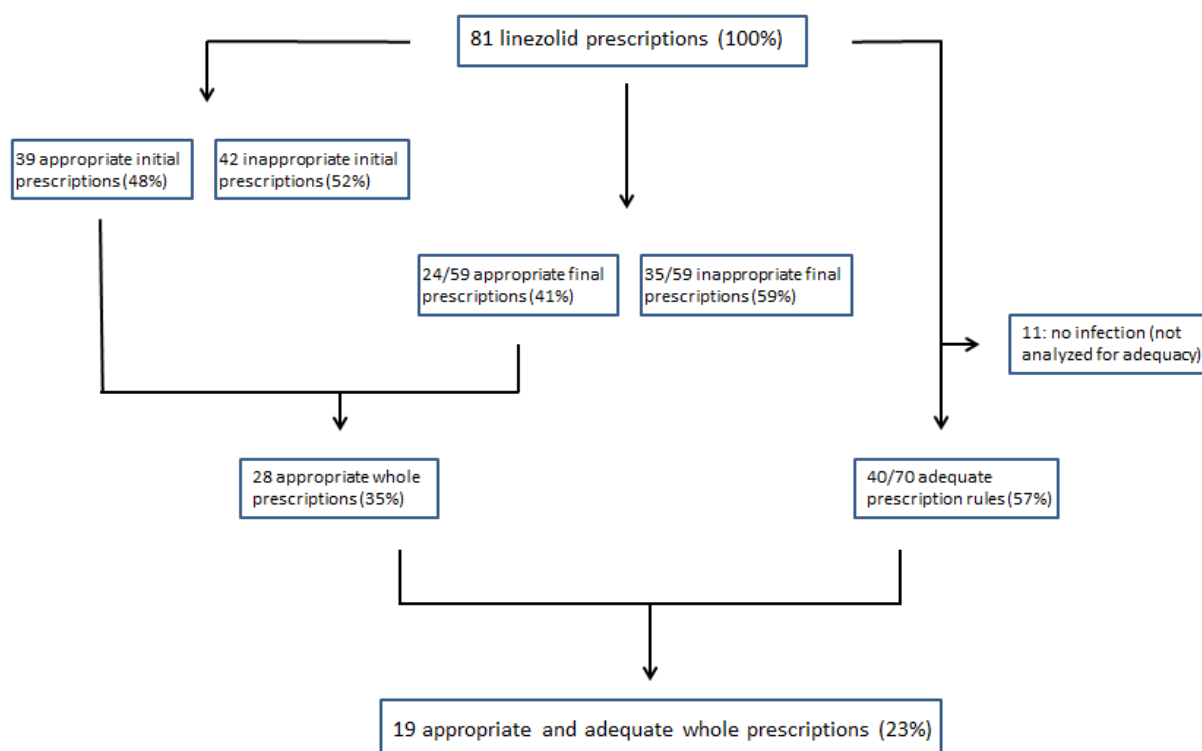
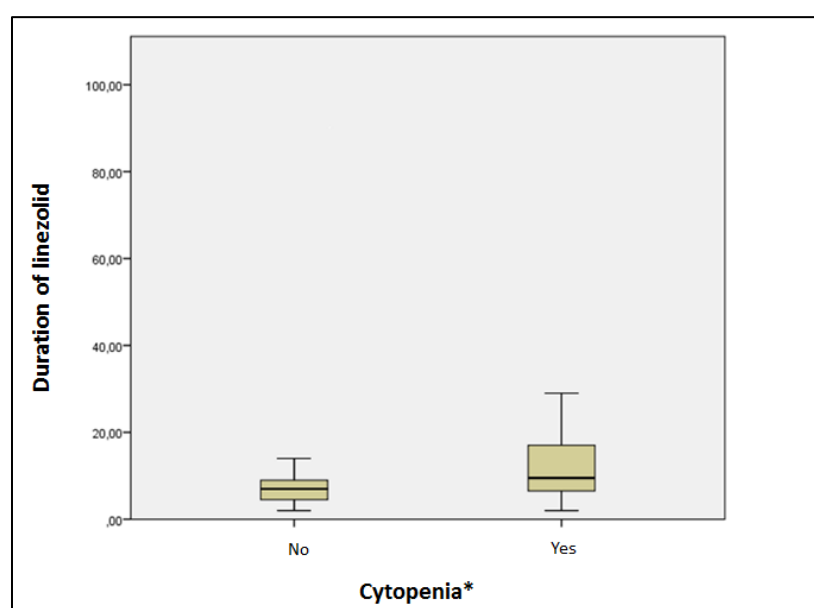


Figure 4: Comparison of duration of linezolid according to cytopenia



*: 9 missing values

Annexe : Synthèse des recommandations locales, nationales et internationales

ZYVOXID linezolid	ANSM	IDSA 2011	AMM	ESCMID	CHUG 2012	Annecy (ATBgarde)
PULMONAIRE						
Traitement des PAC documentées à CA-MRSA	Oui (2010)	Oui (600mg*2/j, PO ou IV, 7-21j)	Oui (600mg*2/j, PO, 10-14j)	Oui (minimum 14j)	Oui, en 1 ^{ère} intention (600mg*2 /j)	Oui en 2 ^{ème} intention si Staphylococcus aureus sécréteur de toxine (PVL) Pneumonie nécrosante Méti-R
Traitement des PAC suspectées à CA-MRSA	Oui (2010) si PAC post-grippales graves hospitalisées en réa avec suspicion de SAMR et/ou PVL (PNP nécrosante)	Non sauf si tableau évoquant PNP nécrosante ou HAP/VAP et facteurs de risques de SAMR ou incidence locale élevée (600mg*2/j, PO ou IV, 7-21j)	Oui (600mg*2/j, PO, 10-14j)	Non (minimum 14j)	???	Oui en 2 ^{ème} intention si grave (hospit en USI/USC/réa) et suspicion d'infection à S. aureus sécréteur de Leucocidine de Pantone Valentine (pneumonie nécrosante), en association à une C3G
Traitement des PAN documentées à HA-MRSA	Oui (2010), que ce soit PVL+/-	Oui (600mg*2/j, PO ou IV, 7-21j)	Oui (600mg*2/j, PO, 10-14j)	Oui, surtout si ins rénale ou autres médicaments néphrotoxiques ou CMI vanco ≥ 1,5mg/l (recos ESCMID management 2009)	Oui, en 1 ^{ère} intention (600mg*2 /j)	???
Traitement des PAN suspectées à HA-MRSA	???	Non sauf si tableau évoquant PNP nécrosante ou HAP/VAP et facteurs de risques de SAMR ou incidence locale élevée (600mg*2/j, PO ou IV, 7-21j)	Oui (600mg*2/j, PO, 10-14j)	Oui si PAN tardive (>4j) ou FdR de SAMR ou PAN à gram + et allergie aux beta-lactamines (minimum 14j)	Oui, en 1 ^{ère} intention (600mg*2 /j)	Oui si pneumopathie tardive > 5j ou antibiothérapie préalable
PAC à pneumocoque si CMI pénicilline ≥ 2	???	Oui (600mg*2/j, PO ou IV, 7-21j)	???	???	???	Non

PEAUX ET TISSUS MOUS						
Traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous, documentées	N'en parlent pas dans toutes les recos ANSM	Oui (je pense) si SSTI compliquée (infection des tissus profonds, infections de plaie opératoires ou traumatiques, abcès « majeur », cellulite, ulcères et brûlures infectés), ou cellulites purulentes ou cellulites non purulentes si signes systémiques ou absence de réponse aux bêta-lactamines (600mg*2/j) (recos SAMR 2012) (A-II)	Oui (600mg*2/j, PO, 10-14j) Qu'en l'absence d'alternative si infection à BGN associée (suspectée ou prouvée)	N'en parlent pas dans toutes les recos sur ESCMID guidelines	Oui, pas en 1 ^{ère} intention	???
Traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous en empirique	N'en parlent pas dans toutes les recos ANSM	Oui (600mg*2/j, PO/IV, 7-14j si patient hospitalisé et infection des tissus profonds, infections de plaie opératoires ou traumatiques, abcès « majeur », cellulite, ulcères et brûlures infectés) (recos SAMR 2012) (A-I) Oui (600mg*2/j, 5-10j si patient externe et cellulites purulentes ou cellulites non purulentes si signes systémiques ou absence de réponse aux bêta-lactamines) (recos SAMR 2012) (A-II)	Non	N'en parlent pas dans toutes les recos sur ESCMID guidelines	Oui si nosocomial, pas en 1 ^{ère} intention	Non
ISO	N'en parlent pas dans toutes les recos ANSM	Oui si bcp de SAMR ds écologie locale (recos SSTI 2014 IDSA)	???	N'en parlent pas dans toutes les recos sur ESCMID guidelines	???	???
Infection pied diabétique, en empirique	N'en parlent pas dans toutes les recos ANSM	Oui si ATCD d'infection/colonisation à SAMR, prévalence locale élevée de SAMR, infection sévère (recos IDSA 2012), ou SAMR suspecté	Non	N'en parlent pas dans toutes les recos sur ESCMID guidelines	???	Avis infectieux

Infection pied diabétique documentée	N'en parlent pas dans toutes les recos ANSM	Je pense mais pas dit clairement (recos IDSA 2012)	???	N'en parlent pas	???	Avis infectieux
Infection à strepto ou SAMS si allergie péni, tttfasciite nécrosante dont gangrène de fournier, neutropénie fébrile prolongée ou récurrente et SSTI		oui				
ENDOCARDITE INFECTIEUSE						
EI à SAMR	N'en parlent pas dans toutes les recos ANSM	Oui si intolérance à la vanco (recos IDSA 2007)	Non	Oui si EI cœur gauche et échec traitement par vanco et dapto (Management of MRSA infections ESCMID 2009), associé à beta-lactamines (600mg*2/j, PO/IV, ≥ 8sem (lia, C), contrôle toxicité hémato)	Non	Non
EI à VRE	N'en parlent pas dans toutes les recos ANSM	Oui (E.faecium), 600mg*2/j, PO/IV, ≥ 8sem (recos IDSA 2007)	Non	Oui (recos ESCMID EI 2009), associé à beta-lactamines (600mg*2/j, PO/IV, ≥ 8sem (lia, C), contrôle toxicité hémato)	Non	???
EI à VISA, hétéro-VISA	N'en parlent pas dans toutes les recos ANSM	???	Non	Oui (recos ESCMID EI 2009), associé à beta-lactamines (600mg*2/j, PO/IV, ≥ 8sem (lia, C), contrôle toxicité hémato)	Non	???
Prophylaxie pour pose de matériel intracardiaque	N'en parlent pas dans toutes les recos ANSM	Oui si si allergie à bêta-lactamines et à vancomycine (recos IDSA 2010)	Non		Non	???

Médiastinite antérieure post chirurgicale documentée à SAMR, streptocoque/entérocoque						Oui en 2 ^{ème} intention
BACTERIEMIE						
Bactériémie sur cathéter à SAMS/SAMR si réponse rapide et hémocultures négatives après ablation du cathéter (ECSMID management 2009)	N'en parlent pas dans toutes les recos ANSM		Non	Oui (600mg*2/j, PO, 14j si pas de complications)	Non	???
Bactériémie persistante à SAMR avec échec d'un traitement par vancomycine ou sensibilité réduite à vancomycine et daptomycine	N'en parlent pas dans toutes les recos ANSM	Oui (600mg*2/j)	Non		Non	???
Suspicion d'infection de cathéter central ou périphérique ou PAC, en empirique, ou documenté à SAMR, SCN méti-R, entérocoque						Oui en 2 ^{ème} intention
OS						
Infection ostéoarticulaire documentée à SAMR	N'en parlent pas dans toutes les recos ANSM	Oui si ostéomyélite (600mg*2/j, 8sem minimum), arthrite septique (600mg*2/j, 3-4sem), ou traitement initial de l'infection à SAMR sur matériel, associé à la rifampicine (600mg*2/j, 2sem)	Non	N'en parlent pas dans toutes les recos sur ESCMID guidelines	Oui (600mg*2 /j)	Oui en 2 ^{ème} intention si arthrite septique, infection de prothèse articulaire, pour ostéite/spondylite/matériel ostéosynthèse

Infection osseuse nosocomiale	N'en parlent pas dans toutes les recos ANSM	N'en parlent pas (recos SAMR IDSA 2011)	Non	N'en parlent pas dans toutes les recos sur ESCMID guidelines	Oui, en 2 ^{nde} intention, durée limitée	Oui si arthrite septique post chirurgie (dont arthroscopie) ou CGP en amas à l'ED et CI à la vanco Oui en 2 ^{ème} intention si spondylodiscite nosocomiale post acte invasif vertébral, ou post infection cathéter/bactériémie à staph
Infection de prothèse articulaire à SAMS, SAMR, entérocoque péni-sensible, péni-résistant, en 2 ^{nde} intention (Rcevanco/allergie ou intolérance vanco), associé à la rifampicine, pdt 2-6sem	N'en parlent pas dans toutes les recos ANSM	Oui (recos IDSA prothèses articulaires 2013)	Non	N'en parlent pas dans toutes les recos sur ESCMID guidelines	???	
Arthrite septique (avec ou sans prothèse) ou infection sur matériel d'ostéosynthèse documentée à SAMS, SAMR, entérocoque, streptocoque						Oui en 2 ^{ème} intention
Ostéite/spondylo documentée à entérocoque						Oui en 2 ^{ème} intention

SNC						
Infection neuro-méningée à SAMR	N'en parlent pas dans toutes les recos ANSM	Oui si méningite (600mg*2/j, PO/IV, 15j) ou si abcès cérébral, empyème sous-dural, abcès épidural spinal ou thrombose septique cérébrale (600mg*2/j, PO/IV, 4-6sem) B-III	Non	N'en parlent pas dans toutes les recos sur ESCMID guidelines	Oui en 2 ^{nde} intention (600mg*2 /j)	Non
Méningite à VRE ou SCN-MR	N'en parlent pas dans toutes les recos ANSM	Oui, en alternative à vanco B-III	Non	N'en parlent pas dans toutes les recos sur ESCMID guidelines		Non
Infection neuro-méningée nosocomiale	N'en parlent pas dans toutes les recos ANSM	Non (recos IDSA meningite 2004)	Non	N'en parlent pas dans toutes les recos sur ESCMID guidelines	Oui en 2 ^{nde} intention (600mg*2 /j)	Non
INFECTIONS INTRA-ABDOMINALES						
Infection intra-abdominale documentée à SAMR et effets indésirables à la vancomycine ou échec d'un traitement par vancomycine	N'en parlent pas dans toutes les recos ANSM	Oui (recos IDSA 2010) (pas de grade recos)	Non	N'en parlent pas dans toutes les recos sur ESCMID guidelines	???	Non
Traitement empirique du SAMR dans infections intra-abdominales	N'en parlent pas dans toutes les recos ANSM	Non (recos IDSA 2010) (B-III)	Non	N'en parlent pas dans toutes les recos sur ESCMID guidelines	Non ???	Non
NON INDICATIONS						
Le linézolide n'est pas actif dans le traitement des infections dues à des germes à Gram négatif.			Oui			

HAS : pas de recos pour linezolid

Conclusion

THESE SOUTENUE PAR : Charlotte DENTAN

TITRE

Evaluation des prescriptions de linézolide dans 3 centres hospitaliers de la région Rhône-Alpes.

Audit of linezolid prescriptions in 3 French hospitals.

CONCLUSION

Le linézolide est de plus en plus utilisé pour traiter les infections à cocci à Gram positif, et ce en dehors des recommandations, qui sont essentiellement limitées aux pneumopathies et infections compliquées de la peau et tissus mous. Or, l'utilisation excessive et le mésusage du linézolide induisent l'apparition de résistances aux conséquences cliniques et épidémiologiques préoccupantes. Il est donc capital d'améliorer les modalités d'utilisation de cette molécule et de la réserver aux indications certaines.

Nous avons évalué de façon rétrospective la pertinence des indications et des modalités d'utilisation du linézolide dans 3 centres hospitaliers de la région Rhône-Alpes : Grenoble, Annecy, Chambéry, ainsi que leur conformité aux recommandations. Toutes les prescriptions de linézolide ont été recueillies sur une période de 3 mois et analysées par 2 experts infectiologues indépendants.

Quatre-vingt-une prescriptions ont été analysées. Quarante-huit pourcent des prescriptions initiales étaient pertinentes, dont uniquement 51% étaient conformes aux recommandations internationales. La pertinence des prescriptions finales (> 3 jours) et globales (prescription initiale + finale) était respectivement de 41% et 35%. Les modalités d'utilisation étaient conformes dans 57% des prescriptions. Au final, seules 23% des prescriptions étaient jugées conformes à la fois pour l'indication et pour les modalités d'utilisation. La non-conformité était principalement liée à la possibilité d'utiliser un antibiotique à spectre plus étroit et à l'utilisation du linézolide en situation de sepsis sévère ou de choc septique. La pertinence des indications était meilleure pour les infections ostéo-articulaires ($p = 0.001$) et moins bonne pour les sepsis sévères ou les chocs septiques ($p = 0.002$).

Ces résultats montrent que les modalités d'utilisation sont correctes dans ces 3 centres hospitaliers. Cependant, la pertinence des indications reste trop faible, notamment dans le sepsis sévère ou le choc septique où cette molécule n'a jamais été évaluée. Des études sont nécessaires pour étudier l'indication du linézolide dans d'autres indications que la pneumopathie ou les infections compliquées de la peau et des tissus mous. A l'heure actuelle, en l'absence de données fiables, la vancomycine reste le traitement de première intention pour la plupart des infections à cocci Gram positif résistants.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le

LE DOYEN
J.P. ROMANET

LE PRESIDENT DE LA THESE
PROFESSEUR O. EPAULARD

Références

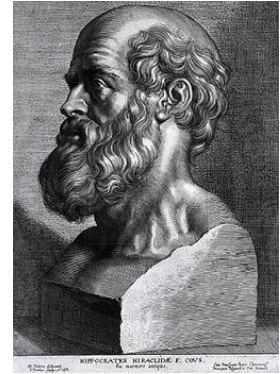
1. Publications - antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2013.pdf... Available at: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1205. Accessed 14 March 2015.
2. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **2003**; 36:53–59.
3. Zarb P, Coignard B, Griskeviciene J, et al. The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) pilot point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use. *Euro Surveill. Bull. Eur. Sur Mal. Transm. Eur. Commun. Dis. Bull.* **2012**; 17.
4. Grau S, Fondevilla E, Freixas N, et al. Relationship between consumption of MRSA-active antibiotics and burden of MRSA in acute care hospitals in Catalonia, Spain. *J. Antimicrob. Chemother.* **2014**;
5. Hawser SP, Bouchillon SK, Hoban DJ, Dowzicky M, Babinchak T. Rising incidence of *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin and susceptibility to antibiotics: a global analysis 2004-2009. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2011**; 37:219–224.
6. Tsiodras S, Gold HS, Sakoulas G, et al. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. *Lancet* **2001**; 358:207–208.
7. Gales AC, Sader HS, Andrade SS, Lutz L, Machado A, Barth AL. Emergence of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* during treatment of pulmonary infection in a patient with cystic fibrosis. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2006**; 27:300–302.
8. Ramírez E, Gómez-Gil R, Borobia AM, et al. Improving linezolid use decreases the incidence of resistance among Gram-positive microorganisms. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2013**; 41:174–178.
9. Quan H, Sundararajan V, Halfon P, et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med. Care* **2005**; 43:1130–1139.
10. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, 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. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **2011**; 52:e18–55.
11. Garau J, Bouza E, Chastre J, Gudiol F, Harbarth S. Management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2009**; 15:125–136.
12. Garau J, Bouza E, Chastre J, Gudiol F, Harbarth S. Management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2009**; 15:125–136.
13. Chastre J, Blasi F, Masterton RG, Rello J, Torres A, Welte T. European perspective and update on the management of nosocomial pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after more than 10 years of experience with linezolid. *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2014**; 20 Suppl 4:19–36.

14. Fu J, Ye X, Chen C, Chen S. The efficacy and safety of linezolid and glycopeptides in the treatment of *Staphylococcus aureus* infections. *PloS One* **2013**; 8:e58240.
15. Walkey AJ, O'Donnell MR, Wiener RS. Linezolid vs glycopeptide antibiotics for the treatment of suspected methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* **2011**; 139:1148–1155.
16. Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clin. Pharmacokinet.* **2004**; 43:925–942.
17. Lodise TP, Drusano GL, Zasowski E, et al. Vancomycin exposure in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: how much is enough? *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **2014**; 59:666–675.
18. Lodise TP, Patel N, Lomaestro BM, Rodvold KA, Drusano GL. Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **2009**; 49:507–514.
19. Van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2013**; 57:734–744.
20. Wang G, Hindler JF, Ward KW, Bruckner DA. Increased vancomycin MICs for *Staphylococcus aureus* clinical isolates from a university hospital during a 5-year period. *J. Clin. Microbiol.* **2006**; 44:3883–3886.
21. Sievert DM, Rudrik JT, Patel JB, McDonald LC, Wilkins MJ, Hageman JC. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in the United States, 2002–2006. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **2008**; 46:668–674.
22. Pofelski J, Pavese P, Brion J-P, et al. [*Staphylococcus aureus* meningitis with intermediate sensitivity to glycopeptides. Therapeutic indications]. *Presse Médicale Paris Fr.* 1983 **2003**; 32:217–220.
23. Van Hal SJ, Paterson DL. Systematic review and meta-analysis of the significance of heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* isolates. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**; 55:405–410.
24. Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, Forrest A, Moellering RC, Eliopoulos GM. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J. Clin. Microbiol.* **2004**; 42:2398–2402.
25. Lodise TP, Graves J, Evans A, et al. Relationship between vancomycin MIC and failure among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia treated with vancomycin. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2008**; 52:3315–3320.
26. Estes KS, Derendorf H. Comparison of the pharmacokinetic properties of vancomycin, linezolid, tigecyclin, and daptomycin. *Eur. J. Med. Res.* **2010**; 15:533–543.
27. Li Z, Willke RJ, Pinto LA, 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**; 21:263–274.

28. MacGowan AP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of linezolid in healthy volunteers and patients with Gram-positive infections. *J. Antimicrob. Chemother.***2003**; 51 Suppl 2:ii17–25.
29. Moellering RC. MRSA: the first half century. *J. Antimicrob. Chemother.***2012**; 67:4–11.
30. Mendes RE, Hogan PA, Streit JM, Jones RN, Flamm RK. Zyvox® Annual Appraisal of Potency and Spectrum (ZAAPS) program: report of linezolid activity over 9 years (2004-12). *J. Antimicrob. Chemother.***2014**; 69:1582–1588.
31. Gu B, Kelesidis T, Tsiodras S, Hindler J, Humphries RM. The emerging problem of linezolid-resistant *Staphylococcus*. *J. Antimicrob. Chemother.***2013**; 68:4–11.
32. Chauhan D, Mason A. Factors affecting the uptake of new medicines in secondary care - a literature review. *J. Clin. Pharm. Ther.* **2008**; 33:339–348.
33. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Kollef MH. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest* **2003**; 124:1789–1797.
34. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, et al. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **2012**; 54:621–629.
35. Conte JE, Golden JA, Kipps J, Zurlinden E. Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid. *Antimicrob. Agents Chemother.***2002**; 46:1475–1480.
36. Chavanet P. The ZEPHYR study: a randomized comparison of linezolid and vancomycin for MRSA pneumonia. *Médecine Mal. Infect.* **2013**; 43:451–455.
37. Nemeth J, Oesch G, Kuster SP. Bacteriostatic versus bactericidal antibiotics for patients with serious bacterial infections: systematic review and meta-analysis. *J. Antimicrob. Chemother.***2015**; 70:382–395.
38. Lodise TP, McKinnon PS, Levine DP, Rybak MJ. Impact of empirical-therapy selection on outcomes of intravenous drug users with infective endocarditis caused by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.***2007**; 51:3731–3733.
39. Shorr AF, Kunkel MJ, Kollef M. Linezolid versus vancomycin for *Staphylococcus aureus* bacteraemia: pooled analysis of randomized studies. *J. Antimicrob. Chemother.***2005**; 56:923–929.
40. Holland TL, Arnold C, Fowler VG. Clinical management of *Staphylococcus aureus* bacteremia: a review. *JAMA* **2014**; 312:1330–1341.
41. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* **1999**; 115:462–474.
42. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* **2013**; 39:165–228.
43. Beekmann SE, Gilbert DN, Polgreen PM, IDSA Emerging Infections Network. Toxicity of extended courses of linezolid: results of an Infectious Diseases Society of America Emerging Infections Network survey. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **2008**; 62:407–410.

44. Conly J. Controlling antibiotic resistance by quelling the epidemic of overuse and misuse of antibiotics. *Can. Fam. Physician Médecin Fam. Can.* **1998**; 44:1769–1773, 1780–1784.
45. Adembri C, Fallani S, Cassetta MI, et al. Linezolid pharmacokinetic/pharmacodynamic profile in critically ill septic patients: intermittent versus continuous infusion. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2008**; 31:122–129.
46. Méan M, Pavese P, Vittoz JP, et al. Prospective assessment of fluoroquinolone use in a teaching hospital. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol.* **2006**; 25:757–763.
47. Patel DA, Shorr AF, Chastre J, et al. Modeling the economic impact of linezolid versus vancomycin in confirmed nosocomial pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Crit. Care Lond. Engl.* **2014**; 18:R157.
48. Mullins CD, Kuznik A, Shaya FT, et al. Cost-effectiveness analysis of linezolid compared with vancomycin for the treatment of nosocomial pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin. Ther.* **2006**; 28:1184–1198.
49. Estes L, Orenstein R. Cost-effectiveness analysis of linezolid compared with vancomycin for the treatment of nosocomial pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin. Ther.* **2007**; 29:381–383; author reply 383–384.
50. Wilke MH. Multiresistant bacteria and current therapy - the economical side of the story. *Eur. J. Med. Res.* **2010**; 15:571–576.
51. Saastamoinen LK, Verho J. Register-based indicators for potentially inappropriate medication in high-cost patients with excessive polypharmacy. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **2015**;
52. Heintz BH, Halilovic J, Christensen CL. Vancomycin-resistant enterococcal urinary tract infections. *Pharmacotherapy* **2010**; 30:1136–1149.
53. Rao N, Ziran BH, Hall RA, Santa ER. Successful treatment of chronic bone and joint infections with oral linezolid. *Clin. Orthop.* **2004**; :67–71.
54. Falagas ME, Siempos II, Papagelopoulos PJ, Vardakas KZ. Linezolid for the treatment of adults with bone and joint infections. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2007**; 29:233–239.
55. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, et al. Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *N. Engl. J. Med.* **2006**; 355:666–674.
56. McNicholas S, Barber A, Corbett-Feeney G, Cormican M. Linezolid audit: similarities and contrasts with published experience. *J. Antimicrob. Chemother.* **2006**; 57:1008–1009.
57. Ziglam HM, Elliott I, Wilson V, Hill K, Nathwani D. Clinical audit of linezolid use in a large teaching hospital. *J. Antimicrob. Chemother.* **2005**; 56:423–426.
58. Walker S, Dresser L, Becker D, Scalera A. An assessment of linezolid utilization in selected canadian provinces. *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol. J. Can. Mal. Infect. Microbiol. Médicale AMMI Can.* **2006**; 17:177–182.

Serment d'Hippocrate



En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie 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 gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y 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.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

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.