



**HAL**  
open science

# Profil de tolérance du linézolide en hors-AMM : étude de cohorte chez les patients traités pour une infection ostéo-articulaire

Alexandra Duffour

## ► To cite this version:

Alexandra Duffour. Profil de tolérance du linézolide en hors-AMM : étude de cohorte chez les patients traités pour une infection ostéo-articulaire. Sciences pharmaceutiques. 2024. dumas-04626044

**HAL Id: dumas-04626044**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04626044>**

Submitted on 26 Jun 2024

**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.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

Année : 2024

**PROFIL DE TOLÉRANCE DU LINÉZOLIDE EN HORS-AMM : ÉTUDE DE COHORTE  
CHEZ LES PATIENTS TRAITÉS POUR UNE INFECTION OSTÉO-ARTICULAIRE**

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

SPÉCIALITÉ : PHARMACIE HOSPITALIÈRE GÉNÉRALE

SOUTENUE PUBLIQUEMENT À L'INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET  
BIOLOGIQUES, FACULTÉ DE PHARMACIE DE LYON 1

Le 19/06/2024

Par Mme Alexandra DUFFOUR

*[Données à caractère personnel]*

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Pr Pierrick BEDOUCH (tuteur universitaire)

Membres :

M. le Pr Sylvain GOUTELLE (directeur de thèse)

M. le Dr Tristan FERRY

M. le Dr Anthony FACILE

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

## ENSEIGNANTS - CHERCHEURS Année 2023 / 2024

Doyen de la Faculté - Pr Michel SÈVE  
Vice-Doyen Pédagogie - Dr Pierre CAVAILLÈS  
Vice-Doyen Recherche – Pr Walid RACHIDI

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
PU-PH	ALLENET	BENOÎT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	Oui
AHU	AMEN	AXELLE		
Professeur Emérite	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	
MCF	BATANDIER	CÉCILE	GIN-U1216 INSERM	
PU-PH	BEDOUCHE	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	Oui
MAST	BELLET	BÉATRICE	-	
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS	
PU	BOUMENDJEL	AHCÈNE	LRB -INSERM U 1039	Oui
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA	Oui
MCF	BRIANÇON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS	Oui
PU-PH	BUSSER	BENOÎT	IAB-UMR 5309 CNRS- INSERM U1209	Oui
Professeur Emérite	CALOP	JEAN		
MCF	CAVAILLÈS	PIERRE	IAB-UMR 5309 CNRS- INSERM U1209	
MCU-PH	CHANOINE	SÉBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309	
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCU-PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS	
MAST	COMBE	JÉRÔME	-	
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-	
Professeur Emérite	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF Emérite	DELÉTRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON	
PR	DEMEILLIERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
ATER	DETRAIT	MAXIMIN		
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408	Oui
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
CDD	DURVILLE	SABINE		
PU-PH	FAURE	PATRICE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042	Oui
PRCE	FITE	ANDRÉE	-	
MCU-PH	GARNAUD	CÉCILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-	
PU-PH	GERMI	RAPHAËLE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	GÈZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF Émérite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	GONINDARD	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553	Oui
MCF	GRENIE	MATTHIAS	LECA – UMR CNRS 5553	
Professeure Émérite	GRILLOT	RENÉE	-	
MCF	GUIEU	VALÉRIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCU-PH	HENNEBIQUE	AURÉLIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055	Oui
AHU	IHL	CORDELIA		
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR 51042	
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PHU	LEENHARDT	JULIEN	INSERM – U1039	
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	Oui
AHU	LEO	CAROLINE		
MAST	LOGEROT	SOPHIE		
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-	
MCU-PH	MINOVÉS	MÉLANIE	HP2 – INSERM U1042	
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA – INSERM U1055	Oui
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209	Oui
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS	Oui
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	PERRIER	QUENTIN		
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
ATER	PEYRONNEL	CÉLIAN		
PU	RACHIDI	WALID	BGE/BIOMICS/ CEA	Oui
PU	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042	Oui
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-	Oui
PU-PH	SÈVE	MICHEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	SPANNO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
AHU	TRUFFOT	AURÉLIE		
MCF	VANHAVERBEKE	CÉCILE	DPM – UMR 5063 CNRS	
AHU	VITALE	ELISA		
MCF	WARTHER	DAVID	DPM – UMR 5063 CNRS	
Professeur Emérite	WOUESSIDJEWE	DENIS	DPM – UMR 5063 CNRS	

**AHU** : Assistant Hospitalo-Universitaire

**ATER** : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

**BCI** : Biologie du Cancer et de l'Infection

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire

**CIB** : Centre d'Innovation en Biologie

**CRI** : Centre de Recherche INSERM

**CNRS** : Centre National de Recherche Scientifique

**DCE** : Doctorants Contractuels Enseignement

**DPM** : Département de Pharmacochimie Moléculaire

**HP2** : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

**IAB** : Institute for Advanced Biosciences

**IBS** : Institut de Biologie Structurale

**LAPM** : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

**LBFA** : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

**LCBM** : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

**LCIB** : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

**LECA** : Laboratoire d'Ecologie Alpine

**LPSS** : Laboratoire Parcours Santé Systémique

**LR** : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

**MAST** : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel

**MCF** : Maître de Conférences des Universités

**MCU-PH** : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

**PAST** : Professeur Associé à Temps Partiel

**PRAG** : Professeur Agrégé

**PRCE** : Professeur certifié affecté dans l'enseignement

**PU** : Professeur des Universités

**PU-PH** : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

**SyMMES** : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé

**TIMC-IMAG** : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation

**UMR** : Unité Mixte de Recherche

**UVHCI** : Unit of Virus Host Cell Interactions

## Remerciements

---

### **À Monsieur le Professeur Pierrick Bedouch, Président du jury**

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider cette thèse. Soyez assuré de l'expression de mon profond respect et de mes sincères salutations.

### **À Monsieur le Professeur Sylvain Goutelle, Directeur de thèse**

Ce fut un privilège de recevoir votre encadrement et accompagnement professionnel tout au long de ce travail. Merci pour votre disponibilité sans égale, pour votre écoute et pour tous vos bons conseils. Durant ces dernières années, vous m'avez aidée à acquérir de la discipline, de la rigueur et de la patience, qui sont appréciables dans ma pratique professionnelle. Merci vivement du temps pris pour les relectures du manuscrit dans son intégralité. Je vous suis sincèrement redevable de la confiance accordée.

### **À Monsieur le Professeur Tristan Ferry, membre du jury**

Vous me faites l'honneur de pouvoir vous compter parmi les membres de ce jury pour évaluer ce travail. Soyez assuré de l'expression de ma gratitude et de ma reconnaissance les plus sincères.

### **À Monsieur le Docteur Anthony Facile, membre du jury**

Merci beaucoup pour ton intérêt et ton implication dans cette thèse. Tu m'as prodigué les moyens nécessaires pour le bon déroulement de ce travail. Tes conseils apportés durant le stage passé au Centre antipoison de Lyon m'ont été d'un grand appui. Tu as l'expression de toute ma gratitude.

**À Monsieur le Professeur Gaëtan Gavazzi,**

Je vous remercie de m'avoir fait découvrir et aimer la discipline de l'infectiologie durant vos interventions au DIU sur Grenoble. Merci pour votre bonne humeur, votre dynamisme et votre professionnalisme, qui ont permis un encadrement de qualité. Veuillez recevoir l'expression de mes sincères salutations et de mon profond respect.

**À toute l'équipe du Centre antipoison et de pharmacovigilance de Lyon,** je vous remercie chaleureusement pour votre accueil, pour votre naturel et pour votre professionnalisme durant tout mon stage. Un supplément particulier à Marine et à Fabien, qui ont eu la patience de tolérer nos sauts d'humeur et nos bavardages. Merci à mes co-internes en médecine (Maxime, Olivier, Rémi et Zineb) et à nos externes en médecin (Hélène, Camille et Pierre-Louis) pour leur appui humain et qui ont permis d'avoir une ambiance chaleureuse dans cet open space sans radiateur !

**À l'équipe du Laboratoire de Pharmacologie et Toxicologie de Montpellier,** je tiens à vous remercier particulièrement pour votre accueil chaleureux. Votre partage de connaissances et votre parcours m'ont confirmé l'envie de poursuivre la pharmacie clinique en milieu hospitalier. Vous aviez été le commencement dans mon orientation vers l'infectiologie, notamment avec la réalisation des analyses et de l'interprétation des résultats biologiques des  $\beta$ -lactamines tous les matins. Merci à vous.

**À mes co-internes en pharmacie de Lyon.** Elise G., Pauline, Maude, Laurie, Laura Me., Victoria, Maiween, Agathe, Coralie, Léa, Elodie, Laura Ma., Sarah, Malory, Elise D., Thaïs... et aux nouveaux internes du GHE. Merci pour votre bonne humeur, votre écoute et votre soutien durant toutes ces années d'internat.

**À mes plus belles rencontres de Montélimar.** Marion, Camille, Alban, Rachel, Margot, Soufiane, Zeina, Margaux, Giovanni (alias Gio), Mohammed (alias Mo), Axel, Lydie, Malo, Nicolas, Maïlys et tous les autres. Je ne vous remercierai jamais assez d'être ces humains si parfaitement imparfaits et d'un soutien sans faille. Ma vie d'interne n'a jamais été aussi savoureuse qu'à vos côtés.

**À Julie**, ma petite femme, qui fait partie intégrante de la grande famille des internes montiliens. Cela fait maintenant plus d'un an qu'on partage notre quotidien ensemble. Un an de folie avec un parcours de haut et de bas, mais qui se conclue très souvent avec un bon Spritz Saint-Germain ! Milles mercis pour ta présence qui anime mes journées, ta bonne humeur contagieuse, de ta générosité et pour tous nos bons moments passés ensemble. Love U bb.

**À mes amis de la faculté, les meilleurs montpelliérains qui soient** : Marjolaine, Nicolas, Maëlys, Marine, Léa, à la team Pharma III, et à toutes les personnes que je n'ai pas pris le temps de citer (car je suis limitée en nombre de pages). Merci d'avoir été présents pendant ces 5 années à Montpellier. Je n'oublierai pas tous nos soirées pharma et nos révisions des partiels. Il faut l'avouer on se retrouvait souvent en juin aux rattrapages !

**À mes amis fidèles du lycée, la fameuse Team BBQ** : Manon, Déborah, Olivier, Jade, Paul, Shéshé, Gabriel, Aurélien, Loïc ... mes antidépresseurs non pharmacologiques. Vivement notre prochaine séance barbecue au sud !

**À mes amies et partenaires de Master Dance** : Emeline, Carla, Dalys, Flavie, Clara-Luna, Candice, Chloé, et à nos incroyables coachs, Elena et Alyssa. Merci d'avoir toujours cru en mes rêves et de votre soutien sans faille. Vous me manquez tellement les filles.

**À Sophie**, ma chérie d'amour, ma grande sœur de cœur, tu as été présente depuis ces vingt dernières années à mes côtés ou à distance. Ton humanité n'est sans égale et m'a permis de grandir et d'être la femme que je suis maintenant. Merci ma chérie, bisous ! A bientôt pour ton mariage !

**À Léo**, à mon cœur, à celui avec qui je partage ma vie depuis maintenant un an. Je te remercie tout simplement d'être toi. Tu es la personne qui m'a vraiment soutenu, consolé, réconforté, encouragé et aimé durant cette année, qui, on peut le dire, n'était pas les plus faciles. On s'en souviendra très bien de notre troisième rendez-vous aux urgences de la Croix-Rousse : « Malheur ». Merci pour tous ces merveilleux moments passés ensemble. Hâte d'en créer d'autres à tes côtés.

**À ma très chère famille**, à vous qui êtes indispensables à mon bonheur. Juste un mot pour vous définir : « incroyable », vous êtes vraiment formidables. Vous êtes mes modèles. Votre amour sans limite, votre humeur chaleureuse et nos discussions sans fin sont un soutien considérable dans mon long parcours. Merci d'être de ma famille. Je suis la femme la plus chanceuse du monde.

Et bien évidemment, **à mes parents, Elise et Philippe**, vous qui ont contribué à mon évolution et à la femme forte, indépendante, motivée, persévérante et aimante que je suis devenue. Vous êtes les personnes les plus courageuses que je connaisse. Même si la distance est parfois difficile, merci d'avoir été présents aux moments les plus fragiles. Je vous remercie mes chers parents. Je vous aime fort.

**À Corinne**. Merci pour ton amitié et ton humanité. Tu m'as aidée dans la plupart de mes choix et à toujours avoir confiance en soi. Merci à toi, à Justine et à Camille, d'être dans ma vie et de partager pleins de bons moments ensemble.

**À Michel**. Cela fait seulement près d'un et demi qu'on se connaît, mais j'ai l'impression qu'on se connaît depuis bien longtemps. Je ne te remercierai jamais assez d'être plus que présent pour nous et pour ma mère. Ta bonne humeur et ta maturité m'apportent énormément.

On termine en beauté avec le sang de la veine, le frère, **à mon cher Romain**. Tous nos moments de disputes, inutiles le plus souvent, de complicité, d'amitié, de confiance, de folie et de joie me sont tellement bénéfiques. Voir notre évolution depuis ces vingt-cinq dernières années ensemble, je peux le dire, je suis si fière de nous. Merci de m'avoir faite grande-sœur, alors que tu n'as rien demandé. Bisou petit frère que j'aime.

Finalement, je remercie toutes celles et ceux que je n'ai pas cités et qui m'ont consacré de leur soutien durant toutes ces années. Infiniment merci.

*« La persévérance, c'est ce qui rend l'impossible possible, le possible probable et le probable réalisé. »*

Léon Trotsky

## Table des matières

<b>Remerciements</b> .....	<b>5</b>
<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>12</b>
<b>Liste des figures</b> .....	<b>13</b>
<b>Liste des abréviations, acronymes, symboles, unités</b> .....	<b>14</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>16</b>
<b>1. Revue générale de la littérature</b> .....	<b>18</b>
1.1 <i>Étude du contexte</i> .....	20
1.1.1 <i>Présentation du linézolide</i> .....	20
1.1.1.1 <i>Modalité de prescription</i> .....	20
1.1.1.2 <i>Pharmacologie</i> .....	21
1.1.2 <i>Infections ostéo-articulaires</i> .....	22
1.1.3 <i>La position du linézolide dans la stratégie thérapeutique</i> .....	25
1.1.3.1 <i>Indications selon l'AMM</i> .....	25
1.1.3.2 <i>Indications en Hors-AMM</i> .....	26
1.2 <i>Propriétés pharmacologiques</i> .....	27
1.2.1 <i>Caractéristiques pharmacocinétiques</i> .....	27
1.2.1.1 <i>Absorption</i> .....	27
1.2.1.2 <i>Métabolisme</i> .....	28
1.2.1.3 <i>En pédiatrie</i> .....	29
1.2.2 <i>Caractéristiques pharmacodynamiques</i> .....	30
1.2.2.1 <i>Mécanisme d'action</i> .....	30
1.2.2.2 <i>Résistance bactérienne</i> .....	31
1.2.3 <i>Effets indésirables</i> .....	32
1.2.4 <i>Interactions médicamenteuses</i> .....	35

1.2.5	<i>Surdosage et concentration sérique</i> .....	37
1.3	Justification de l'étude .....	37
<b>2.</b>	<b>Matériel et méthodes</b> .....	<b>39</b>
2.1	<i>Présentation de l'étude de cohorte</i> .....	39
2.2	<i>Analyses statistiques des données</i> .....	40
2.3	<i>Comité d'éthique</i> .....	40
<b>3.</b>	<b>Résultats</b> .....	<b>41</b>
3.1	<i>Description de la population</i> .....	41
3.2	<i>Description des deux groupes de patients</i> .....	43
3.3	<i>Description des effets indésirables</i> .....	46
<b>4.</b>	<b>Discussion</b> .....	<b>52</b>
	<b>Conclusion</b> .....	<b>58</b>
	<b>Bibliographie</b> .....	<b>60</b>

## Liste des tableaux

---

<b>Tableau I</b> : Paramètres pharmacocinétiques du linézolide chez l'adulte par voie orale et injectable .....	<b>28</b>
<b>Tableau II</b> : Récapitulatif des effets indésirables fréquents et graves inscrits sur le RCP du linézolide .....	<b>33</b>
<b>Tableau III</b> : Rassemblement des effets indésirables observés sous linézolide entre la période 2001 à 2012 .....	<b>35</b>
<b>Tableau IV</b> : Caractéristiques de patients traités par linézolide .....	<b>43</b>
<b>Tableau V</b> : Sévérité des effets indésirables en fonction des caractéristiques patients .....	<b>44</b>
<b>Tableau VI</b> : Troubles hématologiques et sévérité des effets indésirables selon l'âge .....	<b>45</b>
<b>Tableau VII</b> : Troubles hématologiques et fonction rénale estimée des patients.....	<b>45</b>
<b>Tableau VIII</b> : Descriptif des effets indésirables liés au linézolide survenant chez les patients adultes.....	<b>48</b>
<b>Tableau IX</b> : Relevé des concentrations sériques du linézolide .....	<b>49</b>
<b>Tableau X</b> : Descriptif de la prise en charge des patients devant un effet indésirable lié au linézolide .....	<b>50</b>
<b>Tableau XI</b> : Répartition du nombre de patients selon les délais d'abandon du linézolide ...	<b>51</b>

## Liste des figures

---

<b>Figure 1</b> : Structure moléculaire du linézolide .....	<b>20</b>
<b>Figure 2</b> : Hiérarchie d'aide à la détermination des entités clinique d'IOA .....	<b>22</b>
<b>Figure 3</b> : Distribution régionale des CRIOAc et des centres correspondants en France .....	<b>24</b>
<b>Figure 4</b> : Distribution des concentrations plasmatiques résiduelles de linézolide selon des groupes d'âge .....	<b>29</b>
<b>Figure 5</b> : Mécanisme d'action du linézolide dans la synthèse protéique de la bactérie.....	<b>30</b>
<b>Figure 6</b> : Fréquence de prescription du linézolide selon les indication des IOA .....	<b>41</b>
<b>Figure 7</b> : Localisation des IOA traitées par linézolide .....	<b>42</b>
<b>Figure 8</b> : Notification des effets indésirables liés au linézolide chaque année chez les patients inclus dans le CRIOAc de Lyon .....	<b>46</b>
<b>Figure 9</b> : Typologie des effets indésirables observés sous linézolide.....	<b>47</b>

## Liste des abréviations, acronymes, symboles, unités

---

<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>ANSM</b>	Agence national de sécurité des médicaments et des produits de santé
<b>ALAT</b>	Alanine amino-transférase
<b>ARNm</b>	Acide ribonucléique messenger
<b>ARNr</b>	Acide ribonucléique ribosomal
<b>ARNt</b>	Acide ribonucléique de transfert
<b>ASAT</b>	Aspartate amino-transférase
<b>ASC</b>	Aire sous courbe
<b>BNPV</b>	Base nationale de Pharmacovigilance
<b>Cmax</b>	Concentration plasmatique maximale
<b>Cmin</b>	Concentration plasmatique minimale
<b>CMI</b>	Concentration minimale inhibitrice
<b>CRIOAc</b>	Centre de Référence des Infections Ostéo-Articulaires complexes
<b>CRPV</b>	Centre Régional de Pharmacovigilance
<b>CTCAE</b>	Common Terminology Criteria for Adverse Events
<b>DFG</b>	Débit de Filtration Glomérulaire
<b>DMAP</b>	Dose maternelle ajustée au poids
<b>ERL</b>	Entérocoques Résistants au Linézolide
<b>ERV</b>	Entérocoques Résistants à la Vancomycine
<b>EI</b>	Effet Indésirable
<b>EIg</b>	Effet Indésirable grave
<b>EPO</b>	Érythropoïétine
<b>F</b>	Femme
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>G/l</b>	Giga par litre
<b>H</b>	Homme
<b>h</b>	Heure
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>Hb</b>	Hémoglobine

<b>HDJ</b>	Hôpital De Jour
<b>Hors-AMM</b>	Hors-Autorisation de Mise sur le Marché
<b>IBAPTM</b>	Infections Bactériennes Aiguës de la Peau et des Tissus Mous
<b>IMAO</b>	Inhibiteurs de la monoamine oxydase
<b>IMC</b>	Indice de Masse Corporelle
<b>INR</b>	International Normalized Ratio
<b>IOA</b>	Infections Ostéo-Articulaires
<b>IOAc</b>	Infections Ostéo-Articulaires complexes
<b>ISRS</b>	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
<b>IV</b>	Intraveineux
<b>J</b>	Jours
<b>M</b>	Mois
<b>MDR-TB</b>	Tuberculose multi-résistant
<b>MIT</b>	Maladie Infectieuse et Tropicale
<b>NFS</b>	Numération de Formulation Sanguine
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>PNN</b>	Polynucléaires neutrophiles
<b>PO</b>	Per Os = voie orale
<b>PTC</b>	Centre du peptidyl-transférase
<b>RCP</b>	(domaine pharmacologique) : Résumé des Caractéristiques du Produit
<b>RCP</b>	(domaine médicale) : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
<b>S</b>	Semaine
<b>SARM</b>	<i>Staphylococcus Aureus</i> Résistant à la Méricilline
<b>SARV</b>	<i>Staphylococcus Aureus</i> Résistant à la Vancomycine
<b>T1/2</b>	Temps de demi-vie d'élimination
<b>TDM</b>	Therapeutic Drug Monitoring
<b>Tmax</b>	Temps nécessaire pour atteindre la Cmax
<b>VISA</b>	Vancomycin Intermediate <i>Staphylococcus Aureus</i>
<b>VRSA</b>	Vancomycin Resistant <i>Staphylococcus Aureus</i>

## Introduction

---

L'antibiorésistance représente un problème majeur de santé publique en France et dans le monde (1). Les souches bactériennes à Cocci Gram positif multi-résistantes, incluant les staphylocoques et les entérocoques, sont associées à une augmentation de la morbidité et de la mortalité des infections (2). La vancomycine est l'antibiotique de première intention dans la prise en charge de ces infections (3). Toutefois, de nouvelles molécules, spécialement la daptomycine, la ceftaroline ou le linézolide, ont été développées et proposent des caractéristiques pharmacologiques plus séduisantes, notamment une meilleure diffusion dans les tissus cibles, une facilité d'utilisation et une meilleure tolérance a priori. Les indications sont justifiées par une documentation des examens bactériologiques (4–7).

Le linézolide est le premier antibiotique synthétique représentant la famille des oxazolidinones. Son usage thérapeutique couvre les infections bactériennes à Gram positif de la peau et des tissus mous, les pneumonies nosocomiales et les pneumonies communautaires. La délivrance est soumise à une prescription hospitalière. Concernant le profil de sécurité, le linézolide est associé à la survenue d'un certain nombre d'effets indésirables, notamment des anémies et des thrombopénies.

En parallèle, les personnes âgées constituent une population particulièrement à risque d'exposition aux effets iatrogènes des médicaments, ceux-ci pouvant être graves. Les données suggèrent que les patients âgés sont exposés à des surdosages à cet antibiotique, nécessitant une attention particulière, en raison de leur état physiologique particulier (8). Ainsi, son usage thérapeutique peut être limité par sa tolérance, qui n'est pas complètement établie pour toutes les indications.

Dans le domaine des stratégies thérapeutiques, le linézolide est une option qui suscite l'intérêt, en dehors des recommandations de l'Autorisation de la Mise sur le Marché (AMM), pour le traitement des infections ostéo-articulaires (IOA). L'usage du linézolide dans le traitement des IOA implique une utilisation prolongée dans certains cas, voire chronique (traitement suppressif). Peu de données dans la littérature décrivent le profil de tolérance du linézolide chez les patients présentant une IOA.

L'objectif de ce travail a été d'analyser le profil de tolérance du linézolide dans le cadre d'une IOA, une indication hors-AMM. En s'appuyant sur une cohorte de patients adultes traités par linézolide pour une IOA, sur une large période, nous avons décrit les effets indésirables identifiés. Parmi eux, certains avaient fait l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance. Cette étude observationnelle avait permis d'analyser les différentes caractéristiques des patients concernés, et d'étudier leur association avec la sévérité des effets indésirables.

## 1. Revue générale de la littérature

---

L'émergence des infections causées par des bactéries multi-résistantes ne cesse de s'amplifier en France et au niveau international (1). Cette problématique est alarmante lorsque des souches multi-résistantes, incluant les staphylocoques et les entérocoques, sont impliquées (9). En termes de santé publique, ces deux espèces sont préoccupantes en raison de leur capacité d'être hautement résistante et hautement virulente.

Parmi ces infections, les bactériémies à *Staphylococcus aureus* et non-aureus résistant à la méticilline (SARM), ou encore à *Enterococcus faecium* résistant à l'amoxicilline, présentent un réel problème de prise en charge thérapeutique. En dépit que la vancomycine constitue un traitement de choix pour ces indications depuis les années 1990, devant l'émergence de souches résistantes à ce dernier (SARV ou VRSA, VISA (10), ERV (11)), des antimicrobiens alternatifs sont nécessaires. Depuis plus d'une vingtaine d'années, de nouveaux antimicrobiens avec des profils d'action uniques ont été développés afin de proposer une meilleure efficacité contre les microorganismes résistants.

Au début du XXIème siècle, approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis dans les années 2000 et ayant obtenu l'AMM en France en 2001, le linézolide, premier représentant développé de la nouvelle classe d'antibiotiques, les oxazolidinones, est suggéré en alternative à la vancomycine comme traitement des pneumonies associées au SARM (12). Le linézolide a été l'un des premiers nouveaux anti-SARM ayant reçu l'AMM en France, avant la daptomycine (2006) et des céphalosporines: ceftaroline (2012) et ceftobiprole (2014) (13).

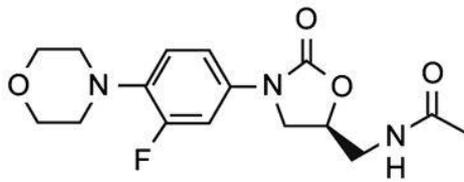
L'usage thérapeutique du linézolide selon l'AMM se limitent aux infections de la peau et des tissus mous, et aux pneumonies nosocomiales et communautaires, uniquement si la bactérie à Gram positif, aérobie ou anaérobie, est sensible et si l'infection est documentée par des examens bactériologiques (4–7). Il est également utilisé pour des indications non listées dans l'AMM, en particulier dans des situations graves pour lesquelles il y a eu un échec thérapeutique, expliqué par une intolérance à l'antibiotique ou par la présence d'un germe résistant. Après l'avis de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), il peut être utilisé dans le traitement des septicémies, des infections sur cathéters centraux, des infections urinaires, des infections de prothèses, des infections du liquide d'ascite et des infections ostéo-articulaires (IOA) (14,15).

Dans une première partie, nous allons présenter brièvement cet antibiotique d'intérêt et la problématique des infections des os et des articulations. Ensuite, nous aborderons la position du linézolide dans différentes indications, y compris hors-AMM. Puis dans une seconde partie, nous allons nous intéresser aux données pharmacologiques du linézolide, avec une attention particulière sur les effets indésirables.

## 1.1 Étude du contexte

### 1.1.1 Présentation du linézolide

Le linézolide (**figure 1**) fut commercialisé sous le nom de ZYVOXID® en 2000 aux États-Unis, avant d'être mis sur le marché dans de nombreux pays européens, notamment en France en 2001. Il s'agit de la première molécule de synthèse de la classe des oxazolidinones dont la particularité est un spectre se limitant aux bactéries à Gram positif. Cette molécule inhibe la synthèse protéique bactérienne, en bloquant la formation du complexe ribosomal d'initiation. Le linézolide est actif sur des germes anaérobies (*Clostridium perfringens*) ou aérobie (staphylocoques, entérocoques et streptocoques, dont les pneumocoques) (6,16).



**Figure 1** : Structure moléculaire du linézolide (17)

#### 1.1.1.1 Modalité de prescription

En France, le linézolide est un médicament soumis à une prescription initiale hospitalière, après avis d'un spécialiste en maladies infectieuses (un microbiologiste ou un infectiologue) (7). Une analyse pharmaceutique est obligatoire afin de contrôler les bonnes pratiques de prescription et de dispensation (vérification de l'indication, de la posologie, dont la dose, la fréquence et la durée du traitement, des possibles interactions médicamenteuses, ou encore des facteurs de risques pouvant influencer la réponse). Pour conserver une continuité de la prise en charge à domicile, après sortie d'hospitalisation, le linézolide est disponible en rétrocession dans les pharmacies à usage intérieur, par le biais d'une prescription d'une durée valide de 28 jours.

### *1.1.1.2 Pharmacologie*

Le linézolide se présente sous plusieurs formulations galéniques : sous forme orale en comprimé pelliculé, avec pour unique excipient à effet notoire de la lécithine de soja (à la dose de 0,82 mg dans 600 mg de linézolide), en granulés pour suspension buvable, ou également sous forme injectable par voie intraveineuse. Il est largement envisageable de passer d'une forme injectable à une voie orale, et inversement, et cela grâce à une biodisponibilité orale complète du linézolide. Pour ces deux formulations, aucun ajustement de dose n'est requis. Pour toutes les indications du linézolide, l'emploi de la voie orale devra être privilégié dans la mesure du possible. Par ailleurs, le choix de privilégier la voie orale est associé à une réduction des coûts (18,19).

Il est recommandé de prescrire une dose de 600 mg par prise, deux fois par jour, en raison de sa demi-vie d'élimination autour de 5 à 7 heures. La durée de traitement va être déterminée selon plusieurs éléments. Elle va dépendre de l'agent pathogène, du site infectieux, de la sévérité de l'infection et de la tolérance du patient. Selon les recommandations actuelles, le linézolide est prescrit à dose thérapeutique sur une période de 10 à 14 jours consécutifs. La durée maximale de l'antibiothérapie est de 28 jours (20). La tolérance et l'efficacité ne sont pas clairement établies pour une durée d'utilisation au-delà de la durée maximale. L'incidence des réactions secondaires induites par le linézolide semble plus importante pour une durée de traitement de plus de 28 jours (5).

Son profil de tolérance est connu et bien décrit avec en particulier des anémies et des thrombopénies, mais également de troubles neurologiques, gastro-intestinaux, cutané (prurit, rash, urticaire), et rares cas d'acidose lactique.

### 1.1.2 Infections ostéo-articulaires

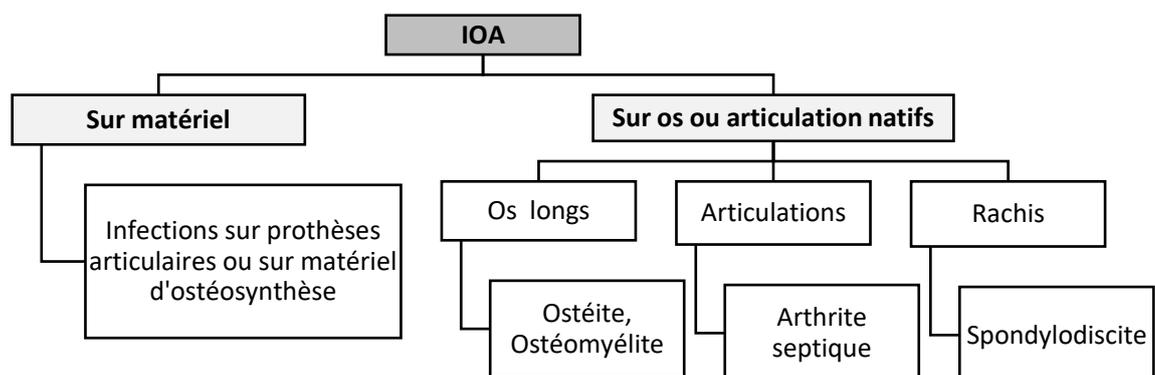
Les infections ostéo-articulaires (IOA), qui incluent les formes natives (ostéomyélites, arthrites septiques, spondylodiscite, pied diabétique) ou les formes sur matériel prothétique (prothèse de hanche, de genou, d'épaule, mais aussi plaque, clou, vis...), sont une cause importante de morbidité en France. Chaque année, près de 30 000 patients sont pris en charge pour une IOA en France (21). Elles se définissent comme des infections au niveau des os ou des articulations provoquées par un ou plusieurs agents pathogènes. Les bactéries sont les plus souvent en cause et sont variées avec toutefois une prédominance du genre staphylocoque (50-70%) (22). Ces infections sont caractérisées par leur grande hétérogénéité (23).

Il existe plusieurs voies d'inoculations, telles que :

- La voie hématogène, pouvant impliquer un matériel prothétique, lorsqu'une bactérie circule dans le sang à partir d'un foyer infectieux à distance.
- La voie directe, suite à des actes invasifs en particulier.
- La voie par contiguïté, par exemple suite à une infection cutanée.

Si les patients rapportent des douleurs ou un écoulement dans la région d'un os ou d'une articulation, une IOA doit être suspectée. Des examens complémentaires seront nécessaires afin de préciser le diagnostic (radiographie, scanner, IRM, scintigraphies), ainsi qu'une mise en culture de prélèvements osseux ou articulaires pour confirmer la présence de micro-organismes (24). La **figure 2** montre une hiérarchisation des entités cliniques de l'IOA.

**Figure 2** : Hiérarchie d'aide à la détermination des entités cliniques d'IOA (25)



En dépit qu'elles soient assez peu fréquentes, les IOA sont pourvoyeuses de complications sévères, telles que des séquelles fonctionnelles, ou des handicaps, pouvant amener à une ou plusieurs reprises chirurgicales. L'avis d'un spécialiste en infectiologie est particulièrement demandé dans les IOA impliquant une infection complexe.

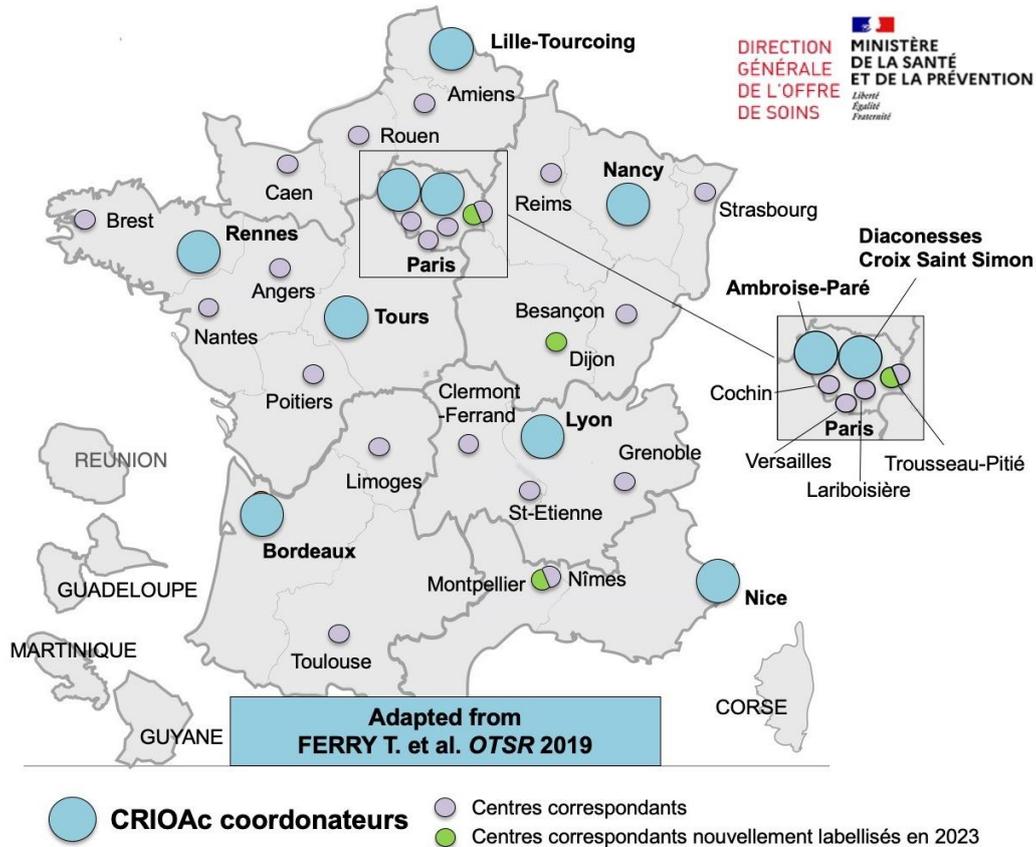
Avec une prévalence de 70 sur 100 000 habitants par an estimée en France et des séquelles fonctionnelles chez 40% des patients, les IOA représentent une cause de morbidité chez l'Homme. La mortalité globale est faible (5%) (25). Les principaux facteurs associés à la prévalence des IOA, sont les suivants : une prédominance chez l'homme (90/100 000 habitants par an), chez les patients âgés (209/100 000 habitants par an chez les patients avec âge  $\geq$  70 ans), des comorbidités (diabète, obésité, pathologie articulaire sous-jacente), ou encore le tabagisme.

Leur prise en charge est un enjeu majeur de la santé publique et nécessite une approche multidisciplinaire (26). Dans ce contexte, la création de centres de référence des infections ostéo-articulaires complexes (CRIOAc) en France a été labellisé depuis 2008 par le ministre en charge de la santé. Un site internet dédié est accessible à tous, il permet à toute personne d'obtenir des informations complémentaires sur les IOA (23). Parmi les objectifs du CRIOAc, la surveillance, la recherche, y compris l'épidémiologie en s'appuyant sur une base de données nationale, en font partie.

Le site internet est accessible gratuitement via ce lien : [CRIOAc Lyon Centre de Référence des Infections Ostéo-Articulaires complexes \(crioac-lyon.fr\)](http://crioac-lyon.fr)

Le réseau des CRIOAc (**figure 3**), avec la labellisation de 24 centres français, a permis une meilleure gestion de la prise en charge des IOA complexes dans chaque région en France. Considéré comme un réseau innovant, le système de santé français attire d'autres pays en Europe (28).

**Figure 3** : Distribution régionale des CRIOAc et des centres correspondants en France (27)



Le choix de l'antibiothérapie doit répondre à plusieurs critères. Les antibiotiques doivent avoir une bonne diffusion au niveau osseux et articulaire. La durée totale du traitement est variable selon les IOA, allant le plus souvent de 4 à 6 semaines, jusqu'à 12 semaines dans les situations plus complexes, telles que les IOA sur matériel.

En termes d'impact médico-économique, le coût des IOA est considérable, et largement sous-estimé (23). Il est souvent associé à une morbidité importante, avec une perte de fonction et des arrêts de travail, une prolongation de l'hospitalisation et des actes de soins complexes (28).

En raison du peu d'essai clinique dans le domaine des IOA et des connaissances basées sur les expériences et les observations en milieu hospitalier, un nombre limité d'antibiotiques est approuvé pour cette indication.

### *1.1.3 La position du linézolide dans la stratégie thérapeutique*

Possédant l'AMM depuis le 31 août 2001, le linézolide est inscrit sur la liste modèle des médicaments essentiels de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) avec pour indication le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous, des pneumonies nosocomiales et communautaires.

Depuis 2015, il comporte l'indication dans le traitement des tuberculoses multi-résistantes, puis en 2019, dans les infections à souches bactériennes résistantes (SARM, VISA, VRSA et ERV) (29). Il n'est pas actif dans les infections dues à des germes à Gram négatif. La durée du traitement varie selon le diagnostic, mais est majoritairement de l'ordre de 10 à 14 jours.

#### *1.1.3.1 Indications selon l'AMM*

- Traitement des pneumonies communautaires et nosocomiales :

Selon les recommandations, la vancomycine demeure l'antibiotique de 1<sup>ère</sup> intention dans les infections sévères causées par les SARM comme les pneumonies. En comparaison avec les céphalosporines de troisième génération (telles que la ceftriaxone) pour les streptocoques (30), le linézolide est proposé comme traitement alternative à la vancomycine dans les pneumonies, documentées ou suspectées, à bactéries à Gram positif sensible, telles que les staphylocoques. De plus, les données de l'étude ZEPHYR ont révélé que le linézolide peut être recommandé en traitement de première intention dans la pneumonie nosocomiale à SARM chez les patients adultes hospitalisés, avec une efficacité comparable à la vancomycine (31).

- Traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous :

Le linézolide est considéré comme un traitement de recours dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous, provoqués par des germes Cocci Gram positif

multi-résistants. Les agents pathogènes doivent être obligatoirement identifiés, et l'antibiothérapie adaptée à l'antibiogramme obtenu.

Par définition, le linézolide doit être utilisé uniquement lorsque l'infection a été microbiologiquement documentée à bactérie à Gram positif sensible. Dans une étude prospective de phase IV, au niveau international, le linézolide a été montré une réussite équivalente à la vancomycine pour cette indication (33). L'efficacité microbiologique en fin de traitement était significativement en faveur du linézolide. Les durées moyennes de séjour et de traitement par voie intraveineuse étaient plus faibles chez les patients recevant du linézolide, que chez ceux recevant de la vancomycine. Le linézolide est donc un antibiotique d'intérêt pour les infections de la peau et des tissus mous, également en raison de son profil de sécurité d'emploi favorable.

#### *1.1.3.2 Indications en hors-AMM*

Dans des contextes pour lesquels les indications sont limitées, un grand nombre de publications observationnelles font état du succès du linézolide dans d'autres situations infectieuses difficiles à traiter : endocardites bactériennes, infections du système nerveux central, endophtalmies, infections osseuses (dont les IOA) (14,20).

Une étude prospective incluant des patients dans un programme d'utilisation compassionnelle du linézolide dans l'ostéomyélite, a permis d'évaluer l'efficacité clinique et la tolérance du linézolide. La durée médiane de l'évaluation clinique était de 195 jours. Parmi les 55 patients, 22 (81,8%) ont présenté une guérison clinique et 18,2% étaient en échec thérapeutique. Les troubles gastro-intestinaux, comprenant les nausées, vomissements et diarrhées, ont été les principaux effets indésirables cliniques recensés à 53% (33).

Dans une étude rétrospective, l'antibiothérapie par linézolide en monothérapie ou en association avec d'autres antibiotiques chez des patients avec une ostéomyélite chronique, a conduit à la guérison à 12 semaines chez 84,8% des sujets (56 sur 66 patients) ; 4 rechutes se sont déclarées donnant un taux final de guérison de 79% (34). D'autres auteurs ont pu rapporter l'efficacité du linézolide dans les ostéomyélites chez 51 patients, pour lesquelles 41 (80,4%) ont obtenu une rémission (35).

Concernant les infections post-opératoires sur matériel (prothèse, implant, ostéosynthèse), pouvant se développer dans les jours ou les semaines suivant l'acte chirurgical, le linézolide est proposé préférentiellement en bithérapie si présence sur l'antibiogramme de souches bactériennes à staphylocoque ou entérocoque sensible. L'antibiothérapie est généralement poursuivie sur 3 mois. Une étude rétrospective sur deux ans a mis en évidence son efficacité, après chirurgie, pour les infections orthopédiques chez 20 patients, dont 11 (55%) ont présenté une guérison clinique (36). Dans des études plus larges, les auteurs évoquent que le linézolide est une alternative raisonnable pour ces infections résistantes à la vancomycine (37).

L'intérêt thérapeutique du linézolide dans le traitement des infections à bactéries à Gram positif multi-résistantes (SARM ou ERV), a été évoqué dans un grand nombre d'études (38–47). Par ailleurs, des études ont mentionnées l'efficacité du linézolide dans d'autres localisations au cours d'infections SARM ou ERV, telles que les infections cutanées, les bactériémies, les endocardites, les infections de liquide d'ascite, les infections intra-abdominales ou encore les ostéomyélites (44–47).

## **1.2 Propriétés pharmacologiques**

### *1.2.1 Caractéristiques pharmacocinétiques*

#### *1.2.1.1 Absorption*

Le linézolide présente une absorption rapide et importante. Il possède une biodisponibilité orale remarquable et complète de 100 %, avec des concentrations sériques maximales et des temps d'élimination similaires lorsque le médicament est administré par voie orale ou injectable. Le **tableau I** résume les premiers principaux résultats pharmacocinétiques après une administration par voie orale et par voir injectable chez l'adulte, pour une dose unique ou pour plusieurs doses. La prise alimentaire ne semble pas influencer son absorption.

**Tableau I :** Paramètres pharmacocinétiques du linézolide chez l'adulte par voie orale et injectable (48)

	Linézolide par voie orale		Linézolide par voie injectable	
	Dose unique	Doses multiples	Dose unique	Doses multiples
	600 mg/j	600 mg/12h	600 mg/j	600 mg/12h
<b>Cmin (mg/L)</b>		6,2		3,7
<b>Cmax (mg/L)</b>	12,7	21,2	12,9	15,1
<b>Tmax (h)</b>	1,3	1,0	0,5	0,5
<b>ASC (mg.h/L)</b>	91,4	138,0	80,2	89,7
<b>T1/2 (h)</b>	4,3	5,4	4,4	4,8

*Cmin* : concentration plasmatique minimale ; *Cmax* : concentration plasmatique maximale ; *Tmax* : temps nécessaire pour atteindre la *Cmax* ; *ASC* : aire sous la courbe ; *T1/2* : temps de demi-vie d'élimination

### 1.2.1.2 Métabolisme

Chez un adulte sain, le volume de distribution moyen est compris entre 40 à 50 litres. Le linézolide est largement distribué, avec une bonne diffusion dans l'organisme (poumons, système nerveux, os).

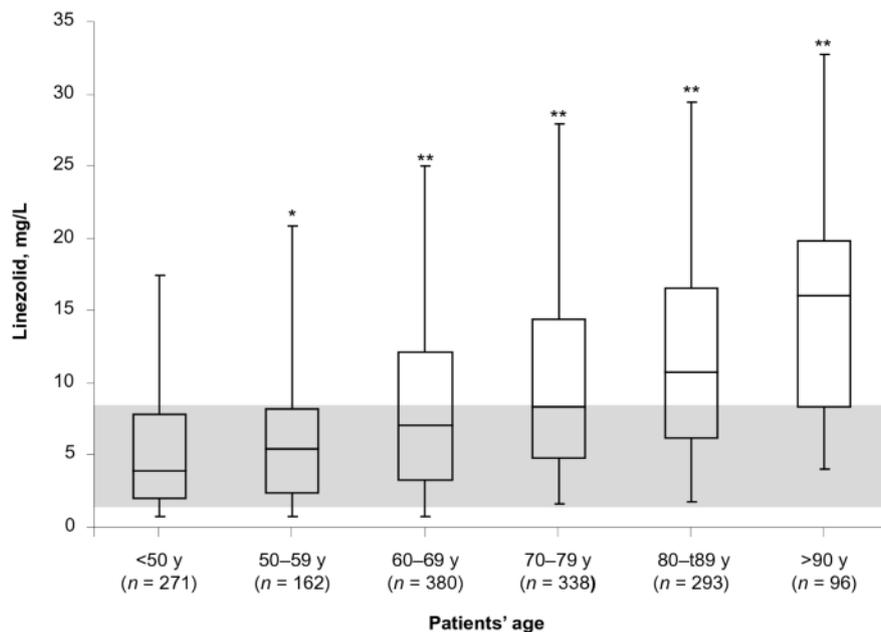
Il est majoritairement métabolisé par oxydation non enzymatique, mais environ 30% de la dose est excrétée dans les urines sous forme inchangée. Les métabolites oxydés sont également éliminés par le rein. De ce fait, une adaptation posologique n'est pas nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée.

En se référant sur la monographie et le Site GPR, dans certains cas, une adaptation posologique est à discuter chez les patients ayant une altération sévère de la fonction rénale, avec une clairance rénale estimée inférieure à 30 ml/min ou hémodialysé, car une partie de la dose est éliminée dans les heures suivant une hémodialyse (approximativement 30% du linézolide). Par conséquent, le linézolide doit être proposé en fin de dialyse.

Dans une méta-analyse récente, l'incidence de la toxicité hématologique, avec une prédominance de la thrombopénie, lors de la thérapie par linézolide était significativement plus importante chez les patients atteints d'une altération de la fonction rénale (49). Ce résultat peut s'expliquer par l'augmentation de concentration sanguines du linézolide, en raison d'une élimination retardée.

En complément, le vieillissement semble être un facteur de risque de surexposition toxique, sans doute en lien avec la fonction rénale altérée. Comme l'illustre la **figure 4**, le taux résiduel de linézolide augmente progressivement et de manière significative entre les patients âgés de moins de 50 ans à ceux âgés de plus de 90 ans (avec un accroissement d'environ 30% par décennie d'âge) (8). Lorsque ce taux est en supra-thérapeutique, le risque de toxicité hématologique est plus élevé. L'intolérance hématologique chez les patients âgés présentant un taux de créatinine élevé a été décrite dans une étude rétrospective en 2013 (50).

**Figure 4** : Distribution des concentrations plasmatiques résiduelles de linézolide selon des groupes d'âge (8)



Les boîtes-diagrammes sont délimitées en cinq lignes (5<sup>e</sup>, 25<sup>e</sup>, 50<sup>e</sup>, 75<sup>e</sup> et 95<sup>e</sup> centiles). La plage grisée définit la zone thérapeutique pour les concentrations résiduelles de linézolide, fixée de 2 à 8 mg/l. y : ans ; \* p < 5% ; \*\* p < 1%

Dans la monographie du linézolide, aucun ajustement posologique n'est préconisé chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique.

### 1.2.1.3 En pédiatrie

Dans la monographie du produit, le profil de sécurité et d'efficacité du linézolide chez les enfants de moins de 18 ans est mal connu. En raison du peu d'études contributives sur l'innocuité, le linézolide doit être utilisé avec prudence chez les enfants.

Une surveillance des effets indésirables, en particulier le nombre de plaquettes et le niveau des enzymes hépatiques, doit être appliquée (51).

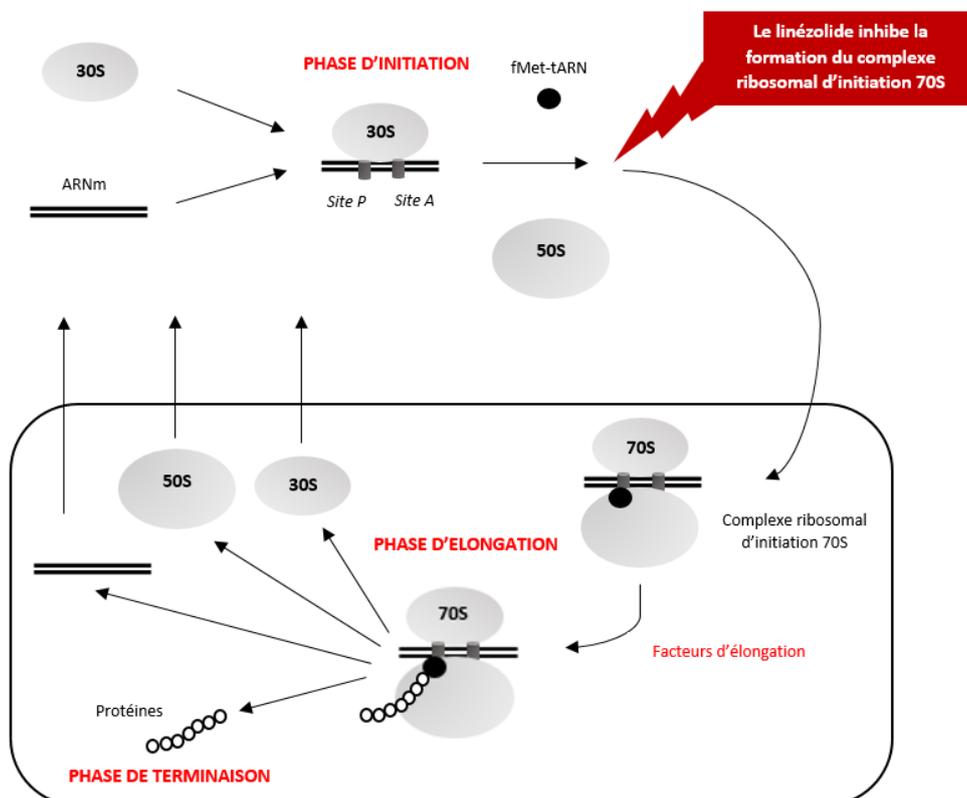
À la suite d'une recherche systématique dans la littérature, une méta-analyse a déterminé une bonne tolérance du linézolide chez les patients pédiatriques, associée à une faible proportion d'effets indésirables (8,91%). En termes d'efficacité, 88,8% des patients, atteints d'infections à Gram positif, ont montré une amélioration clinique (52). En France, des guidelines thérapeutiques ont définis le dosage pédiatrique, en se basant sur le poids corporel, à 10 mg/kg en une fois par jour (53,54).

## 1.2.2 Caractéristiques pharmacodynamiques

### 1.2.2.1 Mécanisme d'action

Le linézolide est un antibiotique bactériostatique qui se différencie par son mode d'action unique (**figure 5**).

**Figure 5** : Mécanisme d'action du linézolide dans la synthèse protéique de la bactérie (14)



Il inhibe la synthèse des protéines bactériennes, par liaison au centre du peptidyl-transférase (PTC), au niveau du site P de la sous-unité 50S du ribosome bactérien. Cela empêche l'assemblage de la sous-unité ribosomales 50S à la 30S, elle-même en lien avec l'ARN messager (ARNm) et l'ADN de transfert (ARNt) associé à un acide aminé, la méthionine. Le linézolide n'a pas d'effet sur l'activité du PTC. Le complexe ribosomal d'initiation 70S n'étant pas formé, il y a suspension du départ de la synthèse protéique, entraînant l'inhibition de la prolifération bactérienne (14). D'un point de vue du mécanisme d'action, le risque de résistance croisée avec d'autres antibiotiques paraît faible, excepté les résistances sans lien avec le mécanisme d'action (impermeabilité, efflux) (55).

#### 1.2.2.2 Résistance bactérienne

Le linézolide n'échappe pas au processus de résistance bactérienne. Quelques cas de résistances secondaires au linézolide ont été rapportés dans la littérature, qui sont pour le moment peu fréquents en raison d'une utilisation restreinte dans plusieurs hôpitaux (6). Le mécanisme de résistance n'est pas clairement identifié.

Des mutations ponctuelles, notamment dans le domaine V de l'ARNr 23S, site de fixation des oxazolidinones, ont été décrites (16). En 2017, des auteurs ont démontré un mécanisme de résistance surprenant et peu commun attribué au linézolide (56). Les données, obtenues par cryo-microscopie électronique à haute résolution, ont révélé qu'une délétion d'un acide aminé, dans la protéine uL3 du ribosome 70S, confère une résistance acquise à l'antibiotique. Cette mutation provoque une cascade de modifications structurales allostériques de l'ARNr, altérant ainsi le site de liaison au linézolide. L'incidence des mutations semblent s'accroître chez les patients recevant un traitement de longue durée par du linézolide (43,57,58). La prévalence des souches SARM résistantes au linézolide reste faible (59). Une émergence de souches d'Entérocoques résistantes au linézolide (ERL) isolées a été récemment rapportée en France. L'espèce décrite est majoritairement *Enterococcus faecium*. Les souches sont adaptées à l'environnement hospitalier et porteuses de l'opéron vanA (11).

Une politique de bonnes pratiques, notamment une utilisation adaptée, de cet antibiotique est indispensable pour limiter l'apparition de mutants résistants.

### 1.2.3 Effets indésirables

Après analyse des essais cliniques de phase III et des rapports d'évènements indésirables liés au linézolide, il a été démontré que les effets indésirables médicamenteuses étaient fréquents, avec une faible incidence des effets indésirables graves.

Depuis la commercialisation du linézolide, de nombreux cas de patient présentant un effet indésirable ont été rapportés, avec un plus grand nombre chez ceux traités à plus de 28 jours. Le **tableau II** répertorie les effets indésirables du linézolide fréquents et graves, cités dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP). Pour information, ces effets indésirables sont issus des études cliniques incluant 6000 patients adultes traités par du linézolide à dose thérapeutique pendant une durée maximale de 28 jours.

Parmi les effets indésirables notifiés, le syndrome sérotoninergique est inscrit dans les effets graves de fréquence indéterminée. S'il y a constatation des signes cliniques révélateurs (agitation, confusion, délire, rigidité, tremblements, convulsions, tachycardie, problèmes respiratoires graves, diarrhée) chez un patient sous antidépresseurs, il est important d'en informer un médecin pour une évaluation de la prise en charge. Les mécanismes de toxicité restent encore à élucider.

Dans le cadre d'une toxicité neurologique, le mécanisme serait caractérisé par une toxicité mitochondriale (20).

**Tableau II : Récapitulatif des effets indésirables fréquents et graves inscrits sur le RCP du linézolide (5)**

	<b>Fréquent (≥ 1/100 à &lt; 1/10)</b>	<b>Effets indésirables graves</b>
<b>Affectations hématologiques et du système lymphatique</b>	Thrombocytopénie, anémie	Modification du nombre de certaines cellules sanguines
<b>Infections et infestations</b>	Candidose buccale, candidose vaginale, infection fongiques	- effet sur la coagulation sanguine, anémie - affecter la capacité à combattre les infections (fièvre, mal de gorge, ulcères de la bouche et fatigue)
<b>Affectations neurologiques et psychiatriques</b>	Insomnie Céphalées, vertige Altération du goût (goût métallique)	Vision trouble, modifications de la vision des couleurs, réduction du champ de vision Convulsions Accident cérébral ischémique transitoire (perte de la vue, faiblesse musculaire, trouble de la parole et perte de conscience) Acouphènes
<b>Affections gastro-intestinales et hépatobiliaires</b>	Diarrhées, nausées, vomissements, douleur abdominale (localisée ou généralisée), constipation, dyspepsie  Résultats anormaux des enzymes hépatiques : augmentation des transaminases (ASAT/ALAT) ou phosphatase alcaline (PAL)	Diarrhées aigues (contenant du sang et/ou du mucus), nausées ou vomissements à répétition  Pancréatite
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Prurit, rash	Problèmes de peau graves, œdème (autour du visage et du cou), dyspnée Réaction allergique
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	Augmentation de l'urée	
<b>Troubles généraux</b>	Douleur locale au site d'administration, fatigue	
<b>Affections vasculaires</b>	Hypertension	

Des précautions d'emploi sont mises à disposition afin de repérer, de prévenir ou de limiter la survenue de certains effets indésirables. Une surveillance de la numération sanguine (NFS) est fortement recommandée et doit être réalisée toutes les semaines. Elle s'applique chez les patients ayant eu des antécédents de troubles hématologiques, chez ceux présentant une altération sévère de la fonction rénale ou hépatique, chez ceux comportant des médicaments susceptibles d'interférer avec le linézolide ou de perturber notamment les lignées sanguines, et chez ceux pour lesquels le linézolide est prolongé après 14 jours.

Si l'effet indésirable, notamment hématologique se présente au cours d'un traitement par linézolide, ce dernier doit être stoppé si possible. Dans la situation où il devra être nécessairement poursuivi, selon la balance bénéfice et risque ou de la sévérité du risque, une surveillance très étroite et des mesures thérapeutiques adaptées doivent être mises en place. En cas de troubles hématologiques, en particulier la thrombopénie ou l'anémie, l'effet est réversible et les numérations devraient revenir à la normale suite à l'arrêt du linézolide.

En complément, la commission nationale de pharmacovigilance a établi un suivi de données françaises de pharmacovigilance de ZYVOXID® (linézolide), mis à jour le 24 janvier 2012. Le **tableau III** présente les principaux effets indésirables déclarés en lien avec le linézolide, depuis sa commercialisation en France en 2001.

**Tableau III** : Rassemblement des effets indésirables observés sous linézolide entre la période 2001 à 2012

	2001 – 2002	2003 – 2004	2005 – 2006	2007 – 2008	2009 – 2010	2011	TOTAL
Anémie isolée	13	23	10	12	7	3	<b>68</b>
Atteinte de 2 lignées sanguines + leucopénie isolée	13	20	34	52	18	14	<b>151</b>
Thrombopénie isolée				41	43	36	<b>120</b>
Pancytopénie	2	10	7	16	20	9	<b>64</b>
Hyperéosinophilie				2	2	2	<b>6</b>
Thrombocytose					2		<b>2</b>
<b>TOTAL des EI hématologiques</b>	<b>28</b>	<b>53</b>	<b>51</b>	<b>123</b>	<b>92</b>	<b>64</b>	<b>411</b>
Neuropathie périphérique	2	12	11	3	4	1	<b>33</b>
Neuropathie optique		1	2	2	1		<b>6</b>
Atteinte hépatique	1	4	6	13	15	5	<b>44</b>
Acidose métabolique (lactique sauf 2 cas antérieurs à 2007 – 2008)		4	7	5	3	6*	<b>25*</b>

\* dont 3 hyperlactactémies sans acidose

La déclaration de tous effets indésirables suspectés est essentielle et primordiale pour l'évaluation de la tolérance et la surveillance continue du bénéfice attendu du médicament. Il s'agit d'une des missions obligatoires des professionnels de santé. Un système national de déclaration sur le site de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) est accessible à tous ou à travers les réseaux des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV).

#### 1.2.4 Interactions médicamenteuses

- **Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (monoclobémide, iproniazide)** : du fait de sa propriété d'inhibiteur réversible, non sélectif de la monoamine oxydase, le linézolide ne doit pas être associé avec des médicaments présentant une action thérapeutique similaire. Cela expose à un risque de syndrome sérotoninergique plus important, caractérisé par une altération de l'état mental, d'une hyperactivité autonome et des anomalies neuromusculaires. Lorsque l'association est jugée nécessaire, une surveillance et un monitoring des patients sont à prévoir.
- **Les autres médicaments augmentant la transmission sérotoninergiques (buprénorphine, duloxétine, fluoxétine, sertraline, citalopram, escitalopram, paroxétine, tramadol, venlafaxine)** : des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés avec l'utilisation du linézolide en association avec des médicaments sérotoninergiques. Dans la littérature, les antidépresseurs tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les opioïdes, y compris le tramadol, sont les plus impliqués (60,61). Par ailleurs, l'interaction médicamenteuse entre citalopram et linézolide est fréquemment déclarée (62). Il existe une contre-indication de la co-administration de ces médicaments avec le linézolide. Cependant, en pratique, les interactions pharmacodynamiques avec les médicaments sérotoninergiques conduisent très rarement à des signes cliniques.
- **Rifampicine** : par son pouvoir inducteur enzymatique, la rifampicine peut impacter la pharmacocinétique du linézolide. La rifampicine peut baisser l'efficacité du linézolide, en réduisant la concentration plasmatique du linézolide, par augmentation du métabolisme

hépatique. Toutefois, le mécanisme de cette interaction et son aspect clinique restent inconnus. Une publication récente suggère une compensation de l'effet en augmentant la dose de linézolide, sans augmenter le risque d'effet indésirable (63).

- **Warfarine (Coumadine)**: comme pour tous antibiotiques, lors d'une administration conjointe de la warfarine avec le linézolide, une augmentation de l'INR est attendue. Cette interaction est à surveiller via le suivi rapproché de l'INR.
- **Clarithromycine**: par augmentation de l'absorption, il y a un risque accru des effets indésirables du linézolide. Une étude a démontré que la clarithromycine augmente significativement la concentration sérique du linézolide. L'interaction semble être due à l'inhibition de la glycoprotéine P impliquée dans la biodisponibilité de la clarithromycine (64,65).

#### *1.2.5 Surdosage et concentration sérique*

Dans la monographie du produit, aucun surdosage n'a été décrit avec l'usage du linézolide. Par conséquent, il n'existe pas de traitement spécifique, ou d'antidote, si une intoxication à l'antibiotique est observée.

Le profil de sécurité du linézolide a fait l'objet de beaucoup d'articles (50,66,67). Ces études décrivent une relation entre concentration plasmatique résiduelle et la toxicité hématologique liée au médicament, avec un risque toxique accru pour une concentration au-delà de 7-8 mg/l (68). Une optimisation de la posologie, guidée par une surveillance des médicaments thérapeutiques (TDM, *Therapeutic drug monitoring*), permettrait de réduire de manière significative la toxicité médicamenteuse du linézolide pour des thérapies au-delà de 28 jours (66).

Dans ce contexte, il paraît essentiel d'approfondir ce raisonnement chez les personnes âgées qui bénéficieraient un traitement par du linézolide, en raison de leur état physiologique particulier.

### **1.3 Justification de l'étude**

Depuis des années, l'émergence de germes bactériens résistants aux antibiotiques de référence, tels que la vancomycine, a contribué au développement de nouvelles molécules avec une activité efficace contre certaines souches résistantes (SARM, VISA, VRSA, ERV). Parmi elles, le linézolide (ZYVOXID®) se révèle être un antibiotique remarquable dans le traitement des infections bactériennes sévères à Gram positif.

Le linézolide constitue une option intéressante dans la prise en charge des infections ostéo-articulaire complexes (IOAc), mais cette indication reste hors-AMM. Il est intéressant par sa bonne pénétration osseuse et articulaire (69), et par sa biodisponibilité orale élevée facilitant l'usage en ambulatoire.

Cependant, le traitement des IOAc peut être prolongé, (entre 6 à 12 semaines) et cette durée pourrait augmenter le risque de certains effets indésirables dans cet usage, surtout chez des patients souvent âgés.

Il existe très peu de données sur l'efficacité et la sécurité du linézolide pour ce type d'infection dans la littérature (35,69–73). De ce fait, il est pertinent de s'y interroger davantage et de proposer des éléments contributifs à son utilisation. Notre étude a pour but d'établir en partie le profil de tolérance pour une indication hors-AMM dans une catégorie de patients particulièrement complexe.

## 2. Matériel et méthodes

---

### 2.1 Présentation de l'étude de cohorte

Il s'agissait d'une étude monocentrique rétrospective, menée au sein du Centre de Référence des Infections Ostéo-Articulaires complexes (CRIOAc) de Lyon (69).

Pour les critères d'inclusion, tous les patients adultes (plus de 18 ans) traités par linézolide et pris en charge au CRIOAc, sur la période de début janvier 2014 à fin novembre 2022, ont été sélectionnés. Ces patients ont été inscrits sur une base de données anonymisées dans le cadre d'une cohorte prospective du CRIOAc. Cette base de données comportait les variables suivantes pour tous les patients :

- Les caractéristiques démographiques: le sexe (H/F), l'âge au moment du traitement (en années).
- La posologie de linézolide (dose et fréquence par jour).
- L'indication précise du traitement (type d'IOA).
- Les pathogènes identifiés.
- L'estimation du débit de filtration glomérulaire selon la formule du CKD-EPI (DFG en ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), soit le reflet de la clairance rénale.

D'autre part, les patients ayant présenté un effet indésirable, pour lequel le linézolide était suspecté, ont été identifiés. Pour ces patients, la base de données comportait en plus les variables suivantes :

- Les caractéristiques morphologiques des patients, notamment le poids (en kg) et l'indice de masse corporelle [IMC] (en kg/m<sup>2</sup>).
- Les caractéristiques du ou des effets indésirables: la date d'initiation du linézolide, la date d'apparition de l'effet indésirable, la posologie et la voie d'administration prescrite, la typologie du ou des effets indésirables observés selon le type d'organe atteint, le niveau de gravité (classification en 4 grades, définis par la *Common Terminology Criteria for Adverse Events* [CTCAE version 5]).

- Des examens complémentaires tels que l'analyse du dosage sérique du linézolide (concentration résiduelles dont la norme est définie entre 2 à 6 mg/l), chez certains patients seulement

La prise en charge suite à l'apparition de l'effet indésirable avait été noté, il pouvait s'agir de l'arrêt, transitoire ou définitif, du linézolide, un relais par un autre agent antimicrobien, une réévaluation de l'antibiothérapie ou autres. L'évolution clinique et biologique, qui permettait d'apprécier la résolution des symptômes ou une possible récurrence, n'était pas relevée dans ce recueil de données.

## **2.2 Analyses statistiques des données**

Plusieurs comparaisons statistiques ont été réalisées dans cette étude, notamment une analyse des variables disponibles entre le groupe présentant un EI et le groupe ne présentant pas d'EI (sexe, âge). Puis afin de répondre à une de nos questions d'une possible relation entre l'âge et la gravité des effets indésirables dans la population présentant un EI, une analyse univariée des facteurs associés à la survenue et au niveau de gravité (deux groupes : grave [grade 3-4] et peu grave [grade 1-2]) des effets indésirables avait été conduite, notamment en catégorisant les patients selon deux groupes d'âges (en se référant au *cut off* de l'OMS : < ou ≥ 65 ans).

Les variables ont été comparées par les tests de Mann-Whitney, Kruskal-Wallis et Fisher en fonction des variables, avec une significativité statistique fixée à  $p \leq 0,05$ .

## **2.3 Comité d'éthique**

Avec l'accord du comité d'éthique de l'hôpital de Lyon, l'étude s'inscrit sur le plan éthique dans la cohorte du CRIOAc déclarée sur clinicaltrials (N°NCT02817711).

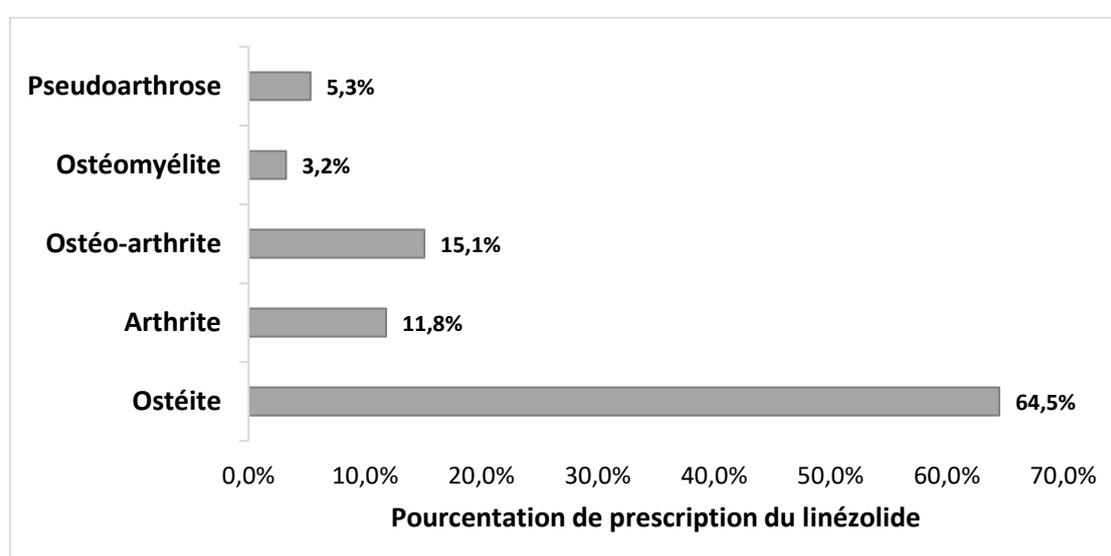
### 3. Résultats

---

#### 3.1 Description de la population

Au total, 602 patients ont reçu une antibiothérapie comportant du linézolide entre janvier 2014 à et 2022. Concernant les indications thérapeutiques des IOA, le linézolide avait été le plus fréquemment prescrit dans le cadre d'une ostéite (**figure 6**).

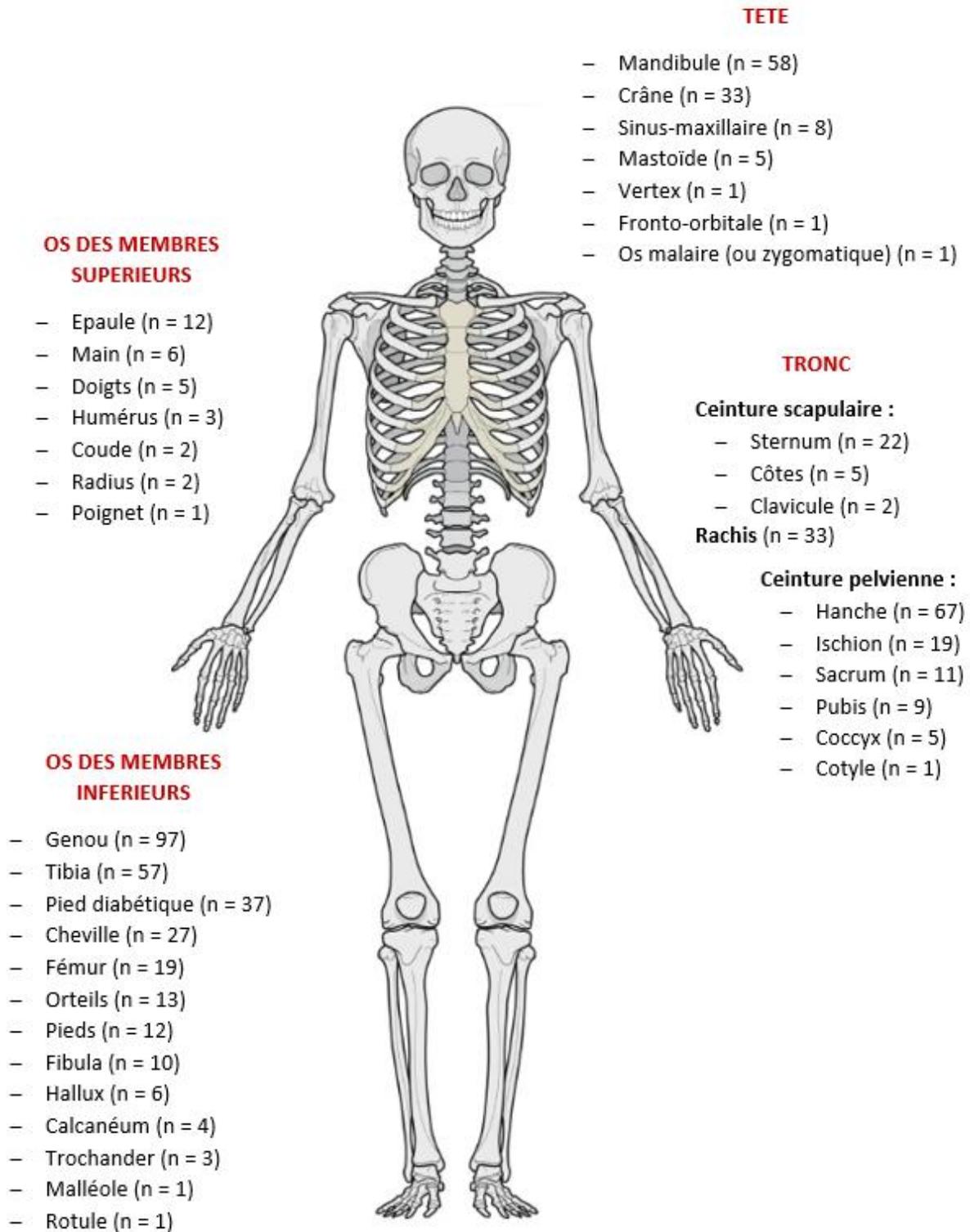
**Figure 6** : Fréquence de prescription du linézolide selon les indications des IOA



Les microorganismes les plus souvent identifiés dans ces infections étaient du genre *Staphylococcus* (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermis*) et *Enterococcus* (*Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*).

Les sites d'infection étaient principalement au niveau des os des membres inférieurs. La localisation des différentes infections, qui ont nécessitée l'instauration du linézolide est illustrée dans la **figure 7**. Parmi les zones infectieuses non décrites, sept correspondaient à des infections au niveau du moignon après amputation et cinq n'étaient pas identifiées.

**Figure 7 :** Localisation des IOA traitées par linézolide



### 3.2 Description des deux groupes de patients

Les caractéristiques de la population, incluant le sexe (H ou F) et l'âge (réparti en deux sous-groupes : < 65 ans et ≥ 65 ans) avaient été distribuées en deux groupes : les patients ne présentant aucun effet indésirable (EI) et ceux présentant au moins un EI au décours d'un traitement par linézolide. Ces résultats sont représentés dans le **tableau IV**. La population était majoritairement masculine, avec un rapport hommes et femmes de 2 (respectivement n = 397 [65,9%] et n = 205 [34,1%]).

**Tableau IV** : Caractéristiques des patients traités par linézolide

	Patients sans EI	Patients avec EI	p-value
<b>Nombre de patients sous linézolide</b>	452 (75%)	150 (25%)	–
<b>Sexe</b>	H : 308 (68%) F : 144 (32%)	H : 93 (62%) F : 57 (38%)	NS
<b>Âge</b>	< 65 ans : 242 (53,5%) ≥ 65 ans : 210 (46,5%)	< 65 ans : 79 (52,6%) ≥ 65 ans : 71 (47,3%)	NS
<b>DFG moyen (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>	83 ± 24	81 ± 27	NS
<b>DFG &gt; 90 ml/min/1.73m<sup>2</sup></b>	245 (54,2%)	68 (45,3%)	NS
<b>Posologie (600 mg)</b>	Par 12 h : 431 (95,4%) Par 24 h : 21 (4,6%)	Par 12 h : 134 (89,4%) Par 24 h : 16 (10,6%)	NS

*EI : effet indésirable ; H : homme ; F : femme ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; h : heures ; NS : non significative*

La proportion de femmes et la proportion de patients avec un âge ≥ 65 ans étaient similaires entre les patients avec et sans EI rapportés.

Entre les deux groupes de patients traités par le linézolide, la proportion de patients avec une fonction rénale normale (DFG > 90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) étaient plus importante chez les patients sans EI, mais la différence n'était pas significative.

Concernant l'adaptation posologie à une prise journalière de 600 mg de linézolide, elle avait été prescrite chez 21 patients (4,6%) dans la population sans EI, incluant neuf patients présentant un DFG  $\leq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, et chez 16 patients (11%) dans la population avec EI, mais comprenant seulement deux patients avaient un DFG  $\leq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Pour ce qui était des patients avec un DFG  $\leq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, l'adaptation posologique n'avait pas été appliquée chez neuf patients dans la population sans EI (n = 18), et chez cinq patients dans la population avec EI (n = 7).

**Tableau V** : Sévérité des effets indésirables en fonction des caractéristiques patients

	<b>Grade 1-2 (n = 100)</b>	<b>Grade 3-4 (n = 50)</b>	<b>p-value</b>
<b>Age <math>\geq 65</math> ans</b>	45/100 (45%)	25/50 (50%)	NS
<b>Poids moyen (kg)</b>	72,5 $\pm$ 17	72,8 $\pm$ 17	NS
<b>IMC moyen (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25,5 $\pm$ 6	25,2 $\pm$ 6	NS
<b>Sexe (F)</b>	39/100 (39%)	18/50 (36%)	NS
<b>DFG moyen (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>	80,7 $\pm$ 25	79,5 $\pm$ 31	NS
<b>DFG <math>&lt; 30</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>	2/100 (2%)	6/50 (12%)	0,05
<b>DFG <math>&gt; 90</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>	43/100 (43%)	25/50 (50%)	NS
<b>Posologie (600 mg)</b>	Par 12 h : 99 (99%)	Par 12 h : 39 (78%)	0,05
<b>Délai d'apparition (jours)</b>	26 $\pm$ 22	32 $\pm$ 35	NS
<b>Schéma monothérapie du linézolide</b>	16/100 (16%)	8/50 (16%)	NS
<b>Voie d'administration (PO)</b>	97/100 (97%)	48/50 (96%)	NS

IMC : indice de masse corporelle ; F : femme ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; EI : effet indésirable ; PO : per os ; NS : non significative

Dans le groupe des patients avec un EI, la sévérité des EI (grade 1-2 versus grade 3-4) n'était pas associée ni à l'âge, ni au sexe, ni au poids corporel, ni à l'IMC (**tableau V**). S'agissant de la fonction rénale, la gravité des EI semblait être plus importante chez les patients présentant un DFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Il n'y avait aucune différence significative dans la sévérité (Elg) et la proportion des EI hématologiques, principaux EI rapportés dans la cohorte, entre les deux groupes d'âge (**tableau VI**). La fonction rénale altérée ou non n'était pas associée significativement à l'apparition de la toxicité hématologique chez les patients ayant présenté un EI (**tableau VII**).

**Tableau VI :** Troubles hématologiques et sévérité des effets indésirables selon l'âge

	Âge < 65 ans (n = 79)	Âge ≥ 65 ans (n = 71)	p-value
<b>EI hématologiques</b>	41/79 (52%)	47/71 (66%)	NS
<b>Elg (grade 3-4)</b>	24/79 (30%)	25/71 (35%)	NS

*EI : effet indésirable ; Elg : effet indésirable grave ; NS : non significative*

**Tableau VII :** Troubles hématologiques et fonction rénale estimée des patients

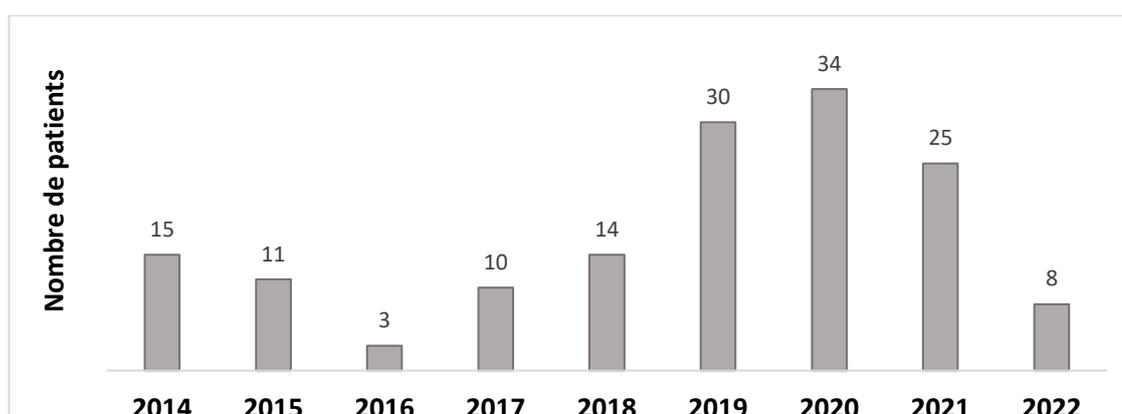
	EI hématologique (n = 92)	EI non hématologique (n = 58)	p-value
<b>DFG moyen (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>	80 ± 28	81 ± 25	NS
<b>DFG &gt; 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>	23 (25%)	17 (29,3%)	–
<b>DFG [61 – 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>]</b>	49 (53,3%)	27 (46,6%)	–
<b>DFG [31 – 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>]</b>	15 (16,3%)	11 (18,9%)	–
<b>DFG ≤ 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>	5 (5,4%)	3 (5,2%)	–

*EI : effet indésirable ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; NS : non significative*

### 3.3 Description des effets indésirables

Au sein de la cohorte, 150 patients avaient présenté au moins un EI suspect sous linézolide, le nombre total d’EI notifiés était de 259. La **figure 8** représente les EI observés et notifiés au fil des années. L’observation d’EI a été croissante de 2016 à 2020.

**Figure 8** : Notification des effets indésirables liés au linézolide chaque année chez les patients inclus dans le CRIOAc de Lyon



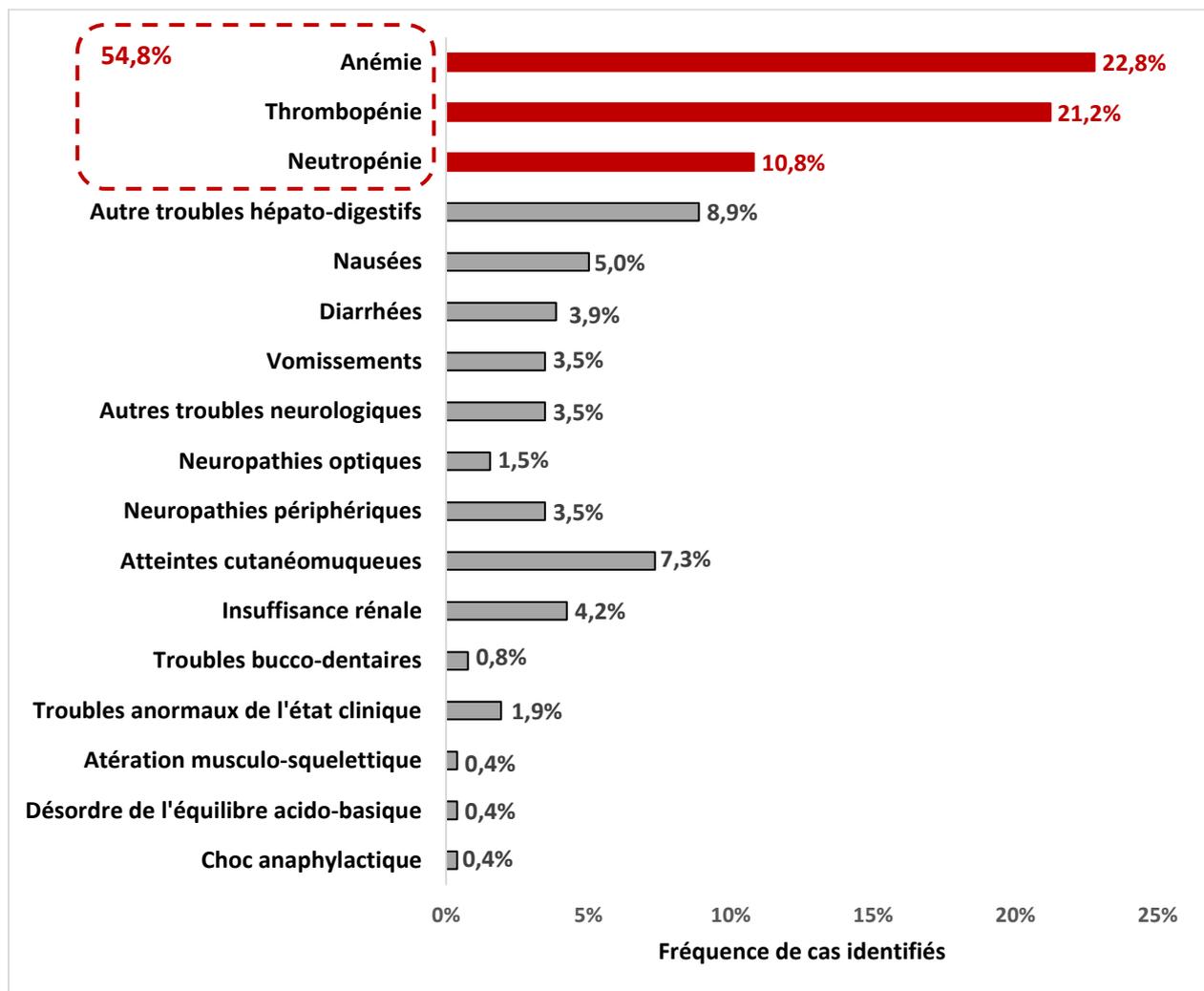
Au total, 259 effets indésirables avaient été observés chez les patients qui ont reçu une antibiothérapie par du linézolide à dose thérapeutique. Le nombre d’EI par typologie est détaillé dans le **tableau VIII**. La répartition des EI, selon le type d’organe est illustrée sur la **figure 9**.

Le niveau de gravité des EI était réparti de la façon suivante : grade 1 (15,8% ; n = 41), grade 2 (47,1% ; n = 122), grade 3 (33,2% ; n = 86) et grade 4 (3,9% ; n = 10). Les patients présentant un EIg, qui sont définis comme des EI graves, associant les niveaux de grade 3 et 4, étaient modérés (33,3% ; n = 50). Et dans la population globale de l’étude, les EIg étaient limitées (8,3%).

Concernant le délai d’apparition, les EI ont été observés avec un délai médian de 23 jours et une moyenne de 28 jours (intervalle d’apparition compris entre 2 jours et 164 jours). Selon le niveau de gravité des EI, la période à risque médiane est de 20 jours pour le grade 1, de 23 jours pour le grade 2, de 26 jours pour le grade 3 et de 15 jours pour le grade 4.

Dans cette étude, le linézolide a été administré en co-médication avec un certain nombre de médicaments sujets à une interaction médicamenteuse connue avec le linézolide : la Rifampicine (n =20), le Tramadol (n = 9), la Duloxétine (n = 3), l'Amitriptyline (n = 2), ou encore l'Escitalopram (n = 1), la Paroxétine (n = 1), la Venlafaxine (n = 1), l'Hydroxyzine (n = 1) et la Clarithromycine (n = 1).

**Figure 9** : Typologie des effets indésirables observés sous linézolide



Les EI les plus fréquents étaient une toxicité hématologique (54,8%), en particulier une anémie, des troubles digestifs (21,2%), marqués par des nausées, et quelques éruptions cutanées (7,3%). Concernant les EI hématologiques, le délai d'apparition de 26 jours en médiane (en moyenne de 33 jours, avec un intervalle de 8 à 164 jours).

**Tableau VIII** : Descriptif des effets indésirables liés au linézolide survenant chez les patients adultes

Typologie	Caractéristiques des troubles	Nombre de cas
<b>Troubles hématologiques (n = 142)</b>	Anémie (hémoglobine)	59
	Thrombopénie (plaquettes)	55
	Neutropénie (polynucléaire neutrophile)	28
<b>Troubles hépato-digestifs (n = 55)</b>	Nausées	13
	Diarrhées	10
	Vomissements	9
	Douleurs épigastriques	10
	Rectorragie	1
	Hémorragie digestive	1
	Cytolyse hépatique	8
	Lipase augmentée	1
	Constipation	1
	Reflux-gastro-œsophagien	1
<b>Atteintes cutanéomuqueuses (n = 19)</b>	Érythème cutanée	10
	Urticaire	3
	Mycose (orale, diffuse, génitale, anale)	4
	Mucite	2
<b>Troubles du système immunitaire (n = 1)</b>	Choc anaphylactique	1
<b>Troubles neurologiques (n = 22)</b>	Neuropathies périphériques	9
	Confusion	2
	Asthénie	3
	Vertiges	3
	Céphalées	1
	Neuropathie optique	4
<b>Troubles rénaux (n = 11)</b>	Insuffisance rénale aigue	11
<b>Troubles bucco-dentaires (n = 2)</b>	Sècheresse buccale	1
	Dysgeusie	1
<b>Altération musculo-squelettique (n = 1)</b>	Tendinopathie	1
<b>Désordre de l'équilibre acido-basique (n = 1)</b>	Acidose métabolique	1
<b>Troubles anormaux de l'état clinique (n = 5)</b>	Altération de l'état général	1
	Anorexie	4

Les concentrations sanguines du linézolide ont été mesurées chez seulement sept patients ayant présenté un EI. Six patients ont présenté un dosage considéré comme supra-thérapeutique (concentration résiduelle > 6 mg/l). Le **tableau IX** résume ces résultats de dosage.

**Tableau IX** : Relevé des concentrations sériques du linézolide

Concentration résiduelle de linézolide	EI associé	Gravité de l'EI
5,85 mg/l	Nausées	1
8,09 mg/l	Diminution progressive des neutrophiles (PNN à 1,55 G/l)	1
11,58 mg/l	Diminution progressive des neutrophiles (PNN à 1,56 G/l)	2
12,71 mg/l	Anémie (Hb à 103 g/l)	2
12,6 mg/l	Neurotoxicité avec des paresthésies des pieds remontant aux chevilles	3
27 mg/l	Pancytopénie (Hb à 101 g/l ; Plaquettes à 74 G/l ; PNN à 0,86 G/l)	3
6,82 mg/l	Insuffisance rénale aigue avec un taux de créatinine à 176 µmol/l	3

*EI : effet indésirable ; PNN : polynucléaire neutrophile ; Hb : hémoglobine*

Le **tableau X** indique la conduite suivie suite à la survenue des EI. Les EI ont conduit majoritairement à arrêter le traitement par linézolide.

**Tableau X** : Descriptif de la prise en charge des patients devant un effet indésirable lié au linézolide

Décision thérapeutique	Nombre de patients
<b>Arrêt ou remplacement du linézolide</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Arrêt de toute antibiothérapie (n = 42)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Linézolide en monothérapie (n = 14)</li> <li>- Linézolide en association (n = 28)</li> </ul> </li> <li>• <b>Arrêt du linézolide uniquement (n = 24)</b></li> <li>• <b>Remplacement du linézolide (n = 59) par :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Tédizolide (n = 28)</li> <li>→ Rifampicine (n = 3)</li> <li>→ Daptomycine (n = 7)</li> <li>→ Amoxicilline (n = 5)</li> <li>→ Teicoplanine (n = 4)</li> <li>→ Clindamycine, Fluoroquinolone (n = 7)</li> <li>→ Ertapénèm, Pristinamycine (n = 4)</li> <li>→ Doxycycline (n = 2)</li> <li>→ Céphalosporine (n = 4)</li> <li>→ Cotrimoxazole (n = 2)</li> <li>→ Vancomycine (n = 1)</li> </ul> </li> </ul>	<b>125 (83,3%)</b>
<b>Poursuite du linézolide</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Linézolide en monothérapie (n =10)</li> <li>- Linézolide en association (n = 15)</li> </ul>	<b>25 (16,7%)</b>

En considérant la durée maximale recommandée de prescription du linézolide selon le RCP de 28 jours, près des 2/3 des arrêts du linézolide pour cause d’EI sont survenu de façon précoce, avant cette durée de 28 jours, comme indiqué dans le **tableau XI**.

Les résultats montraient que le linézolide a été arrêté chez cinq patients au bout de seulement 2 à 3 jours de traitement, devant une intolérance. A l'inverse, cinq patients ont pu bénéficier d'une antibiothérapie par du linézolide jusqu'à 4 à 5 mois de traitement, sans effet indésirable observé.

**Tableau XI :** Répartition du nombre de patients selon les délais d'abandon du linézolide.

	<b>Arrêt précoce (&lt; 28 jours)</b>	<b>Arrêt tardif (≥ 28 jours)</b>
<b>Nombre de patients</b>	81 (64,8%)	44 (35,2%)
	[0 – 9 jours] : 14	[28 – 41 jours] : 27
<b>Intervalles de temps</b>	[10 – 20 jours] : 38	[42 – 167 jours] : 17
	[21 – 27 jours] : 29	

## Discussion

---

Cette large étude de cohorte, réalisée dans le cadre du suivi des patients au sein du CRIOAc de Lyon, s'est intéressée à la tolérance au linézolide chez les patients ayant reçu cet antibiotique au long court pour une IOA. Plusieurs résultats importants sont à retenir.

Le linézolide est généralement bien toléré pendant les 28 premiers jours (74,75). Notre étude montre qu'environ 25% des patients traités ont présenté au moins un effet indésirable (EI). Pour les indications de l'AMM (pneumonies acquises dans la communauté, pneumonies nosocomiales, infections cutanées et des tissus mous compliquées ou non compliquées), les résultats des essais contrôlés de phase III, comprenant un échantillon conséquent de 2046 patients, ont montré une incidence d'EI induit par le linézolide de 21,7% (72). La proportion obtenue dans notre étude est donc conforme à ce qui est décrit dans la littérature, malgré un recueil probablement non-exhaustif.

Les EI observés peuvent survenir quelques jours après l'initiation du traitement, avec une médiane de 23 jours (allant de 2 jours à plus de 5 mois). Près de 11 patients avaient présentés au moins un EI, tel qu'une toxidermie, dans un délai inférieur à 5 jours. Certains effets ont été décrits au bout de 2 jours de traitement par linézolide. Pour ces cas présentés avec un délai d'apparition très précoce, les EI pourraient être expliqués par l'influence d'une pathologie préexistante. Par exemple, le linézolide a pu être impliqué dans l'aggravation d'une anomalie présente en amont (une cytolysse hépatique existante à 2N et à 5N ; une élévation de la créatininémie ; une éruption cutanée, telle qu'une urticaire diffuse ou un rash maculo-prurigineux. D'un point de vue chronologique, aucun argument nous permettrait d'exclure une cause médicamenteuse dans la survenue des EI chez ces patients.

Les EI hématologiques étaient les plus fréquents, représentant près de 54,8% des troubles rapportés, et sont les principaux effets connus et attendus avec l'usage du linézolide (76–78). Néanmoins, les données sur la période à risque d'apparition de ces EI restent limitées (79–83). Certaines études ont démontré que ces effets surviennent le plus souvent après 4 à 18 jours, avec une médiane de 7 jours d'antibiothérapie (51,74,84–86).

Nos résultats ont montré que ces EI hématologiques sont apparus durant le premier mois après initiation du traitement dans plus d'un cas sur deux (médiane de 26 jours). Cela reflète bien la période à risque de 28 jours décrit dans la monographie.

Le linézolide est fréquemment associé à des troubles hématologiques, particulièrement les thrombopénies et les anémies. La physiopathologie pourrait être liée à une fixation du linézolide ou de ses métabolites sur les glycoprotéines plaquettaires, qui seraient ensuite reconnues comme étrangères et éliminées par le système réticulo-endothélial (87). Il s'agirait donc d'un mécanisme périphérique et non d'une atteinte toxique centrale de la lignée plaquettaire. Concernant le mécanisme de l'anémie, plusieurs publications ont évoqué une diminution du taux d'érythropoïétine (EPO), en raison d'une suppression de la moelle osseuse (88–90). Les effets sont réversibles rapidement à l'arrêt de l'antibiotique. Par ailleurs, à l'inverse de la voie injectable, l'administration orale du linézolide semble montrer une réduction de 50% du risque d'apparition de thrombopénie (91). Cela pourrait s'expliquer par des concentrations plasmatiques plus importantes de linézolide directement dans la circulation sanguine avec la voie intraveineuse (IV).

Une thérapie prolongée combinant le linézolide et la rifampicine semble être associée à une réduction de l'incidence des anémies chez les patients atteints d'IOA par rapport à d'autre régime contenant du linézolide, mais aucun résultat significatif n'est démontré pour la thrombopénie et la neuropathie périphérique (92).

Selon les pratiques de bon usage, il est fortement recommandé de réaliser une surveillance étroite, en début du traitement, des numérations sanguines complètes, et en particulier les taux plaquettaires (74,85,86,93,94). En principe, l'antibiothérapie devrait être interrompue s'il y a une manifestation d'EI. Le choix de la durée du traitement a également son importance, une étude estime que la prolongation de l'antibiothérapie par linézolide de plus de 14 jours augmenterait le risque de troubles hématologiques (95).

Les neuropathies sont également des symptômes préoccupants chez les patients bénéficiant d'un traitement par linézolide. La physiopathologie de la toxicité neurologique du linézolide n'est pas encore bien clarifiée, mais pourrait être liée à un dysfonctionnement mitochondrial (96) avec une altération de la synthèse des protéines mitochondriales, causant une mort axonale (87).

Parmi les autres EI les plus fréquemment rapportés dans cette étude figurent les troubles digestifs et cutanés, courants sous antibiothérapie et peu spécifique du linézolide.

Une élévation de la créatinine a été parfois rapporté avec l'utilisation du linézolide, notamment un cas d'insuffisance rénale aigue liée au linézolide avec une créatininémie augmentée de 63% au bout de 8 jours après traitement, chez un patient greffé d'un rein (93). Après l'arrêt du linézolide, la créatininémie est revenue à sa valeur initiale en quelques semaines

Ce travail n'a mis en évidence aucune différence significative dans l'incidence et la sévérité des EI (grade 3 et 4) du linézolide chez les personnes âgées de plus de 65 ans. Aucun autre facteur de risque potentiel, incluant le genre, le poids, la corpulence ou une fonction rénale altérée, n'a semblé être associé à la survenue et la sévérité des EI. Des essais de phase II et III confirment que l'incidence des EI liés au médicament n'était pas affectée par l'âge, le sexe ou la race (74). L'hypothèse d'un risque accru d'EI, en particulier hématologique chez les patients âgés possiblement surexposés n'a donc pas été confirmé dans cette analyse. Cependant, le manque de données d'exposition est une limite importante.

Dans notre étude, l'abandon du linézolide a été très fréquent en cas d'EI. L'arrêt du traitement s'est produit chez plus de 80% des patients ayant présenté un EI, dont cinq arrêts précoces au bout de 2 à 3 jours. Ce résultat nous montre que les EI sont une limite importante à l'usage prolongé du linézolide dans les IOA.

Une analyse rétrospective récente (Veerman K, al. 2023) a étudié les raisons de l'arrêt précoce du linézolide prescrit sur une durée ne dépassant pas les 12 semaines pour traiter une IOA. Sur une période de sept ans, 78 patients ont été inclus. Les patients qui ont arrêté de façon précoce le linézolide, en raison d'une intolérance gastro-intestinale ou d'un malaise chez 26% des patients, étaient plus âgés, par rapport à ceux qui ont poursuivi leur traitement comme prévu (69 ans versus 62 ans, respectivement).

Dans une démarche de sécurisation des patients, des précautions d'usage sont à discuter auprès des cliniciens. Pour limiter la survenue d'EI, l'ajustement de la dose thérapeutique, à une prise journalière, devrait être proposé si nécessaire, en particulier chez les patients souffrant d'une altération sévère de la fonction rénale avec un DFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (91). Par ailleurs, en s'appuyant sur le Site GPR (Guide de Prescription & Rein), utilisé par les professionnels de santé dans l'adaptation de posologie selon la fonction rénale, pour un DFG définie strictement inférieure à 30 ml/min, la posologie recommandée est à 600 mg toutes les 24 heures. À l'état actuel, l'ajustement de la dose n'est pas recommandé dans le RCP pour le linézolide chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique, même sévère.

Dans les données de la cohorte globale, l'observation des EI, avec le linézolide comme principal suspect, a été croissante entre 2014 et 2022, avec un pic maximal de notifications d'EI en 2020 (34 patients). L'hypothèse pourrait être une augmentation des prescriptions du linézolide dans le service hospitalier. Cela suscite la réflexion d'alternatives thérapeutiques et de revoir la gestion des antibiotiques en milieu hospitalier (97). Il a été démontré qu'il était capital d'optimiser les modalités d'utilisation du linézolide et de le réserver aux indications conformes (98).

Dans la présente étude, le caractère concentration-dépendant des EI n'a pas pu être évalué du fait du peu de dosages sanguins réalisés chez les patients avec EI et de l'absence de valeurs comparatives chez les patients sans EI. Cette limite est en partie due à la non-disponibilité du dosage du linézolide au CHU de Lyon sur la période de l'étude. Chez les patients ayant eu un EI et un dosage de linézolide, un seul patient avait présenté un taux résiduel compris dans la zone thérapeutique. Ce dernier a rapporté l'apparition de nausées, qui sont des effets communs à d'autres antibiotiques. Pour ce qui est des autres patients, les dosages plasmatiques étaient en zone supra-thérapeutique, dont un dosage maximal à 27 mg/l, associé à une pancytopenie profonde. Il existe des articles décrivant l'efficacité ou l'intérêt de ces dosages pour le linézolide dans la littérature (99–101). A l'heure actuelle, le dosage n'est pas systématique dans la pratique clinique, en dehors des services de réanimations, pour lesquelles c'est une nécessité selon les sociétés savantes (102).

Dans une revue récente, la surveillance des concentrations sanguines du linézolide doit être envisagée chez les patients vulnérables, notamment à la sous-exposition (population pédiatrique, ceux atteints d'obésité) ou à la surexposition (population gériatrique, ceux atteints d'une insuffisance rénale et hépatique) (103).

Certains auteurs expriment la nécessité de faire un ajustement de la dose du linézolide chez les patients à risque, avec une attention particulière chez ceux souffrant d'une dysfonction rénale. Dans l'étude de Takahashi Y. (91), une thrombopénie s'était produite chez 38,7% des patients inclus dans les 7 jours après l'initiation du linézolide. Parmi ces patients, ceux souffrant d'une altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min) avaient présenté un trouble hématologique avec un délai plus court que les autres patients (6,7 ( $\pm$ 4,4) jours contre 8,5 ( $\pm$ 5,2) jours,  $p = 0,04$ ). Une normalisation du taux des plaquettes a été observé environ 12 jours après l'arrêt du traitement.

Malgré un échantillon important, il existe un fort biais de sélection dans cette étude, rendant les données obtenues non extrapolables à la population générale. Il faut prendre en compte que les résultats de cette analyse observationnelle sont basés sur une population de patients très spécifique et qui sont hospitalisés dans un même service d'infectiologie, d'un seul hôpital.

De plus, les EI hématologiques peuvent être asymptomatiques, leur découverte est fortuite lors du suivi de contrôle de la formule sanguine. Sachant que les patients inclus ont été vus en consultation en hôpital de jour (HDJ), les EI ont été notifiés de façon spontanée. La réalisation de bilans biologiques n'est pas forcément systématique à domicile ou en ville. Il existe donc un biais d'observation, avec un risque de sous-estimation des EI. La sous-notification est une problématique majeure dans le domaine de la pharmacovigilance en général. Le suivi de la toxicité des antibiotiques n'étant pas continu ou rigoureux, il est impossible d'évaluer ou de conclure sur la réelle incidence d'apparition des EI induits par le linézolide. L'imputabilité médicamenteuse des EI n'a pas été formellement évaluée, mais il paraît laborieux de l'estimer, en raison du peu d'éléments sur les facteurs de confusion existants, notamment l'utilisation de médicament pouvant interférer avec le linézolide. En effet, dans la population étudiée, seulement 16% des patients ont reçu le linézolide comme agent microbien unique. Dans ce cas de figure, il est difficile pour les experts de la CRPV de déterminer un médicament suspect.

Des données complémentaires, telles que les comorbidités ou le traitement habituel complet, n'ont pas été collectées. Il est difficile d'apprécier l'analyse des potentiels facteurs de risque dans cette étude. Une publication suggère quelques facteurs de risque d'apparition de réactions secondaires chez les patients sous linézolide : la dose de l'antibiotique, la durée du traitement, les numérations plaquettaires de référence, le dysfonctionnement rénale, les interactions médicamenteuses (104), telles que l'association aux médicaments sérotoninergiques (105–107). Une étude a démontré que le nombre de médicaments concomitants ayant des EI thrombocytopeniques et une diminution de la CRP au bout de deux semaines du traitement sont des facteurs corrélés au développement de la thrombopénie (chez près de 45% des patients) sous linézolide (108).

L'évolution clinique des patients incriminés n'a pas été renseignée sur la base de données, notamment la résolution des EI, rendant difficile l'analyse d'imputabilité.

La question de la tolérance du linézolide pourraient concerner d'autres indications en hors-AMM, incluant un grand nombre de patients hospitalisés dans des unités de soin différentes, et dans divers sites hospitaliers. Les résultats seront plus pertinents et contributifs à répondre à la problématique du profil de sécurité du linézolide au long cours en l'absence d'AMM.

En cas de toxicité du linézolide, une alternative intéressante est l'utilisation d'un autre antibiotique de la même classe commercialisée en France, le tédizolide. Ayant eu l'AMM en France depuis 2015. Il est indiqué dans les « infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (dit IBAPTM) uniquement chez les patients adultes ayant des infections sans notion de gravité, pour lesquelles une étiologie staphylococcique est prouvée ou suspectée et que la résistance à la méticilline est prouvée ou fortement suspectée » (109). Le tédizolide semble être moins toxique que le linézolide, notamment sur le plan hématologique (110–113). Dans un essai clinique prospectif récent de thérapie par tédizolide dans les IOA sur 12 semaines, parmi les 44 patients, aucun incident d'EI n'a été notifié (114). Il est également administrable par voie orale, avec une posologie simplifiée de 200 mg, une fois par jour dans les indications de l'AMM, aussi appliquée usuellement dans le traitement hors-AMM des IOA au CRIOAc de Lyon. Cependant, son coût, actuellement très supérieur à celui du linézolide, est une limite à son usage.

## Conclusion

---

Le linézolide apparaît comme un traitement d'intérêt dans le traitement des infections ostéo-articulaires dues à des bactéries à Gram positif. Cependant, en l'absence d'AMM dans cette indication, la balance bénéfique/risque est incertaine, notamment en cas d'usage prolongé.

Dans cette large étude de cohorte sur huit ans, chez 602 patients traités par linézolide pour une IOA, les effets indésirables ont été fréquents, survenant chez environ 25% des patients et ont souvent conduit à l'arrêt du traitement (83%). Il s'agissait principalement de troubles hématologiques (55%), tels que la thrombopénie et l'anémie. Le délai médian de survenue des effets indésirables était de 23 jours. Aucun facteur n'a semblé être associé à la survenue ou à la gravité des effets indésirables.

Pour conclure, plusieurs perspectives de recherche s'offrent à nous, notamment l'étude du caractère concentration-dépendant des effets indésirables induits par le linézolide dans ce contexte, l'intérêt des dosages sanguins et de leur interprétation dans l'adaptation posologique et enfin l'évaluation de la meilleure tolérance potentielle du tédizolide cette indication.

**THÈSE SOUTENUE PAR :** Alexandra DUFFOUR

**TITRE :**

PROFIL DE TOLÉRANCE DU LINÉZOLIDE EN HORS-AMM : ÉTUDE DE COHORTE CHEZ LES PATIENTS TRAITÉS POUR UNE INFECTION OSTÉO-ARTICULAIRE

**CONCLUSION :**

Le linézolide apparaît comme un traitement d'intérêt dans le traitement des infections ostéo-articulaires dues à des bactéries à Gram positif. Cependant, en l'absence d'AMM dans cette indication, la balance bénéfique et risque est incertaine, notamment en cas d'usage prolongé.

Dans cette large étude de cohorte sur huit ans, chez 602 patients traités par linézolide pour une IOA, les effets indésirables ont été fréquents à 25%, en particulier par des troubles hématologiques (55%), tels que la thrombopénie et l'anémie, et ont souvent conduit à l'arrêt du traitement (28%). Le délai médian de survenue des effets indésirables était de 23 jours. Aucun autre facteur n'a semblé être associé à la survenue ou à la gravité des effets indésirables.

Pour conclure, plusieurs perspectives de recherche s'offrent à nous, notamment l'étude du caractère concentration-dépendant des effets indésirables induits par le linézolide dans ce contexte, l'intérêt des dosages sanguins et de leur interprétation dans l'adaptation posologique et enfin l'évaluation de la meilleure tolérance potentielle du tédizolide.

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

Grenoble, le : 5/06/24

**LE DOYEN DE LA  
FACULTÉ DE PHARMACIE**

Pr Michel SÈVE

pour la Présidente  
et par délégation  
Le Doyen de Pharmacie  
Pr. Michel SÈVE

**LE DIRECTEUR / LA DIRECTRICE DE THÈSE**

Pr Sylvain GOUTELLE

**LE TUTEUR / LA TUTRICE UNIVERSITAIRE**

Pr Pierrick BEDOUCHE  
Pharmacien PU-PH  
Coordonnateur DES  
Pharmacie Hospitalière  
UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

Pr Pierrick BEDOUCHE

## Bibliographie

---

1. SPF. Antibiorésistance : la situation en France et dans le monde [Internet]. [cité 28 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/antibioresistance-la-situation-en-france-et-dans-le-monde>
2. Lina G, Cattoir V. Les bactéries à Gram positives multirésistantes : probabilités de résistance ? Que craindre ? Bull Académie Natl Médecine. mars 2014;198(3):427-38.
3. veille-biblio-rejif-fevrier-2021.pdf [Internet]. [cité 28 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/rejif/veille-biblio-rejif-fevrier-2021.pdf>
4. Résumé des caractéristiques du produit - LINEZOLIDE PANPHARMA 2 mg/mL, solution pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 11 déc 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67910613&typedoc=R>
5. Résumé des caractéristiques du produit - LINEZOLIDE ARROW 600 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 11 déc 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61722572&typedoc=R>
6. Oxazilidinones [Internet]. [cité 11 déc 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/oxazilidinones>
7. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 11 déc 2023]. LINEZOLIDE EG (linézolide). Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2775793/fr/linezolide-eg-linezolide](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2775793/fr/linezolide-eg-linezolide)
8. Cattaneo D, Fusi M, Cozzi V, Baldelli S, Bonini I, Gervasoni C, et al. Supra-therapeutic Linezolid Trough Concentrations in Elderly Patients: A Call for Action? Clin Pharmacokinet. 1 mai 2021;60(5):603-9.
9. Académie Nationale de Médecine -pages-427-438.pdf [Internet]. [cité 22 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2015/07/pages-427-438.pdf>

10. Shariati A, Dadashi M, Moghadam MT, van Belkum A, Yaslianifard S, Darban-Sarokhalil D. Global prevalence and distribution of vancomycin resistant, vancomycin intermediate and heterogeneously vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus* clinical isolates: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 29 juill 2020;10(1):12689.
11. SPF. Caractéristiques et évolution des souches cliniques d'entérocoques résistantes à la vancomycine et/ou au linézolide isolées en France, 2006-2022 [Internet]. [cité 28 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/caracteristiques-et-evolution-des-souches-cliniques-d-enterocoques-resistantes-a-la-vancomycine-et-ou-au-linezolide-isolees-en-france-2006-2022>
12. Masson E. EM-Consulte. [cité 22 févr 2024]. Linézolide ou vancomycine ? Les enseignements de l'étude ZEPHYR. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/855199/linezolide-ou-vancomycine-les-enseignements-de-l->
13. jra2016-trt-staphylocoques-tattevin.pdf [Internet]. [cité 22 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/jra/jra-2016/jra2016-trt-staphylocoques-tattevin.pdf>
14. Dutronc H, Bocquentin F, Galpérine T, Lafarie-Castet S, Dupon M. Le linézolide, premier antibiotique de la famille des oxazolidinones. *Médecine Mal Infect*. 1 sept 2005;35(9):427-34.
15. Megne Wabo M, Girol B, Renon-Carron F, Pariscoat G, Weinbreck P, Javerliat M. Utilisation clinique du linézolide : intérêt d'une démarche d'EPP (évaluation des pratiques professionnelles). *Pharm Hosp Clin*. 1 sept 2011;46(3):188-99.
16. Bourgeois-Nicolaos N, Guillet-Caruba C, Doucet-Populaire F. Impact du linézolide sur le microbiote intestinal. *Antibiotiques*. 1 déc 2008;10(4):192-8.
17. Monographie - Linezolid - Stabilis 4.0 [Internet]. [cité 22 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.stabilis.org/Monographie.php?IdMolecule=428>
18. Pham TT, Mabrut E, Cochard P, Chardon P, Serrier H, Valour F, et al. Coût des antibiothérapies hors AMM dans les infections ostéo-articulaires : étude prospective observationnelle sur 6 ans dans un Centre de référence pour la prise en charge des IOA complexes (CRIOAc). *Infect Dis Now*. 1 août 2021;51:S95.

19. De Cock E, Sorensen S, Levrat F, Besnier JM, 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.* 1 mai 2009;39(5):330-40.
20. Gould FK. Linezolid: safety and efficacy in special populations. *J Antimicrob Chemother.* 1 mai 2011;66(suppl\_4):iv3-6.
21. Gazette de l'infectiologie: infection ostéo-articulaire complexe - Actualités [Internet]. [cité 28 févr 2024]. Disponible sur: [https://www.infectiologie.com/fr/actualites/gazette-de-l-infectiologie-infection-osteo-articulaire-complexe\\_-n.html](https://www.infectiologie.com/fr/actualites/gazette-de-l-infectiologie-infection-osteo-articulaire-complexe_-n.html)
22. Infection ostéoarticulaires (IOA) de l'adulte et de l'enfant\_ITEM 156\_2023.pdf.
23. CRIOAc Lyon Centre de Référence des Infections Ostéo-Articulaires complexes [Internet]. [cité 11 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.crioac-lyon.fr/>
24. Stahl JP. SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE DE LANGUE FRANÇAISE. 2009;
25. Infections ostéoarticulaires (IOA) de l'adulte et de l'enfan - pilly-2023-item-156.pdf [Internet]. [cité 26 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/pilly-etudiant/items-edition-2023/pilly-2023-item-156.pdf>
26. Valour F, Lustig S, Ferry T. Infections ostéo-articulaires de l'adulte. *Rev Prat.* nov 2016;66(9):993-1000.
27. Ferry T, Seng P, Mainard D, Jenny JY, Laurent F, Senneville E, et al. Le réseau des CRIOAc en France : un programme national de la DGOS pour améliorer la prise en charge des infections ostéoarticulaires. *Rev Chir Orthopédique Traumatol.* 1 févr 2019;105(1):107-12.
28. Surveillance hospitalière des infections ostéo-articulaires en France: analyse des données médico-administratives, PMSI 2008.pdf [Internet]. [cité 26 févr 2024]. Disponible sur: [https://www.esante-centre.fr/portail/gallery\\_files/site/136/2215/2306/2370/2374.pdf](https://www.esante-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2215/2306/2370/2374.pdf)
29. eEML - Electronic Essential Medicines List [Internet]. [cité 28 févr 2024]. Disponible sur: <https://list.essentialmeds.org/medicines/345>

30. San Pedro GS, Cammarata SK, Oliphant TH, Todisco T, Linezolid Community-Acquired Pneumonia Study Group. Linezolid versus ceftriaxone/cefepodoxime in patients hospitalized for the treatment of *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *Scand J Infect Dis*. 2002;34(10):720-8.
31. Michel MC. Infection nosocomiale à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline chez un patient adulte hospitalisé : quel antibiotique choisir?
32. Itani K, Weigelt J, Stevens D, Bhattacharyya H, Kunkel M, Baruch A. Efficacité et tolérance du linézolide (LZD) versus vancomycine dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM) documentées à SARM.
33. Rayner CR, Baddour LM, Birmingham MC, Norden C, Meagher AK, Schentag JJ. Linezolid in the treatment of osteomyelitis: results of compassionate use experience. *Infection*. févr 2004;32(1):8-14.
34. Senneville E, Legout L, Valette M, Yazdanpanah Y, Beltrand E, Caillaux M, et al. Effectiveness and tolerability of prolonged linezolid treatment for chronic osteomyelitis: a retrospective study. *Clin Ther*. août 2006;28(8):1155-63.
35. Lu PL, Wang JT, Chen CJ, Chen WC, Chen TC, Hwang YC, et al. Compassionate use of linezolid for adult Taiwanese patients with bone and joint infections. *Chemotherapy*. 2010;56(6):429-35.
36. Razonable RR, Osmon DR, Steckelberg JM. Linezolid therapy for orthopedic infections. *Mayo Clin Proc*. sept 2004;79(9):1137-44.
37. Theil C, Schmidt-Braekling T, Gosheger G, Schwarze J, Dieckmann R, Schneider KN, et al. Clinical use of linezolid in periprosthetic joint infections – a systematic review. *J Bone Jt Infect*. 13 juill 2020;6(1):7-16.
38. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 juin 2002;34(11):1481-90.
39. Kohno S, Yamaguchi K, Aikawa N, Sumiyama Y, Odagiri S, Aoki N, et al. Linezolid versus vancomycin for the treatment of infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Japan. *J Antimicrob Chemother*. déc 2007;60(6):1361-9.

40. Schülin T, Thauvin-Eliopoulos C, Moellering RC, Eliopoulos GM. Activities of the oxazolidinones linezolid and eperezolid in experimental intra-abdominal abscess due to *Enterococcus faecalis* or vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother.* déc 1999;43(12):2873-6.
41. Noskin GA, Siddiqui F, Stosor V, Hacek D, Peterson LR. In vitro activities of linezolid against important gram-positive bacterial pathogens including vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother.* août 1999;43(8):2059-62.
42. Noskin GA, Siddiqui F, Stosor V, Kruzynski J, Peterson LR. Successful Treatment of Persistent Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* Bacteremia with Linezolid and Gentamicin. *Clin Infect Dis.* 1 mars 1999;28(3):689-90.
43. Gonzales RD, Schreckenberger PC, Graham MB, Kelkar S, DenBesten K, Quinn JP. Infections due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* resistant to linezolid. *The Lancet.* 14 avr 2001;357(9263):1179.
44. Clinical Experience with Linezolid: A Case Series of 53 Pati... : *Infectious Diseases in Clinical Practice* [Internet]. [cité 28 févr 2024]. Disponible sur: [https://journals.lww.com/infectdis/Fulltext/2002/05000/Clinical\\_Experience\\_with\\_Linezolid\\_\\_A\\_Case\\_Series.3.aspx](https://journals.lww.com/infectdis/Fulltext/2002/05000/Clinical_Experience_with_Linezolid__A_Case_Series.3.aspx)
45. Chien JW, Kucia ML, Salata RA. Use of linezolid, an oxazolidinone, in the treatment of multidrug-resistant gram-positive bacterial infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* janv 2000;30(1):146-51.
46. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 janv 2003;36(2):159-68.
47. Henwood CJ, Livermore DM, James D, Warner M, Pseudomonas Study Group. Antimicrobial susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa*: results of a UK survey and evaluation of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy disc susceptibility test. *J Antimicrob Chemother.* juin 2001;47(6):789-99.
48. Linezolid | Drugs [Internet]. [cité 26 févr 2024]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.2165/00003495-200161040-00008>

49. Liu X, Aoki M, Osa S, Ito C, Saiki R, Nagai T, et al. Safety of linezolid in patients with decreased renal function and trough monitoring: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pharmacol Toxicol*. 30 nov 2022;23(1):89.
50. Cattaneo D, Orlando G, Cozzi V, Cordier L, Baldelli S, Merli S, et al. Linezolid plasma concentrations and occurrence of drug-related haematological toxicity in patients with gram-positive infections. *Int J Antimicrob Agents*. juin 2013;41(6):586-9.
51. Bayram N, Düzgöl M, Kara A, Özdemir FM, Devrim İ. Linezolid-related adverse effects in clinical practice in children. *Arch Argent Pediatr*. 1 oct 2017;115(5):470-5.
52. Shi Y, Wu HL, Wu YH, Li S, Zhang LY, Xu SS, et al. Safety and clinical efficacy of linezolid in children: a systematic review and meta-analysis. *World J Pediatr WJP*. févr 2023;19(2):129-38.
53. Linézolide : Zyvoxam(md) [Internet]. [cité 29 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.chusj.org/fr/soins-services/P/Pharmacie/Outils/Guide-Pratique/Medicaments/L/Linezolide>
54. Linézolide (Lzd) | Guides médicaux MSF [Internet]. [cité 29 févr 2024]. Disponible sur: <https://medicalguidelines.msf.org/fr/viewport/TUB/francais/linezolide-lzd-20324101.html>
55. Activity of linezolid against Gram-positive cocci possessing genes conferring resistance to protein synthesis inhibitors | *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* | Oxford Academic [Internet]. [cité 22 févr 2024]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/jac/article/45/6/797/761362>
56. Belousoff MJ, Eyal Z, Radjainia M, Ahmed T, Bamert RS, Matzov D, et al. Structural Basis for Linezolid Binding Site Rearrangement in the *Staphylococcus aureus* Ribosome. *mBio*. 9 mai 2017;8(3):e00395-17.
57. Tsiodras S, Gold HS, Sakoulas G, Eliopoulos GM, Wennersten C, Venkataraman L, et al. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. *The Lancet*. 21 juill 2001;358(9277):207-8.

58. Risk Factors Associated with the Development of Infection with Linezolid- and Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* | Clinical Infectious Diseases | Oxford Academic [Internet]. [cité 22 févr 2024]. Disponible sur:  
<https://academic.oup.com/cid/article/35/10/1269/298293>
59. Desroches M, Jehl F, Lina G, Vandenesch F, Leclerc R, Populaire FD. Résistance aux antibiotiques des *S. aureus* résistants à la méticilline et staphylocoques à coagulase négative isolés d'infections ostéo-articulaires: étude prospective multicentrique française.
60. Pharma-Flash (Vol 33,N 5-6, 2006) : Syndrome sérotoninergique et interactions médicamenteuses. [cité 11 déc 2023]. Disponible sur:  
[https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie\\_et\\_toxicologie\\_cliniques/documents/2006\\_33\\_5\\_6.pdf](https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/documents/2006_33_5_6.pdf)
61. 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.* déc 2005;56(6):1176-8.
62. Gatti M, Raschi E, De Ponti F. Serotonin syndrome by drug interactions with linezolid: clues from pharmacovigilance-pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* févr 2021;77(2):233-9.
63. Bock M, Van Hasselt JGC, Schwartz F, Wang H, Høiby N, Fursted K, et al. Rifampicin reduces plasma concentration of linezolid in patients with infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother.* 1 déc 2023;78(12):2840-8.
64. Thesaurus des interactions médicamenteuses. 2020;
65. Bolhuis MS, van Altena R, van Soelingen D, de Lange WCM, Uges DRA, van der Werf TS, et al. Clarithromycin increases linezolid exposure in multidrug-resistant tuberculosis patients. *Eur Respir J.* déc 2013;42(6):1614-21.
66. Lau C, Marriott D, Bui J, Figtree M, Gould M, Chubaty A, et al. Linezolid Monitoring to Minimise Toxicity (LIMMIT1): A multicentre retrospective review of patients receiving linezolid therapy and the impact of therapeutic drug monitoring. *Int J Antimicrob Agents.* 1 mai 2023;61(5):106783.

67. Fang J, Zhang XS, Zhang CH, Zhou ZY, Han L, Wang YX, et al. Model Based Identification of Linezolid Exposure–toxicity Thresholds in Hospitalized Patients. *Front Pharmacol* [Internet]. 5 oct 2021 [cité 29 mai 2024];12. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2021.732503/full>
68. Wu F, Zhang XS, Dai Y, Zhou ZY, Zhang CH, Han L, et al. Dosage Strategy of Linezolid According to the Trough Concentration Target and Renal Function in Chinese Critically Ill Patients. *Front Pharmacol* [Internet]. 11 avr 2022 [cité 11 juin 2024];13. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2022.844567/full>
69. Rana B, Butcher I, Grigoris P, Murnaghan C, Seaton RA, Tobin CM. Linezolid penetration into osteo-articular tissues. *J Antimicrob Chemother.* nov 2002;50(5):747-50.
70. Papadopoulos A, Plachouras D, Giannitsioti E, Poulakou G, Giamarellou H, Kanellakopoulou K. Efficacy and tolerability of linezolid in chronic osteomyelitis and prosthetic joint infections: a case-control study. *J Chemother Florence Italy.* avr 2009;21(2):165-9.
71. Rao N, Ziran BH, Hall RA, Santa ER. Successful treatment of chronic bone and joint infections with oral linezolid. *Clin Orthop.* oct 2004;(427):67-71.
72. Veerman K, Goosen J, Spijkers K, Jager N, Heesterbeek P, Telgt D. Prolonged use of linezolid in bone and joint infections: a retrospective analysis of adverse effects. *J Antimicrob Chemother.* 6 nov 2023;78(11):2660-6.
73. Falagas ME, Siempos II, Papagelopoulos PJ, Vardakas KZ. Linezolid for the treatment of adults with bone and joint infections. *Int J Antimicrob Agents.* mars 2007;29(3):233-9.
74. French G. Safety and tolerability of linezolid. *J Antimicrob Chemother.* 1 mai 2003;51(suppl\_2):ii45-53.
75. Rho JP, Sia IG, Crum BA, Dekutoski MB, Trousdale RT. Linezolid-Associated Peripheral Neuropathy. *Mayo Clin Proc.* 1 juill 2004;79(7):927-30.
76. Moraza L, Leache L, Aquerreta I, Ortega A. Linezolid-induced haematological toxicity. *Farm Hosp Organo Of Expresion Cient Soc Espanola Farm Hosp.* 1 nov 2015;39(6):320-6.

77. Dai Y, Jiang S, Chen X, Han L, Zhang C, Yu X, et al. Analysis of the risk factors of linezolid-related haematological toxicity in Chinese patients. *J Clin Pharm Ther.* juin 2021;46(3):807-13.
78. González-Del Castillo J, Candel FJ, Manzano-Lorenzo R, Arias L, García-Lamberechts EJ, Martín-Sánchez FJ, et al. Predictive score of haematological toxicity in patients treated with linezolid. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* août 2017;36(8):1511-7.
79. Attassi K, Hershberger E, Alam R, Zervos MJ. Thrombocytopenia Associated with Linezolid Therapy. *Clin Infect Dis.* 1 mars 2002;34(5):695-8.
80. Dong HY, Xie J, Chen LH, Wang TT, Zhao YR, Dong YL. Therapeutic drug monitoring and receiver operating characteristic curve prediction may reduce the development of linezolid-associated thrombocytopenia in critically ill patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* juin 2014;33(6):1029-35.
81. Natsumoto B, Yokota K, Omata F, Furukawa K. Risk factors for linezolid-associated thrombocytopenia in adult patients. *Infection.* déc 2014;42(6):1007-12.
82. Hirano R, Sakamoto Y, Tachibana N, Ohnishi M. Retrospective analysis of the risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia in adult Japanese patients. *Int J Clin Pharm.* août 2014;36(4):795-9.
83. Chen C, Guo DH, Cao X, Cai Y, Xu Y, Zhu M, et al. Risk factors for thrombocytopenia in adult chinese patients receiving linezolid therapy. *Curr Ther Res Clin Exp.* déc 2012;73(6):195-206.
84. Bernstein WB, Trotta RF, Rector JT, Tjaden JA, Barile AJ. Mechanisms for linezolid-induced anemia and thrombocytopenia. *Ann Pharmacother.* avr 2003;37(4):517-20.
85. Choi GW, Lee JY, Chang MJ, Kim YK, Cho Y, Yu YM, et al. Risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia in patients without haemato-oncologic diseases. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 1 févr 2019;124(2):228-34.
86. Hanai Y, Matsuo K, Ogawa M, Higashi A, Kimura I, Hirayama S, et al. A retrospective study of the risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia and anemia. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother.* août 2016;22(8):536-42.

87. Vinh DC, Rubinstein E. Linezolid: a review of safety and tolerability. *J Infect.* 1 sept 2009;59:S59-74.
88. Monson T, Schichman SA, Zent CS. Linezolid-Induced Pure Red Blood Cell Aplasia. *Clin Infect Dis.* 1 août 2002;35(3):e29-31.
89. Mechanisms for Linezolid-Induced Anemia and Thrombocytopenia - Wendy B Bernstein, Richard F Trotta, James T Rector, Jeffery A Tjaden, Anthony J Barile, 2003 [Internet]. [cité 30 mai 2024]. Disponible sur: [https://journals.sagepub.com/doi/10.1345/aph.1C361?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://journals.sagepub.com/doi/10.1345/aph.1C361?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
90. Hematologic Effects of Linezolid: Summary of Clinical Experience - PMC [Internet]. [cité 30 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC127358/>
91. Takahashi Y, Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K, Tsuchida T, Tatsumi S, et al. Risk factors associated with the development of thrombocytopenia in patients who received linezolid therapy. *J Infect Chemother.* 1 janv 2011;17(3):382-7.
92. 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.* oct 2010;65(10):2224-30.
93. Esposito L, Kamar N, Guilbeau-Frugier C, Mehrenberger M, Modesto A, Rostaing L. Linezolid-induced interstitial nephritis in a kidney-transplant patient. *Clin Nephrol.* nov 2007;68(5):327-9.
94. Fujii S, Takahashi S, Makino S, Kunimoto Y, Nakata H, Noda N, et al. Impact of vancomycin or linezolid therapy on development of renal dysfunction and thrombocytopenia in Japanese patients. *Chemotherapy.* 2013;59(5):319-24.
95. Cai Y, Chai D, Falagas ME, Vouloumanou EK, Wang R, Guo D, et al. Immediate hematological toxicity of linezolid in healthy volunteers with different body weight: a phase I clinical trial. *J Antibiot (Tokyo).* 1 avr 2012;65(4):175-8.
96. Abou Hassan OK, Karnib M, El-Khoury R, Nemer G, Ahdab-Barmada M, BouKhalil P. Linezolid Toxicity and Mitochondrial Susceptibility: A Novel Neurological Complication in a Lebanese Patient. *Front Pharmacol.* 20 sept 2016;7:325.

97. Matrat L, Plaisant F, Barreto C, Claris O, Butin M. Increasing use of linezolid in a tertiary NICU during a 10-year period: reasons and concerns for the future. *Antimicrob Resist Infect Control*. 23 sept 2020;9(1):156.
98. Dentan C. Évaluation des prescriptions de linézolide dans 3 centres hospitaliers de la région Rhône-Alpes - submitted on 27 Apr 2015. HAL Id: dumas-01146131
99. Abdul-Aziz MH, Alffenaar JWC, Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriott D, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper#. *Intensive Care Med*. 1 juin 2020;46(6):1127-53.
100. Richards GA, Brink AJ. Therapeutic drug monitoring: linezolid too? *Crit Care*. 15 sept 2014;18(5):525.
101. A 10-Year Experience of Therapeutic Drug Monitoring (TDM) of Linezolid in a Hospital-wide Population of Patients Receiving Conventional Dosing: Is there Enough Evidence for Suggesting TDM in the Majority of Patients? - Pea - 2017 - *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 31 mai 2024]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bcpt.12797>
102. Bouras M, Floch RL, Asehnoune K, Roquilly A. Administration des antibiotiques en réanimation. 2017. Disponible sur: <https://sfar.org/wp-content/uploads/2017/10/Roquilly-Administration-des-antibiotiques-en-reanimation.pdf>
103. Heidari S, Khalili H. Linezolid pharmacokinetics: a systematic review for the best clinical practice. *Eur J Clin Pharmacol*. févr 2023;79(2):195-206.
104. Boak LM, Rayner CR, Grayson ML, Paterson DL, Spelman D, Khumra S, et al. Clinical population pharmacokinetics and toxicodynamics of linezolid. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(4):2334-43.
105. Huang V, Gortney JS. Risk of serotonin syndrome with concomitant administration of linezolid and serotonin agonists. *Pharmacotherapy*. déc 2006;26(12):1784-93.
106. Khoury A, Runnstrom M, Ebied A, Penny ES. Linezolid-associated serotonin toxicity after escitalopram discontinuation: concomitant drug considerations. *BMJ Case Rep*. 30 oct 2018;2018:bcr2018226597, bcr-2018-226597.

107. Bergeron L, Boulé M, Perreault S. Serotonin toxicity associated with concomitant use of linezolid. *Ann Pharmacother.* mai 2005;39(5):956-61.
108. Sato Y, Iguchi M, Kato Y, Morioka H, Hirabayashi A, Tetsuka N, et al. Number of concomitant drugs with thrombocytopenic adverse effects and the extent inflammatory response resolution are risk factors for thrombocytopenia in patients treated with linezolid for more than 14 days. *Nagoya J Med Sci.* août 2020;82(3):407-14.
109. CT-14395\_SIVEXTRO\_PIC\_INS\_AvisPostObs\_CT14395.pdf [Internet]. [cité 31 mai 2024]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14395\\_SIVEXTRO\\_PIC\\_INS\\_AvisPostObs\\_CT14395.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14395_SIVEXTRO_PIC_INS_AvisPostObs_CT14395.pdf)
110. Flanagan SD, Minassian SL, Prokocimer P. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Tedizolid Phosphate in Elderly Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev.* sept 2018;7(7):788-94.
111. Ferry T, Conrad A, Senneville E, Roux S, Dupieux-Chabert C, Dinh A, et al. Safety of Tedizolid as Suppressive Antimicrobial Therapy for Patients With Complex Implant-Associated Bone and Joint Infection due to Multidrug-Resistant Gram-Positive Pathogens: Results From the TediSAT Cohort Study. *Open Forum Infect Dis.* 1 juill 2021;8(7):ofab351.
112. Senneville E, Dinh A, Ferry T, Beltrand E, Blondiaux N, Robineau O. Tolerance of Prolonged Oral Tedizolid for Prosthetic Joint Infections: Results of a Multicentre Prospective Study. *Antibiotics.* janv 2021;10(1):4.
113. Hardalo C, Lodise TP, Bidell M, Flanagan S, De Anda C, Anuskiewicz S, et al. Clinical safety and tolerability of tedizolid phosphate in the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections. *Expert Opin Drug Saf.* 3 avr 2018;17(4):359-67.
114. Miller LG, Flores EA, Launer B, Lee P, Kalkat P, Derrah K, et al. Safety and tolerability of tedizolid as oral treatment for bone and joint infections. *Microbiol Spectr.* 26 sept 2023;11(5):e0128223.



# Serment de Galien



« En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

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

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

**DUFFOUR Alexandra**

**PROFIL DE TOLÉRANCE DU LINÉZOLIDE EN HORS-AMM : ÉTUDE DE COHORTE CHEZ LES PATIENTS TRAITÉS POUR UNE INFECTION OSTÉO-ARTICULAIRE**

Th. exercice Pharm., UGA, 2024, 72 p.

**RÉSUMÉ**

Le linézolide est une option intéressante pour le traitement des infections ostéo-articulaires (IOA) à Cocci Gram positif, du fait de son spectre large et de sa disponibilité orale. Cependant, son usage peut être limité par sa tolérance, en particulier chez les patients nécessitant une longue durée de traitement. Ces patients sont à risque d'une surexposition aux effets indésirables (EI), notamment à des troubles hématologiques. L'objectif de cette étude était de décrire les EI observés et les caractéristiques des patients concernés dans une cohorte de patients adultes traités par linézolide pour une IOA. Une étude monocentrique rétrospective a été menée au sein d'un centre de référence local des IOA complexes (CRIOAc), en incluant tous les patients traités par linézolide sur la période de 2014 à 2022. Une analyse univariée des facteurs associés à la survenue et à la gravité des EI a été conduite, notamment en catégorisant les patients selon leur âge (< ou  $\geq$  65 ans). Parmi les 602 patients inclus, ayant reçu une antibiothérapie comportant du linézolide, 150 (25%) ont présenté au moins un EI. Le délai d'apparition médian était de 23 jours. Entre la cohorte traitée et les patients ayant présenté un EI, les proportions de patients âgés  $\geq$  65 ans et < 65 ans étaient semblables. Le niveau de gravité des EI était réparti de la façon suivante : grade 1 (15,8%), grade 2 (47,1%), grade 3 (33,2%) et grade 4 (3,9%). Les types EI les plus couramment identifiés étaient les troubles hématologiques (54,8%), digestifs (21,2%) et les réactions cutanéomuqueuses (7,3%). Concernant la fonction rénale, une minorité de patients avait présenté une clairance altérée. Il n'y avait pas de différences significatives dans la sévérité et la proportion des EI hématologiques entre les patients âgés  $\geq$  65 ans et les autres. La sévérité (grade 3-4 vs grade 1-2) n'était pas associée ni à l'âge (moyen de 62 ( $\pm$ 18) ans), ni au sexe, ni au poids corporel (moyen 72 kg ( $\pm$ 17) kg) et à la corpulence des patients (IMC moyen de 25,3 ( $\pm$ 6) kg/m<sup>2</sup>). La survenue d'un EI a conduit à l'arrêt précoce de toute l'antibiothérapie ou un remplacement du linézolide dans 83,3% des cas (n = 125). Dans cette large étude de cohorte sur huit ans chez les patients traités par linézolide pour une IOA, les EI ont été fréquents (estimation d'environ 1 cas sur 4), marqués par des troubles hématologiques, et ont souvent conduit à l'arrêt précoce du traitement. Aucun autre facteur n'a semblé être associé à la survenue ou à la gravité des EI. Le caractère concentration-dépendant des EI restent à investiguer.

**MOTS-CLÉS** Linézolide, Tolérance, Effets indésirables, Hors-AMM, CRIOAc

**SPÉCIALITÉ** Pharmacie hospitalière générale

**JURY**  
M. Pierrick BEDOUCH, PU-PH  
M. Sylvain GOUTELLE, PU-PH  
M. Tristan FERRY, PU-PH  
M. Anthony FACILE, Docteur en pharmacie

**DATE DE SOUTENANCE** 19/06/2024

**LIEU DE SOUTENANCE** Salle du Conseil – Faculté de Lyon 1 Rockefeller