

LINÉZOLIDE : QUELLES EN SONT LES INDICATIONS EN 2010 ?

Hervé Dupont, Emmanuel Lorne, Yazine Mahjoub, Arnaud Frig-geri

Pole d'Anesthésie Réanimation, CHU d'Amiens et Inserm ERI-12, Université de Picardie Jules Verne, Amiens, France. E-mail : dupont.herve@chu-amiens.fr

INTRODUCTION

Le linézolide est un antibiotique d'une nouvelle classe, les oxazolidinones. Il a été évalué dans de nombreuses situations pathologiques avec un spectre axé sur les bactéries à coloration de Gram positive. De nombreuses données récentes sont disponibles afin d'affiner l'utilisation de ce nouvel antibiotique dans l'arsenal thérapeutique actuel.

1. RAPPELS SUR LE LINÉZOLIDE

1.1. MÉCANISME D'ACTION

Le mécanisme d'action du linézolide est une inhibition de la synthèse protéique en se fixant sur la sous-unité 50S du ribosome [1]. Ce mécanisme étant unique, il n'existe aucune résistance croisée avec les autres familles d'antibiotique.

1.2. SPECTRE

Le linézolide est un antibiotique temps dépendant. Son spectre comprend essentiellement les bactéries à Gram positif. Il présente une activité bactéricide sur *Streptococcus pneumoniae* et bactériostatique sur les staphylocoques et les entérocoques. Sur ces derniers, il n'y a aucune influence des mécanismes de résistance sur la CMI du linézolide qui reste le plus souvent à 2 mg.l⁻¹ [1]. Le linézolide est actif sur tous les anaérobies à Gram positif et sur *Listeria monocytogenes*. Enfin, une activité intéressante avec des CMI de 1 à 2 mg.l⁻¹ sur des souches résistantes de *Mycobacterium tuberculosis* a été publiée. La fréquence de mutation spontanée avec le linézolide est très faible, de l'ordre de 10⁻⁹, rendant très difficile l'étude de la résistance in vitro. Il a été démontré que l'acquisition de résistances in vivo était essentiellement liée à des traitements au long cours, avec apparition de mutations sur le site de fixation au ribosome [1].

1.3. PHARMACOCINÉTIQUE ET PHARMACODYNAMIQUE

Le linézolide est disponible par voie intraveineuse et par voie orale. Pour la voie orale, son absorption est rapide et complète avec une bio disponibilité de 100 %, équivalente à la voie veineuse. Les paramètres pharmacocinétiques pour une dose usuelle de 600 mg x 2 par jour par voie orale ou intraveineuse sont présentés dans le tableau I [1].

Tableau I

Principaux paramètres pharmacocinétiques du linézolide en administration orale et intraveineuse d'après [1]

Paramètres	Voie orale	Voie intraveineuse
C _{max} (mg.l ⁻¹)	21,2	15,1
C _{min} (mg.l ⁻¹)	6,2	3,7
T _{max} (h)	1	0,5
AUC (mg.h ⁻¹ .l ⁻¹)	138	89,7
T _½ (h)	5,4	4,8

C_{max} = Concentration plasmatique maximale ; C_{min} = Concentration plasmatique minimale ; T_{max} = Temps pour atteindre la C_{max} ; AUC = Aire sous la courbe ; T_½ = Demi-vie d'élimination

Le métabolisme du linézolide se fait par un mécanisme d'oxydation non enzymatique et les produits de dégradation sont éliminés à 85 % par le rein et 15 % dans les fèces. Il n'y a aucune interaction avec le cytochrome P450. Il n'existe pas de modifications liées à l'insuffisance rénale ou l'insuffisance hépatique modérée. La pénétration tissulaire du linézolide est particulièrement intéressante, plus particulièrement dans les poumons (415 % de la concentration plasmatique), le muscle (94 %), le LCR (71 %), l'os (60 %) et le liquide péritonéal (61 %) [1]. L'administration en continu du linézolide qui est un antibiotique temps dépendant donne de meilleurs résultats en termes d'objectifs PK/PD par rapport à l'administration en discontinu : temps où la concentration est supérieure à la CMI (2 mg.l⁻¹) de 100 % versus 40 % (Figure 1) et AUC/CMI ≥ 80 de 87,5 % versus 62,5 % [2]. Par ailleurs, il semble qu'il n'existe qu'une faible modification de la pharmacocinétique chez le grand brûlé avec une augmentation de l'élimination essentiellement liée à une augmentation de la clairance non rénale du produit [3]. Chez le patient septique dialysé, il existe une grande variabilité interindividuelle des paramètres PK/PD [4], avec des temps sur CMI et des AUC/CMI assez médiocres. La sévérité du sepsis n'influence pas les paramètres pharmacocinétiques du linézolide [5]. La neutropénie n'influence pas la pharmacocinétique du produit [6]. Enfin, il n'existe pas de données suffisamment pertinentes en ce qui concerne les patients obèses [6].

1.4. TOXICITÉ

Le linézolide présente un certain nombre d'effets indésirables que le clinicien se doit de connaître, surtout lorsqu'il envisage un traitement de longue durée [7].

La toxicité rencontrée la plus fréquente est l'apparition d'une thrombopénie. Elle a été rapportée dans les études cliniques de phase 3, mais aussi dans les études de surveillance après commercialisation. L'incidence clinique de la thrombopénie est très faible et il est surtout retrouvé une diminution du chiffre de plaquettes. Il existe une relation entre la durée de traitement et la fréquence de thrombopénie retrouvée : 1,9 % pour un traitement inférieur à 14 jours, 5,1 % pour une durée entre 15 et 28 jours et 7,4 % pour une durée supérieure à 28

jours [7]. Le mécanisme spécifique semble être une fixation du médicament ou de ses produits de dégradation sur les glycoprotéines plaquettaires, qui sont reconnues comme « malades » par le système réticulo-endothélial qui les détruit. L'arrêt du traitement entraîne une remontée plaquettaire rapide. Les autres types de toxicité sont rares. Les mécanismes de cette toxicité ne sont pas très clairs mais il semblerait que le linézolide inhibe la synthèse de protéines mitochondriales et qu'il existe une susceptibilité génétique à cette inhibition [7]. Il faut quand même citer les neuropathies avec quelques dizaines de cas publiés. Il s'agit de neuropathies périphériques associées ou non à une atteinte oculaire. Elles ne surviennent que pour des durées de traitement supérieures à 28 jours. Par contre, l'arrêt du traitement peut entraîner une amélioration oculaire, mais rarement périphérique [7]. L'apparition d'une cytolysé hépatique ou d'une acidose lactique est beaucoup plus rare mais mérite d'être citées.

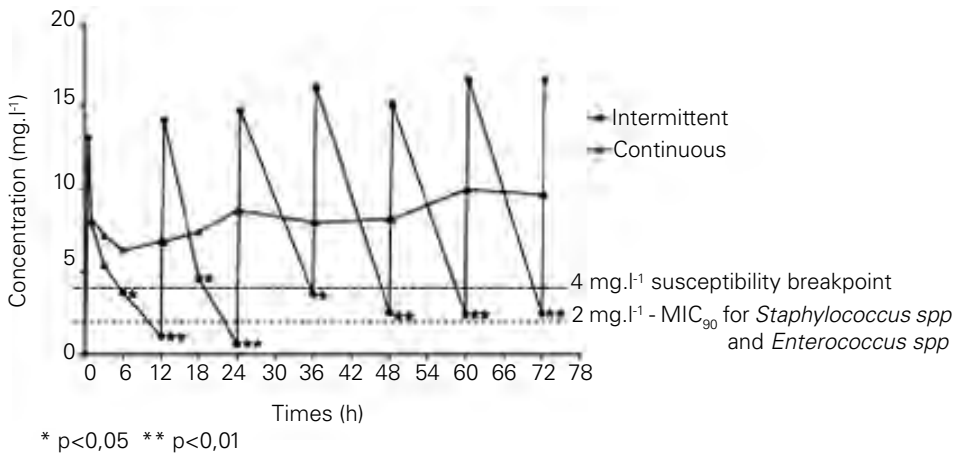


Figure 1 : Comparaison des concentrations plasmatiques de linézolide en fonction du mode d'administration continu ou discontinu avec les données des Concentration Minimales Inhibitrices 50 (2 mg.l⁻¹) et 90 (4 mg.l⁻¹) pour les staphylocoques et les entérocoques d'après [2].

2. INDICATIONS

Dans le résumé des caractéristiques du produit, le linézolide est indiqué dans trois situations : l'infection de la peau et des tissus mous, la pneumopathie communautaire et la pneumopathie nosocomiale. Les études d'enregistrement ont toutes démontré une non-infériorité du linézolide par rapport au comparateur [1]. Dans les infections de la peau et des tissus mous incluant plus de 800 patients, le taux de succès était de 70 % vs 65 % dans le groupe contrôle. Dans les pneumopathies communautaires, on ne voit pas bien l'intérêt du linézolide, bien que non inférieur à la ceftriaxone. Par ailleurs, il n'y a pas de couverture des BGN de type *Hemophilus influenzae*. Au cours des pneumopathies nosocomiales chez les patients de réanimation, deux études de phase 3 chez l'adulte, randomisées, en double insu, contrôlées, ont montré une efficacité équivalente du linézolide en le comparant à la vancomycine. Ces deux molécules étaient associées au départ à de l'aztréonam dans l'hypothèse d'une infection surajoutée à bacille à Gram négatif [1]. Ces études ont même été groupées pour essayer de montrer une supériorité du linézolide par rapport à la vancomycine, mais la méthodologie utilisée n'était pas acceptable [8].

3. NOUVELLES INDICATIONS

3.1. PNEUMOPATHIES NOSOCOMIALES

Une étude expérimentale chez le porcelet a montré sur des pneumopathies sévères à SAMR que le linézolide comparé aux glycopeptides entraînait une amélioration significative des lésions pulmonaires anatomopathologiques et une amélioration de la survie [9]. Chez l'homme, une étude de supériorité comparant le linézolide à la vancomycine dans les pneumopathies nosocomiales a été réalisée [10]. C'était une étude prospective, randomisée, multicentrique incluant 1225 pneumopathies nosocomiales dont 445 avec une culture à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline. 348 patients étaient évaluable avec un score Apache II moyen à 17 et 70 % de patients ventilés. Le taux de succès était de 57,6 % dans le groupe linézolide versus 46,6 % dans le groupe vancomycine avec une supériorité prouvée (IC95 % de la différence = [0,5 % - 21,6 %], $p = 0,04$). Il n'y avait aucune différence de mortalité entre les 2 groupes [10]. Cette étude pourrait changer les pratiques car le linézolide peut maintenant être proposé en première intention dans les pneumopathies nosocomiales suspectées à SAMR, et non plus en alternative à la vancomycine.

3.2. INFECTIONS OSTÉO-ARTICULAIRES

Les infections ostéo-articulaires sont particulièrement difficiles à traiter. La bonne pénétration du linézolide dans l'os et sa bio disponibilité par voie orale en font un agent de choix [11]. Mais deux problèmes sont à soulever : le premier est l'absence de données solides d'essai randomisé permettant d'avoir une idée d'efficacité, le deuxième est la nécessité d'un traitement prolongé justifiant une surveillance très attentive des effets secondaires [12]. Les principales études observationnelles évaluant l'efficacité et la tolérance du linézolide dans le traitement des infections osseuses sont présentées dans le tableau II. De façon intéressante, il a été montré que l'association à la rifampicine prévenait l'apparition d'une anémie en comparaison au linézolide seul ou en association avec un autre traitement (9,3 % vs 44 % et 52 %), mais que l'association n'avait aucun effet sur l'apparition de la thrombopénie [13]. En pratique, la prise en charge des infections osseuses doit rester spécialisée avec un suivi particulièrement attentif.

Tableau II

Principales études observationnelles évaluant l'efficacité et les effets secondaires du linézolide dans le traitement des infections osseuses.

Auteur	Année	N	Type d'infection	Durée tt	Succès	Effets secondaires
Bassetti	2005	20	IP	72 j	80,0 %	0 %
Papadopoulos	2009	68	OSM	42 j	74,0 %	44 %
Rao	2007	53	OSM+IP	75 j	92,4 %	5,7 %
Rayner	2004	55	OSM	21 j	81,8 %	NR
Senneville	2006	66	OSM+IP	91 j	84,8 %	51,5 %
Soriano	2007	85	IP	47 j	77,0 %	10 %

IP = infection de prothèse ; OSM = ostéomyélite ; tt = traitement ; NR = non rapporté

3.3. ENDOCARDITES ET BACTÉRIÉMIES

Peu de données sont disponibles concernant cette indication. Dans les endocardites expérimentales à SAMR, le linézolide a montré une efficacité supérieure à la vancomycine [1]. Il existe deux études qui ont essayé d'évaluer l'efficacité du linézolide dans les endocardites. La première est une évaluation de l'efficacité lors de l'utilisation du linézolide en compassionnel sur 828 traitements [14]. Quarante endocardites à SAMR ou entérocoque résistant à la vancomycine ont été relevées avec un taux de succès de 65,2 %. Une autre série rétrospective évaluant 33 patients avec une endocardite à SAMR ou GISA, dont 25 % d'infections sur prothèse, a retrouvé un taux de succès de 63,6 % [15]. Dans les bactériémies, l'étude sur l'utilisation compassionnelle du linézolide a inclus 378 patients avec un taux de succès de 77,4 % [14]. Une étude utilisant le linézolide en sauvetage après une semaine de traitement par vancomycine avec des hémocultures toujours positives à SAMR a retrouvé un taux de succès de 75 % avec une mortalité à J 30 de 25 % versus 17 % et 53 % quand la vancomycine était continuée [16]. Enfin, dans une étude incluant les essais randomisés de phase 3, 85 patients avaient développé une bactériémie avec un taux de succès de 51,5 % dans le groupe linézolide versus 46,9 % dans le groupe vancomycine [17]. En pratique, le linézolide pourrait être utilisé en deuxième ligne ou lors d'un échec de traitement pour les endocardites ou les bactériémies à Gram positif résistants.

3.4. INFECTIONS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

Le traitement de référence des infections neuro-méningées à SAMR reste la vancomycine à fortes doses, ou l'association céfotaxime plus fosfomycine. Les données expérimentales suggèrent que la diffusion du linézolide est bonne dans le système nerveux central chez l'animal avec une bonne efficacité [6]. Des données plus récentes retrouvent une bonne diffusion dans le LCR du linézolide. La première étude a évalué 5 patients avec une ventriculite à SARM [18], retrouvant une diffusion de 80 % par rapport au sérum et un temps sur CMI (2 mg.l⁻¹) de 99,8 % avec une éradication clinique rapide du SARM. Un deuxième travail a retrouvé, sur 14 patients traités pour une infection du système nerveux central, une diffusion de 66 % et un temps sur CMI (4 mg.l⁻¹) de 100 % [19]. Enfin, une revue de tous les cas publiés a relevé 42 patients traités par linézolide avec un taux de guérison de 90,5 % [20]. Le linézolide peut donc être une alternative intéressante pour la prise en charge des infections neuro-méningées à staphylocoques résistants à la méthicilline.

3.5. TUBERCULOSE

Le linézolide est actif sur toutes les souches de *Mycobacterium tuberculosis* quels que soient leurs mécanismes de résistance [1, 6]. Des données rétrospectives ont été publiées. La première série de 24 cas de tuberculose pulmonaire traités par linézolide en association à un autre antituberculeux a retrouvé un taux de succès de 62,5 % mais avec de nombreux effets secondaires [21]. La deuxième plus importante a évalué l'efficacité du linézolide en deuxième ou troisième ligne chez 85 patients avec une bonne efficacité identique au comparateur mais meilleure sur les souches multirésistantes [22]. Par contre, la tolérance était nettement meilleure pour des posologies de 600 mg.j⁻¹ (14,3 %) que 1200 mg.j⁻¹ (54,4 %) pour une efficacité identique [22]. La seule étude prospective randomisée sur de très petits effectifs (3 groupes de 10) ne semble

pas montrer d'intérêt majeur du linézolide [23]. Le linézolide pourrait donc avoir un intérêt en deuxième ligne pour traiter les souches multirésistantes, mais sa place réelle nécessite plus d'évaluation clinique.

3.6. NEUTROPÉNIE FÉBRILES

Le linézolide a été évalué en comparaison à la vancomycine dans le traitement probabiliste des infections à Gram positif chez le patient neutropénique fébrile [24]. Cette étude prospective, randomisée incluant 488 patients, a retrouvé une non-infériorité du linézolide (87,5 % de succès) par rapport à la vancomycine (85,2 % de succès) mais avec une défervescence thermique plus rapide avec le linézolide (6,6 j vs 8,5 j, $p = 0,04$) [24]. Il n'y avait pas de différence d'effets secondaires, par contre le temps de sortie d'aplasie (taux de polynucléaires neutrophiles $> 500/\text{mm}^3$) était plus long pour le linézolide que la vancomycine. Une étude cas témoins plus récente chez des patients en transplantation de moelle allogénique a comparé le temps de sortie d'aplasie et de remontée des plaquettes entre le linézolide et la vancomycine avec 33 patients par groupe [25]. Aucune différence d'évolution n'a été notée dans cette étude. Ainsi, le linézolide pourrait être une alternative crédible pour la prise en charge du neutropénique fébrile.

3.7. EFFETS ANTITOXINIQUES

Le linézolide, comme la clindamycine, aurait un effet antitoxinique propre. Il a été montré *in vitro* que des concentrations subinhibitrices de linézolide diminuaient de façon dose dépendante la sécrétion des exotoxines de *Staphylococcus aureus* [26]. Il semblerait que le mécanisme passe par une inhibition spécifique de la synthèse protéique au niveau de la translation mais pas au niveau de la transcription des gènes de virulence [27]. Une étude expérimentale de pneumopathie à SARM sécrétant la leucocidine de Panton et Valentine chez la souris était conduite en comparant un traitement par linézolide et par vancomycine [28]. Il a été montré que le linézolide diminuait plus vite les concentrations bactériennes dans le poumon mais surtout il existait une différence très importante de diminution des lésions histologiques pulmonaires avec le linézolide comparé à la vancomycine. La mortalité était significativement plus élevée dans le groupe vancomycine (50 %) que dans le groupe linézolide (0 %). Il faut donc envisager l'utilisation du linézolide dans le cadre des infections communautaires nécrosantes à *Staphylococcus aureus* pour ses effets propres.

CONCLUSION

Le linézolide est un antibiotique d'une nouvelle classe qui présente une diffusion tissulaire particulièrement intéressante. Il peut maintenant être utilisé en première intention dans les pneumopathies nosocomiales à SAMR. Compte tenu de sa diffusion méningée, osseuse ou bien encore dans l'endocarde, il faut y penser en deuxième ligne. Son effet intéressant dans les tuberculoses pulmonaires multirésistantes peut en faire un élément de recours. Ses effets antitoxiniques propres sont intéressants à prendre en compte pour l'instauration d'un traitement avec une suspicion de toxine de Panton et Valentine. Mais c'est un antibiotique qui a des effets secondaires non négligeables, qui peuvent être sévères, surtout en cas d'utilisation prolongée plus de 28 jours. C'est pourquoi l'instauration d'un traitement de longue durée ne doit se faire qu'en milieu spécialisé avec une surveillance clinique et biologique rapprochée afin de détecter au plus tôt ces effets secondaires afin d'arrêter le traitement.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Dutronc H, Bocquentin F, Galperine T, Lafaricacastet S, Dupon M. Le linézolide, premier antibiotique de la famille des oxazolidinones. *Med Mal Infect* 2005;35:427-434
- [2] Adembi C, Fallani S, Cassetta M, et al. Linezolid pharmacokinetic/pharmacodynamic profile in critically ill septic patients: intermittent versus continuous infusion. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31:122-129
- [3] Lovering A, Le Floch R, Hovsepian L, et al. Pharmacokinetic evaluation of linezolid in patients with major thermal injuries. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:553-559
- [4] Swoboda S, Ober M, Lichtenstern C, et al. Pharmacokinetics of linezolid in septic patients with and without extended dialysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66:291-298
- [5] Thallinger C, Buerger C, Plock N, et al. Effect of severity of sepsis on tissue concentrations of linezolid. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:173-176
- [6] Vardakas K, Kioumis I, Falagas M. Association of Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Aspects of Linezolid with Infection Outcome. *Curr Drug Metab* 2009;10:2-12
- [7] Vinh D, Rubinstein E. Linezolid: a review of safety and tolerability. *J Infect* 2009;59:S59-S74
- [8] Kollef M, Rello J, Cammarata S, Croos-Dabrera R, Wunderink R. Clinical cure and survival in Gram-positive ventilator-associated pneumonia: retrospective analysis of two double-blind studies comparing linezolid with vancomycin. *Intensive Care Med* 2004;30
- [9] Luna C, Bruno D, García-Morato J, et al. Effect of Linezolid Compared With Glycopeptides in Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Severe Pneumonia in Piglets*. *Chest* 2009;135:1564-1571
- [10] Kunkel M, Chastre J, Kollef M, et al. Linezolid Vs Vancomycin In the Treatment of Nosocomial Pneumonia Proven Due to Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus. *Abstract Book of the IDSA 2010, Vancouver: Abstract 5047*
- [11] Bassetti M, Righi E, Di Biagio A, et al. Role of linezolid in the treatment of orthopedic infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2005;3:343-352
- [12] Falagas M, Siempos I, Papagelopoulos P, Vardakas K. Linezolid for the treatment of adults with bone and joint infections. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29:233-239
- [13] Legout L, Valette M, Dezeque H, et al. Tolerability of prolonged linezolid therapy in bone and joint infection: protective effect of rifampicin on the occurrence of anaemia? *J Antimicrob Chemother* 2010;65:2224-2230
- [14] Birmingham M, Rayner C, Meagher A, et al. Linezolid for the Treatment of Multidrug-Resistant, Gram-Positive Infections: Experience from a Compassionate-Use Program. *Clin Infect Dis* 2003;36:159-168
- [15] Falagas M, Manta K, Ntziora F, Vardakas K. Linezolid for the treatment of patients with endocarditis: a systematic review of the published evidence. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:273-280
- [16] Chang H, Kim S, Kim K, et al. Salvage Treatment for Persistent Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Bacteremia: Efficacy of Linezolid With or Without Carbapenem. *Clin Infect Dis* 2009;49:395-401
- [17] Stevens D, Herr D, Lampiris H, et al. Linezolid versus Vancomycin for the Treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections. *Clin Infect Dis* 2002;34:1481-1490
- [18] Beer R, Engelhardt K, Pfausler B, et al. Pharmacokinetics of Intravenous Linezolid in Cerebrospinal Fluid and Plasma in Neurointensive Care Patients with Staphylococcal Ventriculitis Associated with External Ventricular Drains. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:379-382
- [19] Myrianthefs P, Markantonis S, Vlachos K, et al. Serum and Cerebrospinal Fluid Concentrations of Linezolid in Neurosurgical Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:3971-3976
- [20] Ntziora F, Falagas ME. Linezolid for the treatment of patients with central nervous system infection. *Ann Pharmacother* 2007;41:296-308
- [21] Ntziora F, Falagas ME. Linezolid for the treatment of patients with mycobacterial infections: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:606-611
- [22] Migliori G, Eker B, Richardson M, et al. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2009;34:387-393
- [23] Dietze R, Hadad D, McGee B, et al. Early and Extended Early Bactericidal Activity of Linezolid in Pulmonary Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1180-1185

- [24] Jaksic B, Martinelli G, Perez-Oteyza J, et al. Efficacy and Safety of Linezolid Compared with Vancomycin in a Randomized, Double-Blind Study of Febrile Neutropenic Patients with Cancer. *Clin Infect Dis* 2006;42:597-607
- [25] Cohen N, Mihu C, Seo S, et al. Hematologic Safety Profile of Linezolid in the Early Periengraftment Period after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:1337-1341
- [26] Bernardo K, Pakulat N, Fleer S, et al. Subinhibitory Concentrations of Linezolid Reduce Staphylococcus aureus Virulence Factor Expression. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:546-555
- [27] Stevens D, Ma Y, Salmi D, et al. Impact of Antibiotics on Expression of Virulence-Associated Exotoxin Genes in Methicillin-Sensitive and Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus. *Clin Infect Dis* 2007;195:202-211
- [28] Yanagihara K, Kiharac R, Arakia N, et al. Efficacy of linezolid against Pantone–Valentine leukocidin (PVL)-positive methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in a mouse model of haematogenous pulmonary infection. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34:477-481