

ANNÉE 2014

N° 049

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
par

Anaïs CAILLAUD

Présentée et soutenue publiquement le 20 octobre 2014

Bon usage des antibiotiques : étude prospective de
l'utilisation du linézolide en 2012 au CHU de Nantes.
Comparaison avec d'autres établissements de santé.

Président :

Madame le Pr. Nathalie CAROFF - Professeur de Bactériologie
Faculté de Pharmacie de Nantes

Membres du jury :

Monsieur le Pr. David BOUTOILLE - Professeur de Maladies Infectieuses et Tropicales -
Faculté de Médecine de Nantes

Monsieur le Dr. Frédéric MOAL - Praticien Hospitalier, Pharmacie - CHU d'Angers

Madame le Dr. Dominique NAVAS - Maître de Conférences en Pharmacie Clinique -
Faculté de Pharmacie de Nantes (Directeur de Thèse)

Monsieur le Dr. Guillaume AUBIN - Assistant hospitalo-universitaire en Bactériologie -
Faculté de Médecine de Nantes (Co-directeur de Thèse)

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier Madame Dominique NAVAS, ma directrice de thèse, et Monsieur Guillaume AUBIN, mon co-directeur, pour m'avoir encadré dans la préparation de cette thèse, et je tiens notamment à souligner leur réactivité et le temps qu'ils ont consacré pour l'aide à la rédaction.

Je remercie également Madame le Professeur Nathalie CAROFF, Présidente du Jury, Monsieur David BOUTOILLE et Monsieur Frédéric MOAL, pour leur participation et leur enthousiasme envers cette thèse.

Merci à ma famille, notamment à mes parents, qui m'ont permis d'arriver jusque-là grâce à leur affection et leurs encouragements tout au long de mes études.

Merci à Madame et Monsieur MALGARINI et leur équipe pour m'avoir accueillie et offert un très bon stage officinal.

Merci à Madame Claudette MALARD et son équipe avec qui je passe de très bons moments au quotidien et pour m'avoir encouragé ces derniers mois.

Sommaire

Liste des tableaux	6
Liste des figures	7
Liste des abréviations	8
Introduction	10
PARTIE I : Bon usage des antibiotiques. Focus sur le linézolide.	12
I. Le bon usage des antibiotiques	12
a) La consommation d'antibiotiques	14
(1) En Europe	14
(2) En France	15
b) Le mésusage et les risques liés au mésusage des antibiotiques	19
(1) Définition du mésusage	19
(2) Les risques liés au mésusage	19
c) Les politiques de sensibilisation françaises	21
(1) Campagne de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie en 2002	21
(2) Deuxième campagne lancée en 2010	21
(3) Plan national 2011-2016	22
(4) L'Alliance Contre le développement des Bactéries Multi-Résistantes	23
II. Le linézolide	24
a) Famille	24
b) Structure chimique	24
c) Mécanisme d'action	25
d) Spectre d'activité du linézolide	27
e) Principales espèces bactériennes d'intérêt médical sensibles au linézolide	28
(1) <i>Staphylococcus aureus</i>	28
(2) Staphylocoques à coagulase négative	29
(3) <i>Streptococcus pneumoniae</i>	30
(4) Les streptocoques β -hémolytiques	31
(5) <i>Enterococcus faecalis</i> et <i>Enterococcus faecium</i>	32
f) Pharmacocinétique	34
(1) Absorption	34
(2) Distribution	34
(3) Métabolisme	35
(4) Elimination	35
(5) Populations particulières	36
g) Pharmacodynamie	38
h) Modalités d'administration	39
(1) Présentations galéniques	39
(2) Posologie	39
i) Effets indésirables	40
j) Interactions médicamenteuses	41
k) Contre-indications	42
l) Statut réglementaire	43
m) Indications	43
(1) Indications incluses dans l'Autorisation de Mise sur le Marché	43
(2) Indications en dehors de l'Autorisation de Mise sur le Marché	46
n) Résistance bactérienne au linézolide	50
o) Données économiques	53

PARTIE II : Etude sur l'utilisation du linézolide au CHU de Nantes **55**

I. Introduction	55
II. Matériel et méthodes	56
a) Typologie de l'étude	56
b) Champ de l'étude	56
c) Période d'étude	56
d) Fiche de recueil des données	56
III. Résultats	58
a) Caractéristiques des patients	58
(1) Données générales	58
(2) Répartition des patients par services de soins	59
(3) Age, sexe et poids	60
(4) Terrain des patients	61
b) Modalités de prescription	62
(1) Répartition des prescriptions au cours de l'étude	62
(2) Indications	63
(3) Documentation microbiologique	67
(4) Posologie	71
(5) Voie d'administration	72
(6) Durée initiale du traitement	72
(7) Ligne de traitement	73
(8) Qualité du prescripteur	74
(9) Motifs de prescription	75
(10) Héparinothérapie	76
c) Réévaluation de la prescription à trois jours de traitement	77
(1) Motifs de modification de la prescription initiale	77
(2) Documentation bactériologique à J3	78
d) Suivi du traitement	80
(1) Durée effective du traitement	80
(2) Rétrocession	81
(3) Effets indésirables	81
(4) Dosage sanguin du linézolide	82
(5) Issue clinique	83

PARTIE III : Comparaison de l'usage du linézolide entre différents établissements hospitaliers **84**

I. Introduction	84
II. Résultats	84
a) Données générales	84
(1) Nombre de patients	84
(2) Caractéristiques démographiques	85
(3) Services d'hospitalisation	85
(4) Comorbidités de la population étudiée	86
b) Modalités de prescription	87
(1) Documentation microbiologique en fonction des indications au CHU d'Angers	88
(2) Documentation microbiologique en fonction des indications au CH de Roanne	89
(3) Documentation microbiologique en fonction des indications au CHU de Tours	90
(4) Posologie	91
(5) Voie d'administration	91
(6) Ligne de traitement	92
(7) Qualité du prescripteur	92
(8) Motifs de prescription	93
(9) Héparinothérapie	94
c) Réévaluation à trois jours de traitement	94
d) Suivi du traitement	95
(1) Durée effective de traitement	95

(2)	Rétrocession	95
(3)	Effets indésirables	96
(4)	Dosage	96
(5)	Issue clinique	97
Discussion		98
Conclusion		104
Annexe		106
Bibliographie		109

Liste des tableaux

Tableau I : Comparaison de la consommation communautaire d'antibiotiques (DDJ/1000Ha/J) au sein de l'Union Européenne	14
Tableau II : Evolution de la consommation en ville des principales classes d'antibiotiques (DDJ/1000H/J)	16
Tableau III : Effets indésirables déclarés à la Pharmacovigilance de 2001 à 2011	40
Tableau IV : Répartition des patients de l'étude en fonction des services de soins	59
Tableau V : Indications ayant conduit à la prescription de linézolide au CHU de Nantes (n = 153 patients).	63
Tableau VI : Répartition des prescriptions de linézolide conformes à l'AMM au CHU de Nantes par catégories de services chez l'adulte	64
Tableau VII : Répartition des prescriptions hors AMM de linézolide au CHU de Nantes par indications et par services chez l'adulte	65
Tableau VIII : Répartition des indications de prescription de linézolide en pédiatrie au CHU de Nantes	66
Tableau IX : Documentation bactériologique disponible à l'instauration du traitement par linézolide au CHU de Nantes (J1).....	67
Tableau X : Nature des prélèvements positifs à l'instauration du traitement par linézolide....	69
Tableau XI : Documentation microbiologique à l'instauration du traitement par linézolide en fonction de l'indication	70
Tableau XII : Documentation bactériologique supplémentaire disponible après trois jours de traitement par linézolide.....	78
Tableau XIII : Taux de guérison par indication après un traitement par linézolide au CHU de Nantes.....	83
Tableau XIV : Comparaison des données démographiques des patients traités par linézolide pour les quatre centres hospitaliers.	85
Tableau XV : Indications de la prescription du linézolide par centre hospitalier	87
Tableau XVI : Documentation microbiologique disponible au moment de la prescription de linézolide au CHU d'Angers par indication.....	88
Tableau XVII : Documentation microbiologique disponible au moment de la prescription de linézolide au CH de Roanne par indication.....	89
Tableau XVIII : Documentation microbiologique disponible au moment de la prescription de linézolide au CHU de Tours par indication	90
Tableau XIX : Qualité des prescripteurs de linézolide selon les hôpitaux.....	92
Tableau XX : Traitement concomitant par héparine en fonction des sites.....	94
Tableau XXI : Taux de guérison par indication après un traitement par linézolide par centre hospitalier.....	97

Liste des figures

Figure 1: Evolution de la consommation d'antibiotiques (DDJ/1000Ha/J) en France de 2000 à 2012	15
Figure 2 : Variation de la consommation d'antibiotiques (DDJ/1000H/J) selon les tranches d'âge et le sexe.....	17
Figure 3 : Evolution de la consommation d'antibiotiques (DDJ/1000JH) à l'hôpital.....	18
Figure 4 : Structure chimique du linézolide	24
Figure 5 : Mécanisme d'action du linézolide.....	25
Figure 6 : Action inhibitrice du linézolide pendant la traduction.....	26
Figure 7 : Taux de portage de <i>Staphylococcus aureus</i> selon la partie du corps dans la population générale et dans la population porteuse de <i>S. aureus</i> au niveau nasal	28
Figure 8 : Proportion de <i>Staphylococcus aureus</i> résistants à la méticilline en 2012 à l'hôpital	29
Figure 9 : Proportion de pneumocoques résistants aux pénicillines en 2012.....	31
Figure 10 : Proportion de pneumocoques résistants aux macrolides en 2012	31
Figure 11 : Proportion d' <i>Enterococcus faecalis</i> résistant à la vancomycine en 2012.....	33
Figure 12 : Proportion d' <i>Enterococcus faecium</i> résistant à la vancomycine en 2012.....	33
Figure 13 : Pourcentage de souches intermédiaires ou résistantes au linézolide selon les réseaux de surveillance ZAAPS et LEADER entre 2004 et 2008	50
Figure 14 : Analyse structurale des mutations ribosomales chez des souches cliniques résistantes au linézolide.....	51
Figure 15 : Le gène <i>cfr</i> et son environnement au sein du chromosome de la souche de <i>S. aureus</i> CM05	51
Figure 16 : Evolution de la consommation de linézolide, vancomycine et daptomycine (DDJ/1000JH) entre 2008 et 2013 au CHU de Nantes	55
Figure 17 : Répartition du nombre de patients traités par linézolide par catégories de services	60
Figure 18 : Ages des patients traités par linézolide au CHU de Nantes.....	60
Figure 19 : Comorbidités des patients traités par linézolide au CHU de Nantes (n = 120)	61
Figure 20 : Nombre mensuel de prescriptions de linézolide au CHU de Nantes.....	62
Figure 21 : Proportion des indications en fonction du respect de l'AMM au CHU de Nantes	63
Figure 22 : Répartition des prescriptions hors AMM de linézolide chez l'adulte au CHU de Nantes.....	64
Figure 23 : Place du linézolide au CHU de Nantes dans la stratégie d'antibiothérapie.....	73
Figure 24 : Répartition du nombre de patients traités par linézolide en fonction de la ligne de traitement et de la documentation bactériologique	74
Figure 25 : Répartition des motifs de prescription du linézolide au CHU de Nantes	75
Figure 26 : Motifs de modification de la prescription initiale de linézolide au CHU de Nantes	77
Figure 27 : Répartition, en pourcentage, des comorbidités des patients traités par linézolide par centre hospitalier	86
Figure 28 : Comparaison du pourcentage des prescriptions de linézolide respectant l'AMM par centre hospitalier	87
Figure 29 : Voie d'administration à l'instauration du linézolide par centre hospitalier.....	91
Figure 30 : Place du linézolide dans la stratégie d'antibiothérapie par établissement hospitalier	92
Figure 31 : Répartition des motifs de prescription du linézolide selon les hôpitaux	93

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé

BLSE : β -lactamase à Spectre Etendu

C3G : Céphalosporine de troisième Génération

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CH : Centre Hospitalier

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CNAMTS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

CNRP : Centre National de Référence des Pneumocoques

CPAM : Caisse Primaire d'Assurance Maladie

DDJ/1000H/J : Dose Définie Journalière pour 1000 habitants et par jour

EARSS : European Antimicrobial Resistance Surveillance System

ERG : Entérocoques Résistants aux Glycopeptides

ERV : Entérocoques Résistants à la Vancomycine

ESAC : European Surveillance of Antimicrobial Consumption

FDA : Food Drug Administration

IMAO : Inhibiteur de la Monoamine Oxydase

IMC : Indice de Masse Corporelle

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

LEADER : Linezolid Experience and Accurate Determination of Resistance

LZD : Linézolide

NFS : Numération de Formule Sanguine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAVM : Pneumopathie Acquisée sous Ventilation Mécanique

PLP : Protéine Liant les Pénicillines

PN : Pneumopathie Nosocomiale

PTC : Peptidyltransférase

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SARM : *Staphylococcus aureus* Résistant à la Méricilline

SASM : *Staphylococcus aureus* Sensible à la Méricilline

SERM : *Staphylococcus epidermidis* Résistant à la Méricilline

SESM : *Staphylococcus epidermidis* Sensible à la Méricilline

SCN-MR : Staphylocoque à Coagulase Négative Multi-Résistant

TIAC: Toxi-Infection Alimentaire Collective

TIH : Thrombopénie Induite par l'Héparine

ZAAPS: Zyvox Annual Appraisal of Potency and Spectrum

Introduction

Les antibiotiques sont des médicaments uniques car leurs cibles, les bactéries, sont des êtres vivants, capables de s'adapter en acquérant des mécanismes de résistance. Depuis leur utilisation, la résistance bactérienne à ces molécules n'a cessé d'augmenter. Il est essentiel de retarder l'apparition et/ou l'extension des résistances bactériennes et de préserver le plus longtemps possible l'activité des antibiotiques. Ainsi, depuis plusieurs années, des recommandations visant au bon usage des antibiotiques ont été élaborées.

Une des bactéries les plus emblématiques de cette capacité d'adaptation, est le staphylocoque. Depuis l'introduction de la pénicilline dans les années 50, cette bactérie, a acquis des mécanismes de résistance à tous les antibiotiques mis sur le marché. La seule famille d'antibiotiques qui restait constamment active sur les souches multi-résistantes était celle des glycopeptides, mais depuis les années 1990, des souches résistantes aux glycopeptides ont émergé. Les antibiotiques disponibles pour traiter les infections à staphylocoque résistant à la méticilline (que ce soit des *Staphylococcus aureus* (SARM) ou des *Staphylococcus epidermidis* (SERM)) sont actuellement limités. Il est donc nécessaire de préserver ceux encore actifs sur ce type de bactéries multi-résistantes.

Le linézolide (LZD), antibiotique appartenant à la nouvelle classe des oxazolidinones, se positionne dans l'arsenal thérapeutique des agents anti-staphylococciques, depuis sa commercialisation en 2001. Le linézolide est indiqué dans les pneumonies nosocomiales et communautaires lorsqu'elles sont documentées ou suspectées à bactéries à Gram positif sensibles, ainsi que dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous uniquement lorsqu'elles sont documentées à bactérie à Gram positif sensible. De nombreuses publications rapportent néanmoins l'expérience clinique du linézolide dans des infections non recensées dans l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) de la spécialité.

Son développement a été orienté par la nécessité de faire face à l'émergence de souches de cocci à Gram positif devenues multi-résistantes aux agents antibactériens. Le linézolide possède une structure chimique originale et un mécanisme d'action le différenciant des autres antibiotiques. L'intérêt bactériologique du linézolide réside dans son activité sur les SARM et les entérocoques résistants à la vancomycine (ERV). D'un point de vue galénique, sa présentation sous forme orale est un réel avantage par rapport aux autres molécules ayant le même spectre d'activité.

Le but de cette étude est de décrire l'utilisation en pratique clinique de cet antibiotique dans plusieurs établissements hospitaliers français (CHU de Nantes, d'Angers, et de Tours et le centre hospitalier de Roanne), chez une population de patients parfois éloignée de celle des études qui ont permis la mise sur le marché du linézolide.

Dans une première partie, nous présenterons un état des lieux de la consommation d'antibiotiques et de la résistance bactérienne, en France et en Europe, puis nous ferons un focus sur le linézolide.

Ensuite, nous exposerons les résultats de l'étude sur l'usage du linézolide menée au CHU de Nantes en 2012. Enfin, nous comparerons, dans une troisième partie, ces résultats à ceux de trois autres établissements hospitaliers français.

PARTIE I: Bon usage des antibiotiques. Focus sur le linézolide.

I. Le bon usage des antibiotiques

Depuis plus de dix ans, tant au niveau français qu'europpéen, de nombreuses actions ont été entreprises pour améliorer la prescription et l'utilisation des antibiotiques afin de lutter notamment contre le développement des résistances bactériennes aux antibiotiques.

En France, le niveau élevé de consommation d'antibiotiques et le constat de prescriptions trop souvent inappropriées (mauvaise indication, monothérapies inadaptées pour certains antibiotiques, posologie inadéquate, ou encore durée de traitement incorrecte) ont conduit à la diffusion de textes officiels et de recommandations nationales (notamment via l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)).

Pour suivre l'impact des actions mises en place et les adapter aux évolutions, les établissements de santé sont incités à surveiller les résistances bactériennes et la consommation des antibiotiques.

Les antibiotiques ont profondément modifié le devenir des patients par la guérison d'infections graves et constituent de ce fait un bien précieux.

La maîtrise de l'apparition de bactéries résistantes aux antibiotiques et de leur diffusion dans la population représente un des phénomènes infectieux majeurs de ces dernières années et constitue un enjeu de Santé Publique. En effet, si le maintien de l'efficacité de ces médicaments est compromis, le risque est le retour à l'ère antérieure à la découverte des antibiotiques.

L'émergence de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques est un phénomène dynamique, évolutif dans le temps et difficilement réversible. Différents types de facteurs liés à l'individu et/ou au pathogène peuvent favoriser la résistance :

- Utilisation inappropriée des antibiotiques ;
- Mauvaise adhésion des patients au traitement antibiotique (difficultés d'observance) ;
- Pression de sélection des antibiotiques : un individu qui n'héberge que quelques bactéries résistantes dans ses flores commensales (tube digestif) pourra voir ces dernières se multiplier aux dépens des bactéries sensibles à l'occasion d'un traitement antibiotique, et va alors être colonisé par les bactéries résistantes. Comme la toxicité, la

résistance aux antibiotiques est un effet indésirable totalement indépendant de la raison pour laquelle on utilise les antibiotiques ;

- Transmission croisée des bactéries résistantes : les sujets n'hébergeant pas ou peu de bactéries résistantes peuvent être colonisés par des bactéries résistantes après contact avec d'autres individus. Aussi, une personne qui n'a jamais pris d'antibiotique peut être infectée par une bactérie multi-résistante provenant d'une autre personne, cette situation pouvant se produire partout et pas uniquement à l'hôpital. Les mesures d'hygiène sont alors indispensables pour maîtriser la dissémination de ces bactéries.

Compte tenu d'une perspective limitée de commercialisation de nouveaux antibiotiques du fait d'une innovation thérapeutique stagnante dans ce domaine, et de l'augmentation toujours croissante des résistances bactériennes aux antibiotiques, il demeure indispensable de préserver l'efficacité des antibactériens disponibles (anciens et nouveaux) en optimisant leur utilisation et en évitant leur mésusage.

Il est donc plus que jamais nécessaire de ne pas « banaliser » ces médicaments indispensables, comme le souligne le dernier rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en date du 30 avril 2014, dont voici un extrait :

« À moins que les nombreux acteurs concernés agissent d'urgence, de manière coordonnée, le monde s'achemine vers une ère post-antibiotiques, où des infections courantes et des blessures mineures qui ont été soignées depuis des décennies pourraient à nouveau tuer » (1).

a) La consommation d'antibiotiques

La DDJ est une unité de mesure internationale reconnue et proposée par l'OMS. Elle correspond à la dose d'entretien moyenne supposée, par jour, pour un médicament utilisé dans son indication principale pour un adulte de 70 kg. C'est l'unité de référence pour calculer la consommation d'un antibiotique.

(1) *En Europe*

Dans le secteur ambulatoire, appelé également communautaire, en 2010, la consommation moyenne d'antibiotiques au sein de l'Union Européenne était de 20 DDJ/1000Ha/J (dose définie journalière pour 1000 habitants et par jour) et la médiane de 18,3 (2).

Tableau I : Comparaison de la consommation communautaire d'antibiotiques (DDJ/1000Ha/J) au sein de l'Union Européenne (2)

Pays	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Allemagne	13,6	12,8	12,7	13,9	13,0	14,6	13,6	14,5	14,5	14,9	14,5		
Autriche	12,3	11,8	11,8	12,5	12,5	14,5	14,3	14,7	15,1	15,9	14,9		
Belgique	25,3	23,7	23,8	23,8	22,7	24,3	24,2	25,4	27,7	27,5	28,4		
Bulgarie	20,2	22,7	17,3	15,5	16,4	18,0	18,1	19,8	20,6	18,6	18,2		
Danemark	12,3	12,8	13,2	13,5	14,1	14,6	15,2	16,1	16,0	16	16,5		
Espagne	19,0	18,0	18,0	18,9	18,5	19,3	18,7	19,9	19,7	19,7	20,3		
France	33,4	33,0	32,0	28,9	27,1	28,9	27,9	28,6	28,0	29,6	28,2	28,7	29,4
Grèce	31,7	31,8	32,8	33,6	33,0	34,7	41,1	43,2	45,2	38,6	39,4		
Hongrie	18,5	18,6	17,1	19,1	18,2	19,5	17,2	15,5	15,2	16,0	15,7		
Italie	24,0	25,5	24,3	25,6	24,8	26,2	26,7	27,6	28,5	28,7	27,4		
Luxembourg	27,1	27,6	27,6	28,6	24,9	26,3	25,1	27,2	27,0	28,2	28,6		
Norvège	n.d.	15,6	15,7	15,6	15,7	16,8	14,8	15,5	15,5	15,2	15,8		
Pays-Bas	9,8	9,9	9,8	9,8	9,7	10,5	10,8	11,0	11,2	11,4	11,2		
Pologne	22,6	24,8	21,4	n.d.	19,1	19,6	n.d.	22,2	20,7	23,6	21,0		
Portugal	24,9	24,5	26,5	25,1	23,8	24,5	22,7	22,1	22,6	22,9	22,4		
République tchèque	n.d.	n.d.	13,9	16,7	15,8	17,3	15,9	16,8	17,4	18,4	17,9		
Royaume-Uni	14,3	14,8	14,8	15,1	15,0	15,4	15,3	16,5	16,9	17,3	18,6		
Slovénie	19,0	17,4	16,3	17,0	16,7	16,3	14,7	16,0	15,0	14,4	14,4		
Suède	15,5	15,8	15,2	14,7	14,5	14,9	15,3	15,5	14,6	13,9	14,2		

En 2010, la consommation communautaire moyenne d'antibiotiques en France était de 28,2 DDJ/1000Ha/J (tableau I). Cette consommation est environ 30% plus élevée que dans les autres pays européens. Néanmoins la France n'est plus le premier consommateur d'antibiotiques en Europe. En 2010, elle se situait au quatrième rang, derrière la Grèce (39,4 DDJ/1000Ha/J), le Luxembourg (28,6) et la Belgique (28,4) (2).

Il existe une disparité de consommation selon la géographie : les pays du Nord de l'Europe sont de faibles consommateurs, les pays de l'Est sont des consommateurs modérés et les pays du bassin méditerranéen sont de forts consommateurs (3).

(2) *En France*

Depuis deux ans, l'ANSM, publie chaque année, un rapport sur l'évolution de la consommation d'antibiotiques en France (2). Le dernier rapport est paru le 17 juin 2013. Les données proviennent principalement de deux sources : les déclarations obligatoires de ventes par les entreprises pharmaceutiques et les données de remboursement d'antibiotiques en ville, obtenues auprès de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS).

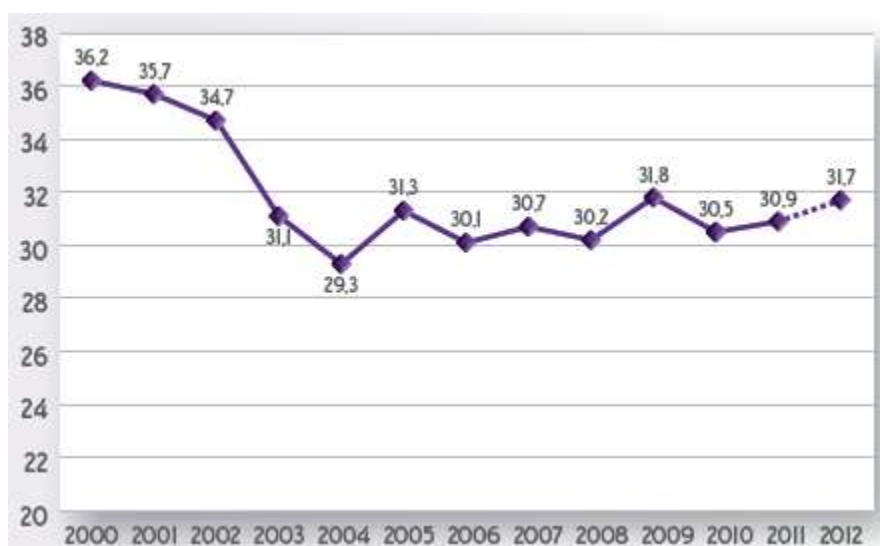


Figure 1: Evolution de la consommation d'antibiotiques (DDJ/1000Ha/J) en France de 2000 à 2012 (2)

Entre 2000 et 2012, la consommation totale d'antibiotiques a baissé de 12,5% mais a augmenté de 3% dans les cinq dernières années.

En DDJ/1000 habitants, les antibiotiques sont utilisés plus largement dans le secteur de ville (28,7) que celui hospitalier (2,1) (2).

(a) La consommation d'antibiotiques en ville

Tableau II : Evolution de la consommation en ville des principales classes d'antibiotiques (DDJ/1000H/J) (2)

Classe ATC	2000	2002	2004	2006	2008	2010	2011	% variation globale
JO1A - Tétracyclines	3,3	3,4	3,5	3,3	3,4	3,2	3,1	-6,8%
JO1C - Bêta-lactamines, Pénicillines	16,3	16,3	12,8	14,6	14,7	15,6	16,5	1,5%
dont JO1CA - Pénicillines à large spectre	10,9	9,1	7,0	8,0	8,2	8,5	9,2	-15,7%
dont JO1CR - Association de pénicillines	4,7	6,4	5,2	6,1	6,0	6,6	6,9	47,9%
JO1D - Autres bêta-lactamines	4,6	3,7	3,1	2,8	2,5	2,7	2,6	-44,3%
dont JO1DB - Céphalosporines de 1 ^{re} génération	1,3	0,6	0,3	0,2	0,1	0,1	0,1	-95,3%
dont JO1DC - Céphalosporines de 2 ^{de} génération	1,7	1,4	1,3	1,0	0,8	0,8	0,6	-64,8%
dont JO1DD - Céphalosporines de 3 ^{de} génération	1,6	1,7	1,5	1,6	1,7	1,8	1,9	18,7%
JO1E - Sulfamides et triméthoprime	0,6	0,5	0,5	0,5	0,5	0,4	0,4	-32,5%
JO1F - Macrolides	6,0	5,2	4,3	3,9	4,1	3,8	3,8	-36,4%
JO1G - Aminosides	0,1	0,0	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	-37,6%
JO1M - Quinolones	2,1	2,1	2,1	2,2	2,1	2,0	1,8	-16,5%
JO1R+JO1X - Associations et autres antibactériens	0,5	0,8	0,9	0,6	0,5	0,6	0,5	10,5%
Total (nombre DDJ/1000H/J)	33,4	32,0	27,1	27,9	28,0	28,2	28,7	-14,1%

Entre 2000 et 2011, comme indiqué dans le tableau II, la consommation d'antibiotiques a diminué dans la plupart des classes thérapeutiques, à l'exception de l'amoxicilline en association et des céphalosporines de troisième génération (C3G). L'augmentation de la consommation de C3G est préoccupante puisque la pression de sélection exercée par cette classe favorise l'émergence d'entérobactéries productrices de β -lactamase à spectre étendu (BLSE) (4).

En 2011, en ville, la classe des pénicillines reste la classe d'antibiotiques la plus largement utilisée, devant les macrolides. Les prescriptions communautaires émanent dans 70% des cas des médecins généralistes.



Figure 2 : Variation de la consommation d'antibiotiques (DDJ/1000H/J) selon les tranches d'âge et le sexe (2)

Le mode de calcul des consommations en DDJ ne permet pas de mesurer correctement la consommation d'antibiotiques chez les enfants. Ainsi, les patients âgés de moins de 15 ans ne figurent pas dans la figure 2.

Jusqu'à 64 ans, les femmes consomment plus d'antibiotiques que les hommes. Au-delà, la tendance s'inverse. Chez l'homme, à partir de 35 ans, la consommation ne cesse d'augmenter avec l'âge ; on constate notamment une augmentation significative chez les plus de 84 ans (2).

La répartition de la consommation d'antibiotiques en ville montre d'importantes disparités géographiques : elle est élevée dans les régions du Nord de la France tandis qu'elle est plus modérée dans les régions Pays de la Loire et Rhône-Alpes (1,2).

(b) La consommation d'antibiotiques à l'hôpital

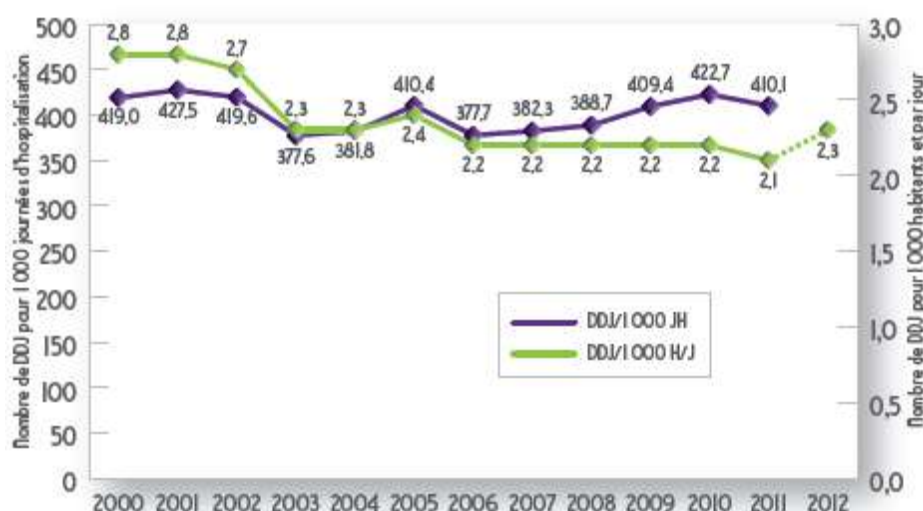


Figure 3 : Evolution de la consommation d'antibiotiques (DDJ/1000JH) à l'hôpital (2)

La part des prescriptions d'origine hospitalière augmente chaque année. En 2011, elle était de 11% (2).

En valeur absolue, la consommation d'antibiotiques est plus élevée en ville qu'à l'hôpital. Par contre, en valeur relative, le rapport s'inverse ; En effet, le nombre de patients exposés aux antibiotiques est plus élevé à l'hôpital qu'en ville.

En 2011, plus de quatre patients hospitalisés sur 10 ont reçu, un jour donné, une dose d'antibiotique alors qu'en ville ce taux journalier est inférieur à 30 personnes sur 1000.

A l'hôpital, la consommation d'antibiotiques est évaluée en DDJ pour 1000 journées d'hospitalisation (DDJ/1000JH). Au début des années 2000, une baisse de consommation a été constatée, comme le montre la figure 3.

Depuis les années 2000, dans toutes les classes d'antibiotiques, à l'exception des carbapénèmes, des C3G et des « autres antibactériens », une diminution est constatée.

A l'hôpital comme en ville, les pénicillines constituent la classe d'antibiotiques la plus utilisée.

La progression de la consommation de C3G s'observe également à l'hôpital. En 2011, elles représentaient 7,7% de la consommation d'antibiotiques *versus* 4,2% en 2000.

Les premiers résultats de 2012 dégagent certaines évolutions positives, telles qu'une légère diminution de la consommation des carbapénèmes et une stabilisation de la consommation des « autres antibactériens » (2). Les « autres antibactériens » englobent l'acide fusidique, la clindamycine, la fosfomycine, les glycopeptides, le linézolide, la daptomycine, la tigécycline, et le chloramphénicol.

b) Le mésusage et les risques liés au mésusage des antibiotiques

Le mésusage des antibiotiques est l'un des principaux facteurs de développement de la résistance aux antibiotiques.

(1) Définition du mésusage

Le mésusage d'un antibiotique se définit comme une utilisation non conforme aux recommandations du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

Le mésusage des antibiotiques peut correspondre à l'une ou l'autre des situations suivantes (5) :

- Prescription inutile,
- Administration retardée pour des patients atteints d'infections sévères,
- Choix de l'antibiotique inadéquat au regard de la bactérie identifiée ou suspectée : spectre trop large ou au contraire trop étroit,
- Posologie inférieure ou supérieure à celle recommandée pour un patient donné,
- Durée du traitement antibiotique trop courte ou trop longue,
- Traitement non réévalué après 48 à 72 heures : non adapté aux résultats microbiologiques et à l'évolution clinique,
- Traitement en dehors de l'AMM.

(2) Les risques liés au mésusage

Au niveau individuel, un choix inadapté du (ou des) antibiotique(s) a un impact sur la guérison du patient, avec un risque de sélection des bactéries résistantes et peut aussi exposer le patient à un risque toxique (événements indésirables évitables).

Au niveau collectif, cela peut favoriser la sélection et la diffusion de résistances bactériennes, avec des répercussions économiques importantes.

Le dernier rapport de l'OMS sur la résistance aux antibiotiques, paru le 30 avril 2014, révèle que cette augmentation de la résistance est présente dans chaque région du monde (1).

Les infections par des bactéries résistantes aux antibiotiques augmentent la morbidité et la mortalité des patients ainsi que leur durée d'hospitalisation. En effet, une antibiothérapie inappropriée ou retardée pour des patients atteints d'infections graves entraîne une évolution défavorable de leur pathologie infectieuse, pouvant parfois conduire à leur décès.

Le rapport de l'OMS souligne que chez les personnes infectées par du SARM, le risque de décès est supérieur de 64% comparé aux personnes infectées par un staphylocoque doré sauvage. La résistance augmente également le coût des soins du fait de la prolongation des séjours à l'hôpital et des soins plus intensifs requis (1).

La résistance bactérienne progresse plus vite que la découverte de nouvelles molécules. En France, entre 2000 et 2010, 28 molécules ont été retirées du marché tandis que seulement neuf nouvelles molécules ont été commercialisées (2). Un plan nommé « COMBACTE » (« Combatting bacterial resistance in Europe »), né de l'association de partenaires industriels et de deux collaborations académiques (Eu-ACT et INCRAID), a été mis en place pour renforcer la recherche sur de nouvelles molécules et encourager la réalisation de nouveaux essais cliniques (6).

Deux autres programmes européens ont également été mis en place, l'un est dédié au suivi de la résistance aux antimicrobiens (EARSS - European Antimicrobial Resistance Surveillance System), le second s'intéresse au suivi des consommations d'antibiotiques (ESAC - European Surveillance of Antimicrobial Consumption).

c) Les politiques de sensibilisation françaises

La Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) a mis en place des campagnes d'informations médias, une exposition itinérante sur les microbes ainsi que des actions d'accompagnement des professionnels de santé. Par ailleurs, l'Assurance Maladie a signé avec des établissements de santé des accords afin d'améliorer l'usage des antibiotiques (7).

Pour préserver l'efficacité des antibiotiques, des plans nationaux ont également été mis en place autour de programmes d'actions pluriannuels. Les deux premiers plans (2001-2005 et 2007-2010) visaient à maîtriser et à rationaliser la prescription d'antibiotiques. Actuellement, le troisième plan (2011-2016) s'inscrit dans une démarche pour limiter les impasses thérapeutiques (8).

(1) *Campagne de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie en 2002*

En France, en 2002, la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM) a lancé une première campagne d'information et de sensibilisation du grand public intitulée : « Les antibiotiques, c'est pas automatique » (7).

Cette dernière incitait les médecins à limiter les prescriptions d'antibiotiques afin de réduire le risque lié à l'évolution de la résistance bactérienne. Elle a également permis au grand public et aux patients de prendre conscience qu'une prescription systématique d'antibiotiques était inutile dans certaines infections généralement d'origine virale telles que les rhinopharyngites ou les angines.

Selon l'Assurance Maladie, elle a permis de diminuer d'environ 15% la consommation. Ce résultat était positif mais la consommation d'antibiotiques dans notre pays restait alarmante.

(2) *Deuxième campagne lancée en 2010*

« Les antibiotiques : si on les utilise à tort, ils deviendront moins fort », tel était le slogan de la nouvelle campagne de communication lancée, en 2010, par la CNAMTS pour promouvoir le bon usage des antibiotiques et lutter contre la nouvelle hausse des prescriptions observée depuis 2007 (9).

Cette campagne était centrée sur le dépistage étiologique des angines (utilisation du Test de Diagnostic Rapide) afin de limiter les prescriptions inutiles lorsque l'infection est d'origine virale. Les jeunes enfants et les adultes actifs étaient les principales cibles de cette campagne.

(3) *Plan national 2011-2016*

Ce troisième plan a pour titre « Plan national 2011-2016 d'alerte sur les antibiotiques » (8). Deux nouveaux paramètres sont pris en compte pour la mise en œuvre des actions de ce plan : une dimension européenne et internationale devenue incontournable et la territorialisation, coordonnée par les agences régionales de santé.

L'objectif de réduction de consommation, préconisé par les experts, est de l'ordre de 25% d'ici 2016, ce qui ramènerait la France dans la moyenne européenne.

Ce plan, qui mise sur une stratégie de juste utilisation des antibiotiques, s'articule autour de trois axes qui se déclinent en mesures et actions :

AXE I : améliorer l'efficacité de la prise en charge des patients

Mesure 1 : améliorer les règles de prise en charge par les antibiotiques,

Mesure 2 : informer et former les professionnels de santé,

Mesure 3 : sensibiliser la population aux enjeux d'une bonne prise en charge.

AXE II : préserver l'efficacité des antibiotiques

Mesure 1 : renforcer la surveillance des consommations et des résistances,

Mesure 2 : réduire la pression de sélection des agents antimicrobiens,

Mesure 3 : encadrer la dispensation des antibiotiques.

AXE III : promouvoir la recherche

Mesure : définir les priorités en matière de recherche.

(4) *L'Alliance Contre le développement des Bactéries Multi-Résistantes*

L'Alliance Contre le développement des Bactéries Multi-Résistantes (ACdeBMR) est une association à l'initiative d'un groupe de professionnels et d'usagers du système de santé très inquiets par l'évolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques (353 membres) (10). Son rôle premier est de faire prendre conscience à tous de l'urgence et de l'importance de la problématique.

Ce collectif doit assurer le lobbying de la « cause », sensibiliser et convaincre les politiques, les grandes agences de santé internationales telles que l'OMS et toute la population. Certaines mesures rejoignent le « plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 » et le « plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire » (campagne d'information, rationaliser l'acte de prescription). Le collectif propose également des actions plus vigoureuses, à mettre en place en urgence, en particulier sur les modalités de prescription des antibiotiques : par exemple, en renforçant le rôle des médecins référents antibiotiques dans les hôpitaux, en créant des réseaux régionaux ville-hôpital en infectiologie et microbiologie médicale, ou encore en mettant en place un large programme de formation universitaire et continu des professionnels. Ces actions passent également par :

- la prévention de transmission croisée et de pression de sélection,
- l'enrichissement et l'exploitation des données de surveillance,
- l'aide à la recherche.

Le collectif estime que les antibiotiques, étant une « espèce » en voie de disparition, devraient de façon emblématique être inscrits au patrimoine mondial de l'humanité par l'Unesco.

II. Le linézolide

a) Famille

Le linézolide est le premier représentant et le seul antibiotique commercialisé à ce jour, par le laboratoire Pfizer[®], d'une nouvelle classe d'antibactérien : les oxazolidinones. C'est donc le chef de file de cette classe.

Les oxazolidinones ont été initialement connues pour leurs propriétés inhibitrices de la monoamine-oxydase. Leurs propriétés antimicrobiennes ont été découvertes dans les années 1970 par des chercheurs du laboratoire de Dupont de Nemours. Le LZD a été mis sur le marché en 2000 aux Etats-Unis, puis dans plusieurs pays européens dont la France en août 2001 (11).

b) Structure chimique

Le LZD est une petite molécule amphiphile de 337 daltons. Sa formule chimique, (S)-N-[[3-(3-fluoro-4-(4-morpholiny)phényl)-2-oxo-5-oxazolodiny]méthyl]-acétamide, est $C_{16}H_{20}FN_3O_4$ (figure 4). Elle comprend quatre groupements chimiques : le noyau oxazolidinone (ring A), le cycle fluorophényle (ring B), le cycle morphonyle (ring C) et un groupement acétamidométhyle.

Cette structure permet de nombreuses modifications chimiques, ce qui encourage à un travail de recherche afin de développer la synthèse d'autres oxazolidinones (11).



Figure 4 : Structure chimique du linézolide (12)

c) Mécanisme d'action

Le LZD agit en inhibant de façon sélective la synthèse des protéines bactériennes. En effet, il bloque la phase d'initiation de la synthèse protéique, à un stade très précoce.

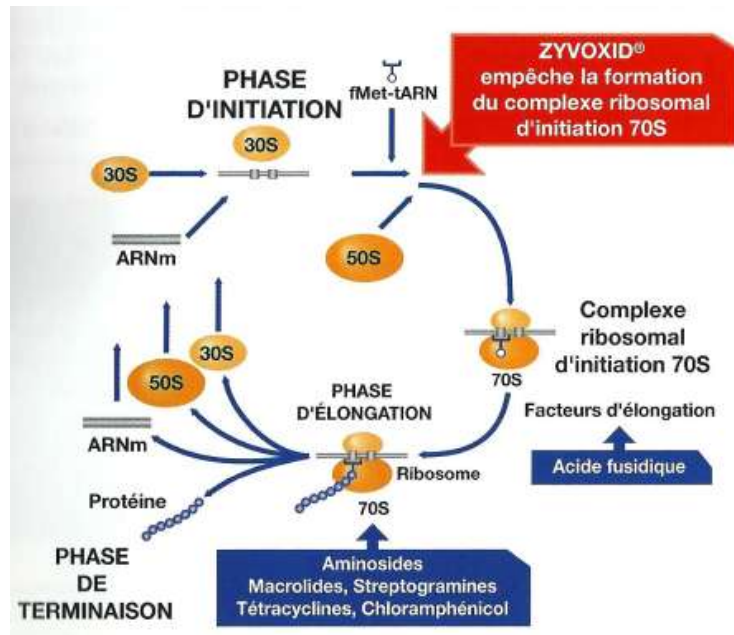


Figure 5 : Mécanisme d'action du linézolide (13)

Le LZD a pour cible le ribosome et plus précisément le centre de la peptidyltransférase (PTC) correspondant au domaine V de l'ARN ribosomal 23S (sous-unité 50S).

La PTC est le site de polymérisation des acides aminés qui constituent les protéines. Les liaisons entre le LZD et la PTC apportent une stabilité dans la conformation du complexe antibiotique-ARN ribosomal et empêchent la fixation du N-formylméthionyl-ARNt par distorsion. Le transfert de l'acide aminé, présent sur l'ARN de transfert initiateur, du site A au site P du ribosome est impossible (figure 6). Il n'y a donc pas de formation du complexe d'initiation fonctionnel 70S (11,14).

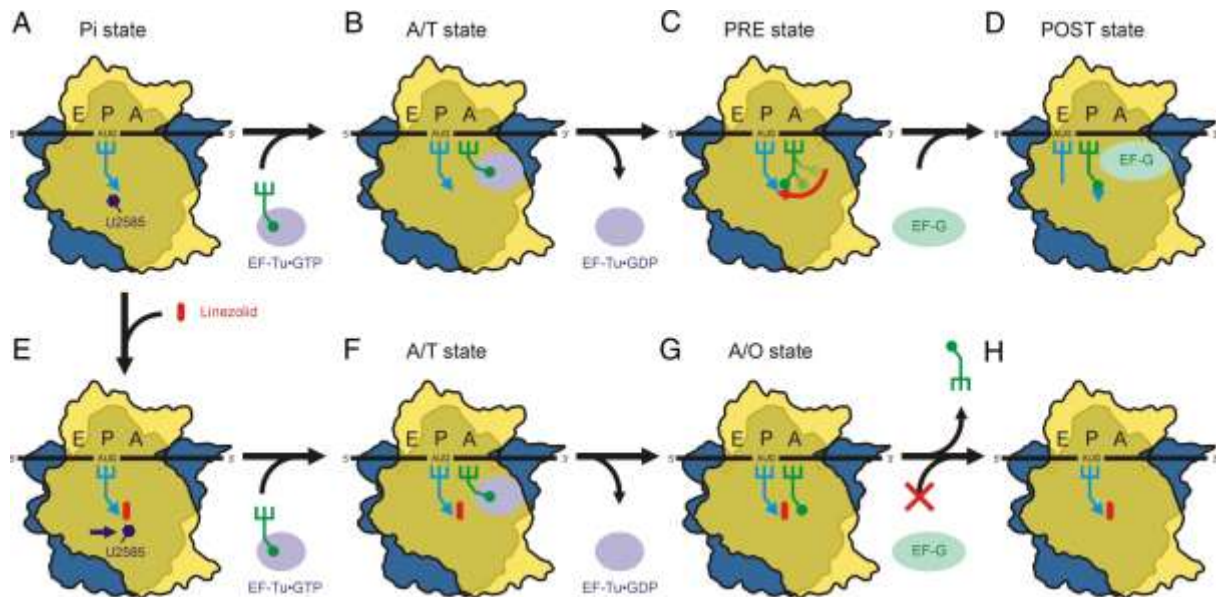


Figure 6 : Action inhibitrice du linézolide pendant la traduction (14)

Représentation schématique de l'action inhibitrice des oxazolidinones pendant la traduction protéique. A-D. La figure montre les événements intervenant pendant une traduction protéique normale, comparée à une traduction en présence du linézolide (E-H). Les petites et grandes sous-unités ribosomales sont représentées, respectivement, en jaune et en bleu. Le linézolide (en rouge), en se liant au site A libre de la sous-unité ribosomale 50S, va altérer la liaison et/ou le positionnement de l'ARNt-initiateur sur le site P (en bleu). Après l'hydrolyse par le GTP (Guanosine-5'-triphosphate) et la libération du facteur d'élongation thermo-instable (EF-Tu), le site A de la peptidyltransférase ne peut pas correctement accueillir l'ARNt (en vert), provoquant ainsi sa dissociation du ribosome.

d) Spectre d'activité du linézolide

D'une manière générale, une espèce bactérienne est dite sensible au LZD si sa concentration critique est inférieure ou égale à 2 mg/L. Pour les staphylocoques, l'isolat est dit sensible si sa concentration critique est inférieure ou égale à 4 mg/L (15). L'activité antibactérienne du LZD est spécifique des bactéries à Gram positif, aussi bien aérobies qu'anaérobies. Les bactéries à Gram négatif sont donc résistantes naturellement au LZD (16).

Les espèces sensibles sont les suivantes (16) :

Bactéries aérobies à Gram +	Bactéries anaérobies à Gram +
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Peptostreptococcus sp</i>
Staphylocoques à coagulase négative	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
Streptocoques du groupe C et G	

Le LZD est également actif *in vitro* sur les microorganismes résistants à une ou plusieurs classes d'antibiotiques : les SARM, les pneumocoques de sensibilité diminuée aux pénicillines et résistants à l'érythromycine et les entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) (16).

e) Principales espèces bactériennes d'intérêt médical sensibles au linézolide

(1) *Staphylococcus aureus*

S. aureus est un cocci à Gram positif présent dans la flore commensale de l'organisme. C'est un germe ubiquitaire, retrouvé dans le sol, l'air et l'eau. Environ 30% de la population est porteuse en permanence ou par intermittence de *S. aureus* en particulier au niveau de la muqueuse du nasopharynx (17). Ce taux de portage augmente en fonction du terrain (diabétiques, hémodialysés chroniques etc.).

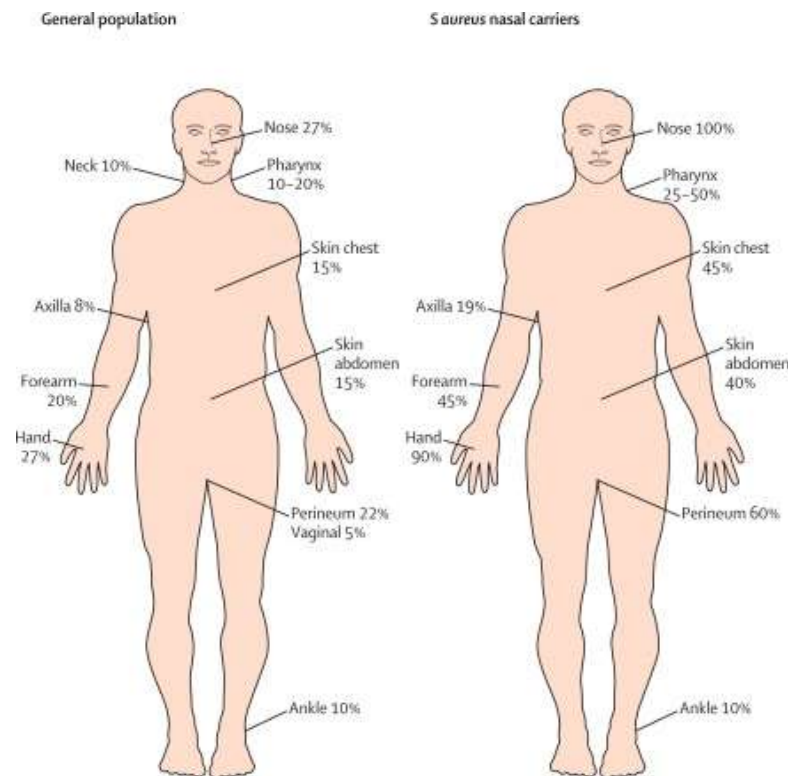


Figure 7 : Taux de portage de *Staphylococcus aureus* selon la partie du corps dans la population générale et dans la population porteuse de *S. aureus* au niveau nasal (17)

Le staphylocoque doré est responsable de diverses infections. On peut distinguer schématiquement les infections communautaires : abcès, furoncles, TIAC (toxi-infection alimentaire collective) et endocardites, des infections nosocomiales : pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM), infections sur matériel de prothèse (18).

A l'hôpital, dans 75 à 80% des cas, les infections à SASM (*Staphylococcus aureus* sensibles à la méticilline) sont d'origine endogène (c'est à dire qu'un patient développe une infection à partir des bactéries de sa propre flore) versus 50% pour les SARM.

La transmission directe manu-portée d'homme à homme, par exemple à l'occasion de soins, et la transmission indirecte par du matériel ou par l'environnement contaminé restent relativement fréquentes. Des stratégies préventives sont donc mises en œuvre dans les hôpitaux : l'hygiène des mains, le dépistage, la décolonisation ainsi que des précautions de contacts lors de soins (19).

En 2012, en France, à l'hôpital, les SARM représentaient 20,1% des souches de *S. aureus*. La prévalence des infections à SARM était de 0,4% des patients en 2006 contre 0,2% en 2012 soit une diminution de 46%. En revanche, sur cette même période, la prévalence des infections à SASM est restée stable (0,4%) (20).

Cette résistance atteignait 33% des souches en 2001-2002 et 29% en 2003-2004. Bien que la tendance soit à la baisse, le taux de SARM demeure élevé (21).

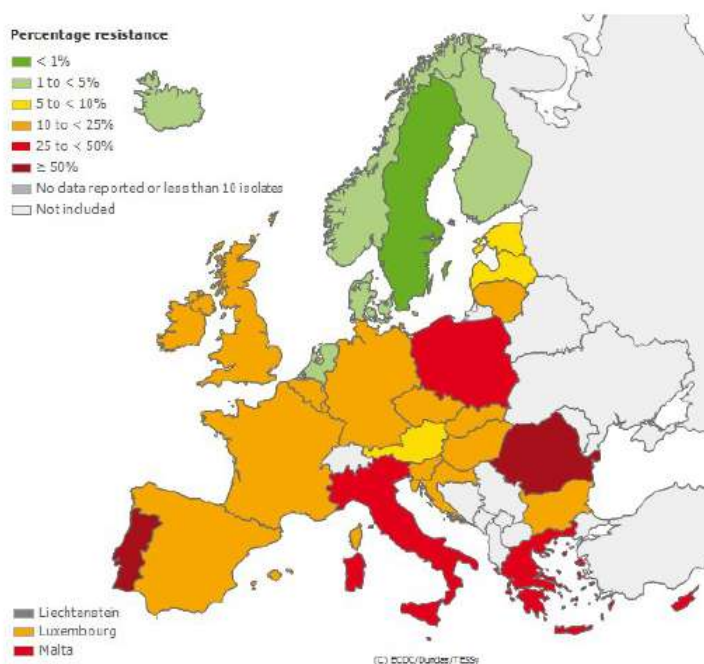


Figure 8 : Proportion de *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline en 2012 à l'hôpital (22)

(2) *Staphylocoques à coagulase négative*

Les staphylocoques à coagulase négative (SCN) appartiennent à la flore commensale de la peau et des muqueuses. Ils sont classiquement opportunistes et ne provoquent des maladies que lors de dispositions particulières. Les principales espèces dépourvues de coagulase sont : *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *S. capitis*, *S. haemolyticus*, *S. hominis* et *S. warneri*.

Les SCN provoquent principalement des infections associées à un corps étranger. En effet, les staphylocoques ont des protéines de paroi spécifique et peuvent se fixer au corps étranger qui est recouvert de protéines matricielles : ils forment ainsi des biofilms. Dans ce biofilm, les staphylocoques sont en grande partie protégés des antibiotiques et du système immunitaire.

S. epidermidis est l'espèce la plus souvent rencontrée en cas d'infection à SCN (70-80%). Il peut causer des bactériémies, des endocardites, des méningites, des infections urinaires et des ostéo-arthrites (23,24).

En 2011, le Centre National de Référence des staphylocoques, chargé entre autres de surveiller la résistance, a reçu 98 souches de staphylocoques de 52 centres à analyser : 70 *S. aureus* et 28 SCN. Six souches étaient résistantes au LZD : cinq *S. epidermidis* et un *S. hominis* (mutations au niveau de l'ARN23S) (25).

(3) *Streptococcus pneumoniae*

Le pneumocoque, *Streptococcus pneumoniae*, est un cocci à Gram positif commensal des voies respiratoires supérieures de l'homme. Cinq à 10% des adultes et 20 à 40% des enfants en sont porteurs dans l'oropharynx. La transmission se fait d'homme à homme par voie aérienne et n'est pas épidémique. Les sujets fragilisés sont plus facilement touchés (personnes âgées, diabétiques, insuffisants rénaux ou cardiaques).

Ce germe est responsable de la moitié des pneumonies bactériennes, notamment de la pneumonie franche lobaire aiguë, dont la mortalité est d'environ 10%. Ces pneumonies peuvent se compliquer de bactériémie ou de méningite. Le pneumocoque est l'espèce bactérienne la plus fréquemment responsable de méningites purulentes chez l'adulte.

Il cause également des infections de la sphère ORL : sinusites, otites moyennes aiguës (30% des cas), et oto-mastoïdites (23,24).

En France, les infections pneumococciques sont surveillées par le Centre National de Référence des Pneumocoques (CNRP), le réseau de laboratoire Epibac et un réseau de pédiatres hospitaliers. Les prévalences des souches de sensibilité diminuées ou résistantes étaient, en 2008, de 32% pour la pénicilline G, de 25 % pour les tétracyclines et de 31% pour l'érythromycine. Malgré une baisse de la fréquence des souches de sensibilité diminuée à ces antibiotiques amorcée depuis 2003, la France se situe toujours parmi les pays européens ayant les plus forts niveaux de résistance du pneumocoque notamment vis-à-vis des macrolides (figures 9 et 10) (26).

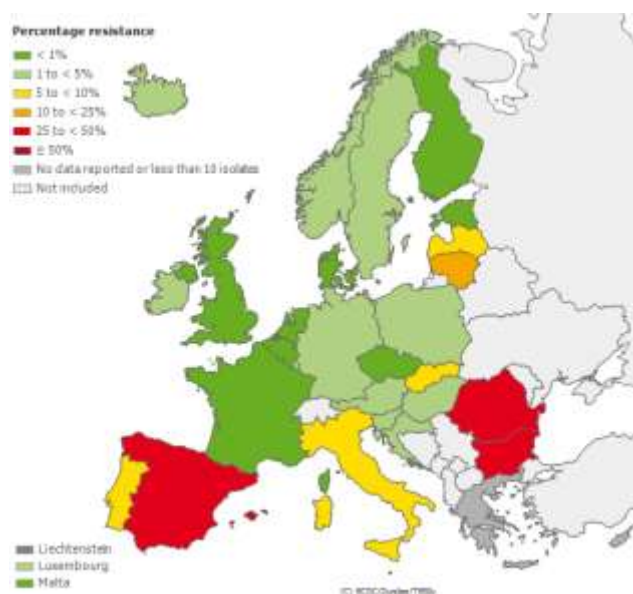


Figure 9 : Proportion de pneumocoques résistants aux pénicillines en 2012 (22)

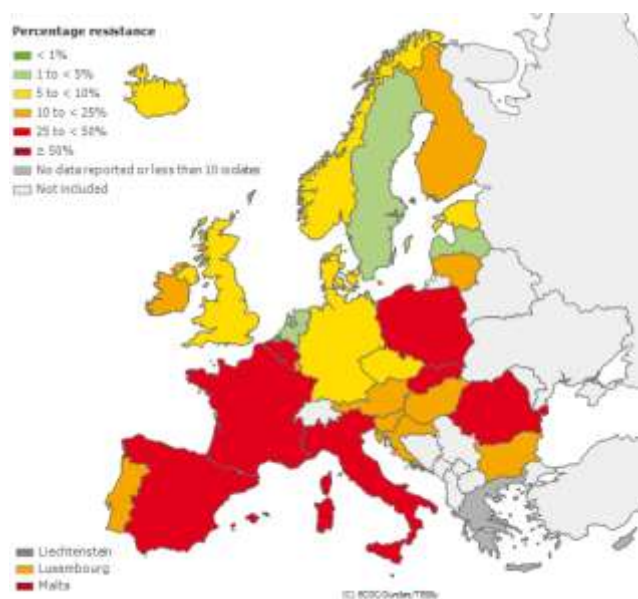


Figure 10 : Proportion de pneumocoques résistants aux macrolides en 2012 (22)

(4) *Les streptocoques β -hémolytiques*

Dénoté également streptocoque du groupe A, *Streptococcus pyogenes* concerne la majorité des infections à streptocoques chez l'homme. La transmission se fait par voie aérienne par contact rapproché avec le malade ou un porteur asymptomatique. Ce germe est fragile et ne survit pas longtemps en dehors de l'organisme humain. La transmission peut également se faire par contact avec une plaie infectée et lors de l'accouchement. Quelques sujets hébergent à l'état commensal du streptocoque du groupe A au niveau du pharynx et des amygdales. Ce portage est plus fréquent chez les enfants en hiver.

Streptococcus pyogenes provoque principalement des infections cutanéomuqueuses telles qu'un érysipèle, un impétigo ou encore une angine érythémateuse streptococcique, qui évoluent habituellement de façon favorable. La gravité de ces infections est surtout liée à la survenue possible de complications post-infectieuses (rhumatisme articulaire aigu, glomérulonéphrite post-streptococcique, chorée de Sydenham et érythème noueux) (23,24).

Le streptocoque du groupe B, *Streptococcus agalactiae*, est un commensal du pharynx, de la muqueuse génitale et du tube digestif. Le principal mode de transmission est le manuportage.

Ce streptocoque constitue, avec *Escherichia coli*, l'une des causes majeures d'infections néonatales (le nouveau-né se contamine lors de l'accouchement à partir de la flore maternelle). C'est également un germe responsable d'infections nosocomiales chez les malades immunodéprimés (insuffisance rénale chronique, diabète, cancer etc.), telles que des pneumonies, pyélonéphrites ou cellulites (23,24).

20% des souches isolées de streptocoques du groupe B sont résistantes à l'érythromycine (27).

(5) *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium*

Les entérocoques sont des cocci à Gram positif aéro-anaérobies facultatifs.

Ils sont ubiquitaires : présents dans le milieu extérieur, leur réservoir essentiel est le tube digestif de l'homme. Ils sont également retrouvés sur les muqueuses génitales et plus accessoirement dans l'oropharynx et sur la peau.

E. faecalis et *E. faecium* représentent 90% des isolats d'entérocoques. La plupart des infections sont d'origine endogène à partir de la propre flore du patient mais certaines infections nosocomiales sont d'origine exogène (manuportage, instruments souillés) (23,24).

Les principales infections évoquées en clinique sont : les infections urinaires, les infections abdomino-pelviennes, les infections de la peau et des parties molles, les endocardites et les bactériémies. Leur traitement est rendu difficile par une résistance, naturelle ou acquise, à de nombreux antibiotiques.

Les premières épidémies d'entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) ont été décrites en Europe, mais c'est aux États-Unis que les souches d'ERG ont rapidement diffusé dans les hôpitaux. Inexistantes à la fin des années 1980, elles représentaient presque 30% des souches d'entérocoques responsables d'infections associées aux soins en soins intensifs en 2003 (trois quart des souches d'*E. faecium* et environ 10 % des souches d'*E. faecalis*). Avec

quelques années de décalage, l'évolution a été identique en dehors des secteurs de réanimation.

En Europe, les données du réseau EARS montrent une augmentation des ERG, avec néanmoins une évolution contrastée (figures 11 et 12). La proportion d'*E. faecium* isolés de bactériémies résistants aux glycopeptides est supérieure à 20 % dans plusieurs pays (Irlande, Portugal, Grèce, Grande-Bretagne, etc.) et reste faible, inférieure à 1 %, dans d'autres comme les pays scandinaves. En France, les données épidémiologiques disponibles suggèrent aujourd'hui qu'il n'y a pas d'épidémie nationale à ERG, mais une succession d'épidémies régionales, plus ou moins bien maîtrisées en fonction de la rapidité et de l'intensité de la mise en place des mesures de maîtrise recommandées. En 2012, la proportion de résistance à la vancomycine dans l'espèce *E. faecium* restait inférieure à 2 % en France (figure 12) et la prévalence des infections nosocomiales à ERG était inférieure à 0,1 % (28).



Figure 11 : Proportion d'*Enterococcus faecalis* résistant à la vancomycine en 2012 (22)

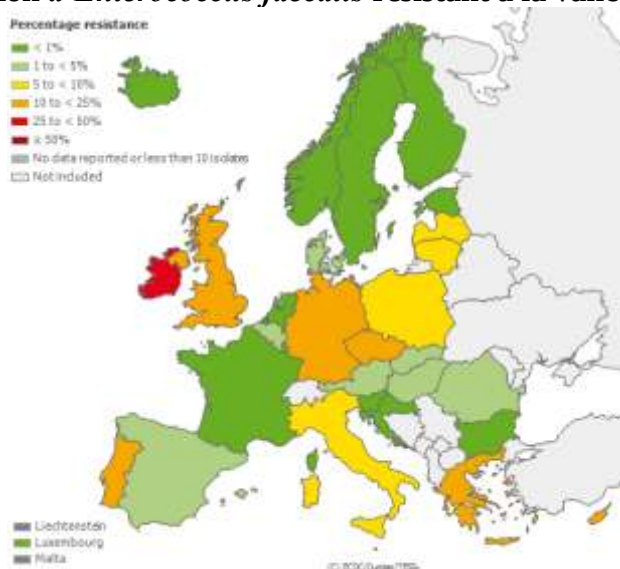


Figure 12 : Proportion d'*Enterococcus faecium* résistant à la vancomycine en 2012 (22)

f) Pharmacocinétique

La spécialité Zyvoxid® contient du linézolide biologiquement actif. La molécule est par la suite transformée en deux métabolites n'ayant aucune activité antibactérienne.

(1) *Absorption*

Le LZD est rapidement et complètement absorbé après administration orale. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes dans les deux heures qui suivent la prise.

La biodisponibilité orale du LZD étant totale (100%), si le traitement est débuté par voie intraveineuse (IV), il peut être relayé très rapidement par voie orale sans aucun ajustement de dose (sous réserve que la voie orale soit possible pour le patient) (29).

L'absorption n'est pas modifiée de façon significative par la prise alimentaire : le LZD peut donc être administré indifféremment au cours ou en dehors des repas.

Les concentrations plasmatiques maximale et minimale, C_{max} et C_{min} (moyenne et [écart-type]), obtenues à l'état d'équilibre suite à l'administration intraveineuse de 600 mg de LZD deux fois par jour, sont respectivement de 21,2 [5,8] mg/L et 6,15 [2,95] mg/L. L'état d'équilibre est atteint lors du second jour d'administration (12).

La concentration plasmatique du LZD reste supérieure à la CMI₉₀ (plus petite concentration d'antibiotique permettant d'inhiber la croissance de 90% des souches) des principaux germes à Gram positif (staphylocoques, entérocoques, streptocoques) pendant la totalité de l'intervalle entre les doses (13,16).

(2) *Distribution*

Le volume de distribution du LZD à l'état d'équilibre est compris entre 40 et 50 litres chez l'adulte sain et est approximativement égal au volume total d'eau corporelle.

Le taux de liaison du LZD aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 31%. Il est indépendant de la dose de LZD administrée et peut varier selon les patients (16,29).

En 2003, MacGowan *et al.* montrent que le LZD possède une bonne pénétration dans divers tissus tels que les collections, les os, les muscles, les cellules graisseuses et alvéolaires, le tissu pulmonaire et le liquide céphalorachidien (29). Stein *et al.* ont montré que 51% ([18-78%]) de la concentration sérique du LZD diffusait dans les tissus mous (30).

Une autre étude, menée sur des patients diabétiques souffrant de mal perforant plantaire, a montré la bonne diffusion du LZD dans les tissus sous-cutanés sains et infectés (31).

En 2007, dans une étude menée par Rao et *al.* sur l'efficacité et la sécurité du LZD dans des infections ostéo-articulaires à Gram positif (dont 21 SARM, 17 SCN résistant à la méticilline et cinq ERV), 48 patients sur 51 ont guéris de leur infection, démontrant ainsi la bonne diffusion du LZD au niveau des os (32).

Un cas de méningite à *Enterococcus faecium* résistant à la vancomycine a permis d'étudier la diffusion du LZD dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). Le taux de LZD dans le LCR atteignait 74% de la concentration plasmatique chez ce patient ; ce taux était de 70% chez des volontaires sains (33).

(3) Métabolisme

Le LZD est essentiellement métabolisé par un processus oxydatif. L'oxydation du noyau morpholine aboutit principalement à la formation de deux métabolites inactifs de l'acide carboxylique, en noyau ouvert : l'acide amino-éthoxyacétique (PNU-142300) et l'hydroxyéthyle de glycine (PNU-142586). Ce dernier métabolite est prédominant chez l'homme. Il serait formé par un processus non enzymatique (13,16). L'acide amino-éthoxyacétique apparaît en moindre quantité. D'autres métabolites mineurs et inactifs ont également été identifiés.

Aucune métabolisation du LZD par le système enzymatique du cytochrome P450 n'a été mise en évidence (29).

(4) Elimination

La demi-vie d'élimination du LZD est de 5 à 7 heures.

Le LZD est majoritairement excrété dans les urines sous forme de métabolites inactifs (PNU-142586 -40%- et PNU-142300 -10%-) et sous forme inchangée (30%) chez les patients ayant une fonction rénale normale ou présentant une insuffisance rénale légère à modérée. Dans les fèces, trois principaux métabolites sont retrouvés PNU-142586 (6%), PNU-142300 (3%) et PNU-173558, tandis que pratiquement aucune trace de LZD inchangé n'est retrouvé à ce niveau.

La clairance non rénale (par les fèces) représente 65% de la clairance totale du LZD (16,34).

(5) Populations particulières

(a) Enfants et adolescents

Selon l'avis de la Commission de transparence du 14 janvier 2004, « les données de pharmacocinétiques, de tolérance et d'efficacité sont insuffisantes chez l'enfant et l'adolescent pour pouvoir établir des recommandations posologiques. Par conséquent, l'utilisation du LZD dans cette population n'est pas recommandée » (35). Néanmoins, il existe des données pharmacocinétiques disponibles, précisées dans le RCP du LZD.

Chez les enfants et les adolescents, la clairance totale est légèrement plus élevée et la demi-vie d'élimination plus courte que chez les adultes recevant des doses similaires (29), avec un impact sur la posologie.

Ainsi, chez les enfants de une semaine à 12 ans, l'administration quotidienne de 10 mg/kg de LZD toutes les huit heures conduit à des expositions approchant celles obtenues après administration quotidienne de 600 mg deux fois par jour chez des adultes. Ainsi, la dose totale journalière de 30 mg/kg/jour est répartie en trois prises quotidiennes pour cette tranche d'âge.

Chez les enfants de plus de 12 ans, la pharmacocinétique du LZD n'est pas significativement différente de celle des adultes, l'administration devra donc être biquotidienne (16,36).

(b) Sujets âgés

Chez les personnes de 65 ans et plus, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Les paramètres pharmacocinétiques après administration d'une dose orale unique de 600 mg chez des volontaires adultes jeunes (âge moyen de 30 ans, n = 15) et plus âgés (âge moyen 70 ans, n = 14) ne sont pas influencés par l'âge (13).

(c) Insuffisants rénaux

De même, aucun ajustement n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (16).

Cependant les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) ont des taux sanguins des deux principaux métabolites du LZD plus élevés (jusqu'à 10 fois) et les thrombopénies surviennent plus fréquemment (13). Il devra donc être

utilisé avec précaution chez ces patients et uniquement lorsque les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels (16).

L'élimination du LZD après trois heures d'hémodialyse étant d'environ 30%, il devra être administré après dialyse chez les patients soumis à ce type de traitement. Les principaux métabolites sont en partie éliminés lors de l'hémodialyse, mais leur concentration après dialyse reste néanmoins plus élevée que chez les patients ayant une fonction rénale normale ou ayant une insuffisance rénale légère à modérée. En conséquence, le LZD devra être utilisé avec prudence chez les patients hémodialysés et uniquement lorsque les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels (13,16).

(d) Insuffisants hépatiques

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Cependant, peu de données cliniques sont disponibles (16).

(e) Obèses

Aux Etats-Unis, une étude rétrospective, portant sur plus de 3000 patients, a montré l'impact de l'obésité sur l'efficacité clinique du LZD et de la vancomycine dans le traitement des pneumonies à SARM. Chez les patients obèses (Indice de Masse Corporelle > 30), le taux de succès clinique des patients traités par le LZD était significativement plus élevé que celui des patients traités par vancomycine (+ 77%) (37).

Une publication sur les données pharmacocinétiques de différents antibiotiques chez des patients obèses n'a rapporté aucune différence statistiquement significative au niveau de la clairance du LZD et de son état d'équilibre par rapport aux patients ayant un IMC inférieur à 30 (38).

Néanmoins, les données pharmacocinétiques dans cette population sont variables et semblent être influencées par le degré d'obésité. Aucune adaptation de posologie n'est cependant suggérée (39).

(f) Grossesse et allaitement

Il n'y a pas de données suffisantes concernant l'utilisation du LZD chez les femmes enceintes et allaitantes et le risque potentiel demeure inconnu (16).

g) Pharmacodynamie

L'activité bactéricide se définit par la réduction de trois log UFC/mL/24h ou plus (mesure après 24h à quatre fois la concentration minimale inhibitrice – 6h pour *S. pneumoniae*). Les études de bactéricidie sur le LZD montrent qu'il est bactéricide vis-à-vis de certains streptocoques tels que *S. pyogenes* et *S. pneumoniae* mais bactériostatique vis-à-vis des staphylocoques et des entérocoques (40).

L'effet post-antibiotique se définit par le maintien d'une absence de recroissance bactérienne alors que l'antibiotique n'est plus ou quasiment plus présent dans le milieu (*in vitro*) ou à une concentration inférieure au seuil d'efficacité (*in vitro*). Il concerne la majorité des antibiotiques actifs sur les streptocoques et les staphylocoques (24).

L'effet post-antibiotique dépend de la concentration de LZD administrée (29). *In vitro*, vis-à-vis de *S. aureus*, il a été estimé à environ 2 heures. *In vivo*, l'effet post-antibiotique mesuré sur des modèles animaux est de 3,6 heures vis-à-vis de *S. aureus* et de 3,9 heures vis-à-vis de *S. pneumoniae* (16).

Le LZD est un antibiotique temps-dépendant, c'est-à-dire que l'intensité de la bactéricidie est corrélée avec la durée pendant laquelle la concentration dépasse la concentration minimale inhibitrice, alors que l'activité bactéricide des antibiotiques concentration-dépendants augmente avec la concentration d'antibiotique administrée (pour les fluoroquinolones ou les aminosides par exemple) (16,29).

Outre son activité antibactérienne, le LZD inhibe *in vitro* la synthèse des toxines de *S. aureus* (notamment la leucocidine de Panton-Valentine et la toxine du choc toxique staphylococcique) (11,41). Cette propriété est un atout supplémentaire pour cet antibiotique dans ces contextes particuliers.

h) Modalités d'administration

(1) *Présentations galéniques*

- Comprimé pelliculé à 600 mg (ovale, blanc) : Boite de 10, sous plaquette thermoformée.
- Granulés pour suspension buvable à 10 mg/5 mL (aromatisés à l'orange) : 66 g de granulés en flacon de 240 mL, avec fermeture de sécurité enfant + cuillère-mesure de 5 mL, boîte unitaire.
- Solution pour perfusion IV à 2 mg/mL (isotonique, limpide, incolore à jaune) : poches sur-emballées de 300 ml, à usage unique, prêtes à l'emploi, boîte de 10. A administrer en perfusion de 30 à 120 minutes (16).

(2) *Posologie*

Le traitement, après avoir été débuté par voie IV si nécessaire, peut être relayé rapidement par voie orale puisque la biodisponibilité IV/*per.os* du LZD est de 100%. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire lors d'un relais oral.

Les posologies recommandées sont identiques quelle que soit la forme galénique utilisée (16).

Infections	Posologie	Durée de traitement
Pneumonies nosocomiales	600 mg, deux fois par jour	10 à 14 jours consécutifs
Pneumonies communautaires		
Infections compliquées de la peau et des tissus mous		

La durée du traitement dépend de l'agent pathogène, du site et de la sévérité de l'infection, ainsi que de la réponse clinique du patient. Néanmoins, la durée maximale du traitement recommandée dans le RCP est de 28 jours, en raison du profil de tolérance de cet antibiotique.

i) Effets indésirables

La tolérance clinique a été évaluée au cours d'essais cliniques réalisés chez plus de 2000 patients, selon la posologie recommandée, pendant une durée maximale de 28 jours.

Environ 22% de ces patients ont présenté des effets indésirables. Les plus fréquemment rapportés étaient des céphalées (2,1%), des diarrhées (4,2%), des nausées (3,3%) et des candidoses (1,9%). Ils étaient d'intensité légère à modérée et de durée limitée. Seulement 3% des patients ont arrêté leur traitement en raison d'effets indésirables imputables au traitement (16).

Après commercialisation, la Commission Nationale de Pharmacovigilance, en date du 24/01/12, rapporte que pour l'année 2011, 127 notifications d'effets indésirables associés à l'administration de LZD ont été recensés, dont 87 cas graves et 40 non graves (42) (tableau III).

Tableau III : Effets indésirables déclarés à la Pharmacovigilance de 2001 à 2011

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

* dont 3 hyperlactacémies sans acidose

Des troubles hématologiques sont également décrits (fréquence $\geq 1/1000$ à $< 1/100$) (16). Des variations des paramètres hématologiques (anémie, leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie et pancytopénie) ont été rapportées. Pour tous les cas dont l'issue est connue, les paramètres hématologiques affectés sont revenus à leur niveau initial après arrêt du LZD (16).

Le délai de survenue des thrombopénies isolées après le début du traitement est de quelques jours dans la majorité des cas, contrairement aux anémies isolées qui surviennent après une durée prolongée de traitement (42). Les maladies hépatiques chroniques semblent

majorer le risque d'apparition d'une thrombopénie sous LZD (43).

En conséquence, il est recommandé de surveiller une fois par semaine la numération de formule sanguine (NFS) complète des patients traités, quelle que soit la NFS initiale (16).

Les effets indésirables suivants ont été considérés comme graves dans des cas isolés : douleur abdominale localisée, accidents ischémiques transitoires, hypertension, pancréatite et insuffisance rénale (16). Des effets indésirables graves liés à un dysfonctionnement mitochondrial peuvent également survenir, comme une acidose lactique, une neuropathie périphérique ou une névrite optique qui est irréversible (44,45). Il est donc important d'informer les patients de contacter rapidement leur médecin en cas de troubles visuels, de douleurs abdominales ou d'une hyperventilation.

Au cours de l'année 2011, les autres effets indésirables rapportés à la commission sont principalement des éruptions cutanées sans caractère de gravité et des atteintes hépatiques (cholestase).

Parmi les cas notifiés en 2011 et mentionnant l'indication thérapeutique, environ la moitié ne correspondait pas aux indications de l'AMM (42).

j) Interactions médicamenteuses

Le LZD est un inhibiteur réversible, non sélectif, de la monoamine oxydase (IMAO), mais il n'a aucun effet antidépresseur aux doses auxquelles il est utilisé en antibiothérapie. Il peut donc interagir avec des agents adrénergiques et sérotoninergiques et ainsi provoquer respectivement une réponse vasopressive et un risque de syndrome sérotoninergique (confusion mentale, délire, agitation, flush, hypertension, tachycardie etc.) (16).

Trois cas de syndrome sérotoninergique ont été signalés en 2011, dont un seul correspond à une interaction avec un inhibiteur de la recapture de sérotonine (paroxétine).

Lorsqu'un traitement par LZD est nécessaire, l'alternative serait de diminuer la dose du modulateur sérotoninergique. Cependant il n'existe aucune recommandation claire à ce sujet (16,46).

Un syndrome hyperadrénergique a été décrit chez des patients traités concomitamment par des anti-histaminiques de 1^{ère} génération (anti-H1). L'activité IMAO du LZD prolonge l'effet anticholinergique des anti-H1, ce qui conduit à une hyperstimulation du système nerveux sympathique (46).

Il conviendra également de limiter l'apport en quantités importantes d'aliments riches en tyramine, comme les fromages affinés, les extraits de levure, les boissons alcoolisées non distillées, les sauces au soja par exemple (16).

Le LZD ayant des propriétés inhibitrices de la monoamine oxydase, des hypoglycémies peuvent survenir en cas de traitement. Cette interaction a été récemment rapportée chez un homme de 64 ans souffrant d'un diabète de type 2 et traité par LZD pour une cellulite. Ses hypoglycémies ont disparu à l'arrêt du LZD, alors remplacé par la vancomycine (47).

k) Contre-indications

Le LZD est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité au LZD ou à l'un des excipients.

Le LZD ne devra pas être utilisé chez les patients traités par les inhibiteurs de la mono-amine oxydase A ou B (par exemple : sélégiline, moclobémide) ou ayant reçu l'un de ces produits dans les deux semaines précédentes.

A moins que les conditions ne permettent d'assurer une surveillance étroite et un suivi de la pression artérielle, le LZD ne devra pas être administré aux patients souffrant des pathologies citées ci-dessous ou chez lesquels les médicaments mentionnés ci-dessous ont été prescrits de manière concomitante :

- patients ayant une hypertension artérielle non contrôlée, un phéochromocytome, un syndrome carcinoïde (état hypersérotinergique), une hyperthyroïdie (état hyperadrénergique), une dépression bipolaire, une schizophrénie dysthymique, un état confusionnel aigu ;
- patients traités par l'un des médicaments suivants : inhibiteurs de la recapture de sérotonine, antidépresseurs tricycliques, agonistes des récepteurs 5HT1 sérotoninergiques (triptans), sympathomimétiques directs ou indirects (y compris les bronchodilatateurs adrénergiques, la pseudoéphédrine et la phénylpropanolamine), les vasopresseurs (par exemple : l'adrénaline et la noradrénaline), les médicaments dopaminergiques (par exemple : la dopamine, la dobutamine), la péthidine, la buspirone ou les opioïdes analgésiques tels que la méthadone ou le tramadol (syndrome sérotoninergique) (16,46).

l) Statut réglementaire

Le LZD un médicament de liste I dont la prescription doit être hospitalière.

Le LZD (formes IV et orales) est inscrit sur la liste des médicaments rétrocédables (article L.5126-4 du Code de la Santé Publique). Lorsqu'elle est rétrocée, la forme buvable doit être reconstituée par la PUI (pharmacie à usage intérieur).

Un traitement par LZD devra être débuté en milieu hospitalier et après avis d'un spécialiste. Comme pour tout antibiotique, le RCP précise qu'il convient de tenir compte des résultats d'antibiogramme ou des données de prévalence de la résistance aux antibiotiques des bactéries à Gram positif, ainsi que des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens (16).

m) Indications

(1) *Indications incluses dans l'Autorisation de Mise sur le Marché*

A l'heure actuelle, le LZD a une AMM dans le traitement de deux infections lorsqu'elles sont documentées ou suspectées à bactéries à Gram positif sensibles :

- les infections compliquées de la peau et des tissus mous
- les pneumonies communautaires ou nosocomiales (16).

La Commission de transparence du 14 janvier 2004 préconisait (35) : « Dans le traitement probabiliste initial des pneumonies nosocomiales et des infections compliquées de la peau et des tissus mous, chez les patients à risque de germes cocci à Gram positif multi-résistants, les antibiotiques préconisés sont les glycopeptides (vancomycine et téicoplanine). Le LZD est un traitement de recours dans ces situations ».

(a) Infections compliquées de la peau et des tissus mous

Les infections compliquées de la peau et des tissus mous ont été définies par la Food and Drug Administration (FDA). Il y a généralement cinq conditions reconnues permettant d'identifier les infections compliquées :

- Implication des tissus profonds,
- Nécessité d'une intervention chirurgicale importante (ex : ulcères infectés),
- Participation de la région péri-anale,
- Infection du pied chez le diabétique,
- Présence de maladies co-existantes importantes, dont le diabète de type 2, l'immunodépression ou encore l'obésité.

En 2001, chez des patients hospitalisés en France, un tiers des infections de la peau et des tissus mous mettaient en cause *S. aureus*, dont 34% étaient des SARM. Le taux de guérison clinique était plus élevé avec le LZD qu'avec la vancomycine (92,2% versus 88,5%). De plus, la durée du séjour hospitalier était plus courte pour les patients traités par LZD que pour ceux traités par vancomycine (7,4 jours versus 9,8) (48).

Une méta-analyse de six essais comparant le LZD à la vancomycine dans le traitement des infections de la peau et des tissus mous à SARM a montré des taux de guérison similaires mais des taux d'éradication microbiologique plus performant en faveur du LZD (RR 0,55, 95% CI 0,30-1,01, $p = 0,05$) (49).

Une autre étude randomisée montrait que les taux de guérison clinique et d'éradication microbiologique étaient significativement plus élevés dans le bras des patients traités par le LZD. De plus, le traitement était administré sur une durée plus courte par rapport à la vancomycine (12).

(b) Pneumopathies aiguës communautaires et pneumopathies nosocomiales

Selon la définition de la Haute Autorité de Santé, la pneumonie aiguë communautaire est une infection dont l'agent pathogène est acquis en dehors de l'hôpital (50).

Le caractère probabiliste de l'antibiothérapie est la règle, en ambulatoire comme en hospitalisation. Le patient doit bénéficier d'une réévaluation systématique après 48 à 72 heures de traitement.

Les pneumopathies nosocomiales (PN) sont définies comme les infections pulmonaires se manifestant après au moins 48 heures d'hospitalisation.

Celles-ci peuvent être individualisées en deux groupes selon leur délai de survenue et leur épidémiologie : les pneumopathies nosocomiales précoces survenant avant les 5^{èmes} et 7^{èmes} jours d'hospitalisation et les pneumopathies nosocomiales tardives survenant après cette période.

Elles représentent, en fréquence, la deuxième localisation d'infections nosocomiales et la première en réanimation. De plus, elles sont la première cause de décès due à une infection nosocomiale. L'importante morbi-mortalité associée à cette pathologie soulève plusieurs problèmes : le délai et les outils diagnostiques, le choix de l'antibiothérapie et les moyens de prévention à mettre en œuvre (51).

Les deux études suivantes (études de phase III), Wunderick et *al.* en 2003 (52) et Rubinstein et *al.* en 2001 (53), ont évalué l'utilisation du LZD *versus* vancomycine dans le traitement des patients hospitalisés pour PN documentées ou suspectées à Gram positif sensibles acquises après 48 heures d'hospitalisation. Aucune différence significative d'efficacité et de tolérance n'a été rapportée. Il en était de même pour le succès microbiologique.

De la même façon, une méta-analyse de neuf essais randomisés mené par Kalil et *al.* a montré des taux de guérison et d'éradication microbiologique similaires entre le bras LZD et le bras vancomycine ou téicoplanine alors qu'une étude plus récente de Jiang et *al.* ne montrait pas de supériorité en terme de guérison dans le bras LZD malgré une meilleure éradication microbiologique (54,55).

Plus récemment, l'objectif de l'étude ZEPHyR, étude de phase IV, réalisée en 2010, était de comparer l'efficacité et la tolérance du LZD et de la vancomycine chez les patients atteints de PN documentées à SARM. Les résultats ont montré que le LZD était

statistiquement supérieur à la vancomycine concernant la guérison, et l'issue microbiologique à la fin du traitement et à la fin de l'étude. La répartition des effets indésirables a été similaire dans les deux groupes et les résultats des bilans biologiques de routine pour surveillance de la tolérance n'ont révélé aucune anomalie notable (56).

En 2011, la société américaine d'infectiologie (IDSA) a publié des recommandations spécifiques pour traiter les infections à SARM (57). Le LZD est recommandé en 1^{ère} intention ou en traitement alternatif à la vancomycine et à la clindamycine pour les infections suivantes : pneumonie, infections de la peau et des tissus mous, ostéomyélite, arthrite septique, méningite, abcès cérébral, empyème sous-dural, abcès épidural et thrombose septique du sinus caverneux (58). En Europe, seul le Royaume-Uni a publié des recommandations préconisant l'association du LZD et de la clindamycine en 1^{ère} intention pour les infections nosocomiales à SARM (59).

(2) *Indications en dehors de l'Autorisation de Mise sur le Marché*

Comme précisé précédemment, parmi les cas d'effets indésirables notifiés à la pharmacovigilance en 2011 et mentionnant l'indication thérapeutique, environ la moitié ne correspondaient pas aux indications de l'AMM (42). De par son spectre d'activité, ses propriétés pharmacologiques, et les données de la littérature abondantes pour cet antibiotique, le LZD est souvent prescrit dans des indications hors AMM. Dans une étude prospective observationnelle, menée par Duhalde et *al.*, au CHU de Bordeaux entre novembre 2005 et juin 2006, qui concernait 50 patients traités par LZD, 41% des indications étaient hors AMM : endocardites (7%), infections intra-abdominales (13%), infections ostéo-articulaires (2%), infections sur matériel (13%) et fièvre chez le neutropénique (6%) (60).

En 2008, Aubin G et *al.* rapportaient au CHU de Nantes un taux d'utilisation hors AMM du LZD de 54% (61).

(a) Infections sur cathéter / matériel

Une étude randomisée de phase III, menée par Wilcox et *al.*, entre mai 2002 et mai 2005, chez des patients atteints d'une infection sur cathéter à bactérie à Gram positif a montré la non infériorité du LZD par rapport à la vancomycine (62). Dans le bras LZD, le taux d'éradication microbiologique était de 86,3% *versus* 90,5% pour le bras vancomycine. Le taux de succès clinique avec le LZD était de 75,3% *versus* 80,8%. 67,2% des patients du bras

LZD ont eu des effets indésirables (principalement des nausées et des troubles digestifs) *versus* 63,4%.

Une autre étude multicentrique randomisée incluant 739 patients a comparé le LZD à la vancomycine dans le traitement des infections sur cathéters (49 SARM isolés). Le taux d'éradication microbiologique et le taux de mortalité étaient semblables dans les deux groupes (12).

(b) **Bactériémies et endocardites**

Compte-tenu de son activité bactériostatique, le LZD n'est pas recommandé en 1^{ère} intention dans le traitement des bactériémies. Le LZD est utilisé en cas d'échec de l'antibiothérapie initiale ou d'agent pathogène résistant (12).

Une étude sud-coréenne a comparé le LZD à un glycopeptide dans le traitement de bactériémie persistante à SARM. Dans le groupe recevant le LZD, la durée de traitement était plus longue (médiane de 16 jours contre 10) mais le taux de mortalité à 30 jours était plus faible (11% contre 25%). La différence de résultats n'était pas significative (63).

Actuellement, la vancomycine est l'antibiotique de choix pour les endocardites à SARM (64). La daptomycine a une AMM dans le traitement des endocardites du cœur droit à *S. aureus*.

Concernant le LZD, une étude incluant 56 patients, dont 33 étaient évaluable, a analysé son efficacité dans le traitement d'endocardites (65). 63,6% des patients (21/33) ont guéri. Le nombre d'échec était de sept cas soit 21,2%. La durée moyenne d'administration était de 42 jours (posologie : 600 mg, deux fois par jour). Le taux de mortalité global était de 33,3 % (11/33). 26 cas d'effets indésirables ont été recensés dont le principal était une thrombocytopénie (30,8%).

Au total, peu d'études concernant l'usage de cet antibiotique dans les endocardites à SARM ont été publiées. En pratique, l'utilisation du LZD dans cette indication n'est pas recommandée (12).

(c) Infections ostéo-articulaires

L'ostéomyélite est une infection difficile à traiter en raison des difficultés de diffusion des antibiotiques au niveau l'os. Les antibiotiques sont prescrits sur des durées prolongées (six à huit semaines voire trois mois). Ceci limite l'utilisation du LZD car au-delà de quatre semaines de traitement, celui-ci peut provoquer une myélotoxicité (12). À ce jour, aucun essai clinique randomisé chez l'homme n'a été mené sur l'efficacité du LZD dans le traitement de l'ostéomyélite.

Cependant, le LZD représente une alternative intéressante dans les infections osseuses car il est actif sur les SARM, les SERM et les ERV et se présente sous une forme orale, facilitant ainsi la prise en charge ambulatoire des patients. Dans une étude, menée par Rao et *al.* (32), 51 patients ont reçu du LZD dans le cadre d'une infection ostéo-articulaire. La réponse a été évaluée après six semaines de traitement. Le germe le plus souvent mis en cause était *S. aureus* (27 patients) dont 21 étaient des SARM. Sept entérocoques ont été isolés dont cinq ERV. La durée moyenne de traitement était de neuf semaines. La guérison, chez les patients recevant le traitement sur une courte durée, était de 100% (32 patients) ; pour ceux qui ont eu une durée de traitement plus longue, 16 guérisons sur 17 ont été observées (94,1%). Les effets indésirables les plus souvent rapportés étaient la thrombocytopénie (n = 5) et l'anémie (n = 5).

Une étude rétrospective, menée par Senneville et *al.*, incluant 66 patients atteints d'une ostéomyélite, dont 55 sur matériel (68% à SARM) traitée par LZD, a rapporté un succès clinique à hauteur de 79% (12). La durée de traitement était en moyenne de 13 semaines. 51,5% de patients ont eu des effets indésirables et 34,8% d'entre eux ont dû arrêter le traitement.

(d) Infections du pied diabétique

Les infections du pied chez un diabétique sont associées à une morbidité significative, telle que l'amputation. L'agent pathogène le plus souvent mis en cause est le SARM (prévalence de 5 à 30% entre 1993 et 2007), qui est associé à un taux d'échec de traitement plus important par rapport à d'autres germes. Les différents facteurs de risque d'échec sont l'utilisation inappropriée des antibiotiques, une hospitalisation précédente, une plaie chronique, la présence d'une ostéomyélite, et le portage nasal de SARM (12).

Dans une étude randomisée multicentrique incluant 371 diabétiques atteints d'une infection au niveau du pied, le LZD était comparé à l'association ampicilline-sulbactam et à l'amoxicilline-acide clavulanique (66). Le taux de guérison était similaire dans le groupe LZD et les groupes comparateurs (respectivement 81% et 71%). Cependant, ce taux était significativement plus élevé avec le LZD chez les patients présentant un ulcère au niveau de pied infecté (81% *versus* 68%, $p = 0,018$) et chez ceux ne présentant pas d'ostéomyélite (87% *versus* 72%, $p = 0,003$).

(e) Infections du système nerveux central

Le LZD possède une excellente pénétration au niveau du système nerveux central : environ 70% de la concentration sérique de LZD diffuse dans le SNC (12). *A contrario*, la vancomycine diffuse faiblement dans le SNC.

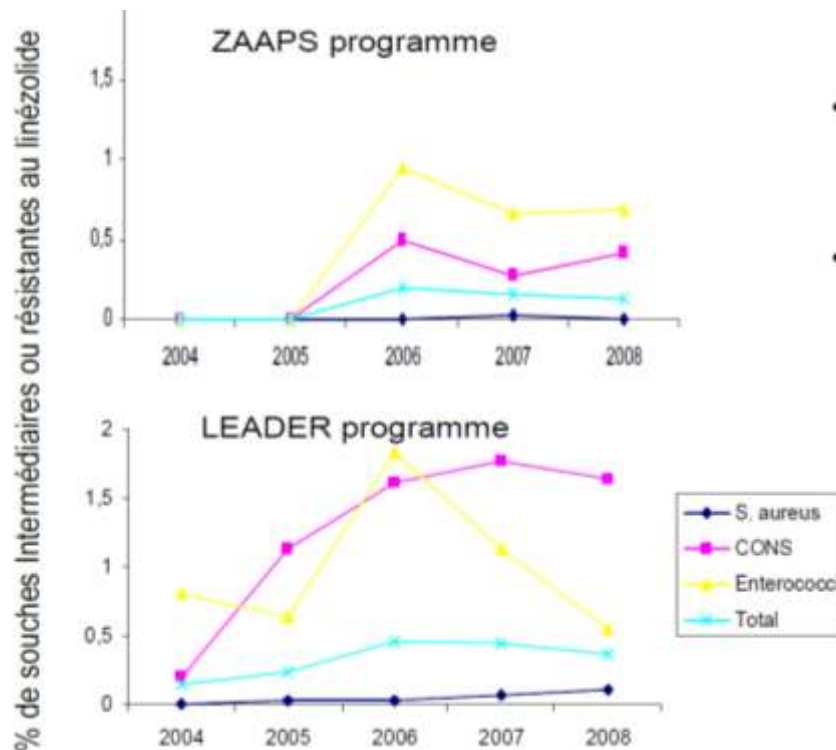
Les données de la littérature rapportent de nombreux cas pour lesquels le LZD a été utilisé pour traiter des infections du SNC, mais à ce jour, il n'existe pas d'essais cliniques randomisés (12). Sur 10 cas d'infections du système nerveux central à SARM publiés, trois patients traités par LZD ont guéri de leur infection alors que les sept autres patients ayant reçu de la vancomycine ont subi des complications sévères ou sont décédés ($P < 0,05$) (67).

Dans une étude monocentrique turque, menée sur 17 patients présentant une méningite post-chirurgicale (dont sept SARM et un SCN résistant à la méticilline), le taux de succès microbiologique était de 88% après cinq jours de traitement par LZD. Un patient est décédé des suites de son infection (68,69).

D'autres études sont nécessaires afin de définir la place du LZD dans les infections du SNC à staphylocoques résistants à la méticilline et de comparer l'efficacité du LZD à celle de la vancomycine ou de la daptomycine par exemple.

n) Résistance bactérienne au linézolide

Les réseaux de surveillance ZAAPS et LEADER de la résistance au LZD montrent que le taux de bactéries résistantes reste bas (< 1 %) et stable depuis que la surveillance a commencé en 2006 (figure 13) (70,71). *In vitro*, la fréquence d'apparition de mutants résistants au LZD est basse : de 1×10^{-9} à 1×10^{-11} (44).



CONS : Staphylocoque à COagulase Négative.

Figure 13 : Pourcentage de souches intermédiaires ou résistantes au linézolide selon les réseaux de surveillance ZAAPS et LEADER entre 2004 et 2008 (70,71)

L'ARNr 23S, site de fixation de la molécule, constitue le site principal de la résistance au LZD.

Trois différents types de mécanismes de résistance au LZD ont été identifiés :

- Des mutations dans les gènes *rrn* codant l'ARNr 23S (72)
- L'acquisition du gène *cfr* (chloramphénicol florfenicol résistance) codant une méthyltransférase (73)
- Des mutations dans les régions conservées des protéines ribosomales L3 et L4 (figure 14) (74).

Dès 2008, des cas d'épidémies de bactéries résistantes au LZD émergent dans le monde.

Au Texas, le taux de prévalence des SCN est passé de 0,6% en 2007 à 5,5% en 2009. L'étude montrait que l'utilisation accrue du LZD a favorisé l'apparition d'un clone de SCN résistant au LZD. Neuf isolats sur les 35 de l'étude comprenaient un *S. epidermidis* ; dans ces neuf cas la mutation identifiée était la mutation la plus fréquente des gènes *rrn* (G2576T) (77).

La résistance au LZD a également émergé du monde animal grâce à un vecteur plasmidique portant le gène *cfr* (75). Ce gène a été associé à une épidémie d'infections à SARM, en juin 2008 au sein d'un hôpital de Madrid. L'épidémie a concerné 15 patients dont 12 en unité de soins intensifs et trois dans d'autres services sur une période de 13 semaines (78).

Plus récemment, dans un hôpital portugais, cinq staphylocoques résistants au LZD ont été isolés entre mai et novembre 2012 dans des prélèvements sanguins ou sur des cathéters. Tous les isolats ont été étudiés par PCR et électrophorèse. Les *S. epidermidis* isolés étaient de type ST2/CC5 et résistants à de multiples molécules dont le LZD (CMI > 32mg/L) (79).

De nombreuses mutations conférant une résistance au LZD sont également responsables de la résistance à d'autres classes d'antibiotiques. Selon la position de la mutation retrouvée, des résistances croisées aux phénicolés (chloramphénicol), lincosamides (clindamycine, lincomycine), pleuromutilines (tiamuline) ou streptogramines (A ou B) ont été décrites chez des mutants obtenus *in vitro* ou issus de prélèvements cliniques (11).

Même si la résistance demeure rare pour l'instant, l'ensemble des données incite à la prudence lors de l'utilisation clinique du LZD en monothérapie afin de ne pas favoriser l'apparition de la résistance au LZD d'une part mais aussi à une autre classe d'antibactériens. Les essais cliniques de nouvelles oxazolidinones, comme le tédizolide, pourraient être une alternative thérapeutique pour les bactéries multi-résistantes à Gram positif (11).

o) Données économiques

Ci-dessous sont précisés, à titre indicatif, les coûts unitaires d'achat des différentes formes galéniques de linézolide pour le CHU de Nantes en 2014 :

- Zyvoxid 600 mg cp : 60,87 euros TTC (soit 121,74 euros / jour),
- Zyvoxid 600 mg inj : 64,88 euros TTC (soit 129,76 euros / jour),
- Zyvoxid suspension buvable 100 mg/5 ml : 316,51 euros le flacon de 150 mL de suspension reconstituée.

Les antibiotiques plus anciens, comme la vancomycine, ont un coût d'acquisition bien plus faible (avec un rapport d'environ 30). Mais, il est important de considérer aussi d'autres postes de dépenses, qui peuvent être dus aux échecs de traitement, aux effets indésirables, à l'allongement de la durée d'hospitalisation, ou à d'autres facteurs comme l'administration parentérale ou la surveillance de paramètres biologiques, et qui ont un impact sur le coût de la prise en charge globale du patient.

Ainsi, plusieurs études médico-économiques ont montré que le LZD était coût-efficace dans les infections de la peau et des tissus mous (48,80) ou les pneumopathies (81,82).

Dans le contexte économique actuel, ces éléments doivent être pris en considération pour déterminer les soins les plus efficaces et optimiser ainsi l'utilisation des ressources.

En résumé, les éléments à retenir pour le linézolide sont :

- Son spectre d'action : son activité sur les SARM et les ERV.
- Ses présentations galéniques : il est disponible sous formes orales ayant une biodisponibilité de 100%.
- Sa simplicité d'utilisation : pas d'adaptation posologique chez des patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique, ou encore chez le patient obèse.
- Sa toxicité hématologique : le traitement nécessite une surveillance particulière comme la réalisation d'une numération de formule sanguine une fois par semaine.
- Un risque d'interaction médicamenteuse.
- Des cas de résistances bactériennes sont d'ores et déjà décrits : son utilisation doit être encadrée.

Compte-tenu de tous les éléments précédemment décrits, il est donc apparu intéressant de dresser un état des lieux de l'utilisation de cet antibiotique à l'échelle d'un établissement, et de comparer les pratiques entre différents centres hospitaliers. Externe en Pharmacie en 5^{ème} année hospitalo-universitaire au CHU de Nantes, dans le service de Bactériologie – Hygiène hospitalière puis à la Pharmacie, l'analyse des résultats de cette étude m'a été confiée. Ce sont les résultats de cette étude que je vais présenter dans la deuxième partie de ce travail et qui seront ensuite comparés et discutés.

PARTIE II : Etude sur l'utilisation du linézolide au CHU de Nantes

I. Introduction

Comme souligné dans la première partie de ce travail, le bon usage des antibiotiques est un enjeu majeur de Santé Publique, pour lequel les professionnels de santé doivent rester mobilisés. Pour cette raison, il est nécessaire de s'assurer que leur utilisation corresponde bien aux recommandations, et ceci plus particulièrement pour les nouvelles molécules. Le linézolide a été commercialisé en 2001 et il figure sur la liste des antibiotiques à dispensation contrôlée depuis son référencement au CHU de Nantes. Aussi a-t-il été possible de réaliser ce travail, aussi bien au CHU de Nantes qui a été à l'initiative de l'étude, que dans d'autres établissements hospitaliers, à partir des ordonnances nominatives adressées à la Pharmacie de l'établissement. L'objectif principal était de décrire et d'analyser l'utilisation du LZD au CHU de Nantes et de la comparer dans un second temps à celle d'autres établissements hospitaliers, ce que nous présenterons dans la troisième partie de cette thèse.

Avant d'aborder l'étude en elle-même, il est intéressant de présenter quelques données de l'évolution de la consommation du linézolide par rapport aux autres molécules anti-staphylococciques au CHU de Nantes.

La figure 16 montre ainsi l'évolution de la consommation des trois principales molécules anti-staphylococciques entre 2008 et 2013 : la consommation de vancomycine tend à diminuer au profit de molécules plus récentes, telles que le LZD et la daptomycine.

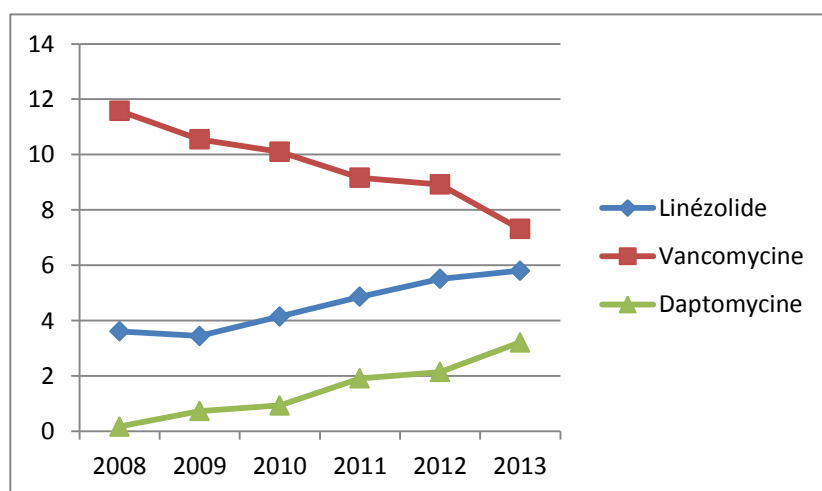


Figure 16 : Evolution de la consommation de linézolide, vancomycine et daptomycine (DDJ/1000JH) entre 2008 et 2013 au CHU de Nantes

II. Matériel et méthodes

a) Typologie de l'étude

Cette étude a été menée de façon prospective au sein du centre hospitalier universitaire (CHU) de Nantes, sur le site de l'Hôtel-Dieu (HD) & de l'Hôpital de la Mère et de l'Enfant (HME).

b) Champ de l'étude

L'étude a été réalisée à partir des ordonnances nominatives de LZD réceptionnées à la pharmacie. Tous les services cliniques rattachés à la pharmacie HD-HME étaient concernés. La prescription de LZD constituait l'unique critère d'inclusion. Il n'y avait aucun critère d'exclusion.

c) Période d'étude

Les patients ont été inclus sur une période de six mois, du 1^{er} mars au 31 août 2012.

d) Fiche de recueil des données

La réception d'une prescription de LZD au sein de la pharmacie déclenchait le recueil de données à partir d'une grille (cf annexe), préalablement validée par différents professionnels de santé : un pharmacien hospitalier, un bactériologiste et les référents en infectiologie.

La fiche de recueil des données a été complétée au fur et à mesure des inclusions. Les données ont été renseignées à partir des informations indiquées sur l'ordonnance nominative, et complétées lors d'un appel téléphonique au service ayant réalisé la prescription et/ou à partir du dossier informatisé du patient (Clinicom soins[®]), dans lequel figurent les examens de biologie médicale et les comptes rendus d'hospitalisation par exemple.

En cas de données manquantes, une consultation du dossier papier du patient a été réalisée, dans le service de soins ou à partir des archives médicales, après accord du chef de service.

La fiche de recueil, présentée en annexe, se composait de quatre parties :

1^{ère} partie : Cette partie concernait le patient et comportait :

- Des données générales : identité, âge, service d'hospitalisation, poids, IMC ;
- Des données biologiques, comme la clairance à la créatinine, l'hémoglobinémie et le taux de plaquettes, nécessaires pour le suivi thérapeutique.
- Les comorbidités du patient : immunodépression, diabète, insuffisance rénale ou hépatique, ...

2^{ème} partie : Dans cette partie étaient colligés les éléments clinico-biologiques au moment de l'instauration du traitement, à savoir :

- L'indication du traitement : celle-ci était-elle conforme à l'AMM ?
- Les données bactériologiques (nature des prélèvements, examen direct, identification d'une bactérie, antibiogramme) : Avait-on des arguments bactériologiques pour prescrire le LZD (e.g Staphylocoques résistants à la méticilline) ?
- La posologie et la voie d'administration : la forme *per os* était-elle toujours utilisée lorsque cela était possible ?
- La durée de traitement prévue initialement : celle-ci dépassait-elle les 28 jours mentionnés dans l'AMM ?
- La ligne de traitement : un traitement par glycopeptides avait-il été débuté avant le LZD ? Si non, pourquoi ?
- Les renseignements concernant le prescripteur : la prescription était-elle toujours réalisée par un médecin sénior ? Un infectiologue avait-t-il été sollicité ?
- Le motif de prescription : qu'est-ce qui a motivé le recours au LZD ?
- La présence d'une héparinothérapie : est-ce que la thrombopénie éventuellement constatée résultait d'une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) ou était-elle imputable au traitement par LZD ?

La 3^{ème} partie était complétée après trois jours de traitement. Son but était de savoir si le traitement antibiotique était réévalué en fonction des nouvelles données clinico-biologiques. En cas de modification de la prescription, les paramètres recueillis étaient :

- le motif de la modification,
- l'éventuel antibiotique prescrit en remplacement,
- les résultats des analyses bactériologiques,
- le changement éventuel de voie d'administration.

La 4^{ème} partie du questionnaire concernait la durée totale du traitement, le nombre de rétrocessions si le patient poursuivait son traitement en ambulatoire, la survenue éventuelle d'effets indésirables, le suivi biologique (hémoglobinémie, taux de plaquettes) et l'évolution clinique de l'épisode infectieux. Les renseignements concernant l'issue clinique étaient rapportés par téléphone par les cliniciens ou retrouvés dans les résumés d'hospitalisation du logiciel Clinicom soins[®].

Les données de chaque patient ont ensuite été anonymisées et saisies sur le logiciel Excel[®] pour être analysées.

III. Résultats

a) Caractéristiques des patients

(1) *Données générales*

Sur la période d'étude de six mois, 171 patients ont été traités par du LZD au CHU de Nantes.

Dix-huit patients ont été exclus de l'analyse, car leur dossier n'était pas disponible aux archives du CHU ou les items de la grille de recueil étaient trop incomplets. Au final, 153 fiches de recueil ont pu être complétées de façon exhaustive.

(2) Répartition des patients par services de soins

Les prescriptions étaient issues de 24 services au cours de la période d'étude (tableau IV).

Tableau IV : Répartition des patients de l'étude en fonction des services de soins

Services	Nombre de patients (%)
Médecine	85
Hématologie	25 (16,3)
Brûlés	12 (7,8)
Médecine interne	12 (7,8)
Urgences	6 (3,9)
Maladies infectieuses	5 (3,2)
Greffe rein pancréas	4 (2,6)
Médecine polyvalente d'urgences	4 (2,6)
Clinique de Chirurgie Digestive et Endocrinienne	3 (2)
Urologie	3 (2)
Dermatologie / Dermatologie Cancérologie	2 (1,3)
Immunologie Néphrologie	2 (1,3)
Neuro-traumatologie	2 (1,3)
ORL	2 (1,3)
Gynécologie	1 (0,7)
Gastro-entérologie	1 (0,7)
Hépatologie	1 (0,7)
Réanimation / Soins intensifs	44
Réanimation chirurgicale	20 (13,1)
Réanimation médicale	18 (11,7)
Soins intensifs	6 (3,9)
Chirurgie	3
Chirurgie orthopédique	3 (2)
Pédiatrie	21
Réanimation pédiatrique et néonatalogie	7 (4,6)
Clinique médicale pédiatrique	7 (4,6)
Soins intensifs pédiatriques	4 (2,6)
Oncologie pédiatrique	3 (2)

Après regroupement des services selon leur activité, la répartition des prescriptions était la suivante : 56% des prescriptions concernaient les services de médecine (85 patients), 28% les services de réanimations et soins intensifs (44 patients), 14% en pédiatrie (21 enfants) et 2% en chirurgie (trois patients). Ces résultats sont représentés dans la figure 17 :

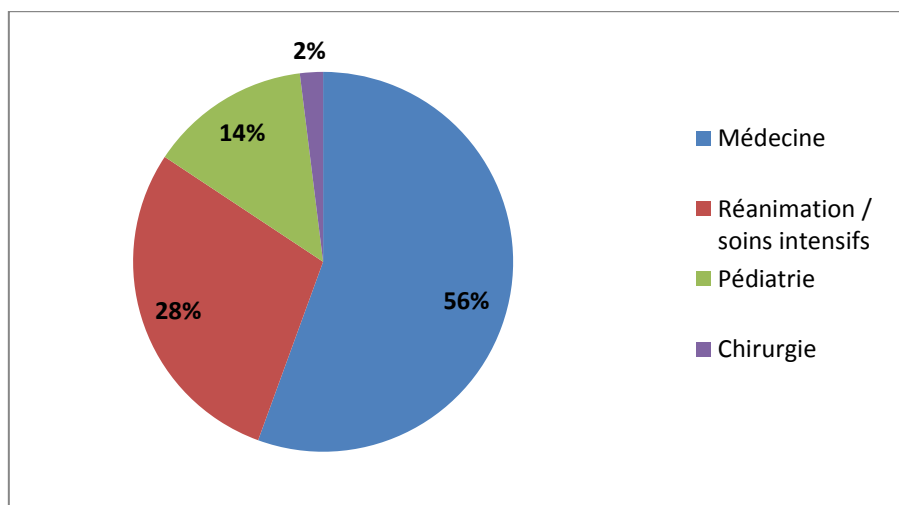


Figure 17 : Répartition du nombre de patients traités par linézolide par catégories de services

(3) *Age, sexe et poids*

L'âge moyen des patients était de 50,6 ans (écart-type : 25,8 ans) et la médiane était de 57 ans. Le patient le plus jeune avait neuf jours et le plus âgé avait 93 ans.

Le sexe ratio (hommes/femmes) était de 1,89 : 65,4% d'hommes et 34,6% de femmes.

Sur les 153 patients, 21 étaient des enfants (13,7%), d'âge compris entre neuf jours et 17 ans (moyenne : 4,6 ans et médiane : 6,8 mois).

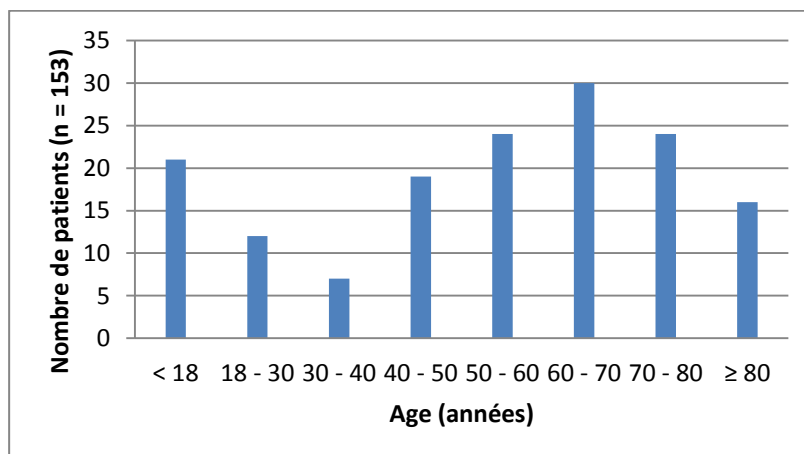


Figure 18 : Ages des patients traités par linézolide au CHU de Nantes

Le poids était renseigné pour 128 patients, dont 107 adultes. Le poids moyen des adultes était de 77,8 kg (médiane : 76 kg) ; pour les enfants le poids moyen était de 20,1 kg (médiane : 6,25 kg). Les valeurs pondérales allaient de 760 grammes jusqu'à 147 kg.

L'Indice de Masse Corporelle (IMC) était connu pour 40 patients. Parmi ces 40 patients, 17 étaient obèses (IMC supérieur ou égal à 30), et neuf étaient en surpoids (IMC > 25).

(4) *Terrain des patients*

La pathologie sous-jacente la plus fréquente était l'immunodépression (45% des patients), puis l'insuffisance rénale (35%), le diabète (14,2%) et l'insuffisance hépatique (4,2%) (figure 19).

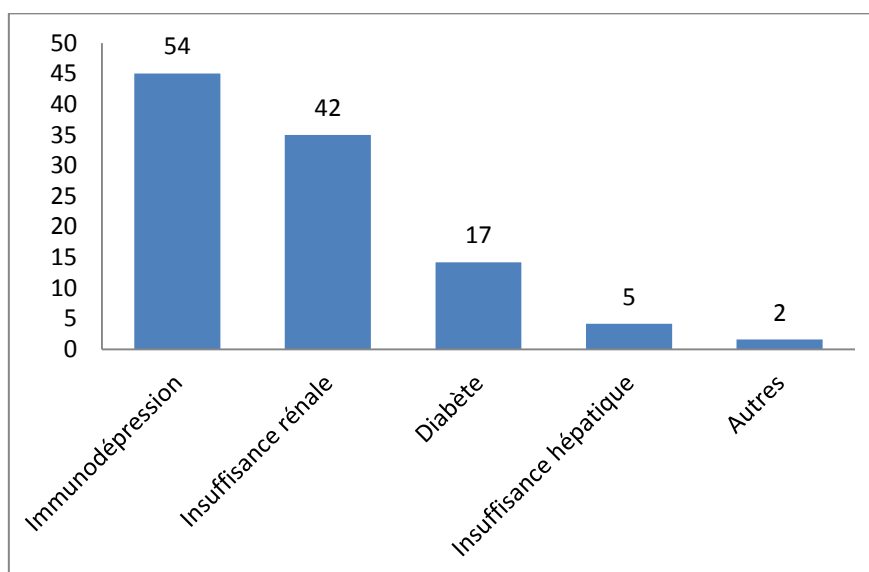


Figure 19 : Comorbidités des patients traités par linézolide au CHU de Nantes (n = 120)

b) Modalités de prescription

(1) *Répartition des prescriptions au cours de l'étude*

La répartition des prescriptions au cours de l'étude est présentée dans la figure 20.

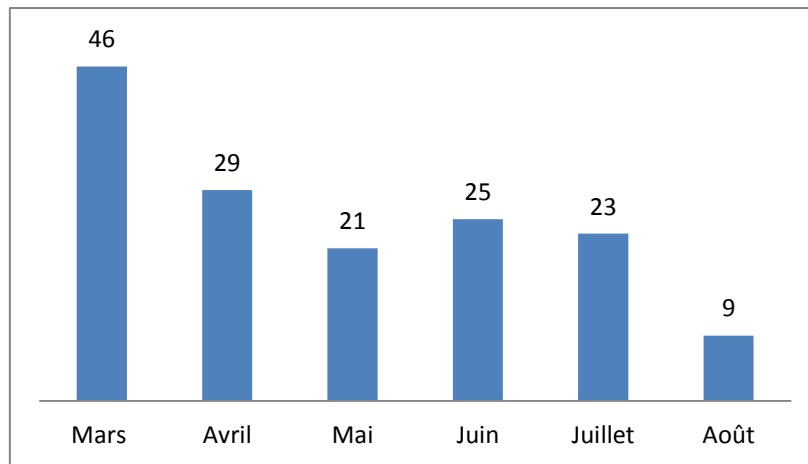


Figure 20 : Nombre mensuel de prescriptions de linézolide au CHU de Nantes

Globalement, le nombre mensuel de prescriptions de LZD était sensiblement constant au cours des six mois de l'étude (environ 20 patients par mois).

On remarque toutefois un pic au mois de mars, premier mois de l'étude, où on dénombre 46 patients ayant reçu du LZD et une diminution au mois d'août, dernier mois de l'étude (neuf patients).

(2) Indications

L'indication était conforme à l'AMM dans 39,2% des cas (tableau V et figure 21).

Par conséquent, 60,8% des prescriptions étaient en dehors des indications de l'AMM (93 patients).

Tableau V : Indications ayant conduit à la prescription de linézolide au CHU de Nantes (n = 153 patients).

Indications	Nombre de patients (%)
Sepsis sans porte d'entrée évidente	44 (28,6)
Infection de la peau et des tissus mous*	27 (17,5)
Infection sur cathéter	20 (13,1)
Pneumopathie nosocomiale*	18 (11,7)
Pneumopathie communautaire*	15 (9,7)
Infection intra-abdominale	8 (5,2)
Infection ostéo-articulaire	7 (4,5)
Infection urinaire	6 (3,9)
Endocardite	3 (2)
Autres	6 (3,9)

*Indications conformes à l'AMM

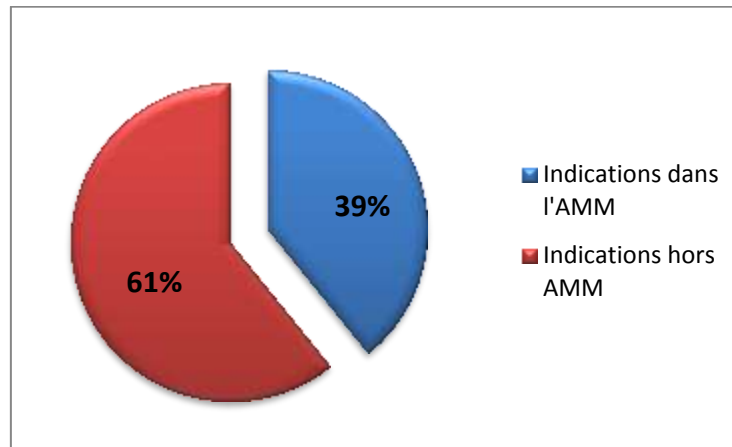


Figure 21 : Proportion des indications en fonction du respect de l'AMM au CHU de Nantes

(a) **Indications conformes à l'Autorisation de Mise sur le Marché**

Les indications conformes à l'AMM, chez les adultes, sont détaillées dans le tableau VI.

Tableau VI : Répartition des prescriptions de linézolide conformes à l'AMM au CHU de Nantes par catégories de services chez l'adulte

Services	Nombre total de patients	Infections de la peau et tissus mous (%)	Pneumopathies communautaires (%)	Pneumopathies nosocomiales (%)	% dans l'AMM
Médecine	85	16 (18,8)	8 (9,4)	5 (5,9)	32,9%
Réanimation / Soins intensifs	44	5 (11,4)	5 (11,4)	12 (27,3)	50%
Chirurgie	3	1 (33,3)	0	0	33,3%

(b) **Indications en dehors de l'Autorisation de Mise sur le Marché**

Deux indications hors AMM se distinguaient des autres par le nombre de prescriptions (figure 22 et tableau VII) :

- Les sepsis sans porte d'entrée évidente : 50% des prescriptions (41 patients),
- Les infections sur cathéter : 21% des prescriptions (17 patients).

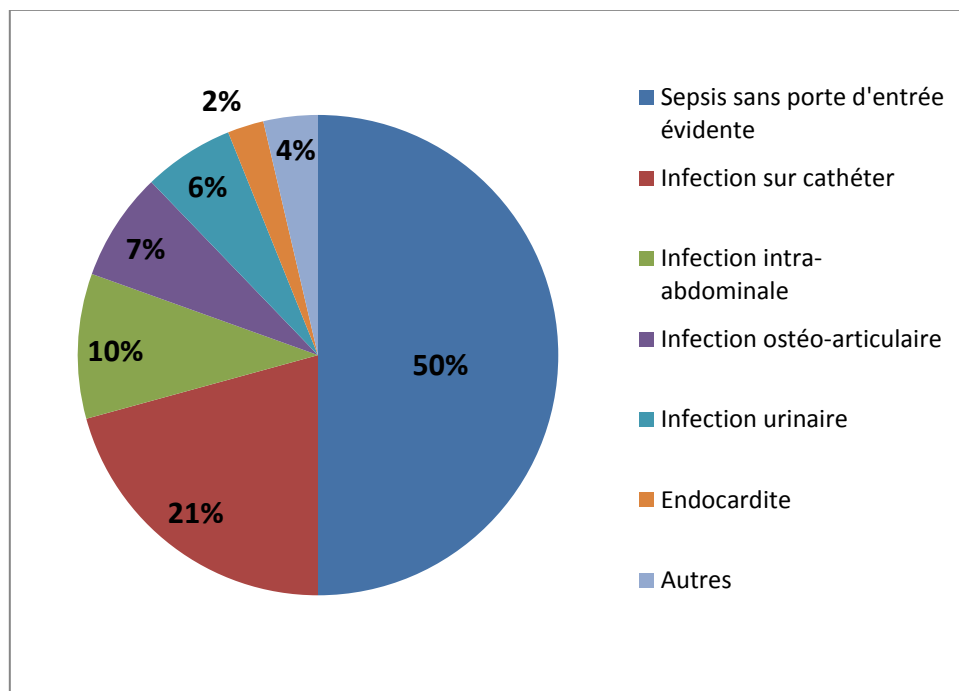


Figure 22 : Répartition des prescriptions hors AMM de linézolide chez l'adulte au CHU de Nantes

Tableau VII : Répartition des prescriptions hors AMM de linézolide au CHU de Nantes par indications et par services chez l'adulte

Indications	Médecine (%) (n=85)	Réanimation / Soins intensifs (%) (n=44)	Chirurgie (%) (n=3)
Sepsis sans porte d'entrée évidente	29 (34,1)	12 (27,3)	0
Infection sur cathéter	15 (17,6)	2 (4,5)	0
Infection intra-abdominale	2 (2,4)	6 (13,6)	0
Infection ostéo-articulaire	4 (4,7)	0	2 (66,7)
Infection urinaire	4 (4,7)	1 (2,3)	0
Endocardite	2 (2,4)	0	0
Autres	3 (3,5)	0	0

Dans les services de médecine, les principales indications de prescription de LZD étaient le sepsis sans porte d'entrée évidente (29 patients sur 85 soit 34,1 %) et l'infection sur cathéter (15 patients sur 85 soit 17,6%).

Dans les services de réanimation / soins intensifs, la prescription de LZD pour un sepsis sans porte d'entrée évidente concernait 12 patients sur 44 (27,3%) et six patients (13,6%) pour une infection intra-abdominale.

En chirurgie, les deux patients étaient hospitalisés en chirurgie orthopédique pour une infection ostéo-articulaire.

Les indications « Autres » correspondaient à un empyème cérébral à SASM, un syndrome de détresse respiratoire aigu associé à une insuffisance rénale et une cellulite orbitaire.

L'empyème cérébral à SASM concernait un homme de 75 ans, hospitalisé dans le service des brûlés pour une exérèse d'un carcinome épidermoïde multi-focal du scalp. Le microorganisme avait été isolé à partir d'une collection profonde prélevée en per-opératoire. Sept jours après, lors d'une reprise au bloc opératoire, la même bactérie était à nouveau isolée. Le patient avait reçu, dans un premier temps, un traitement par cloxacilline par voie intraveineuse. Le LZD avait ensuite été administré par voie orale en association à la lévofloxacine (500 mg trois fois par jour). La durée de traitement avait été de 21 jours, au bout desquels le patient était considéré comme guéri.

Le patient, qui présentait un syndrome de détresse respiratoire aigu et une insuffisance rénale, était également hospitalisé dans le service des brûlés. Le traitement de première intention était le LZD, par voie intraveineuse, associé à la ceftriaxone. Il n'a reçu cette antibiothérapie qu'une journée car il est décédé de ses multiples défaillances viscérales.

Le patient atteint d'une cellulite orbitaire était hospitalisé dans le service d'hématologie pour la prise en charge d'une myélodysplasie acutisée. A neuf jours de sa cure d'induction, en aplasie, il a développé, sous vancomycine et imipénème, une cellulite péri-orbitaire. Une porte d'entrée dentaire est évoquée. La vancomycine est alors changée par du LZD, pour une durée totale de 38 jours. Au final, il s'agissait d'une cellulite péri-orbitaire gauche à *Aspergillus fumigatus* et *Mucor mycosis*, avec atteinte pulmonaire lobaire supérieure droite.

(c) Indications dans le service de pédiatrie

Les indications pour lesquelles le LZD a été utilisé en pédiatrie sont détaillées dans le tableau VIII.

Tableau VIII : Répartition des indications de prescription de linézolide en pédiatrie au CHU de Nantes

Indications	Nombre d'enfants n= 21 (%)
Infection de la peau et des tissus mous*	5 (23,8)
Infection sur cathéter	3 (14,3)
Sepsis sans porte d'entrée évidente	3 (14,3)
Pneumopathie communautaire*	3 (14,3)
Endocardite	1 (4,8)
Infection ostéo-articulaire	1 (4,8)
Infection urinaire	1 (4,8)
Pneumopathie nosocomiale*	1 (4,8)
Autres : infection nosocomiale à SERM	3 (14,3)

*Indications conformes à l'AMM

Les infections nosocomiales qui ont été décrites (catégories « Autres ») concernaient le service de réanimation soins intensifs en néonatalogie. Les trois enfants étaient âgés de 9, 15 et 20 jours et avaient reçu de la vancomycine en première intention.

Chez le premier enfant, un SERM a été isolé à partir d'une hémoculture. Chez le deuxième enfant, le SERM a été isolé à partir d'une hémoculture et était résistant à la vancomycine. Chez le troisième enfant, deux bactéries provenant d'un cathéter jugulaire ont été identifiées : un SERM et un *Staphylococcus warneri* multi-résistant.

Les trois enfants ont guéri de leur infection après cinq ou six jours de traitement.

(3) *Documentation microbiologique*

A l'instauration du traitement (J1), une documentation microbiologique de l'infection était disponible pour 77 patients (50,3%), comme indiqué dans le Tableau IX.

Tableau IX : Documentation bactériologique disponible à l'instauration du traitement par linézolide au CHU de Nantes (J1)

Bactéries isolées		Nombre
CGPA		1
CGPD		10
<i>Staphylococcus aureus</i>		29
SASM	Antibiogramme non disponible	2
	seul	7
	+ SESM	1
	+ <i>Klebsiella oxytoca</i> + <i>Haemophilus influenzae</i>	1
	+ <i>Escherichia coli</i>	2
	+ <i>Streptococcus pneumoniae</i>	2
SARM	seul	11
	+ SERM	1
	+ <i>Enterobacter cloacae</i>	1
	+ <i>Streptococcus pneumoniae</i>	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>		17
Dont :	+ <i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
SESM	seul	2
SERM	seul	13
	+ <i>Proteus mirabilis</i>	1
Autres SCN : <i>S. capitis</i> , <i>S. warneri</i> , <i>S. haemolyticus</i> , <i>S. hominis</i>		10
<i>S. pneumoniae</i>	seul	2
<i>S. pyogenes</i>	seul	1
	+ <i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
<i>Enterococcus faecalis</i>		1
<i>Enterococcus faecium</i>	+ <i>Escherichia coli</i> + <i>Bacteroides fragilis</i>	1
<i>Escherichia coli</i>	+ anaérobies	1
<i>Acinetobacter baumannii</i>		1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		1

CGPA : cocci Gram positif en amas, CGPD : cocci Gram positif en diplocoques, SASM : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline, SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline, SESM : *Staphylococcus epidermidis* sensible à la méticilline, SERM : *Staphylococcus epidermidis* résistant à la méticilline, SCN : *Staphylococcus* à coagulase négative.

Sur les 77 documentations microbiologiques disponibles à l'instauration du traitement, 73 patients (94,8%) étaient infectés par au moins un cocci à Gram positif. Quatre patients avaient uniquement une bactérie à Gram négatif.

Le genre bactérien le plus fréquemment isolé était *Staphylococcus* (74% des documentations), dont 37,7% étaient des *S. aureus* (29 souches). Treize isolats de *S. aureus* étaient sensibles à la méticilline (SASM) et 14 résistants à la méticilline (SARM). Pour deux isolats l'antibiogramme n'était pas disponible à l'instauration de l'antibiothérapie.

Parmi les 17 souches de *S. epidermidis*, 14 étaient résistantes à la méticilline (82,3%).

Au total, 14 SARM et 14 SERM ont été traités par le LZD, soit 28 patients (18,3%).

Parmi les 10 SCN isolés, six étaient multi-résistants.

Les autres isolats appartenait aux genres *Streptococcus* et *Enterococcus* (7,8 %). Pour cinq patients l'identification était plus précise : il s'agissait de deux *S. pneumoniae*, deux *S. pyogenes*, un *E. faecalis* et un *E. faecium*.

Un des *S. pneumoniae*, isolé à partir d'une aspiration bronchique chez un patient en détresse respiratoire aiguë, était résistant à l'amoxicilline ; l'autre pneumocoque provenant de collections fermées, était de sensibilité intermédiaire à la pénicilline G, à l'amoxicilline et à la ceftriaxone.

L'antibiogramme du *S. pyogenes* (isolé en per-opératoire sur une infection de la peau et des tissus mous) révélait que la souche était sensible à l'amoxicilline et aux macrolides mais intermédiaire à la rifampicine. La prescription de LZD a été recommandée lors d'un staff d'infectiologie.

La souche d'*E. faecalis* était sensible à l'ampicilline ; celle de l'*E. faecium* était résistante à l'ampicilline.

L'infection était plurimicrobienne dans 14 cas (18,1%).

La majorité des bactéries isolées a été retrouvée dans des hémocultures (59,7%), comme le montre le tableau X.

Tableau X : Nature des prélèvements positifs à l'instauration du traitement par linézolide

Type de prélèvements	Quantité (%)
Hémoculture	46 (59,7)
Prélèvements respiratoires	11 (14,3)
Prélèvements cutanés	8 (10,4)
Collections profondes fermées	6 (7,8)
Examen Cyto-Bactériologique des Urines	4 (5,2)
Cathéter central et chambre implantable	2 (2,6)

Les principaux autres types de prélèvements effectués étaient les suivants :

- des prélèvements respiratoires (11 prélèvements, soit 14,3%)
- des prélèvements concernant une infection de la peau ou des tissus mous (huit prélèvements cutanés et six collections de pus de tissus mous, soit 18,2%)

Tableau XI : Documentation microbiologique à l'instauration du traitement par linézolide en fonction de l'indication

Indications	Traitement probabiliste n = 79 (%)	Documentation bactériologique n = 75 (%)	Bactéries isolées
Sepsis sans porte d'entrée évidente 44 patients (28,6%)	19 (43,2)	25 (56,8)	2 CGP 2 Entérocoques 7 SASM/SESM 7 SARM/SERM 5 SCN dont 4 MR 1 <i>S. pneumoniae</i> 1 <i>Acinetobacter baumannii</i>
Infection de la peau et des tissus mous* 27 patients (17,5%)	19 (70,4)	8 (29,6)	2 CGPD 2 <i>S. pyogenes</i> 4 SARM/SERM
Infection sur cathéter 20 patients (13,1%)	5 (25)	15 (75)	4 CGPD 5 SASM/SESM 4 SARM/SERM 2 SCN dont 1 MR
Pneumopathie nosocomiale* 18 patients (11,7%)	12 (66,7)	6 (33,3)	1 CGPD 3 SASM/SESM 2 SARM/SERM
Pneumopathie communautaire* 15 patients (9,7%)	11 (73,3)	4 (26,7)	1 SASM 2 SARM 1 <i>K. pneumoniae</i>
Infection intra-abdominale 8 patients (5,2%)	7 (87,5)	1 (12,5)	1 <i>E. coli</i> + anaérobies
Infection ostéo-articulaire 7 patients (4,5%)	0	7 (100)	6 SARM / SERM 1 SCN MR
Infection urinaire 6 patients (3,9%)	2 (33,3)	4 (66,7)	2 CGPD 1 <i>P.aeruginosa</i> 1 SASM
Endocardite 3 patients (2%)	2 (77,7)	1 (33,3)	1 SERM
Autres 6 patients (3,9%)	2 (33,3)	4 (66,7)	1 SASM/SESM 3 SERM

* Indications conformes à l'AMM du linézolide

CGPA : cocci Gram positif en amas, CGPD : cocci Gram positif en diplocoques, SASM : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline, SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline, SESM : *Staphylococcus epidermidis* sensible à la méticilline, SERM : *Staphylococcus epidermidis* résistant à la méticilline, SCN : *Staphylococcus* à coagulase négative.

La moitié des infections de la peau et des tissus mous documentées était due à un SARM ou un SERM ; elles étaient principalement diagnostiquées par hémocultures et prélèvements cutanés.

Sur les 25 sepsis sans porte d'entrée évidente documentés, 11 cocci à Gram positif multi-résistants étaient isolés (44%). 33,3% des infections sur cathéter documentées par hémoculture étaient dues à un SARM, un SERM ou un SCN multi-résistant. Sur les huit infections intra-abdominales, six patients étaient hospitalisés dans les services de réanimation / soins intensifs. Le LZD était aussi bien utilisé en 1^{ère} intention qu'en 2^{ème} ; il était toujours prescrit en association à un autre antibiotique.

Toutes les infections ostéo-articulaires recensées étaient documentées et l'agent causal était, dans les sept cas, un cocci à Gram positif multi-résistant.

Le LZD était souvent prescrit en association à un autre antibiotique. En effet, 95 patients (62,1%) recevaient deux voire trois antibiotiques. Dans de nombreux cas, le LZD était associé à une molécule appartenant à la famille des carbapénèmes (38,9%), des aminosides (29,5%) ou des uréidopénicillines (16,8%).

(4) *Posologie*

Dans 90% des cas, la posologie recommandée était respectée, c'est-à-dire 600 mg deux fois par jour chez les adultes et 30 mg/kg/jour chez les enfants en trois prises.

Sur les 12 patients hospitalisés dans l'unité de soins des brûlés, 11 patients ont reçu 600 mg trois fois par jour.

Les cinq autres cas, pour lesquels la posologie recommandée n'avait pas été respectée, concernaient des enfants avec une dose journalière inférieure à 30 mg/kg/jour.

Les patients qui avaient un IMC supérieur à 30 (n= 17) ont reçu la dose de 600 mg deux fois par jour.

(5) Voie d'administration

97 patients ont débuté le traitement par voie intraveineuse, soit 63,4% des patients. Ces patients étaient principalement hospitalisés dans les services de réanimation médicale et chirurgicale (26 patients soit 68,4%).

L'appel d'un pharmacien, dans le service où le patient était hospitalisé, a permis un relais *per os* chez 10 patients sur 97.

Pour 42 patients, soit 43,3%, la voie intraveineuse était justifiée. Ces patients ne pouvaient pas recevoir un traitement par voie orale.

Les 56,7% restant ont reçu le LZD par voie intraveineuse sans justification particulière. Toutefois, la voie IV était souvent privilégiée chez les patients qui allaient subir une intervention chirurgicale car ils étaient dans l'obligation de rester à jeun.

Les autres patients (36,6%) ont reçu d'emblée le traitement par voie orale (64,3% en comprimés et 35,7% sous forme de suspension buvable, en pédiatrie).

Dans les services de pédiatrie, 14 enfants sur 21 (66,7%) ont reçu le LZD par voie orale avec la forme suspension buvable. Sept enfants ont débuté le traitement par voie intraveineuse :

- pour cinq d'entre eux, l'utilisation de cette voie était justifiée,
- pour les deux autres hospitalisés dans le service de clinique médicale pédiatrique, aucune justification n'a été retrouvée.

(6) Durée initiale du traitement

La durée initiale du traitement a été renseignée pour 129 patients, soit 84,3% des patients de l'étude.

Elle était en moyenne de 8,8 jours (entre un et 42 jours).

Trois patients étaient susceptibles de recevoir l'antibiotique pendant une durée supérieure à 28 jours : l'un traité pour une endocardite (40 jours de traitement), l'un pour un sepsis sans porte d'entrée évidente (transplantation rein/pancréas, six semaines), et le dernier pour une infection ostéo-articulaire chez un diabétique (six semaines).

(7) *Ligne de traitement*

La majorité des patients a reçu le traitement par LZD en 2^{ème} intention (47,7%), *versus* 36,6 % en 1^{ère} intention, et 15,7%, l'ont reçu en 3^{ème} recours ou plus (figure 23).

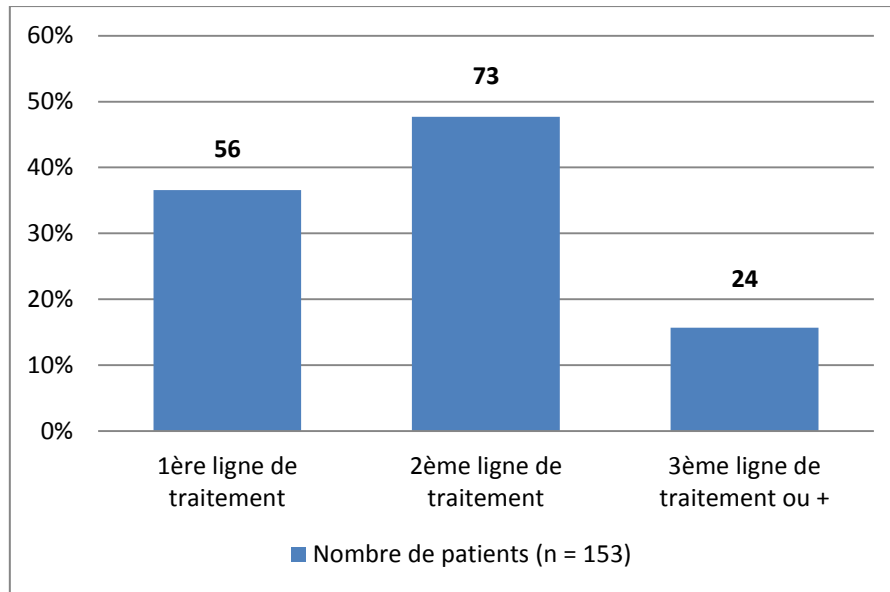


Figure 23 : Place du linézolide au CHU de Nantes dans la stratégie d'antibiothérapie

118 patients (77,1%) n'avaient pas reçu de glycopeptides avant l'instauration du traitement par LZD. Par conséquent, 22,9% des patients avaient eu un traitement antérieur par un antibiotique de la famille des glycopeptides (vancomycine ou téicoplanine).

Lorsque que le LZD a été prescrit secondairement à un glycopeptide, les principales justifications étaient :

- de permettre un relais par voie orale (huit patients, soit 22,9%),
- une voie veineuse devenue impossible (quatre patients, soit 11,4%),
- une allergie aux glycopeptides (trois patients, soit 8,6%),
- l'apparition d'une insuffisance rénale aiguë sous glycopeptides (trois patients, soit 8,6%).

Plus spécifiquement en pédiatrie, l'antibiotique était plus souvent administré en 2^{ème} intention (11 patients sur 21, soit 52,4%) ou en 3^{ème} intention (sept enfants sur 21, soit 33,3%).

Lorsque le traitement était prescrit en 1^{ère} intention, la proportion d'infections documentées était plus importante que celle non documentée, le ratio était de 1,43 (figure 24).

Lorsque l'antibiotique était prescrit en 2^{ème} intention, le ratio était d'environ 1, c'est-à-dire que le LZD était autant prescrit chez les patients dont l'infection était documentée que chez les patients où elle ne l'était pas.

Quand il était utilisé en 3^{ème} ligne de traitement ou plus, le ratio s'inversait : il était de 0,7.

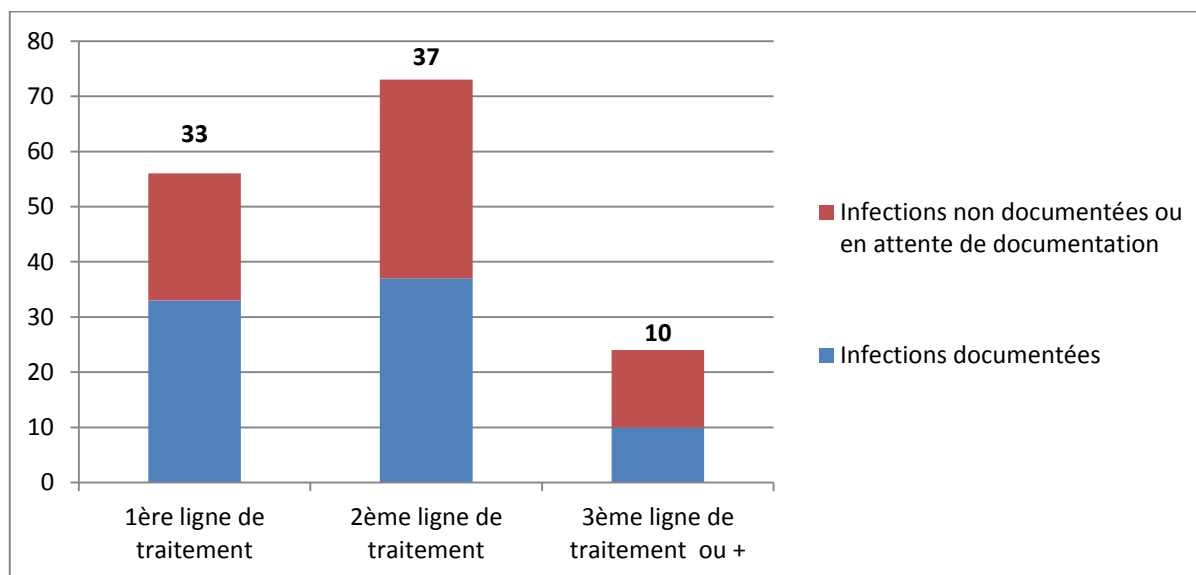


Figure 24 : Répartition du nombre de patients traités par linézolide en fonction de la ligne de traitement et de la documentation bactériologique

(8) Qualité du prescripteur

Cet item n'a pas été renseigné pour 20 prescriptions, soit 13,1%.

69,3% des prescriptions émanaient d'un médecin-sénior (praticien hospitalier ou chef de clinique) et 15% d'un interne. Dans quatre cas, le traitement a d'emblée été prescrit par un infectiologue.

L'avis d'un infectiologue a été demandé pour 92 patients (soit 60,1%) lorsque la prescription provenait d'un médecin-sénior ou d'un interne. Les internes demandaient un avis infectiologue dans 50% des cas et les médecins-sénior dans 25% des cas.

Pour 44 patients (28,8%), aucun avis auprès d'un infectiologue n'a été pris.

(9) *Motifs de prescription*

Les différents motifs de prescription du LZD sont indiqués dans la figure 25. Les deux principaux motifs étaient l'inefficacité de l'antibiothérapie mise en place (26%) et la possibilité d'un relais oral pour faciliter la sortie (9%).

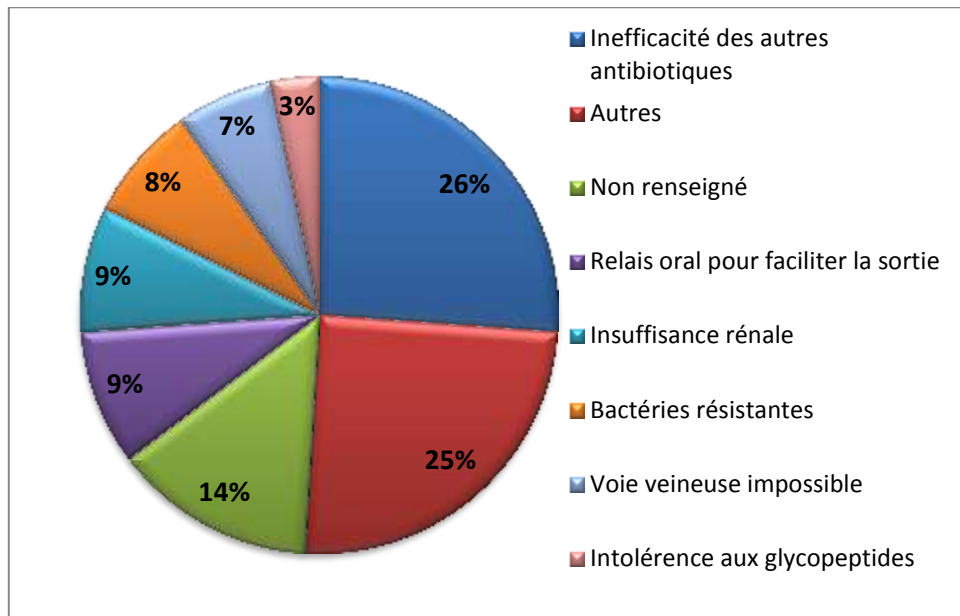


Figure 25 : Répartition des motifs de prescription du linézolide au CHU de Nantes

Pour 12 patients (8%), le motif de prescription donné était le caractère résistant de la bactérie mise en cause. Parmi eux, huit patients avaient une infection causée par une souche résistante aux glycopeptides.

Pour 38 patients (25%) classés dans la catégorie « Autres », les motifs de prescription du LZD évoqués étaient :

- une meilleure diffusion par rapport à la vancomycine, notamment au niveau des poumons et des os : quatre PAVM dans les services de réanimation (dont une à SASM, les trois autres n'étaient pas documentées), trois PAVM dans le service des brûlés sans documentation bactériologique, une pneumopathie nosocomiale dans le service de clinique médicale pédiatrique documentée à SERM, deux infections ostéo-articulaires non documentées, l'une dans le service d'oncologie pédiatrique, l'autre dans le service des urgences,
- une allergie aux β -lactamines pour trois patients et une allergie à la pristinaamycine (Pyostacine[®]) pour un autre patient,
- un élargissement du spectre d'activité par rapport aux autres antibiotiques prescrits en association (six patients)

- des antécédents d'infections dues à des bactéries résistantes : un patient, hospitalisé dans le service de chirurgie orthopédique pour une infection de la peau et des tissus mous diagnostiquée par prélèvement cutané à *S. pyogenes*, a reçu du LZD après concertation de différents professionnels de santé lors d'un staff en infectiologie car il présentait des antécédents d'infections à bactéries résistantes ; une 2^{ème} patiente hospitalisée dans le service de médecine interne pour une infection sur cathéter diagnostiquée par hémocultures positives à SERM a reçu du LZD en raison d'antécédents d'infections à SERM résistant à la vancomycine ; une 3^{ème} patiente hospitalisée dans le service d'Urologie pour infection urinaire récidivante sans documentation bactériologique, ayant déjà eu une infection urinaire à *P. mirabilis* BLSE (β -lactamase à spectre étendu) et *E. faecium* multi-résistant.

(10) **Héparinothérapie**

Cet item était demandé pour faire le lien avec la survenue d'une éventuelle thrombopénie : 73 patients ont reçu un traitement concomitant par héparine, soit 47,7%.

c) Réévaluation de la prescription à trois jours de traitement

(1) *Motifs de modification de la prescription initiale*

Dans environ 2/3 des cas (68,6%, n= 153), la prescription initiale a été maintenue. 48 patients (31,2%) étaient donc concernés par une modification de traitement.

Les motifs de modification sont indiqués dans la figure 26 :

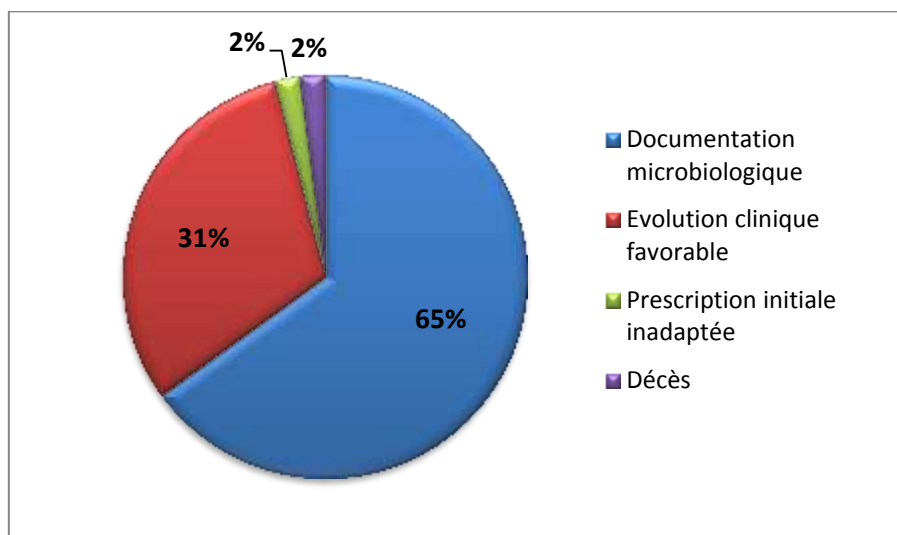


Figure 26 : Motifs de modification de la prescription initiale de linézolide au CHU de Nantes

Pour 65% des patients (n = 48) dont le traitement a été modifié, une documentation bactériologique était disponible à J3. Le traitement a donc été réévalué en fonction de la bactérie isolée et de son profil de sensibilité aux antibiotiques.

31% des patients ont évolué favorablement sur le plan clinique (15 patients sur 48). Sur les 48 prescriptions modifiées, le LZD a été interrompu et relayé par un autre antibiotique chez 46 patients (95,9%). Pour un patient, la microbiologie étant négative, le traitement antibiotique a été arrêté ; pour l'autre patient, l'infection était d'origine fongique et a donc été traitée en conséquence.

Pour un patient, la prescription initiale a été interrompue car jugée inadaptée et pour l'autre, l'arrêt du LZD était lié à un décès.

(2) *Documentation bactériologique à J3*

Pour rappel, à J1, 77 dossiers contenaient une documentation bactériologique.

A J3, 34 dossiers supplémentaires étaient bactériologiquement documentés (tableau XIII).

Au total, à J3, 111 infections sur 153, soit 72,5%, étaient documentées sur le plan microbiologique.

Tableau XII : Documentation bactériologique supplémentaire disponible après trois jours de traitement par linézolide

Bactéries isolées	Nombre
SASM	6
seul	4
+ Streptocoque du groupe D	2
SARM	1
SERM	4
seul	3
+ <i>Enterococcus faecalis</i>	1
Autres SCN : <i>S. capitis</i> , <i>S. saprophyticus</i> , <i>S. hominis</i>	4
Streptocoques	4
<i>Enterococcus faecalis</i>	+ <i>Escherichia coli</i> 1
<i>Enterococcus faecium</i>	+ <i>Klebsiella pneumoniae</i> 1
Entérobactéries	8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3
<i>Haemophilus influenzae</i>	1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1

SASM : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline, SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline, SERM : *Staphylococcus epidermidis* résistant à la méticilline, SCN : *Staphylococcus* à coagulase négative.

13 patients sur 34 présentaient une infection à Gram négatif uniquement. Pour 12 d'entre eux, un relais par une autre antibiothérapie a été réalisé. Pour l'autre patient, la prescription initiale pour le traitement d'une PAVM n'a pas été modifiée.

A J3, cinq SARM et SERM supplémentaires ont été isolés, ainsi que quatre SCN dont trois étaient résistants à la méticilline. Au total, 42 infections étaient dues à un germe de sensibilité diminuée voire résistant à un ou plusieurs antibiotiques (41,2%).

Pour 39 patients sur 153 (25,5%), l'antibiothérapie a été modifiée après trois jours de traitement par LZD. Parmi eux, 31 dossiers présentaient une documentation microbiologique. L'antibiothérapie a donc pu être correctement adaptée à la (ou aux) bactérie(s) isolée(s) et à l'antibiogramme, si celui a été réalisé.

Le LZD a été relayé principalement par les trois antibiotiques suivants : l'association amoxicilline / acide clavulanique (sept prescriptions), l'amoxicilline seule (six prescriptions) et la ceftriaxone (cinq prescriptions). Le relais par l'amoxicilline seule ou associée à l'acide clavulanique a été effectué pour quatre types indications :

- six pneumopathies : deux à SASM, une à *Citrobacter koseri*, une à *Haemophilus influenzae*, une à pneumocoque et une autre non documentée,
- cinq infections de la peau et des tissus mous : trois à streptocoques sensibles et deux pour lesquelles la culture s'est révélée stérile,
- une infection intra-abdominale à *E. coli* multi-sensible,
- un sepsis sans porte d'entrée évidente (infection fongique).

Le relais par ceftriaxone concernait également quatre indications différentes : deux infections de la peau et des tissus mous, une infection intra-abdominale, un sepsis sans porte d'entrée définie et une pneumopathie nosocomiale. Trois entérobactéries et deux staphylocoques multi-sensibles étaient alors identifiés.

d) Suivi du traitement

(1) *Durée effective du traitement*

La durée moyenne effective du traitement, toutes voies d'administration confondues, était de 8,7 jours et l'écart-type de 8,1 jours. La médiane était de 7 jours.

La durée de traitement variait entre un et 42 jours.

Quatre patients ont reçu le traitement pendant une durée supérieure à 28 jours, dont deux enfants, pour les indications suivantes : pneumopathie communautaire (42 jours de traitement), cellulite orbitaire (38 jours), infection de la peau et des tissus mous (37 jours) et endocardite (40 jours).

Sur les 153 patients de l'étude, 74 patients (adultes et enfants confondus), soit 48,4%, ont reçu le LZD uniquement par voie intraveineuse. 54 personnes ont été traitées directement par voie orale, soit 35,3%.

Les 25 patients restants, soit 16,3%, ont eu les deux voies d'administration. Pour ces patients, la durée moyenne de traitement était de 17 jours (environ 6,3 jours par voie intraveineuse et 10,9 pour la voie orale).

Pour les enfants, la voie d'administration privilégiée était la voie orale. Sur les 21 enfants de l'étude :

- 13 ont reçu le traitement exclusivement par voie orale, soit 61,9%,
- 7 ont reçu le traitement uniquement par voie intraveineuse, soit 33,3%,
- un enfant a reçu le traitement par voie intraveineuse puis par voie orale (4,8%).

Pour les enfants, la durée moyenne effective du traitement était de 10 jours ; elle était donc supérieure à celle des adultes. Deux enfants ont reçu le traitement pour une durée supérieure à 28 jours dans le cadre d'une pneumopathie communautaire et d'une endocardite. La pneumopathie communautaire concernait un enfant en provenance d'une pouponnière de Bamako au Mali où des infections à SARM étaient présentes.

L'endocardite concernait un enfant transféré d'un autre établissement, qui avait été traité par vancomycine et rifampicine. Le germe isolé était un streptocoque multi-sensible. L'enfant a développé une insuffisance rénale, probablement due au traitement par vancomycine.

(2) *Rétrocession*

L'évaluation du nombre exact de patients concernés par la rétrocession a été difficile dans la mesure où celle-ci ne s'effectue pas obligatoirement dans le centre hospitalier où le patient a été hospitalisé.

La pharmacie du CHU de Nantes, sur la période de l'étude, a rétrocédé le LZD à 37 patients. Parmi ces 37 rétrocessions, 13 concernaient des patients retenus dans l'étude et trois étaient en rapport avec les dossiers qui n'ont pu être étudiés par manque d'informations.

Pour les rétrocessions de la période concernée, seule la voie orale a été délivrée, soit sous forme de comprimés (33 dispensations), soit sous la forme d'une suspension buvable pour des enfants (4 dispensations).

(3) *Effets indésirables*

La fiche de recueil permettait de recenser les effets indésirables dus au traitement mais peu d'effets indésirables ont été effectivement rapportés.

Sur la période d'étude, un seul effet indésirable a été notifié sur une fiche de recueil. La patiente était hospitalisée en réanimation chirurgicale puis en unité de soins continus pour la prise en charge d'un érysipèle du membre inférieur droit à *Serratia marcescens*, ayant entraîné un choc septique (notion d'érysipèle chronique). Elle a reçu plusieurs antibiothérapies (tygécycline, puis clindamycine + amoxicilline/acide clavulanique) dont la dernière était une association de LZD et d'imipénème. Suite à ce traitement, la patiente a développé une dermite allergique (présence de placards purpuriques). Le traitement a été modifié par l'association LZD / ceftazidime pendant six jours avec persistance des lésions cutanées. L'effet indésirable, décrit dans les courriers de compte rendu, était une néphropathie organique avec syndrome néphrotique et insuffisance rénale aiguë. Les causes évoquées sont une immuno-allergie depuis l'introduction de LZD et/ou une vascularite cutanéodigestive. Finalement, les biopsies cutanées ont retrouvées une vascularite leuco-cytoclastique.

Le LZD a une toxicité sur les lignées sanguines en provoquant des myélosuppressions (notamment anémie et thrombocytopénie).

Les renseignements recueillis sur la fiche ont permis de comparer l'hémoglobémie et le taux de plaquettes entre le premier jour et le dernier jour de traitement. Les données étaient complètes pour 101 patients (66%).

L'écart du taux d'hémoglobine pour chaque patient entre J1 et la fin du traitement a diminué en moyenne de 0,24 g.L⁻¹.

Aucune corrélation n'a été retrouvée entre la variation du taux d'hémoglobine et la durée du traitement.

L'écart du taux de plaquettes de chaque patient augmentait, entre J1 et la fin du traitement, en moyenne, de 12 G/L.

Les patients, ayant reçu un traitement sur une durée inférieure ou égale à sept jours, avaient en moyenne, une augmentation du taux de plaquettes de 31 G/L, alors que les patients ayant reçu le traitement sur une durée supérieure à sept jours, présentaient une baisse du taux de plaquettes de 15 G/L en moyenne. A la fin du traitement, 37 patients sur 101 (36,6%) avaient un taux de plaquettes inférieur à 150 G/L.

(4) *Dosage sanguin du linézolide*

Le dosage du LZD dans le sang n'est pas effectué en routine, mais il a été effectué chez quatre patients au cours de l'étude.

Deux patients étaient hospitalisés dans le service des Brulés : pour l'un, dont la posologie était de 600 mg deux fois par jour par voie orale, le dosage était correct (7,4 mg/L) ; pour l'autre la concentration de LZD après deux jours de traitement par voie intraveineuse était de 2,4 mg/L. Les deux autres patients provenaient du service de Réanimation pédiatrique : pour l'un, la concentration était de 10,8 mg/L (posologie : 30 mg/kg/j) ; pour le 2^{ème} enfant brûlé au 2^{ème} et 3^{ème} degré, âgé de huit ans et pesant 60 kg, la posologie a été augmentée à 750 mg trois fois par jour car la valeur du dosage effectué (< 2 mg/L) était inférieure à la dose efficace.

(5) *Issue clinique*

121 patients traités ont été déclarés guéris, soit 79,1%. Pour 32 patients (20,1%), l'antibiothérapie n'a pas permis de contrôler l'infection et 11 d'entre eux sont décédés.

Tableau XIII : Taux de guérison par indication après un traitement par linézolide au CHU de Nantes

Indications	% de succès clinique
Infection intra-abdominale	100
Infection ostéo-articulaire	85,7
Infection sur cathéter	85
Infection urinaire	83,3
Autre	83,3
Infection de la peau et des tissus mous*	81,5
Pneumopathie nosocomiale*	77,8
Pneumopathie communautaire*	73,3
Sepsis sans porte d'entrée évidente	70,5
Endocardite	66,7

PARTIE III : Comparaison de l'usage du linézolide entre différents établissements hospitaliers

I. Introduction

L'étude s'est déroulée simultanément dans quatre centres hospitaliers, de mars à août 2012. Les quatre centres étaient :

- Le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nantes (résultats présentés dans la partie précédente), qui comporte 1148 lits d'hospitalisation (site Hôtel-Dieu et Hôpital Mère-Enfant),
- Le Centre Hospitalier Universitaire d'Angers : 1464 lits,
- Le Centre Hospitalier de Roanne : 1055 lits,
- Le Centre Hospitalier Universitaire de Tours : 812 lits.

Ces quatre centres hospitaliers (CH) sont dotés de services de médecine, de chirurgie et de réanimation.

II. Résultats

a) Données générales

(1) *Nombre de patients*

Au CHU de Nantes, l'étude a porté sur 153 patients. Pour les trois autres centres hospitaliers, l'étude a concerné un nombre de patients moins important, comme indiqué ci-dessous :

- 56 patients au CHU d'Angers,
- 13 patients au CH de Roanne,
- 20 patients au CHU de Tours.

(2) *Caractéristiques démographiques*

Les patients inclus dans les centres hospitaliers de Roanne et de Tours étaient uniquement des adultes. Au CHU d'Angers, une seule patiente était mineure, elle avait 11 ans (tableau XIV).

Tableau XIV : Comparaison des données démographiques des patients traités par linézolide pour les quatre centres hospitaliers.

	Angers (n = 56)	Roanne (n = 13)	Tours (n = 20)	Nantes (n = 153)
Moyenne d'âge (ans) [Ecart-type]	62,9 [20,6]	72,4 [15]	63,6 [17]	50,6 [23,65]
Intervalle (ans)	11 - 91	48 - 91	34 - 87	9 jours - 93
Médiane (ans)	66	70	66	57
Sexe ratio (hommes / femmes)	1,9	0,3	5,7	1,89

(3) *Services d'hospitalisation*

Au CHU d'Angers, 26 patients sur les 56 inclus dans l'étude ont été hospitalisés dans le service de réanimation médicale (46,4%), et six patients (10,7%) dans le service des maladies et infections tropicales (SMIT). La patiente âgée de 11 ans était hospitalisée en neuropédiatrie. Les 23 autres patients (41,1%) étaient répartis dans divers services.

Au CH de Roanne, huit patients sur 13 (61,5%) étaient hospitalisés dans le service de maladies infectieuses, deux dans le service d'oncologie (15,4%) et les trois autres (23,1%) étaient répartis dans des services différents.

Au CHU Tours, huit patients sur 20 (40%) étaient hospitalisés dans le service de réanimation chirurgicale et quatre patients (20%) dans le service de chirurgie orthopédique. Les huit autres patients (40%) étaient, chacun, dans un service différent.

(4) Comorbidités de la population étudiée

Quarante et un patients angevins (73,2%), sept patients de Roanne (53,8%) et 14 patients tourangeaux (70%) présentaient une pathologie sous-jacente.

Les différentes comorbidités sont présentées dans la figure 27 ci-dessous :

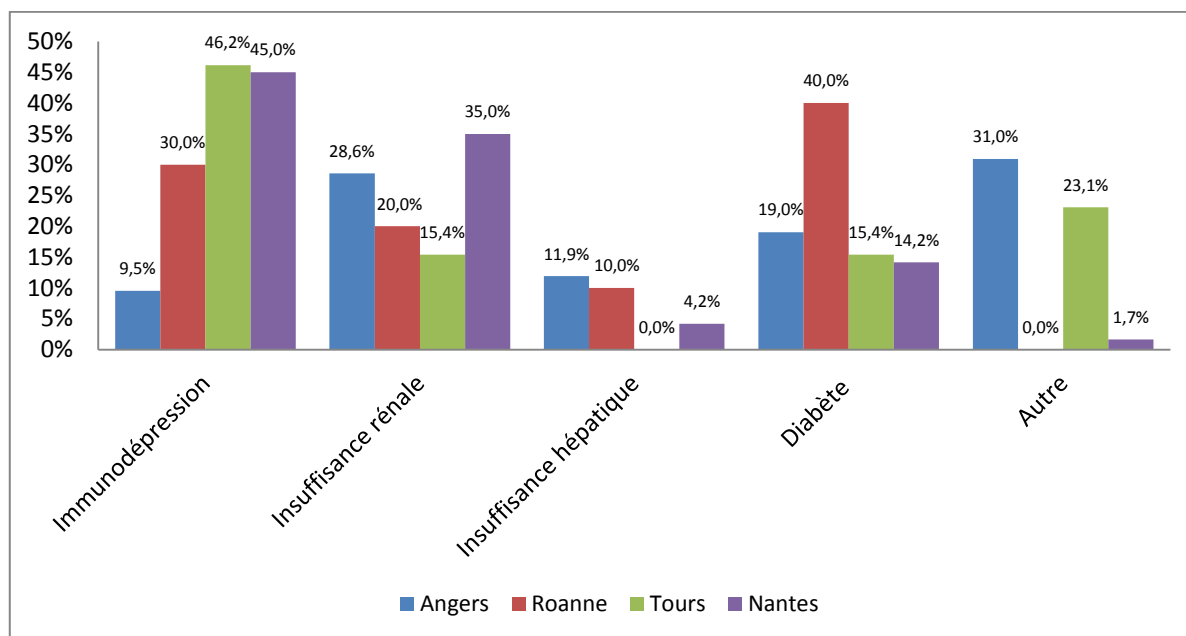


Figure 27 : Répartition, en pourcentage, des comorbidités des patients traités par linézolide par centre hospitalier

Tous sites confondus, l'immunodépression était la comorbidité la plus fréquente (36,2% des patients) : 67 patients étaient immunodéprimés. Dans les co-morbidités « autres », les patients présentaient une bronchopneumopathie chronique obstructive, de l'asthme ou encore une leucémie lymphoïde chronique à Tours. Chez les patients angevins, les comorbidités de la catégorie « Autre » étaient très variées : plusieurs pathologies cardiaques ont été notifiées telles que de l'hypertension et des troubles du rythme, mais également d'autres maladies comme la myopathie de Duchenne et la maladie de Crohn.

b) Modalités de prescription

Les pourcentages de prescriptions de LZD dans ou en dehors du cadre de l'AMM sont présentés dans la figure 28.

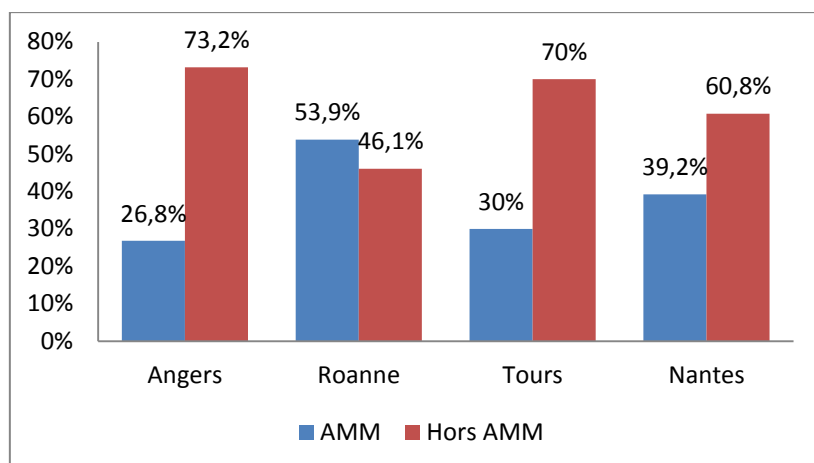


Figure 28 : Comparaison du pourcentage des prescriptions de linézolide respectant l'AMM par centre hospitalier

Pour les sites d'Angers, Tours et Nantes, la majorité des prescriptions concernait des indications hors AMM (73,2% à Angers, 70% à Tours et 60,8% à Nantes). Pour le CH de Roanne, un peu plus de la moitié des prescriptions (53,9%) concernait une indication conforme à l'AMM.

Les indications de la prescription de LZD dans les quatre établissements sont détaillées ci-dessous dans le tableau XV.

Tableau XV : Indications de la prescription du linézolide par centre hospitalier

Indications	Angers (%)	Roanne (%)	Tours (%)	Nantes (%)
Pneumopathie nosocomiale*	12 (21,4)		1 (5)	18 (11,7)
Pneumopathie communautaire*	1 (1,8)	2 (15,4)	3 (15)	15 (9,7)
Infection de la peau et des tissus mous*	3 (5,3)	5 (38,4)	2 (10)	27 (17,5)
Sepsis sans porte d'entrée évidente	8 (14,3)	1 (7,7)	5 (25)	44 (28,6)
Infection sur cathéter	15 (26,8)	2 (15,4)	2 (10)	20 (13,1)
Infection ostéo-articulaire	5 (9)	1 (7,7)	6 (30)	7 (4,5)
Infection intra-abdominale	4 (7,1)	1 (7,7)	1 (5)	8 (5,2)
Infection urinaire	3 (5,3)	1 (7,7)		6 (3,9)
Endocardite	2 (3,6)			3 (2)
Méningite	1 (1,8)			
Autre				6 (3,9)
Non renseigné	2 (3,6)			

* Indications conformes à l'AMM du linézolide

(1) Documentation microbiologique en fonction des indications au CHU d'Angers

A l'instauration du traitement (J1), une documentation microbiologique de l'infection était disponible pour 44 patients (78,6%), comme indiqué dans le tableau XVI.

Tableau XVI : Documentation microbiologique disponible au moment de la prescription de linézolide au CHU d'Angers par indication

	Indications	Nombre de patients (%) N = 56	Nombre de traitement probabiliste (%)	Documentation microbiologique
AMM	Pneumopathie nosocomiale	12 (21,4)	5 (41,7)	3 SARM 1 SASM 1 SASM + <i>E. coli</i> 1 BGN 1 CGP
	Pneumopathie communautaire	1 (1,8)	0	1 SARM
	Infection de la peau et des tissus mous	3 (5,4)	1 (33,3)	2 SARM
Hors AMM	Infection sur cathéter	15 (26,8)	3 (20)	7 SARM/SERM 2 SCN MR 1 SCN MS 2 <i>E. faecalis</i> + SCN-MR
	Sepsis sans porte d'entrée évidente	8 (14,2)	1 (12,5)	6 SARM/SERM 1 SASM
	Infection ostéo-articulaire	5 (8,9)	1 (20)	3 SARM 1 SASM
	Infection intra-abdominale	4 (7,1)	0	2 SARM 1 CGP 1 BGN
	Infection urinaire	3 (5,4)	0	1 SARM 1 <i>E. faecium</i> 1 BGN
	Endocardite	2 (3,6)	0	1 <i>E. faecalis</i> 1 SERM
	Méningite / infection SNC	1 (1,8)	0	1 <i>E. faecium</i> + <i>E. coli</i>
	Non renseigné	2 (3,6)	1 (50)	1 SARM

BGN : bacille Gram négatif, CGP : cocci Gram positif, SASM : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline, SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline, SERM : *Staphylococcus epidermidis* résistant à la méticilline, SCN : *Staphylococcus* à coagulase négative.

Au CHU d'Angers, 44 documentations microbiologiques étaient disponibles pour 56 patients (78,6%). Le LZD était utilisé de façon probabiliste pour 12 infections (21,4%). Trois prélèvements microbiologiques ont révélé une infection uniquement à bactérie à Gram négatif. Au total, 27 SARM / SERM ont été isolés et quatre SCN-MR : 70,5% des bactéries isolées étaient des staphylocoques résistants à la méticilline.

(2) *Documentation microbiologique en fonction des indications au CH de Roanne*

Au CH de Roanne, à l'instauration du traitement (J1), une documentation microbiologique de l'infection était disponible pour sept patients (53,8%), comme indiqué dans le tableau XVII.

Tableau XVII : Documentation microbiologique disponible au moment de la prescription de linézolide au CH de Roanne par indication

	Indications	Nombre de patients (%) N=13	Nombre de traitement probabiliste (%)	Documentation microbiologique
AMM	Infections de la peau et des tissus mous	5 (38,5)	2 (40)	1 SASM
				1 SARM (+ 1 <i>E. faecalis</i>)
				1 SERM
	Pneumopathie communautaire	2 (15,4)	1 (50)	1 SARM
Hors AMM	Infection sur cathéter	2 (15,4)	1 (50)	1 SERM
	Pied diabétique	1 (7,7)	0	1 <i>E. faecium</i>
	Infection urinaire	1 (7,7)	1 (100)	
	Sepsis sans porte d'entrée évidente	1 (7,7)	1 (100)	
	Infection intra-abdominale	1 (7,7)	0	1 SARM

SASM : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline, SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline, SERM : *Staphylococcus epidermidis* résistant à la méticilline.

Toutes les infections documentées étaient dues à un cocci à Gram positif. Six patients ont été traités par LZD pour une indication en dehors de l'AMM dont trois de façon probabiliste.

Au total, trois SARM et deux SERM ont été isolés. 71,4% des bactéries isolées étaient des staphylocoques résistants à la méticilline.

Tous les patients hospitalisés pour une infection de la peau et des tissus mous provenaient du service de maladies infectieuses. Sur les cinq infections, un SERM était isolé à partir d'une hémoculture et un SARM à partir d'un prélèvement cutané. Le patient concerné par l'infection à SARM était également hospitalisé pour une infection urinaire à *E. faecalis*.

Les deux patients présentant une infection sur cathéter provenaient du service d'oncologie. Pour un patient, un SERM a été isolé sur une chambre implantable, l'autre infection n'était pas documentée.

L'infection au niveau du pied chez un patient diabétique a été documentée à *E. faecium* par prélèvement cutané. Le germe était résistant à l'ampicilline.

L'infection intra-abdominale concernait une patiente de 48 ans, hospitalisée dans le service de gynécologie, qui était traitée par du LZD pour une infection à SARM, isolé à partir d'un prélèvement vaginal, dans un contexte fébrile avec d'importantes douleurs abdominales.

(3) *Documentation microbiologique en fonction des indications au CHU de Tours*

Au CHU de Tours, à l'instauration du traitement (J1), une documentation microbiologique de l'infection était disponible pour 19 patients (95%), comme indiqué dans le tableau XVIII.

Tableau XVIII : Documentation microbiologique disponible au moment de la prescription de linézolide au CHU de Tours par indication

	Indications	Nombre de patients (%) N=20	Nombre de traitement probabiliste (%)	Documentation microbiologique
AMM	Pneumopathie communautaire	3 (15)	0	1 <i>M. tuberculosis</i> 1 SASM 1 SARM
	Pneumopathie nosocomiale	1 (5)	0	1 SARM + <i>S. agalactiae</i>
	Infection de la peau et des tissus mous	2 (10)	1 (50)	1 SCN-MR
Hors AMM	Infection ostéo-articulaire	6 (30)	0	1 SASM + <i>E. coli</i> 1 SERM + <i>E. faecalis</i> 3 SERM 1 <i>Nocardia nova</i>
	Sepsis sans porte d'entrée évidente	5 (25)	0	2 SERM + SCN-MR 1 SERM 1 SARM 1 <i>E. faecium</i>
	Infection intra-abdominale	1 (5)	0	1 SERM
	Infection sur cathéter	2 (10)	0	2 SERM

SASM : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline, SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline, SERM : *Staphylococcus epidermidis* résistant à la méticilline, SCN-MR : *Staphylococcus* à coagulase négative multi-résistant.

Le LZD a été utilisé en probabiliste pour une infection de la peau et des tissus mous.

Au total, trois SARM, dix SERM et trois SNC-MR ont été isolés, soit 84,2% de cocci Gram positif résistants à la méticilline.

Les prescriptions hors AMM (14 patients sur 20) concernaient principalement des patients hospitalisés dans les services de réanimation chirurgicale (8 patients sur 20, soit 40%) et de chirurgie orthopédique (4 patients sur 20, soit 20%).

A noter que pour un patient, hospitalisé dans le service de réanimation chirurgicale, le LZD a été utilisé pour traiter une infection ostéo-articulaire diagnostiquée à partir d'un lavage articulaire, à *Nocardia nova*.

(4) *Posologie*

La posologie observée était toujours de 600 mg, deux fois par jour, quel que soit le centre hospitalier.

(5) *Voie d'administration*

A l'exception du CH de Roanne, qui avait recours à la voie orale lors de l'initiation du traitement dans 92,3% des cas, la voie d'administration la plus utilisée dans les autres centres était la voie parentérale (figure 29).

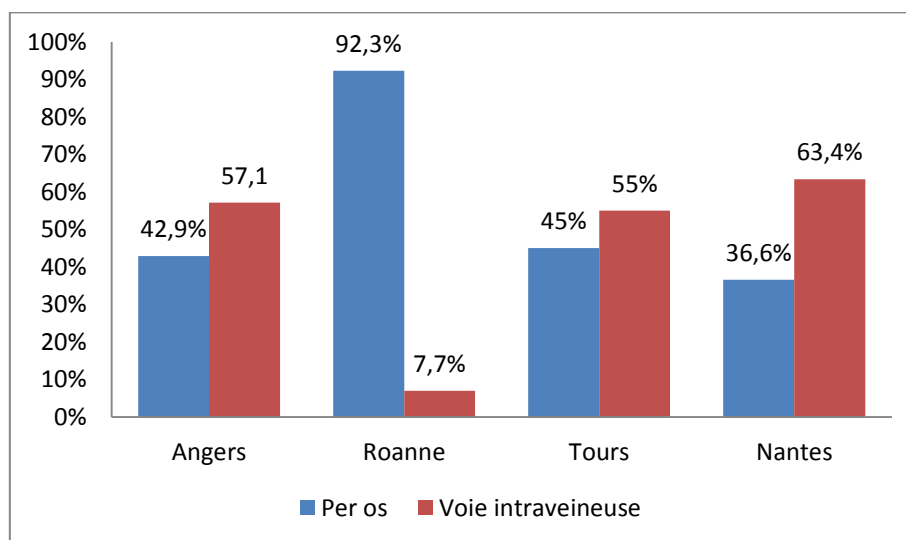


Figure 29 : Voie d'administration à l'instauration du linézolide par centre hospitalier

(6) Ligne de traitement

Le LZD a principalement été prescrit en 2^{ème} ligne de traitement, sauf à Tours où il été prescrit dans 65% des cas en 3^{ème} intention ou plus (figure 30).

Pour les CHU de Nantes et Angers, le LZD était prescrit en 1^{ère} intention dans environ 1/3 des cas.

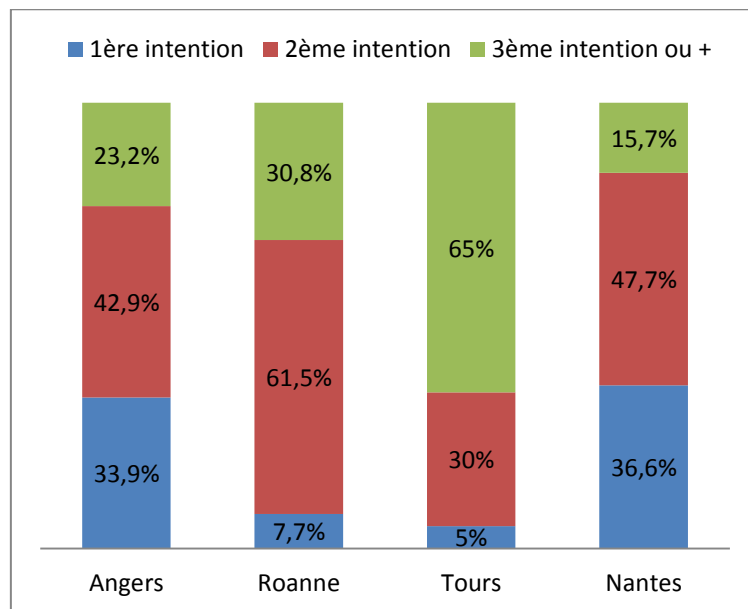


Figure 30 : Place du linézolide dans la stratégie d'antibiothérapie par établissement hospitalier

(7) Qualité du prescripteur

A Angers et à Tours, respectivement 28,6% et 35% des prescriptions de LZD étaient réalisées par un médecin-sénior.

A Roanne, comme à Nantes, l'antibiotique a été prescrit par un médecin-sénior dans environ 69% des cas.

L'avis d'un infectiologue était tracé pour moins de 10% des prescriptions, sur les quatre sites.

Tableau XIX : Qualité des prescripteurs de linézolide selon les hôpitaux

Prescripteurs	Angers (%)	Roanne (%)	Tours (%)	Nantes (%)
Sénior	16 (28,6)	9 (69,2)	7 (35)	106 (69,3)
Interne	33 (58,9)	3 (23,1)	1 (5)	23 (15)
Infectiologue	0	1 (7,7)	1 (5)	4 (2,6)
Non renseigné	7 (12,5)	0	11 (55)	20 (13,1)

(8) *Motifs de prescription*

Les différents motifs de prescription du LZD sont indiqués, selon les hôpitaux, dans la figure 31.

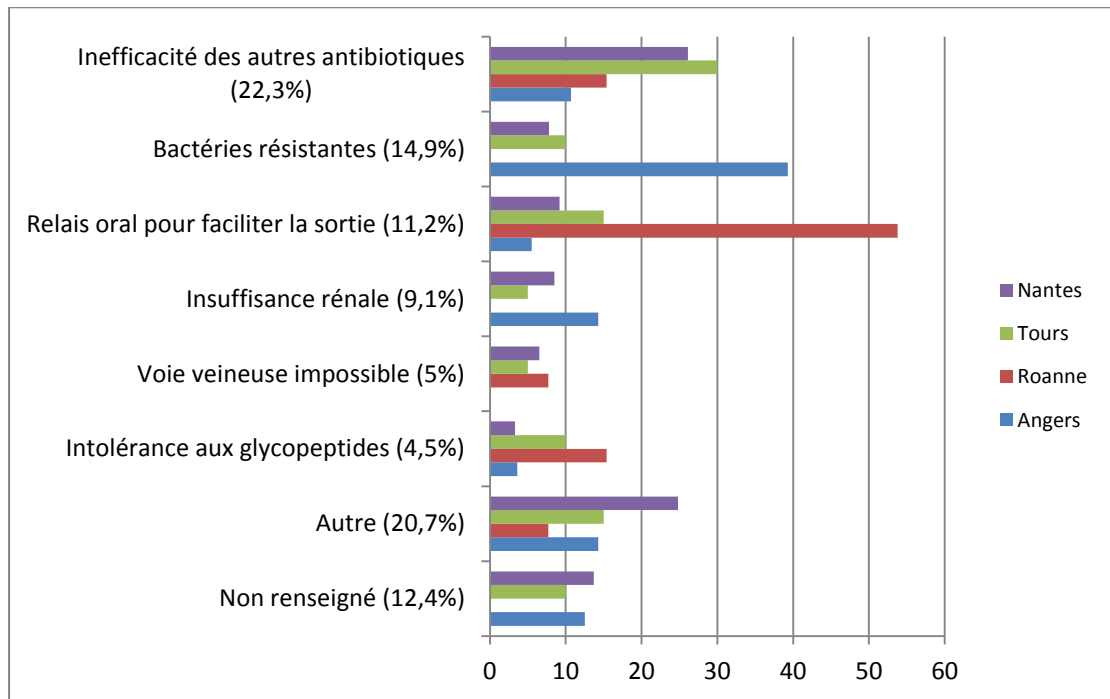


Figure 31 : Répartition des motifs de prescription du linézolide selon les hôpitaux

A Roanne, sept patients sur 13 (53,8%) ont reçu le LZD par voie orale afin de faciliter leur sortie de l'hôpital. Ceci explique la forte proportion de dispensation de la forme *per os* (92,3%) dans cet établissement.

A Angers, 22 patients sur 56 (39,3%) ont reçu le LZD car la bactérie responsable de leur infection était résistante à la méticilline : 11 patients présentaient une infection à SARM, cinq à SERM et un à SCN-MR. Sept patients ont reçu le LZD car ils présentaient une insuffisance rénale.

L'inefficacité des autres antibiotiques était un motif évoqué sur chaque site : 30% à Tours, 26,1% à Nantes, 15,4% à Roanne et 10,7% à Angers. C'était le motif de recours au LZD le plus fréquent (22,3%), tous sites confondus.

(9) Héparinothérapie

A Angers, 33,9% des patients recevaient un traitement par héparine, 53,8% à Roanne, 60% à Tours et 47,7% à Nantes (tableau XX).

Tableau XX : Traitement concomitant par héparine en fonction des sites

Héparinothérapie	Angers (%)	Roanne (%)	Tours (%)	Nantes (%)
Oui	19 (33,9)	7 (53,8)	12 (60)	73 (47,7)
Non	15 (26,8)	6 (46,2)	8 (40)	80 (52,3)
Non renseigné	22 (39,3)	0	0	0

c) Réévaluation à trois jours de traitement

A Angers, la prescription initiale a été modifiée pour cinq patients (8,9%), soit après une réévaluation du traitement par un médecin-sénior (trois cas), soit après la réception des résultats de microbiologie (deux cas). Le LZD a été relayé par un autre antibiotique pour quatre patients :

- Changement par de la cloxacilline (Orbénine[®]) pour le traitement d'une PAVM à SASM et d'une infection sur cathéter à *S. epidermidis* supposé méti-S (antibiogramme non précisé),
- Changement par de l'imipénème (Tienam[®]) pour le traitement d'une pneumopathie d'inhalation à SASM,
- Changement par de la lévofloxacine (Tavanic[®]) à la suite d'une documentation microbiologique à *Legionella pneumophila* dans un lavage broncho-alvéolaire (pneumopathie communautaire).

L'antibiothérapie a été arrêtée pour un patient après trois jours de traitement car l'épisode infectieux était résolu.

A Roanne, la prescription initiale a été modifiée pour trois patients (23,1%). Deux motifs sur trois ont été renseignés : dans le 1^{er} cas, le LZD a été remplacé par de la vancomycine et du métronidazole (Flagyl[®]) malgré une évolution clinique favorable car le patient présentait des effets indésirables après deux jours de traitement, à type d'anémie et de thrombopénie ; dans le 2nd cas, l'antibiothérapie a été arrêtée car l'évolution clinique du patient était favorable.

A Tours, la prescription initiale a été modifiée pour un patient ayant une infection ostéo-articulaire : le LZD a été relayé par l'association acide fusidique et rifampicine après documentation microbiologique (Staphylocoque à coagulase négative, résistant à l'ofloxacine et à l'érythromycine).

Rappelons qu'à Nantes, le taux de réévaluation avec modification de prescription à J3 était de 31,4%.

d) Suivi du traitement

(1) *Durée effective de traitement*

La durée effective moyenne du traitement par LZD, incluant les éventuelles rétrocessions, était de :

- 11,3 jours à Angers,
- 12,7 jours à Roanne,
- 16,9 jours à Tours.

(2) *Rétrocession*

A Angers, huit patients ont poursuivi le traitement en ambulatoire (rétrocession) dans les indications suivantes :

- Quatre infections sur cathéter à bactérie multi-résistante,
- Deux infections ostéo-articulaires (une infection à SASM, l'autre non documentée),
- Une infection de la peau et des tissus mous à SERM,
- Une endocardite à *E. faecalis*.

A Roanne, six rétrocessions ont été effectuées : deux concernaient des infections de la peau et des tissus mous (une à SASM, l'autre à SERM), deux autres des infections sur cathéter à SERM et une infection du pied diabétique à *E. faecium*. La dernière rétrocession concernait la patiente de 48 ans, recevant le LZD pour traiter un SARM isolé à partir d'un prélèvement vaginal.

A Tours, les rétrocessions concernaient le patient atteint d'une tuberculose et deux patients présentant une infection ostéo-articulaire, l'une à SARM et l'autre à SERM.

(3) *Effets indésirables*

A Angers, un effet indésirable de nature hématologique a été rapporté, trois à Tours (1 hématologique et 2 neurologiques), quatre à Roanne (3 hématologiques et 1 neurologique) et à Nantes, un effet indésirable de nature vasculaire. Au total sur les quatre centres, neuf effets indésirables ont été rapportés.

A Roanne, quatre effets indésirables ont été recensés dont un, qui a fait l'objet d'une déclaration à la pharmacovigilance :

- une anémie diagnostiquée chez un patient traité pendant 28 jours pour une infection de la peau et des tissus mous à SERM,
- une neuropathie périphérique chez un patient présentant une infection sur cathéter en oncologie, traitée pendant 15 jours (infection non documentée). La pharmacovigilance a conclu à un score d'imputabilité difficile à évaluer,
- deux patients atteints d'une anémie et d'une thrombopénie. Le 1^{er} patient a reçu du LZD pendant trois jours pour une infection de la peau et des tissus mous non documentée. L'autre patient a reçu du LZD pendant 22 jours pour une infection osseuse du pied diabétique à *E. faecium* (résistant à l'ampicilline).

A Tours, deux neuropathies périphériques ont été diagnostiquées lors d'un traitement pour une infection ostéo-articulaire (42 jours pour un SERM et 36 jours pour l'infection d'un liquide articulaire à *Nocardia nova*). Ce dernier a fait l'objet d'une déclaration à la pharmacovigilance. Une thrombopénie est survenue après environ trois mois de traitement chez le patient traité pour une tuberculose (240 jours de traitement).

A Angers, une patiente a présenté une anémie associée à une thrombopénie. Elle a été traitée pendant 27 jours pour infection ostéo-articulaire à SARM.

Pour rappel, à Nantes, un cas de vascularite leuco-cytoclastique a été rapporté mais le score d'imputabilité au LZD était difficile à établir. Il en était de même pour les cas d'anémies et de thrombopénies.

(4) *Dosage*

Un dosage sanguin du LZD a été réalisé chez le patient atteint d'une tuberculose à Tours (valeur non précisée).

(5) *Issue clinique*

Les taux de succès clinique variaient selon les centres et les indications (tableau XXI).

Tableau XXI : Taux de guérison par indication après un traitement par linézolide par centre hospitalier

Indications	Angers			Roanne		Tours	
	Total	NR	Succès	Total	Succès	Total	Succès
Infection de la peau et des tissus mous*	3	1	100%	5	100%	2	100%
Pneumopathie communautaire*	1		0%	2	100%	3	100%
Pneumopathie nosocomiale*	11	5	33,30%			1	100%
Endocardite	2	1	100%				
Infection intra-abdominale	4		50%			1	0%
Infection ostéo-articulaire	5		80%	1	100%	6	66,70%
Infection sur cathéter	15	6	88,90%	2	100%	2	100%
Infection urinaire	3		66,70%	1	100%		
Méningite	1	1					
Sepsis sans porte d'entrée évidente	8	3	20%	1	100%	5	60%
Autres	1	1		1	100%		
Non renseigné (NR)	2	1	0%	0		0	

Tous les patients atteints d'infection de la peau et des tissus mous ont guéri de leur infection, quel que soit le centre hospitalier concerné.

Discussion

Lors d'une étude rétrospective observationnelle, qui avait été menée au CHU de Nantes en 2008, 179 patients de 23 services différents avaient alors reçu du LZD (dont 20 enfants) (61). En 2012, 153 patients ont été traités par LZD, sur une période d'étude de six mois. En quatre ans, le nombre de patients traités par LZD a donc presque doublé au CHU de Nantes. Dans les autres établissements ayant participé à l'étude en 2012, le nombre de patients ayant reçu du LZD était nettement inférieur par rapport au CHU de Nantes.

En 2008 au CHU de Nantes, 54% des prescriptions étaient en dehors de l'AMM mais 98% étaient justifiées au vu des données de la littérature (61). En 2012, la part des indications hors AMM était de 60,8%. Au CHU de Tours et d'Angers, le taux de prescription pour une infection hors AMM était plus élevé, respectivement 70% et 73,2%, comparés au CH de Roanne (53,9%), à l'étude de Ziglam et *al* (53%) et à celle de Duhalde et *al* (41%) (60,61,83).

Indications de l'AMM : Dans cette étude, en comparaison avec les chiffres de 2008 (61), le LZD a été davantage prescrit pour traiter des pneumopathies (21,4% *versus* 16,2%). Ceci est probablement à mettre en relation avec les conclusions de l'étude ZEPHYR (56) montrant un avantage pour le LZD dans le traitement des PAVM à SARM par rapport à la vancomycine. En 2008, la durée du traitement moyen était de 12 jours dans cette indication alors qu'elle était de 8 jours en 2012. Cette diminution est à mettre en relation avec une utilisation plus importante du LZD en probabliste dans cette indication du fait d'une meilleure diffusion pulmonaire que la vancomycine. L'antibiothérapie est alors rapidement réévaluée à réception de l'antibiogramme.

Le LZD était utilisé pour des infections compliquées de la peau et des tissus mous dans 17,6% des cas, ce qui est moins qu'en 2008 (30%) et comparable aux données bordelaise et britannique (60,83).

Indications hors AMM : Dans cette étude, les infections les plus fréquentes ayant conduit à la prescription de LZD en dehors de l'AMM étaient les sepsis sans porte d'entrée évidente (24%) et les infections sur cathéter (16%).

Dans les infections ostéo-articulaires, le choix de l'antibiothérapie est assez restreint lorsque l'infection est causée par un staphylocoque multi-résistant. De plus, ces bactéries peuvent former des biofilms sur le matériel en place dans l'organisme, ce qui diminue la diffusion de l'antibiotique au niveau du site de l'infection. Dans cette indication, en 2012, les données de l'antibiogramme étaient toujours disponibles. Il s'agissait d'infections à

staphylocoque résistant à la méticilline. Depuis 2008, le pourcentage de prescriptions de LZD dans ce contexte a diminué (7 patients en 2012 (4,6%) *versus* 22% en 2008). En effet, bien qu'ayant une bonne pénétration dans l'os, et malgré des études en faveur de son efficacité dans le cadre des infections ostéo-articulaires sur matériel, il apparaît préférable d'utiliser une association d'antibiotiques bactéricides lorsque cela est possible.

Concernant les patients diabétiques souffrant de mal perforant plantaire, des études menées par MacGowan et Wiskirchen ont démontré que le LZD possédait une bonne diffusion au niveau de l'os et des tissus sous-cutanés (29,31). De plus, le diabète, principal facteur de co-morbidité dans ce type d'infection, est souvent accompagné de complications organiques telles qu'une néphropathie ; l'usage des glycopeptides, dont l'un des effets indésirables fréquent est la néphrotoxicité, est donc limité dans cette population. Dans cette indication, lorsqu'un SARM est isolé, le LZD est un antibiotique souvent utilisé car en plus de ne pas être néphrotoxique, sa galénique *per os* présente l'avantage de permettre une sortie plus rapide des patients de l'hôpital, comme en témoignent les données du CH de Roanne (motif d'utilisation pour 53,8% des patients).

En 2012, le LZD a été utilisé pour traiter trois endocardites à Nantes (2%), ce qui est moins que dans les études de Duhalde et *al* (7%) (60), de Ziglam et *al* (4%) (83) et de 2008 (7%) (61). Dans ce contexte, des associations d'antibiotiques à activité bactéricide sont recommandées (84). Le LZD ayant une activité bactériostatique, doit donc être utilisé prudemment et de façon restreinte, uniquement lorsque les autres options de traitement s'avèrent limitées. Dans les autres centres et d'autres études, le LZD a été utilisé pour traiter des endocardites à Entérocoques (un cas à Angers, sept cas à Bordeaux). Malheureusement, nous ne savons pas s'il s'agit d'entérocoque résistant à l'ampicilline et/ou à la vancomycine.

Au CHU de Nantes, le taux de traitement d'infections intra-abdominales par LZD était sensiblement le même entre 2008 et 2012 (6%), ce qui est globalement deux fois moins que dans les études bordelaise et britannique (60,83). Au sein des autres centres hospitaliers, ces infections étaient rarement traitées par LZD et elles étaient documentées le plus souvent à staphylocoque méti-R (4 cas sur 6). Il apparaît qu'il s'agissait majoritairement d'un traitement probabiliste à Nantes. Malheureusement, les justifications d'utilisation dans cette indication spécifique n'ont pas pu être renseignées. Les bactéries le plus souvent responsables de ces infections étant les *E. coli*, les entérocoques et les *Bacteroides sp.*, l'usage d'un antibiotique anti-staphylocoques méti-R pose question. Il serait intéressant de connaître les raisons ayant conduit à prescrire le LZD dans ces situations.

Au CHU de Nantes, le taux de prescription de LZD chez les enfants est resté stable (11,2% en 2008 *versus* 13,7% en 2012). En 2008, 45% des enfants étaient traités pour une infection pulmonaire (seulement 19% en 2012) et 20% pour une infection de la peau et des tissus mous (13,7% en 2012). En 2008, 85% des enfants avaient reçu l'antibiotique par voie IV alors qu'en 2012, il était principalement prescrit par voie orale (66,7%). Ces prescriptions concernaient majoritairement des nourrissons (âge médian : 6,8 mois) hospitalisés en réanimation ou soins intensifs. Dans ces services, des SCN résistants à la méticilline et de sensibilité diminuée aux glycopeptides sont fréquemment isolés, expliquant alors le recours au LZD. La littérature récente montre que l'usage du LZD est sûr pour traiter les enfants (85). Son utilisation doit néanmoins être limitée aux infections documentées et/ou lorsqu'aucune alternative n'est possible.

A l'initiation du traitement, à Nantes, 49,7% des patients étaient traités par le LZD de façon probabiliste, ce qui reste très proche du chiffre observé en 2008 (47%) et de celui de Roanne (46,2%), mais élevé si l'on compare aux études bordelaise (38%), angevine (21,4%), britannique (8%), et tourangelles (5%). La part des staphylocoques sensibles ou résistants à la méticilline variait : 37,8% étaient résistants à la méticilline dans l'étude de 2012 au CHU de Nantes contre 58,5% lors de l'étude de 2008. Le CHU d'Angers et le CH de Roanne avaient des parts similaires, respectivement 70,5 % et 71,4%. Enfin au CHU de Tours, 84,2% des germes isolés étaient résistants à la méticilline. En 2012, à Nantes, des SARM avaient été isolés chez 18,2% des patients contre 16,9% de SASM. Ainsi, dans les autres CHU, il apparaît que dans la majorité des cas, la prescription de LZD ne se faisait qu'après documentation microbiologique.

Quatre prélèvements montraient uniquement des bactéries à Gram négatif ; on peut supposer que le LZD était prescrit afin d'élargir le spectre d'activité et d'obtenir notamment une couverture probabiliste sur des bactéries à Gram positif résistantes. Dans les quatre cas, l'antibiothérapie a été changée avant la nouvelle évaluation réalisée trois jours après le début du traitement et le LZD avait été arrêté.

La posologie de 600 mg, deux fois par jour était bien respectée dans les quatre centres. Aucune adaptation posologique n'a été effectuée pour les sujets obèses, ni les insuffisants rénaux ou hépatiques, conformément au RCP et à ce qui est rapporté dans littérature. Néanmoins, pour les patients hospitalisés dans le service des brûlés, la posologie était le plus souvent de 600 mg trois fois par jour. Les patients brûlés présentent en effet une pharmacocinétique modifiée, qui justifie l'augmentation de posologie et un monitoring des

concentrations plasmatiques de LZD (86).

La voie intraveineuse était largement utilisée dans les quatre études citées (de 55% au CHU de Tours jusqu'à 86% à Bordeaux), sauf à Roanne où le taux était de 7,7%. Cela peut être mis en relation avec le fait que les services de réanimation et soins intensifs étaient de forts prescripteurs de LZD, et que chez ces patients la voie orale est rarement envisageable. Pour 56,7% des patients nantais recevant le LZD par voie intraveineuse, aucune justification n'était mentionnée sur la fiche de recueil. Cependant, plusieurs raisons peuvent être évoquées : la nécessité de rester à jeun avant une anesthésie générale ou encore le fait d'être intubé pour les patients de réanimation.

L'impact de l'appel d'un pharmacien pour proposer un relais par voie orale a été sous-évalué car uniquement dix relais voie IV/per os ont été recensés. Cette démarche n'a probablement pas été réalisée systématiquement, comme cela aurait dû être fait ou peut-être que le remplissage des fiches de recueil n'a pas été exhaustif. Le recours d'emblée à la voie orale ou le relais rapide de la voie IV à la voie orale est tout à fait justifié pour cet antibiotique, qui rappelons-le a une biodisponibilité orale de 100%, mais aussi pour des raisons économiques (pas d'utilisation de dispositifs médicaux spécifiques, moindre temps infirmier pour l'administration et raccourcissement de la durée d'hospitalisation (48)), ainsi que pour limiter les complications liées à l'utilisation de la voie parentérale (risque infectieux notamment). Seul le CH de Roanne a utilisé la voie *per os* de façon très majoritaire (92,3%) pour faciliter la sortie d'hospitalisation (53,8%).

Le principal motif d'utilisation du LZD était l'inefficacité de l'antibiothérapie mise en place avant la prescription de LZD, comme cela avait été rapporté dans l'étude de Duhalde et *al.*. Au CHU d'Angers et de Nantes (en 2008), la présence d'une bactérie résistante était également un motif fréquent (respectivement 39,3% et 23% des motifs d'utilisation).

A Nantes, en 2012, la moyenne de traitement était de 8,7 jours, ce qui est conforme et même inférieur à la durée de traitement préconisée dans le RCP, qui est de 10 à 14 jours de traitement. Cependant quatre patients ont reçu le LZD pendant une durée supérieure à 28 jours (traitement pour une pneumopathie communautaire, une cellulite orbitaire, une infection de la peau et des tissus mous), comme dans l'étude bordelaise (deux endocardites, une infection ostéo-articulaire et une infection sur matériel). Les durées de traitement au CHU d'Angers, au CH de Roanne et dans l'étude de Duhalde et *al.* étaient proches (respectivement 11,3, 12,7 et 11 jours). Dans celle de Ziglam et *al.*, les durées de traitement étaient de 7,2 jours pour la voie IV et 15,7 jours pour la forme *per os*.

La prescription de LZD n'a fait suite à une prescription de glycopeptides que dans 22,9% des cas dans notre étude, résultat proche de celui rapporté par Duhalde et *al* (28%), contrairement à l'étude nantaise de 2008 et l'étude de Ziglam et *al* où les taux étaient de 60 et 71%. Il était principalement utilisé en 2^{ème} intention (47,7% à Nantes, 42,9% à Angers, 61,5% à Roanne, 42% à bordeaux et 84% en Grande-Bretagne), ce qui est conforme aux recommandations. Le LZD était majoritairement utilisé en 1^{ère} intention, uniquement au CHU de Tours (65%). La commission de transparence en date du 14/01/2004 préconise l'utilisation des glycopeptides en 1^{ère} intention dans le traitement probabiliste initial des pneumopathies nosocomiales et lors d'infections compliquées de la peau et des tissus mous chez les patients à risque de germes cocci Gram positif multi-résistants. Le LZD est un traitement de recours dans ces situations. L'utilisation en 1^{ère} intention était le plus souvent justifiée par le fait de l'existence d'une forme orale (22,9%) et d'une insuffisance rénale aiguë (8,6%), en 2012 à Nantes.

Le LZD était prescrit par des internes à une fréquence non négligeable. Toutefois, si sur l'ordonnance seul le nom de l'interne est mentionné, nous pouvons supposer que dans certains cas, cette prescription résulte d'une discussion entre un sénior et un interne, mais aucune trace ne mentionne ceci dans le dossier. L'avis d'un infectiologue a été demandé seulement dans 60,1% des cas, ce qui est moins qu'en 2008 (65%) mais plus que l'étude de Ziglam et *al*. (44%). A noter que cet avis n'est pas toujours tracé dans les dossiers et qu'il a peut-être été sous-estimé.

La réévaluation du traitement au troisième jour de traitement n'était pas toujours bien renseignée sur les fiches de recueil, d'où une exploitation difficile des résultats. Néanmoins, à notre connaissance, il s'agit de la seule étude s'intéressant à la réévaluation du traitement par LZD à trois jours. En 2012, à Nantes, 31,4% des prescriptions ont été modifiées et le principal motif de changement de prescription était l'adaptation de l'antibiothérapie à la documentation microbiologique (65%). Ceci souligne l'importance d'une disponibilité rapide de l'antibiogramme permettant ainsi d'épargner le LZD.

Peu d'effets indésirables ont été notifiés au cours de la période de l'étude de 2012 (3,7%). De plus, l'imputabilité du LZD dans la survenue de l'effet est souvent difficile à évaluer. Comparé au nombre de patients traités par LZD à Nantes par rapport aux autres centres, le taux d'effets indésirables semble sous-estimé dans notre centre (9% en 2008, quasiment tous déclarés par la pharmacie). Il est cependant important de les déclarer pour

permettre l'évaluation en continue de la balance bénéfice/risque du médicament. Selon l'étude de Duhalde et *al.*, la prescription de LZD chez les patients hospitalisés dans les services de réanimation pourrait constituer un facteur de risque supplémentaire pour l'apparition de neuropathies (60).

L'item « issue clinique de l'épisode infectieux » est un paramètre assez subjectif ; les informations étaient fournies par téléphone par les praticiens des différents services ou grâce aux comptes rendus médicaux. Les taux de succès clinique les plus bas étaient observés pour le traitement des endocardites (deux succès et un échec) et les sepsis sans porte d'entrée évidente (70,5%) ; cela peut être mis en relation avec l'effet bactériostatique du LZD.

Cette étude présente diverses limites : des données concernant notamment la ou les motifs de prescription du LZD et le suivi biologique étaient souvent manquantes. D'autres éléments ont été peu renseignés sur la fiche de recueil, tels que les modalités de changement ou d'arrêt de l'antibiothérapie initiale après trois jours de traitement par LZD (présence de nouvelles données microbiologiques, nouvel antibiotique prescrit...). De plus, d'autres critères ont été probablement sous-évalués car mal renseignés sur les fiches de recueil : la nature du prescripteur, l'avis d'un infectiologue, l'apparition d'effets indésirables, le nombre de rétrocessions notamment.

En résumé, la prescription de linézolide au CHU de Nantes a quasiment doublé par rapport à 2008. Elle est également plus importante que dans les autres centres hospitaliers. Cette prescription plus importante semble liée à un usage plus volontiers probabiliste, notamment dans le cadre des infections pulmonaires en réanimation et des infections sur cathéters en hématologie. Ces patients ont en effet plus de risques de présenter des infections nosocomiales (SARM, SERM). La meilleure diffusion tissulaire du linézolide, par rapport à la vancomycine, est probablement une autre raison. En règle générale, les autres centres hospitaliers ont utilisé le linézolide uniquement lorsque l'antibiogramme était disponible. Néanmoins, il apparaît également que le traitement est correctement réévalué à trois jours de traitement et adapté aux données de l'antibiogramme, limitant ainsi la pression de sélection de l'antibiotique.

Même si certaines indications restent à discuter (endocardites, infections abdominales), il apparaît dans cette étude que le linézolide est globalement correctement utilisé (en termes d'indications, de posologie, de durée de traitement). Son usage reste toutefois à surveiller afin d'éviter une banalisation de sa prescription qui conduirait à

l'émergence de bactéries résistantes.

Conclusion

De nombreuses études suggèrent que l'infection à SARM est associée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité ainsi que des coûts, comparativement aux infections à SASM. La vancomycine est pour le moment l'antibiotique recommandé pour le traitement empirique des infections suspectées à SARM. Néanmoins, cette molécule pose certains problèmes (néphrotoxicité, nécessité d'une voie veineuse centrale, bactéricidie lente, peu efficace sur le biofilm, ...). Tout traitement ciblant le SARM et susceptible de réduire les coûts hospitaliers tout en garantissant une efficacité comparable pourrait constituer une alternative intéressante dans un contexte de rationalisation des dépenses de santé. C'est ce qui a été montré pour le linézolide dans plusieurs études médico-économiques, bien que son coût d'acquisition soit supérieur à celui de la vancomycine par exemple. Des études complémentaires sont encore nécessaires afin d'améliorer la connaissance du rapport bénéfice/risque du linézolide, dans des indications en dehors de celles prévues dans l'AMM, puisque sa supériorité par rapport à la vancomycine reste toujours sujette à controverses.

Le linézolide présente néanmoins un intérêt dans les situations d'impasses thérapeutiques liées à la multi-résistance des germes et/ou des situations cliniques complexes. Les arguments en faveur du linézolide sont notamment la possibilité du recours à la voie orale (à la différence des glycopeptides), un spectre d'activité sur des germes résistants à d'autres antibiotiques, la possibilité de prescription sans adaptation posologique chez l'insuffisant rénal, et enfin une bonne diffusion tissulaire.

Cette étude sur l'utilisation du linézolide a permis de mettre en évidence l'hétérogénéité des pratiques d'un établissement à un autre, aussi bien en termes de fréquence de prescription, d'indications et de positionnement de la molécule dans la stratégie thérapeutique notamment. Le bon usage de cet antibiotique est très important car le risque de sélection de souches résistantes au linézolide, même s'il reste faible, existe et augmente lors de traitement prolongé. D'autres antibiotiques actifs sur les staphylocoques résistants à la méticilline pourraient constituer une alternative au linézolide. Certains sont déjà disponibles, comme la daptomycine ou la ceftaroline, d'autres sont en cours de développement, comme le tédizolide. Des études comparatives de leurs rapports bénéfice/risque et coût/efficacité sont toutefois nécessaires.

Mon année hospitalière, au cours de laquelle j'ai effectué entre autres un stage en bactériologie et un autre à la pharmacie de l'hôtel-Dieu, m'aura permis d'améliorer mes

connaissances sur l'utilisation des antibiotiques au sein de centres hospitaliers et plus particulièrement de mieux cerner les avantages et les inconvénients du linézolide. Ce travail, qui est une évaluation des pratiques professionnelles, a été également enrichissant car il est le fruit d'une collaboration étroite entre pharmaciens, cliniciens, infectiologues et microbiologistes, élément-clé pour l'optimisation de l'utilisation des antibiotiques. Cette étude m'a sensibilisée davantage à l'importance du bon usage des antibiotiques pour préserver leur efficacité, véritable enjeu de santé publique.

Annexe

Fiche de recueil de données

En cas de problème pour l'interprétation du questionnaire : contacter AUBIN Guillaume
aubin.guillaume@yahoo.com ou 06 99 20 01 60

Fiche de recueil des données : Etude prospective sur l'usage du linézolide (Zyvoxid®)

Site (Rayer) : Nantes, Angers, Tours, Roanne

Etiquette patient :

DATE de la 1^{ère} administration (J1) :

Nom :

Prénom :

âge :

Sexe :

Service :

Poids :

IMC :

Clairance de la créatinine :

mL/min

☐MDRD de préférence

ou

☐Cockcroft

Hémoglobine :

g/L

Plaquettes :

G/L (à J1)

1. Pathologie sous-jacente :

☐Immunodépression (à définir) :

☐Diabète

☐IR

☐Aigüe

☐Chronique

☐Dialyse

☐IH

Préciser :

☐Cirrhose

☐Cholestase

Autre :

2. Indication :

☐Peau et tissus mous

☐Pneumopathie

☐nosocomiale non ventilée

☐PAVM

☐Précoce

☐Tardive (>7j)

☐Communautaire

☐Infection sur cathéter

☐Endocardite

☐Infection ostéo-articulaire

☐Sur matériel (prothèse)

☐SANS matériel

☐Pied diabétique

☐Infection urinaire

☐Infection intra-abdominale

☐Méningite/infection du SNC

☐post neurochirurgie

☐Infection sans porte d'entrée évidente

☐Autres (**PRECISER**):

☐Signes de gravité

☐Oui

☐Non

☐Non renseigné

3. Données bactériologiques **motivant la prescription** :

☐ Infection non documentée

☐ Infection documentée

Date du prélèvement :

○ Résultat d'examen direct (Préciser + nature du prélèvement) :

○ Bactérie(s) :

○ Prélèvement(s) [différencier quelle(s) bactérie(s) dans quel(s) prélèvement(s)] :

○ AntibioGramme(s) (à joindre) Date de l'antibiogramme :

4. Posologie : mg x / jour oumg/kg/prise x...../jour (enfant)

5. Voie d'administration initiale : ☐ IV Motif :

☐ *per os*

Relais oral après appel du pharmacien : ☐ Oui ☐ Non

6. Durée de traitement prévue au moment de la prescription initiale : j

7. Ligne de traitement : ☐ 1^{ère} ☐ 2^{ème} ☐ 3^{ème} ☐ Autre :
Antibiotique(s) associé(s) :

Motif : ☐ traitement probabiliste ☐ Infection plurimicrobienne ☐ autre :

8. Traitement antérieur par glycopeptides (si au moins 2^{ème} ligne de traitement) : ☐ Oui
☐ Non

Si oui, motif de l'arrêt des glycopeptides :

9. Prescripteur : ☐ interne ☐ Sénior ☐ infectiologue

Avis référent infectiologue demandé : ☐ OUI ☐ NON

10. Motif de prescription :

- ☐ Insuffisance rénale
- ☐ Relais oral pour faciliter la sortie
- ☐ Voie veineuse impossible
- ☐ Bactérie résistante (préciser) :
- ☐ Inefficacité des autres antibiotiques
- ☐ Intolérance aux glycopeptides
- ☐ Autre :

11. ☐ Héparinothérapie (préciser molécule, et date d'initiation) :

Réévaluation à J3 :

Modification de la prescription : ☐ OUI ☐ NON

Motif : ☐ Documentation microbiologique ☐ Prescription initiale inadaptée

(PRÉCISER)

☐ Inefficacité défavorable ☐ Appel du pharmacien ☐ Evolution clinique

☐ Evolution clinique favorable ☐ Effets secondaires ☐ Réévaluation du sénior

☐ Autre :

Si arrêt du LZD, changement pour un autre antibiotique : ☐ OUI ☐ NON

Si oui, le(s)quel(s) :

Documentation microbiologique disponible : ☐ OUI ☐ NON

Si oui : Bactérie(s) :

Prélèvement(s) et date(s) d'isolement :

☐ Antibiogramme disponible : ☐ OUI (à joindre) ☐ NON

Relais : ☐ IV puis *per os* ☐ *per os* puis IV

Relais oral après appel du pharmacien : ☐ Oui ☐ Non

Si pas de relais, motif :

Suivi du traitement

Durée du traitement IV : j

Durée du traitement *per os* : j

Durée totale effective du traitement :

Rétrocession : ☐ OUI ☐ NON

Effets indésirables :

☐Neutropénie ☐Thrombopénie ☐Anémie ☐Pancytopénie

☐Neuropathie optique ☐Neuropathie périphérique ☐Troubles digestifs
(Nausées...)

☐Acidose lactique ☐Autre :

Date de survenue :

Déclaration du médecin à la pharmacovigilance : ☐ OUI ☐ NON

Conclusion/imputabilité (à joindre) : ☐ OUI ☐ NON

Hémoglobininémie :g/L Plaquettes :G/L (à la fin du traitement)

Dosage sanguin du LZD : ☐ OUI ☐ NON Résultat :mg/L

Date :

Issue clinique de l'épisode nécessitant l'usage du LZD : ☐Guérison

☐Echec

(Selon le médecin qui suit le patient au terme du traitement ou à la fin de l'hospitalisation)

Bibliographie

1. Glenn Thomas. OMS | Premier rapport de l'OMS sur la résistance aux antibiotiques: une menace grave d'ampleur mondiale. WHO.
2. ANSM. Evolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2012 [Internet]. 2013. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Evolution-des-consommations-d-antibiotiques-en-France-entre-2000-et-2012-nouveau-rapport-d-analyse-de-l-ANSM-Point-d-Information>
3. ANSM. Dix ans d'évolution des consommations d'antibiotiques en France [Internet]. 2012. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/80021cd6bb92b94c16a3db89088fd4f0.pdf
4. Cantón R, Coque TM. The CTX-M beta-lactamase pandemic. *Curr Opin Microbiol*. oct 2006;9(5):466-75.
5. Gyssens IC, van den Broek PJ, Kullberg BJ, Hekster Y, van der Meer JW. Optimizing antimicrobial therapy. A method for antimicrobial drug use evaluation. *J Antimicrob Chemother*. nov 1992;30(5):724-7.
6. COMBACTE | Combatting Bacterial Resistance in Europe [Internet]. Disponible sur: <https://www.combacte.com/>
7. AFP. Nouvelle campagne sur les antibiotiques. *Le Figaro*. 20 mai 2010
8. Ministère chargé de la santé. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 [Internet]. 2011. Disponible sur: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_antibiotiques_2011-2016_DEFINITIF.pdf
9. Jeanblanc Anne. Les antibiotiques, si on les utilise à tort, ils deviendront moins forts. *Le Point*. 20 mai 2010;
10. Alliance contre le développement des bactéries multi-résistantes [Internet]. Disponible sur: http://www.infectiologie.com/site/_actualite_detail.php?id_actualite=366
11. N. Bourgeois-Nicolaos, C. Rouard, M. Desroches, F. Doucet-Populaire. Résistance au linézolide chez les staphylocoques. *J Anti-Infect*. oct 2012;14:108-15.
12. Watkins RR, Lemonovich TL, File TM. An evidence-based review of linezolid for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): place in therapy. *Core Evid*. 2012;7:131-43.
13. Batts DH. Linezolid--a new option for treating gram-positive infections. *Oncol Williston Park N*. août 2000;14(8 Suppl 6):23-9.
14. Wilson DN, Schlunzen F, Harms JM, Starosta AL, Connell SR, Fucini P. The oxazolidinone antibiotics perturb the ribosomal peptidyl-transferase center and effect tRNA positioning. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 9 sept 2008;105(36):13339-44.
15. Société Française de Microbiologie [Internet]. Disponible sur: www.sfm-

16. ANSM. Zyvoxid (linézolide) : Résumé des caractéristiques du produit. 2013.
17. Van Belkum A, Verkaik NJ, de Vogel CP, Boelens HA, Verveer J, Nouwen JL, et al. Reclassification of *Staphylococcus aureus* nasal carriage types. J Infect Dis. 15 juin 2009;199(12):1820-6.
18. Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. N Engl J Med. 20 août 1998;339(8):520-32.
19. Lepelletier D, Lucet J-C. Controlling meticillin-susceptible *Staphylococcus aureus* : not simply meticillin-resistant S. aureus revisited. J Hosp Infect. mai 2013;84(1):13-21.
20. RAISIN (Réseau d'alerte d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales). Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé. 2012. Disponible sur: www.invs.sante.fr
21. De Cock E, Sorensen S, Levrat F, Besnier J-M, Dupon M, Guery B, et al. Cost-effectiveness of linezolid versus vancomycin for hospitalized patients with complicated skin and soft-tissue infections in France. Médecine Mal Infect. mai 2009;39(5):330-40.
22. European Center for Disease Prevention and Control [Internet]. Disponible sur: <http://www.ecdc.europa.eu>
23. Fauchère J-L, Avril J-L. Bactériologie générale et médicale. Paris: Ellipses; 2002.
24. Guy F. Manuel de poche de microbiologie médicale. Paris: Flammarion Médecine-sciences; 2008. 1 vol. (XXXIV-764 p.) p.
25. InVS. Rapport d'activité du CNR des staphylocoques 2011 [Internet]. 2011. Disponible sur: <http://spiralconnect.univ-lyon1.fr/spiral-files/download?mode=inline&data=2122196>
26. InVS. Raport d'activité du CNR des pneumocoques [Internet]. 2011. Disponible sur: www.invs.sante.fr
27. InVS. Rapport d'activité du CNR des streptocoques 2012 [Internet]. 2012. Disponible sur: www.cnr-strep.fr
28. InVS. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé [Internet]. 2012. Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2013/Enquete-nationale-de-prevalence-des-infections-nosocomiales-et-des-traitements-anti-infectieux-en-etablissements-de-sante-France-mai-juin-2012>
29. MacGowan AP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of linezolid in healthy volunteers and patients with Gram-positive infections. J Antimicrob Chemother. mai 2003;51 Suppl 2:ii17-25.
30. Stein GE, Schooley S, Peloquin CA, Missavage A, Havlichek DH. Linezolid tissue penetration and serum activity against strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility in diabetic patients with foot infections. J Antimicrob Chemother. oct 2007;60(4):819-23.

31. Wiskirchen DE, Shepard A, Kuti JL, Nicolau DP. Determination of tissue penetration and pharmacokinetics of linezolid in patients with diabetic foot infections using in vivo microdialysis. *Antimicrob Agents Chemother.* sept 2011;55(9):4170-5.
32. Rao N, Hamilton CW. Efficacy and safety of linezolid for Gram-positive orthopedic infections: a prospective case series. *Diagn Microbiol Infect Dis.* oct 2007;59(2):173-9.
33. Zeana C, Kubin CJ, Della-Latta P, Hammer SM. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* meningitis successfully managed with linezolid: case report and review of the literature. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 août 2001;33(4):477-82.
34. Gee T, Ellis R, Marshall G, Andrews J, Ashby J, Wise R. Pharmacokinetics and tissue penetration of linezolid following multiple oral doses. *Antimicrob Agents Chemother.* juin 2001;45(6):1843-6.
35. HAS. Commission de transparence Zyvoxid [Internet]. 2004. Disponible sur: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031502.pdf>
36. Jungbluth GL, Welshman IR, Hopkins NK. Linezolid pharmacokinetics in pediatric patients: an overview. *Pediatr Infect Dis J.* sept 2003;22(9 Suppl):S153-7.
37. Caffrey Aisling. The impact of a patient's weight on the clinical effectiveness of linezolid and vancomycin in treating MRSA pneumonia. 2012.
38. Pai MP, Bearden DT. Antimicrobial Dosing Considerations in Obese Adult Patients. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 1 août 2007;27(8):1081-91.
39. Janson B, Thursky K. Dosing of antibiotics in obesity. *Curr Opin Infect Dis.* déc 2012;25(6):634-49.
40. Zurenko GE, Yagi BH, Schaadt RD, Allison JW, Kilburn JO, Glickman SE, et al. In vitro activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents. *Antimicrob Agents Chemother.* avr 1996;40(4):839-45.
41. Conte JE, Golden JA, Kipps J, Zurlinden E. Intrapulmonary Pharmacokinetics of Linezolid. *Antimicrob Agents Chemother.* mai 2002;46(5):1475-80.
42. Afssaps. Commission nationale de pharmacovigilance. Compte-rendu de la réunion du mardi 24 janvier 2012 [Internet]. 2012. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/de964675ec9d77cac22c8d982a88e706.pdf
43. Ikuta S, Tanimura K, Yasui C, Aihara T, Yoshie H, Iida H, et al. Chronic liver disease increases the risk of linezolid-related thrombocytopenia in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-infected patients after digestive surgery. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother.* juin 2011;17(3):388-91.
44. Aubin GG, Corvec S, Caillon J, Lepelletier D, Navas D. Place du linézolide dans la prise en charge de pneumonies nosocomiales à *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM). *Pharm Hosp Clin* [Internet]. mai 2014. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/895778>

45. Agrawal R, Addison P, Saihan Z, Pefkianaki M, Pavesio C. Optic Neuropathy Secondary to Linezolid for Multidrug-resistant Mycobacterial Spinal Tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 16 janv 2014;
46. Perry CM, Jarvis B. Linezolid: a review of its use in the management of serious gram-positive infections. *Drugs.* 2001;61(4):525-51.
47. Bodnar T, Starr K, Halter JB. Linezolid-associated hypoglycemia in a 64-year-old man with type 2 diabetes. *Am J Geriatr Pharmacother.* févr 2011;9(1):88-92.
48. De Cock E, Sorensen S, Levrat F, Besnier J-M, Dupon M, Guery B, et al. Cost-effectiveness of linezolid versus vancomycin for hospitalized patients with complicated skin and soft-tissue infections in France. *Médecine Mal Infect.* mai 2009;39(5):330-40.
49. Dodds TJ, Hawke CI. Linezolid *versus* vancomycin for MRSA skin and soft tissue infections (systematic review and meta-analysis). *ANZ J Surg.* sept 2009;79(9):629-35.
50. HAS. Commission de la transparence du 9 janvier 2013 - Avis Zinforo 600 mg [Internet]. 2013. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/zinforo_synthese_ct12539.pdf
51. Hidai H. [Antibiotics--TAZ/PIPC, synergid, linezolid, everninomicin]. *Nihon Rinsho Jpn J Clin Med.* avr 2001;59(4):785-9.
52. Wunderink RG, Cammarata SK, Oliphant TH, Kollef MH, Linezolid Nosocomial Pneumonia Study Group. Continuation of a randomized, double-blind, multicenter study of linezolid versus vancomycin in the treatment of patients with nosocomial pneumonia. *Clin Ther.* mars 2003;25(3):980-92.
53. Rubinstein E, Cammarata S, Oliphant T, Wunderink R, Linezolid Nosocomial Pneumonia Study Group. Linezolid (PNU-100766) *versus* vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind, multicenter study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 févr 2001;32(3):402-12.
54. Kalil AC, Murthy MH, Hermsen ED, Neto FK, Sun J, Rupp ME. Linezolid *versus* vancomycin or teicoplanin for nosocomial pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* sept 2010;38(9):1802-8.
55. Jiang H, Tang R-N, Wang J. Linezolid *versus* vancomycin or teicoplanin for nosocomial pneumonia: meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* sept 2013;32(9):1121-8.
56. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, Shorr AF, Kunkel MJ, Baruch A, et al. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 mars 2012;54(5):621-9.
57. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 févr 2011;52(3):285-92.

58. Diep BA, Afasizheva A, Le HN, Kajikawa O, Matute-Bello G, Tkaczyk C, et al. Effects of linezolid on suppressing in vivo production of staphylococcal toxins and improving survival outcomes in a rabbit model of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* necrotizing pneumonia. *J Infect Dis.* juill 2013;208(1):75-82.
59. Nathwani D, Morgan M, Masterton RG, Dryden M, Cookson BD, French G, et al. Guidelines for UK practice for the diagnosis and management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections presenting in the community. *J Antimicrob Chemother.* mai 2008;61(5):976-94.
60. Duhalde V, Lahille B, Camou F, Pédeboscq S, Pometan J-P. [Proper use of antibiotics: a prospective study on the use of linezolid in a French university hospital]. *Pathol Biol (Paris).* déc 2007;55(10):478-81.
61. Aubin G, Leblanc C, Corvec S, Thomaré P, Potel G, Caillon J, et al. Good practice in antibiotic use: what about linezolid in a French university hospital? *Int J Clin Pharm.* déc 2011;33(6):925-8.
62. Wilcox MH, Tack KJ, Bouza E, Herr DL, Ruf BR, Ijzerman MM, et al. Complicated skin and skin-structure infections and catheter-related bloodstream infections: noninferiority of linezolid in a phase 3 study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 janv 2009;48(2):203-12.
63. Park HJ, Kim S-H, Kim M-J, Lee Y-M, Park S-Y, Moon SM, et al. Efficacy of linezolid-based salvage therapy compared with glycopeptide-based therapy in patients with persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Infect.* déc 2012;65(6):505-12.
64. Corne P, Marchandin H, Macia J-C, Jonquet O. Treatment failure of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis with linezolid. *Scand J Infect Dis.* 2005;37(11-12):946-9.
65. Falagas ME, Manta KG, Ntziora F, Vardakas KZ. Linezolid for the treatment of patients with endocarditis: a systematic review of the published evidence. *J Antimicrob Chemother.* août 2006;58(2):273-80.
66. Lipsky BA, Itani K, Norden C, Linezolid Diabetic Foot Infections Study Group. Treating foot infections in diabetic patients: a randomized, multicenter, open-label trial of linezolid versus ampicillin-sulbactam/amoxicillin-clavulanate. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 janv 2004;38(1):17-24.
67. Naesens R, Ronsyn M, Druwé P, Denis O, Ieven M, Jeurissen A. Central nervous system invasion by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Med Microbiol.* sept 2009;58(Pt 9):1247-51.
68. Luque S, Grau S, Alvarez-Lerma F, Ferrández O, Campillo N, Horcajada JP, et al. Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of linezolid in neurosurgical critically ill patients with proven or suspected central nervous system infections. *Int J Antimicrob Agents.* 20 août 2014;

69. Sipahi OR, Bardak S, Turhan T, Arda B, Pullukcu H, Ruksen M, et al. Linezolid in the treatment of methicillin-resistant staphylococcal post-neurosurgical meningitis: a series of 17 cases. *Scand J Infect Dis.* oct 2011;43(10):757-64.
70. Flamm RK, Farrell DJ, Mendes RE, Ross JE, Sader HS, Jones RN. ZAAPS Program results for 2010: an activity and spectrum analysis of linezolid using clinical isolates from 75 medical centres in 24 countries. *J Chemother Florence Italy.* déc 2012;24(6):328-37.
71. Flamm RK, Farrell DJ, Mendes RE, Ross JE, Sader HS, Jones RN. LEADER surveillance program results for 2010: an activity and spectrum analysis of linezolid using 6801 clinical isolates from the United States (61 medical centers). *Diagn Microbiol Infect Dis.* sept 2012;74(1):54-61.
72. Jones RN, Ross JE, Bell JM, Utsuki U, Fumiaki I, Kobayashi I, et al. Zyvox Annual Appraisal of Potency and Spectrum program: linezolid surveillance program results for 2008. *Diagn Microbiol Infect Dis.* déc 2009;65(4):404-13.
73. Mendes RE, Deshpande LM, Castanheira M, DiPersio J, Saubolle MA, Jones RN. First report of cfr-mediated resistance to linezolid in human staphylococcal clinical isolates recovered in the United States. *Antimicrob Agents Chemother.* juin 2008;52(6):2244-6.
74. Locke JB, Hilgers M, Shaw KJ. Mutations in ribosomal protein L3 are associated with oxazolidinone resistance in staphylococci of clinical origin. *Antimicrob Agents Chemother.* déc 2009;53(12):5275-8.
75. Morales G, Picazo JJ, Baos E, Candel FJ, Arribi A, Peláez B, et al. Resistance to linezolid is mediated by the *cfr* gene in the first report of an outbreak of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 mars 2010;50(6):821-5.
76. Mendes RE, Deshpande LM, Jones RN. Linezolid update: Stable in vitro activity following more than a decade of clinical use and summary of associated resistance mechanisms. *Drug Resist Updat Rev Comment Antimicrob Anticancer Chemother.* avr 2014;17(1-2):1-12.
77. Mulanovich VE, Huband MD, McCurdy SP, Lemmon MM, Lescoe M, Jiang Y, et al. Emergence of linezolid-resistant coagulase-negative *Staphylococcus* in a cancer centre linked to increased linezolid utilization. *J Antimicrob Chemother.* sept 2010;65(9):2001-4.
78. Sánchez García M, De la Torre MA, Morales G, Peláez B, Tolón MJ, Domingo S, et al. Clinical outbreak of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit. *JAMA J Am Med Assoc.* 9 juin 2010;303(22):2260-4.
79. Barros M, Branquinho R, Grosso F, Peixe L, Novais C. Linezolid-Resistant *Staphylococcus epidermidis*, Portugal, 2012. *Emerg Infect Dis.* mai 2014;20(5):903-5.
80. McKinnon PS, Sorensen SV, Liu LZ, Itani KM. Impact of linezolid on economic outcomes and determinants of cost in a clinical trial evaluating patients with MRSA complicated skin and soft-tissue infections. *Ann Pharmacother.* juin 2006;40(6):1017-23.

81. Mullins CD, Kuznik A, Shaya FT, Obeidat NA, Levine AR, Liu LZ, et al. Cost-effectiveness analysis of linezolid compared with vancomycin for the treatment of nosocomial pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Ther. août 2006;28(8):1184-98.
82. Patel DA, Shorr AF, Chastre J, Niederman M, Simor A, Stephens JM, et al. Modeling the economic impact of linezolid versus vancomycin in confirmed nosocomial pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Crit Care Lond Engl. 22 juill 2014;18(4):R157.
83. Ziglam HM, Elliott I, Wilson V, Hill K, Nathwani D. Clinical audit of linezolid use in a large teaching hospital. J Antimicrob Chemother. août 2005;56(2):423-6.
84. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. Eur Heart J. oct 2009;30(19):2369-413.
85. Dotis J, Iosifidis E, Ioannidou M, Roilides E. Use of linezolid in pediatrics: a critical review. Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis. août 2010;14(8):e638-48.
86. Ma J-L, Gao L, Li X, Chu W-L, Feng Y-Q, Wang X-Q, et al. Comparison of the pharmacokinetics of linezolid in burn and non-burn rabbits. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 13 juin 2014;

Vu, le Président du jury,
Madame le Pr. Nathalie CAROFF

Vu, le Directeur de thèse,
Madame le Dr. Dominique NAVAS

Vu, le Co-Directeur de thèse,
Monsieur le Dr. Guillaume AUBIN

Vu, le Directeur de l'UFR,

Nom - Prénoms : CAILLAUD Anaïs Isabelle Pauline**Titre de la thèse :****Bon usage des antibiotiques : étude prospective de l'utilisation du linézolide en 2012 au CHU de Nantes. Comparaison avec d'autres établissements de santé.**

Résumé de la thèse :

Le linézolide renforce la gamme des antibiotiques disponibles pour le traitement des infections dues aux bactéries à Gram positif multi-résistantes, telles les *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline et les entérocoques résistants à la vancomycine. Cet antibiotique, qui présente l'avantage majeur d'avoir une forme orale présentant une biodisponibilité de 100%, est indiqué dans le traitement des pneumonies communautaires ou nosocomiales et des infections compliquées de la peau et des tissus mous lorsqu'elles sont documentées ou suspectées à bactéries à Gram positif sensibles.

Une étude prospective, à l'initiative du CHU de Nantes, de l'ensemble des prescriptions de linézolide, a été menée simultanément dans quatre hôpitaux français (CHU de Nantes, Angers et Tours et le CH de Roanne) afin de dresser un état des lieux des pratiques d'utilisation de cet antibiotique, entre mars et août 2012. 242 dossiers de patients ont été analysés. Les indications de l'autorisation de mise sur le marché étaient respectées dans 37,5% des cas. Cette étude a permis de mettre en évidence l'hétérogénéité des pratiques d'un établissement à un autre, aussi bien en termes de fréquence de prescription, d'indications et de positionnement de la molécule dans la stratégie thérapeutique notamment.

Comme pour tout antibiotique, l'usage rationnel du linézolide est indispensable pour préserver son efficacité et optimiser les dépenses de santé.

MOTS CLÉS : LINEZOLIDE, ANTIBIOTIQUE, USAGE, NANTES, ETUDE PROSPECTIVE

JURY**Président : Madame le Pr. Nathalie CAROFF** - Professeur de Bactériologie - Faculté de Pharmacie de Nantes**Membres du jury :****Monsieur le Pr. David BOUTOILLE** - Professeur de Maladies Infectieuses et Tropicales
Faculté de Médecine de Nantes**Monsieur le Dr. Frédéric MOAL** - Praticien Hospitalier, Pharmacie - CHU d'Angers**Madame le Dr. Dominique NAVAS** - Maître de Conférences en Pharmacie Clinique
Faculté de Pharmacie de Nantes (Directeur de Thèse)**Monsieur le Dr. Guillaume AUBIN** - Assistant hospitalo-universitaire en Bactériologie
Faculté de Médecine de Nantes (Co-directeur de Thèse)

Adresse de l'auteur : 11 rue Andersen, 85000 LA ROCHE SUR YON