

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année 2014

N° 155

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Qualification en Pédiatrie

par

*Mélanie SICARD*  
née le 15/11/1985 à Courbevoie

---

Présentée et soutenue publiquement le 20 Mai 2014

---

**LE LINEZOLIDE PEUT-IL ETRE UNE ALTERNATIVE A LA VANCOMYCINE  
DANS LE TRAITEMENT DES INFECTIONS NEONATALES TARDIVES CHEZ LE  
NOUVEAU-NE PREMATURE ?**

---

Président : Monsieur le Professeur Jean-Christophe ROZE

Directeur de thèse : Madame le Professeur Christèle GRAS-LE GUEN

## TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES ABBREVIATIONS .....</b>	<b>3</b>
<b>I. INTRODUCTION .....</b>	<b>4</b>
<b>II. MATERIEL ET METHODES.....</b>	<b>6</b>
<b>III. RESULTATS .....</b>	<b>8</b>
<b>IV. DISCUSSION.....</b>	<b>13</b>
<b>V. CONCLUSION.....</b>	<b>16</b>
<b>VI. BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>17</b>
<b>Tableau 1 : Caractéristiques de la population. ....</b>	<b>22</b>
<b>Figure 1 : Nature des agents infectieux responsables de l'infection nosocomiale (N=42 épisodes).....</b>	<b>23</b>
<b>Figure 2 : Nature des prélèvements bactériologiques (N=42 épisodes).....</b>	<b>23</b>
<b>Tableau 2 : Evolution des paramètres biologiques durant le traitement (N=42 épisodes) .....</b>	<b>24</b>
<b>Figure 3 : Description de l'évolution clinique et microbiologique sous linézolide .....</b>	<b>25</b>
<b>Figure 4 : Description des effets indésirables survenus durant le traitement (N=42 épisodes) .....</b>	<b>26</b>
<b>Tableau 3 : Présentation de 24 résultats de dosages de linézolide sériques réalisés chez 16 nouveau-nés. 27</b>	
<b>Figure 5 : Dosages moyens de linézolide sérique en fonction de la durée du traitement (N=24 dosages) ..</b>	<b>28</b>
<b>Figure 6 : Taux moyens de linézolide sérique en fonction de la durée du traitement et de sa voie d'administration (N=24 cas) .....</b>	<b>29</b>
<b>Figure 7 : Taux moyens de linézolide sérique en fonction de la durée du traitement et de l'âge post-natal des nouveau-nés (N=24) .....</b>	<b>30</b>
<b>Figure 8 : Taux moyens de linézolide sérique en fonction de l'évolution clinique (N=24) .....</b>	<b>31</b>
<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>32</b>
<b>ANNEXE.....</b>	<b>35</b>

## Liste des abréviations

ARN : acide ribonucléique

AMM : autorisation de mise sur le marché

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline

SAMS : *Staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline

SA : semaines d'aménorrhée

IV : intra veineux

PO : per os

O2 : oxygène

CMI : concentration minimale inhibitrice

RCIU : retard de croissance intra utérin

HRP : hématome rétro placentaire

*S. haemolyticus* : *Staphylococcus haemolyticus*

*S. epidermidis* : *Staphylococcus epidermidis*

*S. capitis* : *Staphylococcus capitis*

MAP : menace d'accouchement prématuré

DBP : dysplasie broncho-pulmonaire

CPK : créatine phosphokinase

## I. Introduction

Les germes à gram positif sont la principale cause des infections nosocomiales bactériennes survenant dans les unités de soins intensifs de néonatalogie (implication jusqu'à 60%, dans les infections tardives) (1, 2). Les agents infectieux prédominants parmi ces gram positifs, dans la population de nouveau-nés, sont *Staphylococcus aureus* et Staphylocoque à coagulase négative (1). Le risque de survenue des infections nosocomiales est accru lors de la présence d'un cathéter central (3). L'antibiotique administré usuellement lors de la survenue de ces infections nosocomiales est la vancomycine, un glycopeptide dont la posologie est ajustée au taux plasmatique, recueilli par ponction sanguine à 48h du début d'administration. Néanmoins, ce médicament a des effets toxiques sur l'appareil auditif et le rein (4-6). La néphrotoxicité peut avoir des conséquences non négligeables, dans une population d'enfants prématurés, cumulant d'autres facteurs de risque de défaillance rénale, tels que l'immaturation de leur système rénal, des situations de défaillance hémodynamique, d'anoxie périnatale, de canal artériel persistant et/ou l'administration d'autres traitements néphrotoxiques concomitants (7-9). En cas d'insuffisance rénale chez un prématuré, l'administration de vancomycine se fait alors de manière discontinue et est adaptée quotidiennement au taux plasmatique du médicament, ce qui est invasif pour le nouveau-né, de surcroît prématuré. Dans ce contexte, le linézolide pourrait être une alternative à l'administration de la vancomycine (10), évitant la survenue d'effets secondaires néphrologiques. Cet antibiotique est de la famille des oxazolidinones et est actif sur la plupart des bactéries à gram positif (staphylocoques, entérocoques, pneumocoques, streptocoques ou encore anaérobies). Le mode de fonctionnement est l'inhibition de la synthèse des protéines bactériennes à un stade précoce, par la liaison au composant 23S de la sous unité 50S de l'ARN ribosomal (11-15). Le linézolide présente un effet bactériostatique, temps-dépendant et génère un effet post antibiotique. De plus, le linézolide a une bonne diffusion dans les tissus, notamment pulmonaire, osseux, musculaire et dans le système nerveux central (11, 12, 17). La biodisponibilité de ce traitement est d'environ 100%, ce qui permet de l'administrer indépendamment par voie orale ou intra veineuse sans ajustement de posologie et ce, quel que soit le type d'infection traitée (11, 17-20). La concentration sérique maximale est atteinte en une heure à une heure et demi après une administration orale et la demi-vie est de cinq heures et demi chez l'adulte (11, 12). En France, l'utilisation de ce médicament chez l'adulte a été prospectivement étudiée, avec une AMM délivrée en 2001. Les données concernant son

utilisation chez l'enfant sont rares, voire quasi inexistantes chez le nouveau-né prématuré, puisque l'AMM ne concerne que les enfants de plus de 15 ans, chez qui les indications de traitement sont strictes (pneumopathies nosocomiales ou communautaires à bactérie gram positif et les infections compliquées de la peau et des tissus mous à bactérie gram positif). Une étude d'efficacité clinique du linézolide comparativement à la vancomycine a été menée en 2003 dans une population de 321 enfants de la naissance à 12 ans, pris en charge en hospitalisation, pour pneumopathies, infections cutanées sévères, infections sur cathéter central, bactériémie ou toute autre infection systémique, à bactéries gram positif résistantes documentées ou suspectées. Cette étude n'a pas montré de différence statistiquement significative en terme d'efficacité clinique entre le groupe des enfants traités par linézolide et celui des enfants traités par vancomycine (21). En ce qui concerne l'administration de linézolide chez le nouveau-né prématuré, seuls des case-reports ou des données très limitées sont disponibles (22, 23). Les effets indésirables les plus connus du linézolide sont de sévérité modérée, touchant le tractus gastro-intestinal (nausées, vomissements et diarrhées), ou le système nerveux avec la survenue de céphalées (19, 20). Des effets secondaires plus rares, mais plus sévères ont également été décrits, tels que des complications hématologiques (thrombopénie ou cytopénie) (24-27) ou des hyperlactacidémies (28-30). La survenue de neuropathies périphériques ou optiques a également été décrite (30-32). A Nantes, l'équipe du laboratoire EA3826 a montré l'efficacité d'administration du linézolide chez un modèle murin d'endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus* résistant à la methicilline (SARM) (33). Dans ce travail, il s'agissait d'une administration intra veineuse continue de linézolide, ce qui conduisait à une augmentation des concentrations sériques de linézolide et l'obtention d'un effet bactéricide. Du fait de cette expérience d'utilisation, l'administration de linézolide au CHU de Nantes en pédiatrie se fait i) par voie orale à la posologie de 10mg/kg/8h, ou ii) par voie intra veineuse continue à la posologie de 30mg/kg/j.

L'objectif de ce travail était de présenter des données concernant l'utilisation du linézolide chez le nouveau-né prématuré, en terme d'évolution clinique, d'efficacité microbiologique, ainsi que par la description des effets indésirables.

L'objectif secondaire était de collecter des données de pharmacocinétique du linézolide chez le nouveau-né prématuré.

## II. Matériel et méthodes

Il s'agissait d'une étude rétrospective monocentrique, observationnelle sur dossiers. Elle incluait les enfants prématurés, hospitalisés dans les services de réanimation et soins intensifs néonataux, ayant fait l'objet d'un traitement par linézolide entre Janvier 2008 et Novembre 2011. Ces nouveau-nés étaient nés avant 37 semaines d'aménorrhée (SA) et avaient reçu du linézolide, selon les indications et le protocole d'administration en vigueur dans les services : i) en traitement de secours à la phase aiguë de l'infection, en administration intra veineuse (IV) continue à la posologie de 30mg/kg/24h, en relais de la vancomycine, dans les situations d'insuffisance rénale. Cela permet d'épargner au nouveau-né des prises de sang quotidiennes destinées à ajuster la posologie de la vancomycine au dosage de la vancocinémie ; ii) par voie orale (PO), à la posologie de 10mg/kg/8h, à la phase tardive de l'infection, en cas de difficultés de maintien d'une voie d'abord veineuse pour l'administration de vancomycine, chez les nouveau-nés par ailleurs autonomes sur le plan nutritionnel. Cela permet de préserver les nouveau-nés d'une mise en place de cathéter central.

Nous avons décrit l'évolution clinique et l'efficacité microbiologique durant le traitement par linézolide. L'évolution clinique était décrite en fonction des signes cliniques et symptômes ayant fait suspecter l'infection (fièvre, hypothermie, tachycardie, apnées, augmentation des besoins en oxygène (O<sub>2</sub>), diminution de la saturation en O<sub>2</sub>, augmentation des besoins ventilatoires, malaises) et ayant motivé le début du traitement antibiotique. L'efficacité microbiologique était décrite chez les patients pour lesquels l'infection avait été documentée (isolement d'un germe pathogène à partir d'un prélèvement biologique normalement stérile : hémoculture, prélèvement de trachée, liquide de ponction articulaire) et lorsqu'un prélèvement bactériologique de contrôle avait été réalisé.

La survenue d'effets indésirables durant le traitement a été décrite. Nous avons été particulièrement attentifs à la survenue d'effets secondaires décrits dans la littérature scientifique. Les effets indésirables cliniques (nausées, céphalées, neuropathie optique ou périphérique) n'ont pas pu être décrits dans cette population de nouveau-nés prématurés. La survenue d'une anémie ou d'une thrombopénie était décrite comme une diminution de >75% du taux d'hémoglobine ou de plaquettes pendant le traitement, par rapport au taux normal, ou au taux avant traitement si celui ci était anormal. La leucopénie et la neutropénie étaient définies comme une diminution de >50% du taux de leucocytes ou de polynucléaires

neutrophiles pendant le traitement par rapport au taux normal, ou au taux pré traitement si celui ci était anormal (29). L'hyperlactacidémie était définie comme une augmentation du taux de lactates au delà de 3mmol/L pendant le traitement, sans cause hémodynamique retrouvée.

Pendant le traitement par linézolide, des dosages de linézolide sérique ont été réalisés après 48 heures de traitement ou plus, afin de s'assurer que la concentration était supérieure à la CMI de cet antibiotique pour le germe en cause, lorsque le traitement était administré par voie intra veineuse. En cas de traitement oral, des dosages étaient effectués afin de s'assurer de l'absorption du médicament. Ces dosages sériques ont été décrits, en fonction de la durée d'administration, de l'âge post natal des patients et de la CMI du linézolide pour le germe dans les cas d'infections documentées.

#### Analyse statistique

L'analyse statistique portait sur la description de l'échantillon de patients inclus. Le logiciel Statistica a été utilisé. Le test exact de Fisher ou le test du Chi2 ont été utilisés pour la comparaison des variables qualitatives. Pour la comparaison des variables quantitatives, le test de Mann-Whitney a été utilisé. Une valeur de  $p < 0,05$  a été retenue comme étant significative.

### III. Résultats

42 épisodes de traitement, chez 39 enfants, sont rapportés dans ce travail. Le tableau 1 décrit les caractéristiques de la population. Il s'agissait d'une population d'extrêmes prématurés, nés avant 28 SA pour 69% d'entre eux. Il y avait une légère prédominance de nouveau-nés de sexe masculin (sex ratio à 1,2 en faveur des garçons). Environ 30% des enfants avaient un retard de croissance intra utérin (RCIU). Moins d'un quart de la population avait présenté une mauvaise adaptation à la vie extra-utérine. Le traitement par linézolide était instauré en moyenne 3 semaines après la naissance, à un âge gestationnel post natal moyen de 31 SA environ. La durée moyenne de traitement était d'une semaine, à la posologie recommandée de 30 mg/kg/jour. 70% de la cohorte avait reçu le traitement par voie IV. La majorité des nouveau-nés souffraient d'insuffisance rénale et la quasi totalité avait reçu un traitement néphrotoxique antérieur (furosémide, ibuprofène et/ou vancomycine). Tous les enfants avaient été traités au préalable par vancomycine, selon le protocole en vigueur dans l'unité, soit une dose de charge de 15mg/kg en IV lente, suivie d'un relais par vancomycine en IV continue sur 24h à la posologie de 30mg/kg/jour.

La figure 1 illustre la nature des agents bactériens identifiés dans cette population. L'infection a été documentée dans 35 cas sur les 42 étudiés. Les germes majoritairement en cause étaient les Staphylocoques à coagulase négative dans les trois quarts des cas, avec principalement *Staphylococcus epidermidis* dans 16/42 cas et *Staphylococcus haemolyticus* dans 11/42 cas. Il y avait 2 cas d'infection nosocomiale à *Staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline (SAMS). Le traitement était probabiliste dans 17% des cas et était, dans ce cas, associé à un antibiotique efficace contre les bactéries à gram négatif (ceftazidime). Il y avait un cas considéré comme une co-infection à *Staphylococcus haemolyticus* et *epidermidis*. Tous les germes identifiés étaient sensibles au linézolide.

Comme représenté dans la figure 2, les infections avaient été documentées majoritairement à partir d'hémocultures. Dans 7% des cas, le germe avait été identifié dans un prélèvement trachéal.

L'évolution globale des paramètres biologiques pendant le traitement est présentée dans le tableau 2. On notait une tendance à l'augmentation du taux de lactates durant le traitement,

une diminution de la créatininémie, ainsi que du taux de polynucléaires neutrophiles, sans que ces différences soient statistiquement significatives.

L'évolution sur le plan clinique a pu être évaluée dans 39/42 épisodes de traitement. Elle est présentée dans la figure 3.

Pour 3 épisodes de traitement, l'évolution clinique n'a pu être décrite car le traitement par linézolide avait été administré 48h ou moins. En effet, dans 2 cas, il a dû être interrompu devant la survenue d'une hyperlactacidémie ; dans le 3<sup>e</sup> cas, le linézolide avait été instauré devant une insuffisance rénale qui s'est rapidement amendée, et la vancomycine a donc été reprise.

Nous avons décrit un amendement des signes cliniques qui avaient fait suspecter l'infection dans 33/39 cas.

2 enfants n'ont pas présenté d'amélioration clinique sous linézolide. Le premier nouveau-né était né à 24,6 SA. Il avait présenté une infection nosocomiale traitée par vancomycine probabiliste, puis linézolide devant une insuffisance rénale. *Pseudomonas aeruginosa* a secondairement été documenté dans un prélèvement de trachée et un traitement par imipénème/cilastatine a donc été ajouté au linézolide, avec une efficacité clinique. Le second cas était celui d'un enfant ayant présenté, sous linézolide, une hypertrophie cardiaque ventriculaire. Il était né à 27,7 SA, après une grossesse marquée par un hydramnios ponctionné, une menace d'accouchement prématurée non contrôlée par la tocolyse et des anomalies du rythme cardiaque fœtal. Cet enfant présentait une insuffisance respiratoire nécessitant une ventilation invasive, un canal artériel persistant traité par ibuprofène. Le linézolide a été introduit devant une infection nosocomiale à *S. haemolyticus* et la survenue d'une insuffisance rénale. Après 6 jours de linézolide, il a présenté une hypertrophie du ventricule cardiaque gauche avec obstacle hémodynamique, ayant transitoirement régressé après l'arrêt d'administration du linézolide, mais étant réapparu secondairement. Cette situation a conduit au décès de l'enfant. Les hypothèses avancées étaient : une cause infectieuse (identification secondaire d'un uréaplasma dans la trachée avec adaptation de l'antibiothérapie), une cause toxique (déclaration de pharmacovigilance pour le linézolide) et enfin une cause métabolique, sans qu'aucune de ces étiologies n'ait pu être confirmée.

Nous avons observé un nombre total de décès sur la cohorte décrite de 11 enfants sur 39 (soit 28%). 4 de ces décès étaient survenus durant le traitement. La première enfant, de sexe féminin, née à 37 SA à l'issue d'une grossesse gémellaire, a été prise en charge pour une insuffisance rénale oligurique, associée à une cholestase, une insuffisance hépatocellulaire,

une hypothyroïdie et une hypogammaglobulinémie, pouvant s'inscrire dans le cadre d'une maladie métabolique indéterminée. Elle a été traitée par linézolide pour une probable infection sur cathéter central non documentée, devant l'insuffisance rénale persistante. Elle est décédée d'une défaillance multi-organes. Le second enfant était de sexe masculin, né à 24,8 SA par césarienne pour pré-éclampsie, avec un retard de croissance intra-utérin. Il a présenté une infection nosocomiale à *S. haemolyticus* et a été traité par linézolide dans les suites d'une insuffisance rénale survenue sous vancomycine. Il est décédé dans un contexte de sepsis incontrôlé avec canal artériel persistant retentissant et défaillance hémodynamique. Le troisième enfant était né à 27,1 SA, par césarienne pour hématome rétro-placentaire (HRP), avec une mauvaise adaptation à la vie extra-utérine. Il a été traité par vancomycine puis linézolide (débuté à J18 de vie) pour une infection nosocomiale à *S. epidermidis* avec survenue d'une insuffisance rénale. Il est décédé des suites de lésions ischémohémorragiques du parenchyme cérébral et du cervelet, avec décision de non intensification des thérapeutiques actives. Le 4<sup>e</sup> enfant était un garçon né à 27 SA par césarienne pour HRP, avec antécédent de rupture de la poche des eaux à 22 SA et hypoplasie pulmonaire secondaire. Il est décédé d'un arrêt cardiaque sur hyperkaliémie, dans un contexte de sepsis à *S. haemolyticus* et *epidermidis* et de défaillance hémodynamique, avec insuffisance rénale anurique et canal artériel persistant retentissant.

L'efficacité microbiologique a été décrite dans 55% des cas. En effet, dans 7/42 cas, le traitement était probabiliste, l'infection n'ayant pas été documentée ; dans 12/42 cas, il n'y avait pas eu de prélèvement bactériologique de contrôle. Dans 20/23 cas analysés, le traitement avait été efficace sur le plan microbiologique, avec une stérilisation des prélèvements bactériologiques. Pour les 3 cas d'échec de stérilisation des prélèvements, il s'agissait de *S. epidermidis* et *haemolyticus* isolés dans des hémocultures ou des prélèvements de trachée. Les enfants concernés avaient par ailleurs présenté une évolution favorable sur le plan clinique et le traitement antibiotique avait donc été considéré comme efficace par les médecins en charge de ces patients.

La figure 4 illustre la survenue d'effets indésirables durant le traitement. Aucun cas d'anémie n'a été rapporté. Nous avons décrit 6 cas de thrombopénie, 3 cas de leucopénie et 9 cas de neutropénie.

4 enfants, tous traités par voie intraveineuse, ont présenté une hyperlactacidémie durant le traitement. Le premier enfant, de sexe féminin, était né spontanément à 25,7 SA dans un

contexte de suspicion d'infection materno-fœtale. Il s'agissait d'une grossesse gémellaire avec décès précoce du jumeau dans un contexte d'hémorragie ventriculaire cérébrale sévère. Sur le plan respiratoire, elle a présenté une dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) très sévère. Elle avait un canal artériel persistant, fermé chirurgicalement du fait de l'échec d'une première cure d'ibuprofène, non renouvelée devant la survenue d'une insuffisance rénale. En post opératoire de la chirurgie de fermeture du canal artériel, elle a présenté une infection nosocomiale documentée à *S. epidermidis*. Le linézolide a été instauré du fait d'une insuffisance rénale. Celui-ci a été interrompu après 5 jours devant une hyperlactacidémie majeure avec acidose (taux maximal à 11,8 mmol/L) sans autre cause retrouvée. Dans les suites, elle a présenté un syndrome occlusif avec perforation grêlique sur iléus méconial, traité par chirurgie. Une décision de limitation des thérapeutiques actives a été menée chez cette enfant présentant par ailleurs une hémorragie ventriculaire cérébrale avec hydrocéphalie récidivante malgré la mise place d'une dérivation. Le second enfant, de sexe masculin, était né à 26,3 SA, dans un contexte de chorioamniotite à *Escherichia coli*. Il a présenté une infection nosocomiale documentée à *S. capitis*, traitée secondairement par linézolide du fait d'une insuffisance rénale. A 48h de traitement par linézolide, cet enfant a présenté une acidose lactique (taux maximal de lactates 10,8 mmol/L) malgré une hémodynamique contrôlée. La vancomycine a donc été reprise. Il est décédé par la suite, dans un contexte d'hémorragie cérébrale massive avec décision de limitation de thérapeutiques actives. La troisième enfant était née à 31,3 SA. Il s'agissait d'une prématurité consentie pour pré-éclampsie avec RCIU vasculaire. Sur le plan respiratoire, elle présentait une DBP sévère. Elle a été traitée par linézolide et claventin devant un tableau d'entéocolite sans documentation, associée à une insuffisance rénale avec oligurie. Le linézolide a été arrêté après 48h devant l'apparition d'une hyperlactacidémie modérée (lactates à 3,5 mmol/l au maximum). Enfin, le dernier enfant, de sexe masculin, était né à 24,3 SA, eutrophe, dans un contexte de MAP. Il a présenté une infection nosocomiale à *S. warneri*, traitée par vancomycine puis par linézolide devant la survenue d'une insuffisance rénale iatrogène avec oligurie. L'hyperlactacidémie (taux de lactates au maximum à 10,4 mmol/L), sans acidose est survenue après 4 jours de traitement. Les évolutions clinique et microbiologique ont été favorables. Cet enfant a, dans les suites, été opéré d'un canal artériel persistant malgré deux cures d'ibuprofène, puis il a eu une iléostomie de décharge du fait d'un iléus méconial. Il a évolué vers la DBP et a présenté plusieurs épisodes d'hypotension avec oligurie, ayant conduit à son décès, du fait d'une décision de non acharnement thérapeutique face à cette situation précaire.

Par ailleurs, nous avons également la survenue d'une hypertrophie cardiaque ventriculaire chez un des patients, comme décrit précédemment.

Ces cas avaient fait l'objet d'un signalement en pharmacovigilance.

Nous n'avons pas identifié de différence significative de survenue d'effets secondaires entre les enfants traités par voie intraveineuse, par rapport à ceux ayant reçu le traitement oralement.

Nous avons rapporté dans le tableau 3, 24 dosages de linézolide sérique réalisés chez 16 nouveau-nés. A l'exception d'un enfant, nous avons observé que les taux de linézolide sérique étaient toujours supérieurs ou égaux à la CMI du linézolide pour le germe et ce pour les deux voies d'administration, orale ou parentérale. Nous n'avons pas observé de corrélation entre le taux de linézolide sérique et la survenue d'effets indésirables éventuels du traitement.

La figure 5 rapporte un taux de linézolide sérique significativement plus élevé lorsque le délai entre le début d'administration et la réalisation du dosage était plus long.

Nous n'avons pas observé de différence significative entre les taux de linézolide sérique, selon la voie d'administration du traitement (figure 6), ni selon l'âge post natal d'introduction du médicament (figure 7).

Enfin, nous n'avons pas noté de différence significative des taux de linézolide sérique dans le groupe ayant présenté un amendement des signes cliniques d'infection par rapport au groupe de patients décédés (figure 8).

## IV. Discussion

A notre connaissance, ce travail rapporte les premières données d'utilisation du linézolide, lors d'infections nosocomiales du nouveau-né prématuré, en unité de soins intensifs de néonatalogie. Nous avons observé une évolution clinique et une efficacité microbiologique satisfaisantes avec ce traitement (dans 85% et 87% des cas respectivement), mais la survenue fréquente d'effets indésirables (47,5% des cas, tous effets confondus). Il s'agit également des premières données concernant la pharmacocinétique de ce traitement dans cette population. Nous avons observé une biodisponibilité satisfaisante du traitement, avec un taux de linézolide sérique quasiment toujours supérieur ou égal à la CMI du germe, indépendamment de la voie d'administration et de l'âge gestationnel de l'enfant à l'introduction. La bonne disponibilité du traitement par voie orale, y compris chez les nouveau-nés prématurés présente un grand intérêt et d'intéressantes perspectives d'utilisation de cet antibiotique lors d'infections nosocomiales sur cathéter central, dans cette population.

Ce travail a des limites, notamment le faible effectif de la cohorte et le fait que les données aient été collectées rétrospectivement. Par ailleurs, l'analyse des dosages de linézolide sérique était rendue difficile par une hétérogénéité importante de délai entre le début du traitement et le moment du prélèvement. Cela peut s'expliquer par le petit poids des nouveau-nés (poids de naissance moyen de 1008,8g), rendant le recueil de sang difficile.

L'évolution clinique et l'efficacité microbiologique sous linézolide semblaient le plus souvent favorables. Mais l'efficacité de l'antibiotique est difficile à établir de façon certaine, dans la mesure où certaines infections ne sont pas documentées. Par ailleurs, les staphylocoques à coagulase négative sont pathogènes dans cette population fragile, mais on ne peut établir formellement qu'il ne s'agisse pas là de contaminations de prélèvement.

Dans cette cohorte, nous avons rapporté un nombre non négligeable de décès, ce qui peut être expliqué par la nature même de la population étudiée (nouveau-nés prématurissimes atteints de sepsis sévère et de défaillance d'organes). 11 patients étaient décédés lors du recueil de données. 4 d'entre eux sont décédés durant le traitement, mais la cause de ces décès était difficile à établir, dans la mesure où le sepsis augmente le risque de mortalité chez ces patients très fragiles (âge gestationnel moyen : 27,7 SA ; poids de naissance moyen : 1008 g). De récentes publications ont rapporté que d'extrêmes prématurés, nés avant 28 SA, présentent un taux de mortalité élevé, variant de 30 à 62% selon le poids de naissance (34).

De fréquents effets indésirables biologiques, écrits dans la littérature, ont été observés dans cette cohorte. Tous ces effets ont régressé à l'arrêt du traitement. Nous avons notamment décrit quatre cas d'hyperlactacidémie, (soit 9.5% de la population), dont trois enfants ayant présenté des taux élevés (taux de lactate > 10mmol/L). Ces hyperlactacidémies étaient également régressives à l'arrêt du linézolide. La survenue d'hyperlactacidémies lors de l'administration de linézolide est décrite dans la littérature et résulterait de l'inhibition de la synthèse protéique mitochondriale en cas d'administration prolongée (35). Néanmoins, dans notre étude, nous ne rapportons aucune utilisation prolongée du linézolide (7 jours d'administration en moyenne ; 10 jours maximum). L'immaturation du métabolisme mitochondrial du nouveau-né prématuré pourrait accroître les effets indésirables du linézolide et expliquer la survenue de l'hyperlactacidémie (36). Pour identifier formellement le rôle de l'administration du linézolide dans la survenue des effets indésirables et décès, il serait nécessaire de réaliser une étude randomisée comparant l'utilisation du linézolide versus d'autres traitements administrés usuellement pour le traitement des infections nosocomiales chez le prématuré.

L'originalité de ce travail est la description d'une administration intra veineuse continue du linézolide tandis que les recommandations suggèrent une posologie de 10 mg/kg/8h chez l'enfant. En effet, Kearns et al (18) ont démontré que l'administration discontinue de linézolide permettait l'obtention de concentrations de linézolide sérique supérieures à la CMI des germes pour le linézolide (pendant 82% du temps). Au CHU de Nantes, une utilisation intra veineuse continue a été choisie, au vue de l'expérience de Jacqueline et al (33), décrivant, avec ce mode d'administration, une augmentation du taux de linézolide sérique et l'obtention d'une action bactéricide, sur un modèle animal d'endocardite infectieuse à SARM. Ces résultats suggéraient que l'administration intra veineuse continue pourrait être efficace en thérapeutique humaine. Ce travail a en effet permis d'observer que la perfusion intra veineuse continue du linézolide permettait l'obtention de concentrations sériques supérieures ou égales à la CMI de ce traitement pour les Staphylocoques à coagulase négative et les *Staphylococcus aureus* sensibles à la methicilline, à l'exception d'un enfant, chez qui le dosage a été effectué très précocement, moins de 36h après l'introduction du traitement. Par ailleurs, nous avons observé une augmentation progressive et statistiquement significative de la concentration sérique de linézolide avec la durée du traitement. Il semble que cette concentration sérique soit cumulative. Ces résultats ne sont pas modifiés par la voie d'administration du traitement.

Compte tenu des effets indésirables du linézolide observés dans cette cohorte, il semble indispensable d'identifier d'autres antibiotiques pour traiter les infections nosocomiales à bactéries gram positif chez le prématuré. Dans ce contexte, la daptomycine constitue un compromis intéressant entre efficacité et survenue d'effets secondaires. Ce lipopeptide est efficace pour le traitement des infections à staphylocoques, mais aussi à entérocoques résistants (37). Les effets indésirables de la daptomycine semblent modérés (complications intestinales, atteintes neurologiques, augmentation du taux de CPK) et sont résolus à l'arrêt du traitement. Néanmoins, la daptomycine ne peut pas être administrée par voie orale et les données concernant son utilisation chez l'enfant manquent (38). La ceftaroline (39), une céphalosporine de large spectre, pourrait également présenter une alternative. Cet antibiotique bactéricide, est efficace sur les bactéries gram positif, tels que le SARM et les staphylocoques à coagulase négative, ainsi que sur les bactéries à gram négatif. Les effets indésirables les plus rapportés de ce traitement sont : nausées, diarrhées, hypersensibilité et céphalées. Néanmoins, des données concernant l'administration de ceftaroline en pédiatrie manquent et il conviendrait de réaliser des études cliniques dans cette population.

## V. Conclusion

Le linézolide paraît être un traitement efficace dans l'infection nosocomiale à bactérie gram positif, notamment à staphylocoque coagulase négative, chez le nouveau-né prématuré. La possibilité d'administration orale de cet antibiotique est un réel avantage, car cela permet au clinicien de limiter le recours à un cathéter central, ce qui est paradoxal dans le cadre d'infections nosocomiales dont la survenue est souvent favorisée par la présence d'une voie d'abord veineuse. Néanmoins, la survenue d'effets indésirables graves est fréquente dans cette cohorte (notamment, dans 13% des cas de traitement intra veineux, nous avons observé la survenue d'une hyperlactacidémie). Par ailleurs, le bénéfice de l'administration de linézolide à cette population est difficile à établir. L'utilisation du linézolide chez l'enfant prématuré ne peut donc se faire à l'heure actuelle, que sous caution à la phase aigüe du sepsis et peut être faut-il réserver cette administration en relais per os, aux enfants en phase tardive d'infection, afin d'ôter les cathéters centraux. Les infections nosocomiales à Staphylocoque à coagulase négative constituant un fardeau pour le nouveau-né prématuré, il est nécessaire de conduire des études comparant les différentes thérapeutiques anti-staphylococciques, afin d'identifier celle ayant le meilleur rapport bénéfice/risque dans cette population.

## VI. Bibliographie

1. Van den Hoogen A, Gerards LJ, Verboon-Maciolek MA, et al. Long-term trends in the epidemiology of neonatal sepsis and antibiotic susceptibility of causative agents. *Neonatology*. 2010;97:22-28
2. Cohen-Wolkowicz M, Moran C, Benjamin DK, et al. Early and late onset sepsis in late preterm infants. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2009;28:1052-1056
3. Sohn AH, Garrett DO, Sinkowitz-Cochran RL, et al. Prevalence of nosocomial infections in neonatal intensive care unit patients: results from the First National Point-Prevalence Survey. *Journal of Pediatrics*. 2001;139:821-827
4. Finch RG, Eliopoulos GM. Safety and efficacy of glycopeptide antibiotics. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2005;55 Suppl 2:ii5-13
5. McKamy S, Hernandez E, Jahng M, Moriwaki T, Deveikis A, Le J. Incidence and risk factors influencing the development of vancomycin nephrotoxicity in children. *Journal of Pediatrics*. 2011;158:422-6
6. Fratarelli DAC, Ergun H, Lulic-Botica M, Tutag Lehr V, Aranda JV. Vancomycin elimination in human infants with intra uterine growth retardation. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2005;24: 979–983
7. Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, et al. Incidence, presenting features, risk factors and significance of late onset septicaemia in very low birth weight infants. The national institute of child health and human development neonatal research network. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 1998;17:593-598
8. Gladstone IM, Ehrenkrans RA, Edberg SC, et al. A ten-year review of neonatal sepsis and comparison with the previous fifty-year experience. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 1990;9:819-825

9. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: The experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002;110:285-291
10. Weisman LE. Coagulase-negative staphylococcal disease: emerging therapies for the neonatal and pediatric patient. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2004;17:237-241
11. Vardakas KZ, Kioumis I, Falagas ME. Association of pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects of Linezolid with infection outcome. *Current Drug Metabolism*. 2009;10:2-12
12. Vardakas KZ, Ntziora F, Falagas ME. Linezolid: effectiveness and safety for approved and off-label indications. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2007;8:2381-2400
13. R.N. Jones, Stilwell MG, Hogan PA, et al. LEADER surveillance program results for 2006: an activity and spectrum analysis of Linezolid using clinical isolates from the United States (50 medical centers). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2007;309-317
14. R.N. Jones, Fritsche TR, Sader HS, et al. Activity of Linezolid against 3,251 strains of uncommonly isolated gram-positive organisms: report of the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2006;1491-1493
15. Swaney SM, Aoki H, Ganoza MC, et al. The oxazolidinone Linezolid inhibits initiation of protein synthesis in bacteria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1998; 3251-3255
16. Malm A, Korona-Glowniak I, Biernasiuk A, et al. Bacteriostatic or bactericidal effect of Linezolid against multiresistant *Streptococcus pneumoniae*. *New Microbiologica*. 2008;363-370

17. Jungbluth GL, Welshman IR, Hopkins Nk. Linezolid pharmacokinetics in pediatric patients: an overview. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2003;22:S153-157
18. Kearns GL, Jungbluth GL, Abdel-Rahman SM, et al. Impact of ontogeny on linezolid disposition in neonates and infants. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2003;74:413-422
19. Moulin F, Ménager C. Linezolid in pediatrics. *Archives de Pédiatrie*. 2010;17:S133-139
20. French G. Safety and tolerability of linezolid. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2003;51:S2,ii45-ii53
21. Kaplan SL, Deville JG, Yogev R, et al. Linezolid versus Vancomycin for treatment of resistant Gram-positive infections in children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2003;22:677-85
22. Bell SG. Linezolid. *Neonatal Network*. 2009;28:187-192
23. Dotis J, Losifidis E, Loannidou M, Roilides E. Use of Linezolid in pediatrics: a critical review. *International Journal of Infectious Diseases*. 2010;e638-e648
24. Meissner HC, Townsend T, Wenman W, et al. Hematologic effects of Linezolid in young children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2003;22:S186-192
25. Attassi K, Hershberger E, Alam R, Zervos MJ. Thrombocytopenia associated with Linezolid therapy. *Clinical Infectious Diseases*. 2002;34:695-698
26. Young LS. Hematologic effects of Linezolid versus Vancomycin. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;38:1065-1066
27. Saiman L, Goldfarb J, Kaplan SA, et al. Safety and tolerability of Linezolid in children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2003;22:S193-200

28. Su E, Crowley K, Carcillo JA, Michaels MG. Linezolid and lactic acidosis: a role for lactate monitoring with long-term Linezolid use in children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2011;30:804-806
29. Kopterides P, Papadomichelakis E, Armaganidis A. Linezolid use associated with lactic acidosis. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2005;37:153-154
30. Narita M, Tsuji BT, Yu VL. Linezolid-associated peripheral and optic neuropathy, lactic acidosis and serotonin syndrome. *Pharmacotherapy*. 2007;27:1189-1197
31. Bressler AM, Zimmer SM, Gilmer JL, Somani J. Peripheral neuropathy associated with prolonged use of Linezolid. *The Lancet Infectious Diseases*. 2004;4:528-531
32. Lee E, Burger S, Shah J, et al. Linezolid-associated toxic optic neuropathy: a report of 2 cases. *Clinical Infectious Diseases*. 2003;37:1389-1391
33. Jacqueline C, Batard E, Perez L, et al. In vivo efficacy of continuous infusion versus intermittent dosing of linezolid compared to vancomycin in a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* rabbit endocarditis model. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2002;46:3706-371
34. Guellec I, Lapillonne A, Renolleau S, et al: Neurological outcomes at school age in very preterm infants born with severe or mild growth restriction. *Pediatrics*. 2011;127:e883-91
35. De Vriese AS, Coster RV, Smet J, et al. Linezolid-induced inhibition of mitochondrial protein synthesis. *Clinical Infectious Diseases*. 2006;42:1111-1117
36. Honzik T, Wenchich L, Böhm M, et al. Activities of respiratory chain complexes and pyruvate dehydrogenase in isolated muscle mitochondria in premature neonates. *Early Human Development*. 2006;84:269-276

37. Beiras-Fernandez A, Vogt F, Sodian R, Weis F. Daptomycin: a novel lipopeptide antibiotic against Gram-positive pathogens. *Journal of Infection and Drug Resistance*. 2010;3:95-101
38. Cohen-Wolkowicz M, Smith PB, Benjamin DK Jr, Fowler VG Jr, Wade KC. Daptomycin use in infants: Report of two cases with peak and trough drug concentrations. *Journal of Perinatology*. 2008;28:233-234
39. Laudano JB. Ceftaroline fosamil: a new broad-spectrum cephalosporin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2011;66suppl3:iii11-18

**Tableau 1 : Caractéristiques de la population.**

Caractéristiques de la population	Population totale (n=39)	
Sexe masculin	21	(54) <sup>¶</sup>
Sexe féminin	18	(46) <sup>¶</sup>
Age gestationnel moyen (DS) (SA)	27,7	(3,3) <sup>¶</sup>
< 28 SA	27	(69) <sup>¶</sup>
28 - 32 SA	7	(18) <sup>¶</sup>
32 - 36 SA	3	(7,7) <sup>¶</sup>
36 - 37 SA	2	(5,3) <sup>¶</sup>
Poids de naissance moyen (DS) (g)	1008,8	(468,4) <sup>¶</sup>
< 1000 g	26	(66,7) <sup>¶</sup>
1001 - 1500 g	9	(23) <sup>¶</sup>
1501 - 2500 g	3	(7,7) <sup>¶</sup>
> 2500 g	1	(2,6) <sup>¶</sup>
RCIU	11	(28,2) <sup>¶</sup>
Score d'APGAR < 7 à 5 minutes de vie	8	(20,5) <sup>¶</sup>
Taux de créatinine plasmatique moyen avant le traitement (DS) (µmol/L) *	133,8	(78,1)**
< 50 µmol/L	7	(16,7)**
50-100 µmol/L	9	(2,1)**
≥ 100 µmol/L	26	(61,9)**
Exposition à des traitements néphrotoxiques avant introduction du linezolide *	40	(95)**
Age post natal moyen à l'introduction du traitement (DS) (jours) *	21,9	(15,7)**
Age gestationnel moyen à l'introduction du traitement (DS) (SA) *	30,9	(4)**
Posologie moyenne du linezolide (mg/kg/jour) *	30,5	(2,7)**
Durée moyenne de traitement (DS) (jours)	7,05	(3,21)**
Administration intra veineuse *	30	(71,5)**

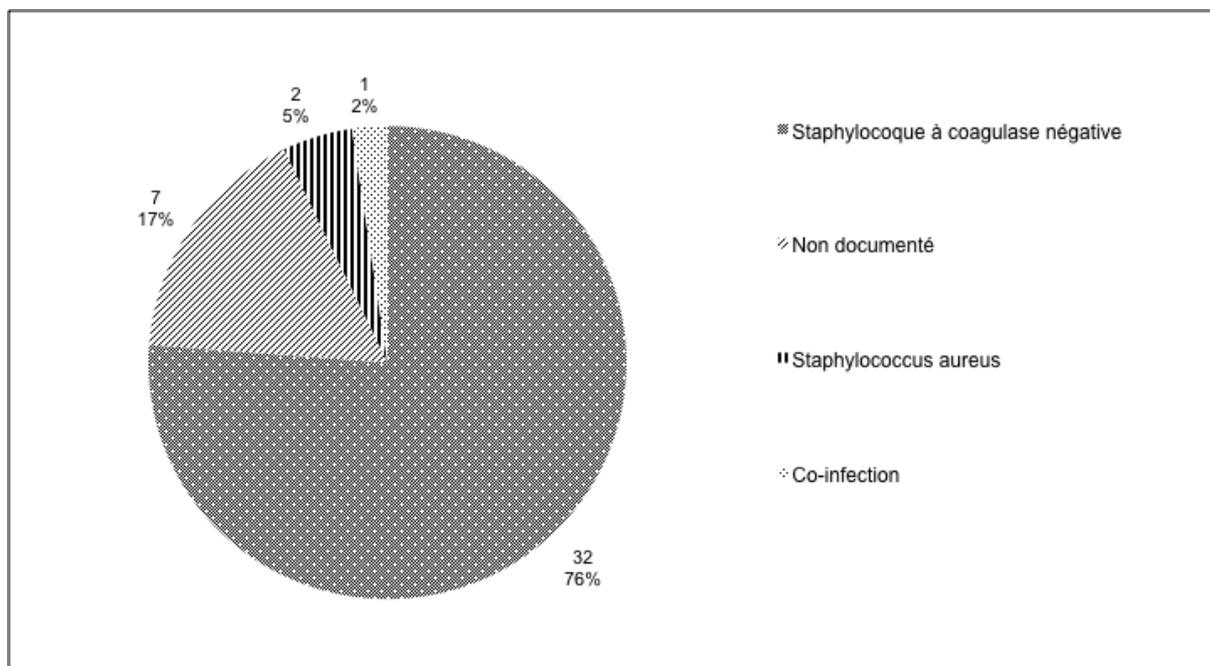
(DS) : déviation standard ; SA : semaines d'aménorrhée ; RCIU:retard de croissance intra utérin

\* Données calculées sur 42 épisodes de traitement, chez 39 nouveau-nés

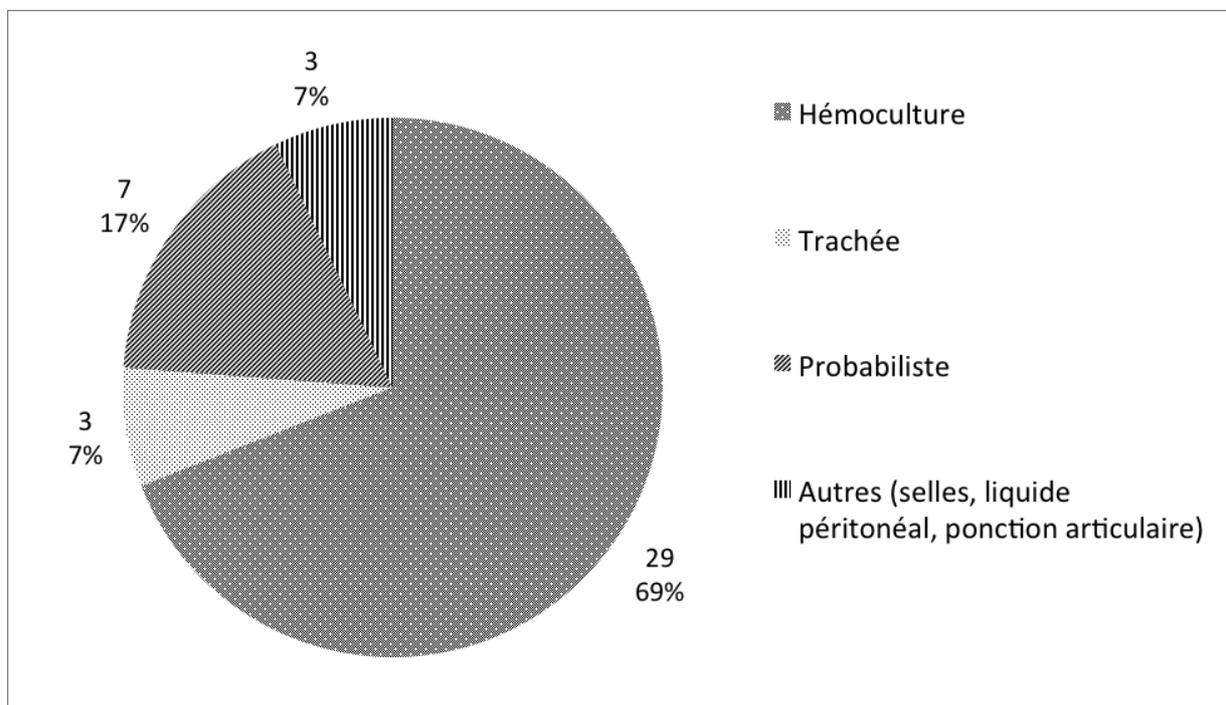
(pourcentage calculé sur la population d'étude)<sup>¶</sup>

(pourcentage calculé sur le nombre d'épisodes)\*\*

**Figure 1 : Nature des agents infectieux responsables de l'infection nosocomiale (N=42 épisodes)**



**Figure 2 : Nature des prélèvements bactériologiques (N=42 épisodes)**

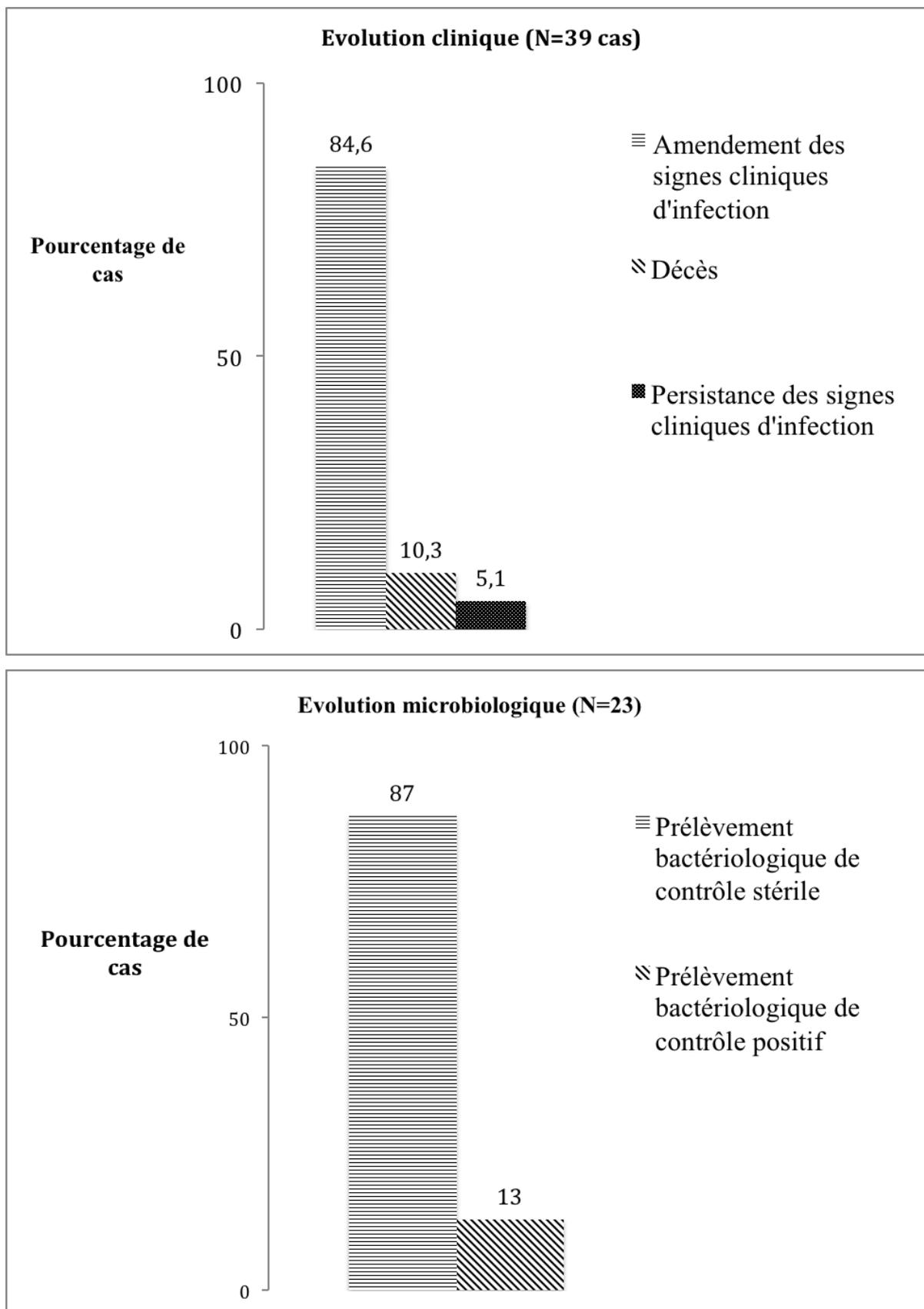


**Tableau 2 : Evolution des paramètres biologiques durant le traitement (N=42 épisodes)**

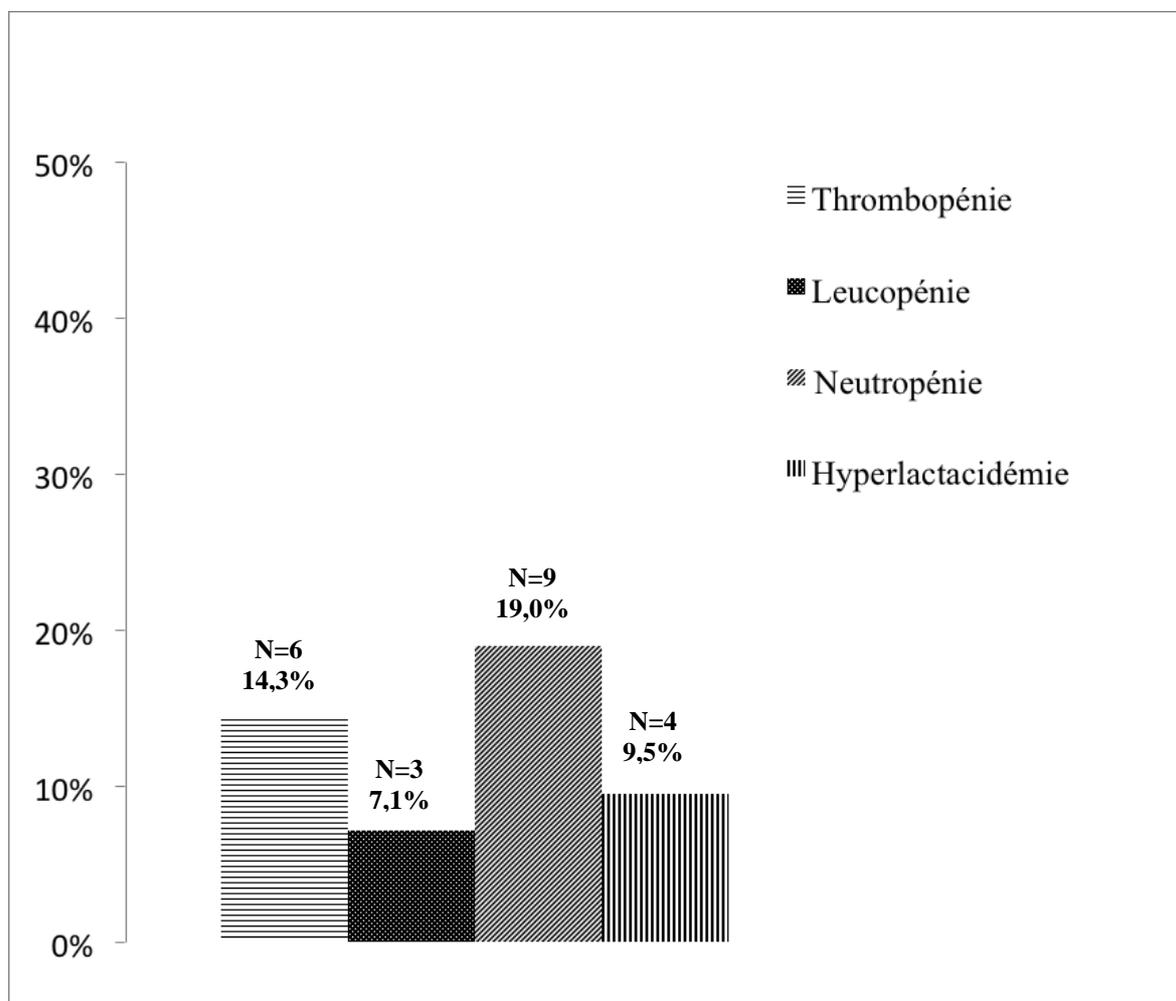
Paramètres biologiques	Pré traitement (n=42)		Per traitement (n=42)		Post traitement (n=42)	
Taux d'hémoglobine moyen (écart-type) (g/dL)	10.2	(2)	10.7	(1.9)	9.5	(1.5)
< 7 g/dL	0	(0)	1	(2.4)	2	(4.8)
7 - 10 g/dL	21	(50)	13	(31)	23	(54.8)
> 10 g/dL	21	(50)	24	(57.1)	12	(28.6)
indéterminé	0	(0)	4	(9.5)	5	(11.9)
Taux de plaquettes moyen (écart-type) ( $\cdot 10^3/\text{mm}^3$ )	218	(145)	228	(194)	221	(173)
< $50 \cdot 10^3 / \text{mm}^3$	2	(4.8)	2	(4.8)	4	(9.5)
$50 \cdot 10^3 - 150 \cdot 10^3 / \text{mm}^3$	16	(38.1)	15	(35.7)	15	(35.7)
> $150 \cdot 10^3 / \text{mm}^3$	24	(57.1)	15	(35.7)	17	(40.5)
indéterminé	0	(0)	10	(23.8)	6	(14.3)
Taux de leucocytes moyen (écart-type) ( $\cdot 10^3/\text{mm}^3$ )	16	(9)	19	(8)	15	(10)
Taux de polynucléaires neutrophiles moyen (écart-type) ( $\cdot 10^3/\text{mm}^3$ )	12	(2)	9	(6)	7	(7)
Taux de lactates moyen (écart-type) (mmol/L)	1.55	(0.73)	2,61	(2,95)	1.8	(1.1)
< 2 mmol/L	30	(71.4)	20	(47.6)	18	(42.8)
2 - 4 mmol/L	10	(23.8)	7	(16,7)	8	(19)
> 4 mmol/L	0	(0)	3	(7,1)	1	(2.4)
indéterminé	2	(4.8)	12	(28.6)	15	(35.7)
Taux de créatinine moyen (écart-type) ( $\mu\text{mol/L}$ )	133.8	(78.1)	120.9	(76.9)	79.5	(71.3)
< $50 \mu\text{mol/L}$	7	(16.7)	10	(23.8)	17	(40.5)
$\geq 50 \mu\text{mol/L}$	35	(83,3)	25	(54,7)	17	(40,5)
indéterminé	0	(0)	9	(21.4)	8	(19)
Glycémie moyenne (écart-type) (g/L)	7	(2.7)	7.3	(3.8)	5.9	(2.3)

résultats exprimés en N (%)

**Figure 3 : Description de l'évolution clinique et microbiologique sous linézolide**



**Figure 4 : Description des effets indésirables survenus durant le traitement (N=42 épisodes)**

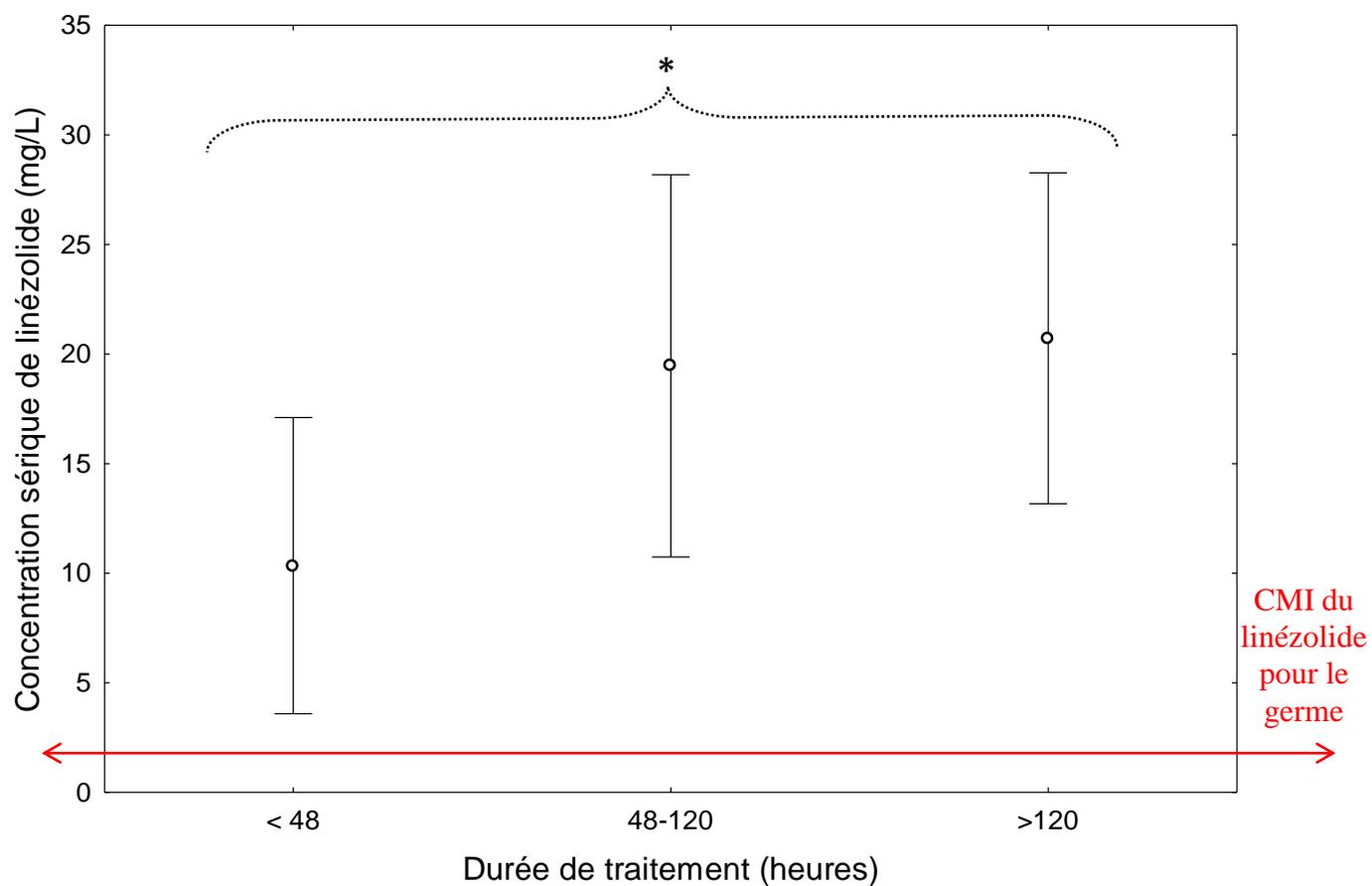


**Tableau 3 : Présentation de 24 résultats de dosages de linézolide sériques réalisés chez 16 nouveau-nés**

Enfant	Age gestationnel de naissance (SA)	Age post natal à l'introduction du traitement (jours)	Age gestationnel à l'introduction du traitement (SA)	Voie d'administration	Germe	CMI du germe pour le linezolid	Taux de linezolid sérique (mg/L)	Durée du traitement au moment du dosage de linezolid sérique (heures)	Efficacité clinique	Efficacité bactériologique	Thrombopénie	Leucopénie	Neutropénie	Hyperlactacidémie	Décès
1	25,8	19	31,5	PO	Sta hae.	2	2	43	1	-	0	0	0	-	0
2	31,2	42	37,2	PO	SAMS	2	4	20	1	1	0	-	-	-	0
2	31,2	42	37,2	PO	SAMS	2	3,8	132	1	1	0	-	-	-	0
2	31,2	42	37,2	PO	SAMS	2	16,4	214	1	1	0	-	-	-	0
3	35,5	12	37,2	PO	Sta epi.	2	0,69	35	1	0	0	0	0	0	0
3	35,5	12	37,2	PO	Sta epi.	2	32,9	157	1	0	0	0	0	0	0
4	29,4	26	33,3	PO	Sta epi.	2	3,5	113	1	1	0	0	0	-	0
5	25,7	45	32,2	IV	Sta epi.	1	15,3	14	1	1	0	0	0	0	0
6	27,2	38	32,7	IV	Sta cap.	2	2,6	234	1	1	0	0	0	0	0
7	24,8	15	27	IV	Sta hae.	2	3	96	0	-	0	0	0	-	1
8	24,2	13	26,1	IV	Sta war.	2	10,2	42	1	1	0	0	1	1	1
9	24,5	14	26,5	IV	Probabiliste	-	5,2	48	0	0	1	0	0	0	1
10	27,1	19	29,8	IV	Sta epi.	-	13,8	63	0	1	0	0	0	0	1
10	27,1	19	29,8	IV	Sta epi.	-	22,8	135	0	1	0	0	0	0	1
11	26,7	20	29,5	IV	Sta epi.	1	17,6	60	1	1	0	0	0	0	1
11	26,7	20	29,5	IV	Sta epi.	1	30,4	140	1	1	0	0	0	0	1
12	25,8	10	27,2	IV	Sta hae.	1	14,2	44	1	1	1	-	-	0	0
13	26,8	12	27,5	IV	Sta hae.	2	7,3	14	1	-	0	1	1	0	0
13	26,8	12	27,5	IV	Sta hae.	2	17	38	1	-	0	1	1	0	0
13	26,8	12	27,5	IV	Sta hae.	2	29,3	62	1	-	0	1	1	0	0
14	25,8	9	27,1	IV	Sta hae.	2	27,46	188	1	1	0	0	0	0	0
15	27	10	28,4	IV	Sta epi.	1	27,6	44	1	-	0	1	1	0	0
15	27	23	30,3	IV	Probabiliste	-	19,8	91	1	-	0	0	0	0	0
16	27	20	29,8	IV	Sta hae.	2	29,4	120	0	0	1	0	0	0	0

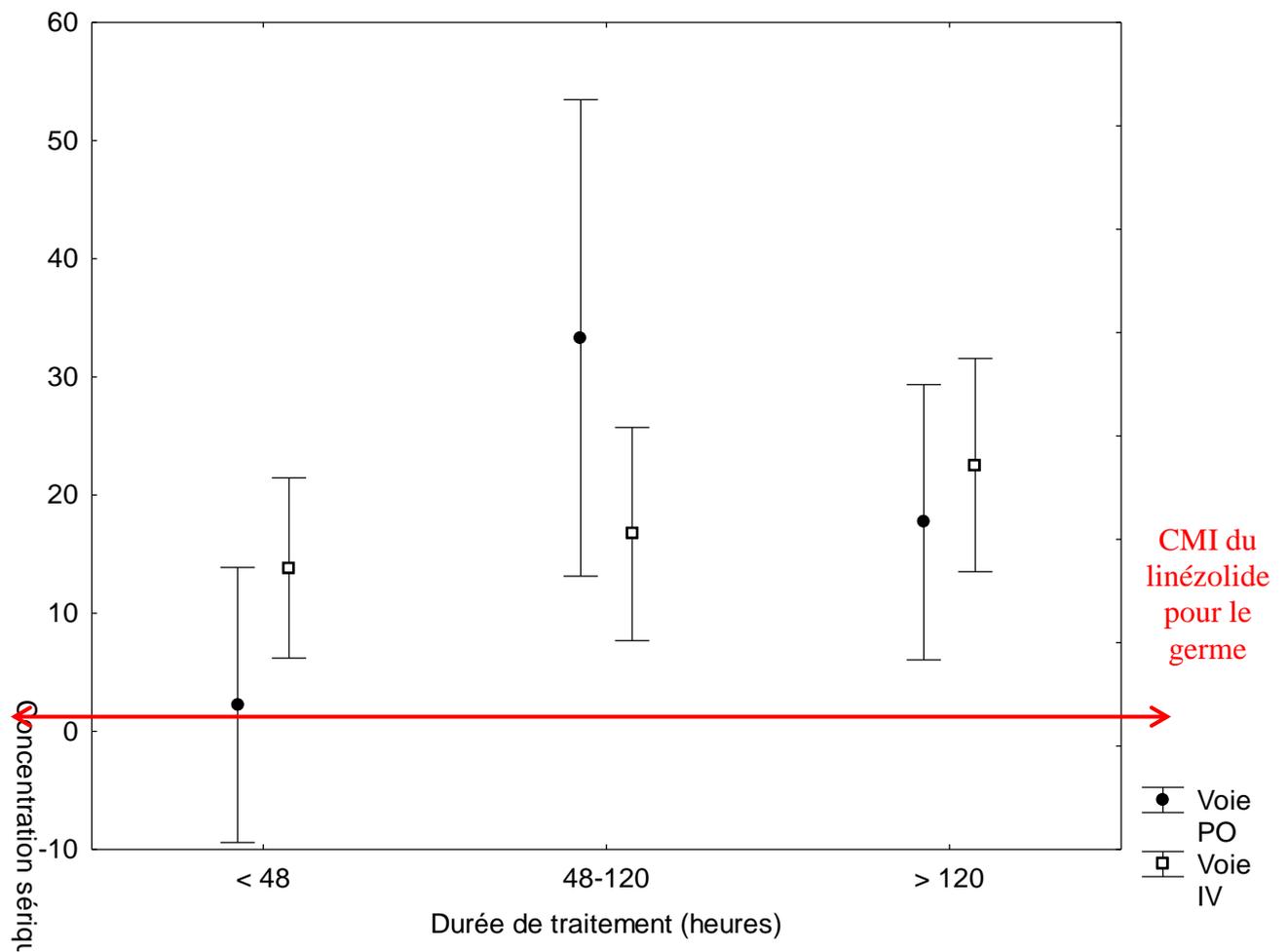
Sta hae: Staphylococcus haemolyticus ; SAMS: Staphylococcus aureus méthicilline-sensible ; Sta epi : Staphylococcus epidermidis ; Sta cap : Staphylococcus capitis ; Sta war : Staphylococcus warneri ; SA : semaines d'aménorrhée

**Figure 5 : Dosages moyens de linézolide sérique en fonction de la durée du traitement (N=24 dosages)**

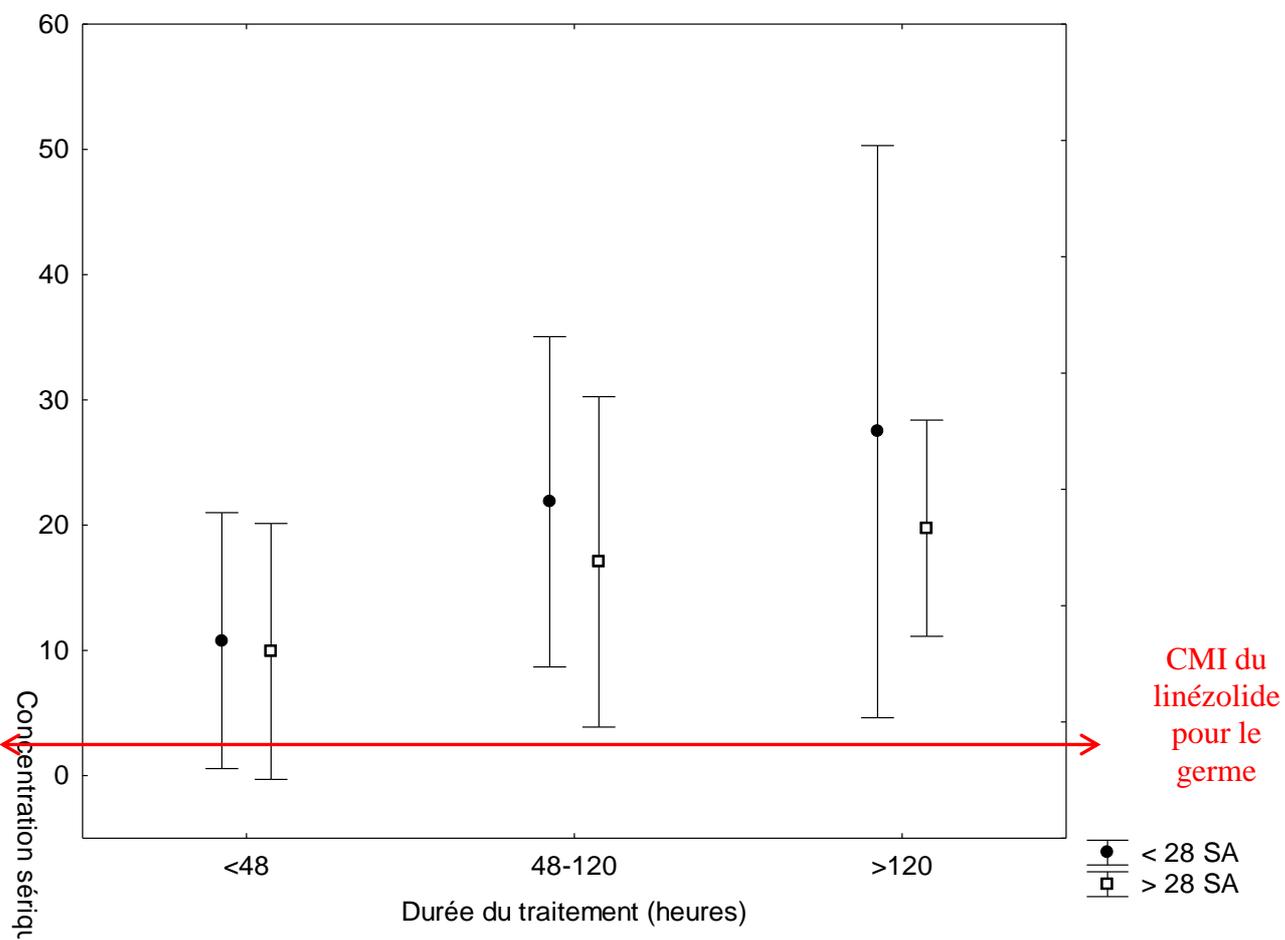


\*  $p=0.04$  (<48 heures versus >120 heures)

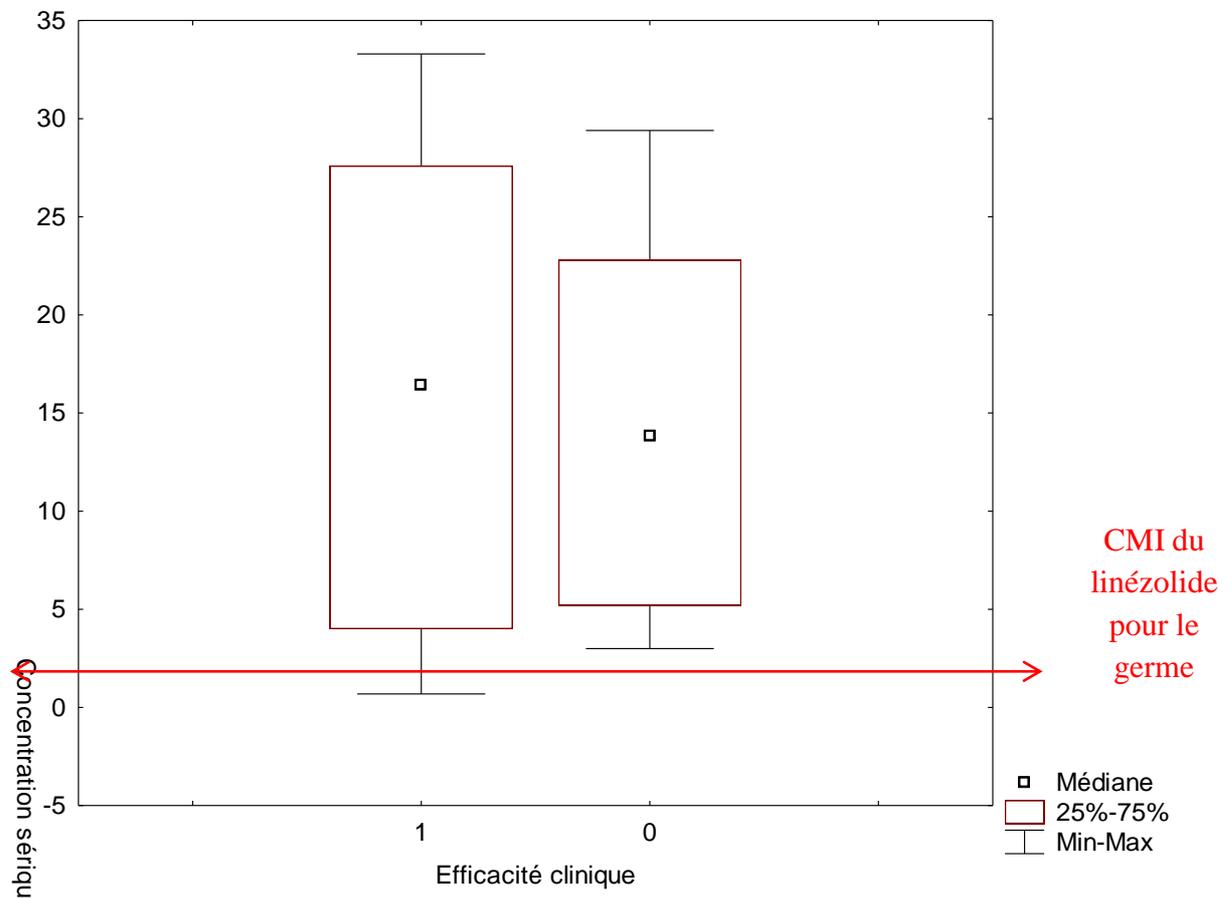
**Figure 6 : Taux moyens de linézolide sérique en fonction de la durée du traitement et de sa voie d'administration (N=24 cas)**



**Figure 7 : Taux moyens de linézolide sérique en fonction de la durée du traitement et de l'âge post-natal des nouveau-nés (N=24)**



**Figure 8 : Taux moyens de linézolide sérique en fonction de l'évolution clinique (N=24)**



1 : évolution clinique favorable

0 : évolution clinique non favorable

## Remerciements

Au Professeur Rozé, vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Veuillez trouver l'expression de ma sincère gratitude et de tout mon respect pour m'avoir ouvert les portes de la néonatalogie.

Au Professeur Gras-Le Guen, un très grand merci, pour m'avoir fait l'honneur de bien vouloir assurer la direction de cette thèse, mais également de tous mes travaux au long de ces années d'internat. Merci pour ta disponibilité, la pertinence de tes conseils et ton soutien.

Merci au Professeur Boutoille, qui malgré les tâches qui lui incombent, a accepté avec gentillesse d'être présent aujourd'hui afin de juger mon travail. Veuillez trouver l'expression de ma sincère gratitude et tout mon respect.

Au Dr Caillon, un grand merci également, pour ses conseils lors de l'élaboration de ce travail, mais aussi pour son encadrement lors de l'année de Master 2 et bien sûr pour s'être rendue disponible et avoir accepté de juger mon travail.

Au Dr Launay, qui me fait l'honneur de juger mon travail. Un grand merci également pour ton investissement auprès des internes, ta disponibilité, ton aide précieuse et ta gentillesse, pour nous guider dans nos parcours cliniques et universitaires.

A Nicolas, pour son soutien, son amour et mon bonheur au quotidien.

A mes parents, pour leur soutien indéfectible, pour m'avoir supporté pendant les périodes de révisions et d'examens depuis de nombreuses années ; pour m'avoir permis de suivre mes études et accomplir mon rêve ; pour m'avoir élevée et aimée avec des valeurs qui me permettent sans aucun doute d'être là aujourd'hui.

A mes sœurs et Bastien, pour leur amour (et leurs vanes...), leur soutien au quotidien, pour les crêpes à la farine de châtaigne et les nougats.

A ma princesse Emma et mon super héros Titouan.

A Brigitte et Christian, qui ont fait le déplacement pour m'écouter aujourd'hui. Merci de m'avoir accueilli si chaleureusement dans votre famille et encore merci pour les 30 ans de Nico... nous avons encore un peu de répit d'ici les 40...

A Marine, ma blonde, pour les années d'études, de coloc', les tonus, les WEI, les séries et films débiles, les fous rires, les larmes aussi, pour ton caractère pas toujours facile mais tellement attachant, pour ton énergie, ta bonne humeur quoi qu'il en soit, pour le sapin de Noël qui penche, la boule en marbre de la table (même si je la retiens pour le déménagement celle là...), pour les vacances ensemble, le baptême de plongée, ta casquette rose (c'est Cannes !), pour la bi-bi-biseptine...et j'en oublie sans doute ; bref, pour le pire mais surtout le meilleur ; pour toi et pour tout.

A Cécile, « louloute », pour l'amitié fraternelle malgré les doutes et les difficultés ; pour les fous rires (et ils sont nombreux !) ; pour tous les moments passés et à venir ; pour le chinois, le burgonde et le sandwich à la purée...

A Elodie, notre « wedding planeuse » (enfin, on laisse Anne tester et on voit si ça nous convient, hein Cé ?), star incontestée (et incontestable) du blind test ; merci pour ton amitié douce et sincère.

A Anne, pour l'amitié depuis toutes ces années, sans faille, sans langue de bois et sans oublier un seul anniversaire ;- ) Un grand merci pour le soutien, toujours juste, évident, en toute discrétion et sans insistance.

A Delphine, ma Bridget, ma tonus partner (et déguisées en plus !) ; merci pour ces années de travail, mais surtout de fête et d'amitié ; pour les quelques semaines de colocation (même virtuelle de St Nazaire...), les journées plages, le transbordeur et David Guetta !

A Romain et Brice, pour la déconnade, l'humour et les blagues débiles, les dépannages mac et les séances ciné (j'ai en tête un excellent Batman et un Hulk très drôle...)

A Marie, mon chou, le grand chambellan de l'ordre de la « génération duplex », la reine de la « boulet dance ». Merci de m'avoir fait découvrir Manuel et ses niniches, mais surtout ses gaufres au chocolat ! Mon chou, je te lance ici, officiellement, le défi « Unagi » du canal de Nantes à Brest. Choisis ton mode de transport et c'est parti (pour le show... !)

A Gaëlle, pour le stage en spé avant toute chose, mais surtout pour l'amitié qui a suivi. Merci pour le sorbet Thermomix (mais je suis restée sur ma faim si tu vois ce que veux dire...), que je mange sans culpabilité aucune grâce à la gym suédoise (merci aussi pour ça) ! Je te remercierai plus tard pour le tri-relais...

A Alex, ma co-interne de choc, pour tous les bons moments, le soutien mutuel face aux situations plus délicates. Merci d'être aussi calme, cool et toujours de bonne humeur, même quand tu râles ! J'attends ton retour de Lyon avec impatience !

A Isa, pour les carottes râpées, mais surtout pour le soutien et les bons bouquins.

A l'équipe du CIC :

- Marion, la Christina Cordula du CIC, mon Dupon... (avec un d ou un t ?) Merci pour les échanges et l'aide précieuse pendant le master et pour le mémoire ; mais surtout merci pour l'amitié tissée à cette occasion, à coup de vélo, de perles et de Vincent Guerlais !
- A Evelyne, pour ton humour second degré grinçant que j'adore, pour ton honnêteté précieuse, pour ton écoute et tes avis et conseils toujours justes, objectifs et incroyablement déculpabilisants ! Hein Denis ?
- A Arnaud, le stat' man baroque en tenue de bloc, venu d'une génération où pantalon et collant étaient deux entités bien distinctes... Merci pour ton aide pendant mes années d'internat et pour l'accueil au sein de l'équipe pendant le master.

A Laurianne, ma première interne, pour l'image du médecin qu'elle est et m'a donnée : gentil, compétent, disponible et incroyablement humain. J'espère approcher cela un jour. Merci pour ton soutien pendant ces années.

A Laure et Marion, pour la coloc' brève mais extrêmement sympathique pendant le DESC ; et merci pour le reste aussi (surtout)...

Aux chefs des divers services dans lesquels je suis passée, avec une pensée toute particulière pour les chefs de spé, réa et néonatal bien sûr !

Mes co-internes, Elise, Jennifer, Léa, Marie, Pauline, Manon, Vanessa...

Aux infirmières, puéricultrices, auxiliaires, aides-soignantes et secrétaires des services. Un merci tout particulier à Fatima, Sylvie et Corinne qui sont de vraies mères pour nous.

## Annexe

Ce travail a fait l'objet d'un short-report, en cours de soumission, que je mets en annexe de ce travail de thèse :

### **Pharmacokinetics of linezolid following intra venous and oral administration in extreme premature infants.**

Mélanie SICARD<sup>1</sup>, Elise LAUNAY, MD<sup>1-2</sup>, Jocelyne CAILLON, PhD<sup>2-3</sup>, Cédric JACQUELINE<sup>2</sup>, Arnaud LEGRAND<sup>4</sup>, Anne DROUARD<sup>4</sup>, Dominique NAVAS<sup>5</sup>, Jean Christophe ROZE MD<sup>1-4</sup>, Christèle GRAS-LE GUEN, MD, PhD<sup>1-2</sup>

<sup>1</sup> Department of neonatal intensive care, Mother and child university hospital, Nantes, France

<sup>2</sup> Nantes University, Faculté de Médecine, Laboratoire UPRES EA 3826, Nantes, France

<sup>3</sup> Laboratory of microbiology, University hospital, Nantes, France

<sup>4</sup> Division of neonatology, University hospital Nantes and INSERM, Centre d'Investigation Clinique Nantes, France

<sup>5</sup> Pharmacy, University hospital, Nantes, France

Address correspondence to:

SICARD Mélanie

Service de réanimation néonatale, Hôpital Mère-Enfant, CHU de Nantes

38 boulevard Jean Monnet, 44093 NANTES CEDEX 1, France

Email: [melanie.sicard@chu-nantes.fr](mailto:melanie.sicard@chu-nantes.fr)

Phone: +33 2 40 08 34 83

Fax: +33 2 40 08 34 83

**Keywords:** linezolid, premature, late-onset sepsis, linezolid plasma levels, clinical evolution, bacteriological evolution

### **Abbreviations:**

MIC: minimal inhibitory concentration

GA: gestational age

SD: standard deviation

S.: *Staphylococcus*

## Background

Neonatal late-onset sepsis is low-incidence pathology, mostly caused by gram-positive cocci (1, 2). In premature infants, sepsis occurrence is increased by central catheter insertion (3). Routine treatment involves vancomycin intra venous administration, but this glycopeptide can cause renal toxicity (4, 5), especially since premature infants present other risk factors of renal dysfunction (growth retardation, immature renal function, patent ductus arteriosus, hemodynamic failure and other toxic drug treatments). In situation of renal impairment, vancomycin administration is discontinued and daily adjusted on vancomycin serum concentration, collected from invasive blood puncture. In this context, linezolid treatment (an oxazolidinone drug), could be an alternative to vancomycin, since it exhibits good tissue penetration and 100% bioavailability, which allows it to be given through oral or parenteral route without dose adjustment and no renal toxicity (6-11). One study reports no statistically significant difference between vancomycin and linezolid treatment with regard to clinical efficacy, in children population aged from birth to 12 years (12), but side effects have been described, mostly from biological order (thrombocytopenia and myelosuppression (13) and lactic acidosis (14)). In Nantes university hospital, it has been experienced intra venous continuous administration of linezolid in a rabbit model of methicillin resistant staphylococcus aureus induced endocarditis (15). This study reports increased linezolid serum concentration and bactericidal activity due to continuous administration. Considering those results, in Nantes University hospital neonatal intensive care units, it is used to treat known or suspected late-onset sepsis induced by gram-positive cocci with linezolid (after vancomycin treatment administered as follow: 30 mg/kg/day in continuous intravenous route after a 15 mg/kg charge dose): i) via a continuous intravenous route (30 mg/kg/day), as a rescue treatment during the acute phase of infection, in cases of renal dysfunction, to preserve children from daily vancomycin serum dosages; or ii) via oral route (10mg/kg every 8 h) when neonates are stabilized in the late phase of infection and intravenous access is no longer available for vancomycin treatment, nor needed to provide nutrition, to preserve the child from a catheter insertion. During treatment, linezolid serum dosages has been monitored after 48hours of treatment or more, to make sure it was greater than or equal to the minimum inhibitory concentration (MIC) when treatment was administered via intra venous route, and to check for absorption when it was orally administered.

Since data concerning linezolid plasma levels and linezolid use in neonatal population are lacking, the main aim of this work was to present data of linezolid pharmacokinetics in

premature infants and to describe observed side effects and observed clinical and bacteriological evolution during linezolid administration.

## Methods

### Patients and study design

We retrospectively conducted an observational study from files of premature infants, born before 37 weeks of gestational age (GA), treated with linezolid from January 2008 to November 2011, in Nantes university hospital.

Linezolid serum levels were described, considering duration of administration, post natal age and minimum inhibitory concentration.

We described potential biological side effects observed during treatment administration: considering baseline hematologic values before treatment, abnormalities were defined as decrease of >75% compared to baseline platelet counts and hemoglobin, or a decrease >50% compared to baseline ranges for white blood cell and neutrophils counts (27) and a rise in lactate rate >3 mmol/L for hyperlactacidemia.

Clinical evolution was described during treatment, according to the baseline clinical signs of infection (i.e., fever, hypothermia, tachycardia, apnea, heightened need for oxygen, increased ventilator settings, requirement for mechanical ventilation, diminished oxygen saturation) prior to the completion of linezolid treatment. Bacteriological evolution could be described when a pathogen had been identified at normally sterile sites (e.g., blood, trachea, liquid from articular puncture) and when a second control culture was available.

### Ethical considerations

According to French legislation, as cohort data were anonymously retrospectively collected, no written consent was required.

Authors declare no conflict of interest.

### Statistical analysis

Statistical analysis was performed using Statistica software. Demographic and clinical data were analyzed using the Mann–Whitney test for continuous variables, whereas the chi-

squared and Fisher exact tests were employed for discontinuous variables. Data were reported as mean  $\pm$  SD, and a p-value of  $< 0.05$  was considered to be significant.

## Results

16 children received linezolid treatment (Table 1). They were extremely premature, most of them being born before 28 weeks of GA. Treatment was mostly initiated during the first month after birth. Every child previously received vancomycin treatment (15mg/kg charge dose followed by 30mg/kg/d in continuous intra venous route). 84,2% received treatment in a context of renal failure.

24 linezolid serum dosages were monitored in 16 patients (Table 2). Except for one child, linezolid serum dosages were always greater than or equal to the MIC for linezolid, for both parenteral and oral administration routes. No significant association was observed between linezolid serum dosage and side effects occurrence. Mean linezolid serum levels were higher when treatment duration was longer.

We observed no anemia during treatment, but 3 cases of thrombocytopenia, 2 of leukopenia, 3 of neutropenia and none of hyperlactacidemia. Those side effects resolved after treatment discontinuation.

Clinical evolution was assessed in 16 cases. Clinical symptoms of infection resolved in 13 cases, 2 patients died (all of them being extremely premature, most of them presenting bronchopulmonary dysplasia, patent ductus arteriosus and sepsis state) and 1 had no resolution of symptoms during linezolid treatment (this child presented afterward *Pseudomonas aeruginosa* infection and was given ceftazidime).

Bacteria were identified in 12/16 cases and were coagulase negative staphylococci in 43,8% cases (6/16 *S. epidermidis*, 6/16 *S. haemolyticus*) and *S. aureus* in 1/16 cases. We described bacteria eradication in 9/12 evaluable cases.

## Discussion

To our knowledge, this is the first study reporting pharmacokinetics data of linezolid use in premature population. Those data describe satisfying biodisponibility as linezolid serum dosages are equal or greater to linezolid MIC, with no significant difference based on postnatal gestational age, nor administration route.

Biological side effects are described but imputability of linezolid in this small cohort is not assessable. Clinical and bacteriological evolution seemed to be satisfying but efficacy relation with linezolid treatment cannot be established, considering there are few patients described. A significant proportion of patients died during treatment, but published data have indicated that very premature infants (born before 28 weeks of GA) present a high mortality rate, which ranges from 30 to 62% depending on birth weight (16). Mostly, we must point out the fact that coagulase negative staphylococci infections are questionable as those bacteria could be contaminants.

Main interest of linezolid use for late onset sepsis in premature population might be the possibility of oral administration with good biodisponibility. Indeed, we know that catheter insertion increases the risk of sepsis. Oral administration could resolve the paradoxal maintenance or insertion of catheter to treat those nosocomial infections.

Nevertheless, considering potential side effects of linezolid, it appears to be fundamental to identify other drug options to treat gram-positive cocci-induced infections in premature population. Daptomycin lipopeptide can be used to treat *Staphylococcus* as well as resistant-*Enterococcus* infections, with moderate side effects resolving after discontinuation of treatment. But Daptomycin cannot be administered orally (17). Ceftaroline new broad-spectrum cephalosporin, might be another alternative, exhibiting bactericidal activity against gram-positive organisms. Nevertheless, its administration in pediatric population has never been studied (18).

Linezolid appears to be an interesting therapeutic alternative in extreme premature newborns, especially because of its oral delivery. It is advantageous and can allow clinicians to limit paradoxal catheter use to treat nosocomial infections. Nevertheless, adverse events were described. Considering the burden of coagulase-negative *Staphylococcus* infection in neonates, it is urgent to conduct studies that compare the different anti-*Staphylococcus* therapies in order to identify the best treatment in premature population.

## Bibliography

1. Van den Hoogen A, Gerards LJ, Verboon-Maciolek MA, et al. Long-term trends in the epidemiology of neonatal sepsis and antibiotic susceptibility of causative agents. *Neonatology*. 2010;97:22-28
2. Cohen-Wolkowicz M, Moran C, Benjamin DK, et al. Early and late onset sepsis in late preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:1052-1056
3. Sohn AH, Garrett DO, Sinkowitz-Cochran RL, et al. Prevalence of nosocomial infections in neonatal intensive care unit patients: results from the First National Point-Prevalence Survey. *J Pediatr*. 2001;139:821-827
4. McKamy S, Hernandez E, Jahng M, et al. Incidence and risk factors influencing the development of vancomycin nephrotoxicity in children. *J Pediatr*. 2011;158:422-6
5. Fratarelli DAC, Ergun H, Lulic-Botica M, et al. Vancomycin elimination in human infants with intra uterine growth retardation. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24: 979–983
6. Vardakas KZ, Ntziora F, Falagas ME. Linezolid: effectiveness and safety for approved and off-label indications. *Expert Opin. Pharmacother*. 2007;8:2381-2400.
7. R.N. Jones, Stilwell MG, Hogan PA, et al. LEADER surveillance program results for 2006: an activity and spectrum analysis of Linezolid using clinical isolates from the United States (50 medical centers). *Diag Microbiol Infect Dis*. 2007;309-317.
8. Swaney SM, Aoki H, Ganoza MC, et al. The oxazolidinone Linezolid inhibits initiation of protein synthesis in bacteria. *Antimicrob Agents and Chemother*. 1998; 3251-3255.
9. Jungbluth GL, Welshman IR, Hopkins Nk. Linezolid pharmacokinetics in pediatric patients: an overview. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:S153-157.
10. Kearns GL, Jungbluth GL, Abdel-Rahman SM, et al. Impact of ontogeny on linezolid disposition in neonates and infants. *Clin Pharmacol Ther*. 2003 Nov;74:413-422.
11. French G. Safety and tolerability of linezolid. *J Antimicrob Chemother*. 2003;51:S2,ii45-ii53
12. Kaplan SL, Deville JG, Yogev R, et al. Linezolid versus Vancomycin for treatment of resistant Gram-positive infections in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:677-85
13. Meissner HC, Townsend T, Wenman W, et al. Hematologic effects of Linezolid in young children. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:S186-192.

14. Su E, Crowley K, Carcillo JA, Michaels MG. Linezolid and lactic acidosis: a role for lactate monitoring with long-term Linezolid use in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:804-806
15. Jacqueline C, Batard E, Perez L, et al. In vivo efficacy of continuous infusion versus intermittent dosing of linezolid compared to vancomycin in a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* rabbit endocarditis model. *Antimicrob agents chemother*. 2002;46:3706-371
16. Guellec I, Lapillonne A, Renolleau S, et al. Neurological outcomes at school age in very preterm infants born with severe or mild growth restriction. *Pediatrics*. 2011;127:e883-91
17. Beiras-Fernandez A, Vogt F, Sodian R, et al. Daptomycin: a novel lipopeptide antibiotic against Gram-positive pathogens. *Infect Drug Resist*. 2010;3:95-101.
18. Laudano JB. Ceftaroline fosamil: a new broad-spectrum cephalosporin. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66suppl3:iii11-18

Table 1 : Population baseline characteristics

characteristics	all newborns (n=16)	
Male sex	8	(50)
Female sex	8	(50)
Mean gestational age (SD) (weeks)	28	(3,5)
< 28 weeks	12	(75)
28-32 weeks	3	(18,8)
32-36 weeks	1	(6,2)
36-37 weeks	0	–
Mean birth weight (SD) (g)	1050	(515,8)
< 1000 g	11	(68,8)
1001-1500 g	4	(25)
1501-2500 g	1	(6,2)
> 2500 g	0	–
Very Low Birth Weight	5	(31,3)
APGAR score at 5 minutes	2	(12,5)
Mean creatinine rate before treatment (SD) (µmol/L)	136,2	(84,2)
< 50 µmol/L	2	(11,8)
≥ 50 µmol/L	15	(88,2)
Nephrotoxic drug exposure before linezolid treatment	16	(100)
Mean postnatal age at the beginning of treatment (SD) (days)	20,9	(11,7)
Mean gestational age at the beginning of treatment (SD) (weeks)	31	(3,9)
Mean linezolid dosage (mg/kg/day)	30,3	(2,2)
Mean treatment duration (SD) (days)	7,6	(3,1)
Intravenous administration	11	(68,8)

results are presented in n (%) or mean (standard deviation)

data calculated on 17 episodes of linezolid treatment, concerning 16 children

Table 2 : Linezolid serum dosages (N=24)

Infant	Gestational birth age (weeks)	Post natal age at the beginning of treatment (days)	Gestational age at the beginning of treatment (weeks)	Administration route	Bacteria	MIC for linezolid	Linezolid serum dosage (mg/L)	Treatment duration at time of linezolid serum dosage (hours)	Clinical symptoms resolution	Bacteria eradication	Thrombocytopenia	Leucopenia	Neutropenia	Lactic acidosis
1	25,8	19	31,5	PO	Sta hae.	2	2	43	1	-	0	0	0	-
2	31,2	42	37,2	PO	SAMS	2	4	20	1	1	0	-	-	-
2	31,2	42	37,2	PO	SAMS	2	3,8	132	1	1	0	-	-	-
2	31,2	42	37,2	PO	SAMS	2	16,4	214	1	1	0	-	-	-
3	35,5	12	37,2	PO	Sta epi.	2	0,69	35	1	0	0	0	0	0
3	35,5	12	37,2	PO	Sta epi.	2	32,9	157	1	0	0	0	0	0
4	29,4	26	33,3	PO	Sta epi.	2	3,5	113	1	1	0	0	0	-
5	25,7	45	32,2	IV	Sta epi.	1	15,3	14	1	1	0	0	0	0
6	27,2	38	32,7	IV	Sta cap.	2	2,6	234	1	1	0	0	0	0
7	24,8	15	27	IV	Sta hae.	2	3	96	0	-	0	0	0	-
8	24,2	13	26,1	IV	Sta war.	2	10,2	42	1	1	0	0	1	0
9	24,5	14	26,5	IV	Probabilistic	-	5,2	48	0	0	1	0	0	0
10	27,1	19	29,8	IV	Sta epi.	-	13,8	63	0	1	0	0	0	0
10	27,1	19	29,8	IV	Sta epi.	-	22,8	135	0	1	0	0	0	0
11	26,7	20	29,5	IV	Sta epi.	1	17,6	60	1	1	0	0	0	0
11	26,7	20	29,5	IV	Sta epi.	1	30,4	140	1	1	0	0	0	0
12	25,8	10	27,2	IV	Sta hae.	1	14,2	44	1	1	1	-	-	0
13	26,8	12	27,5	IV	Sta hae.	2	7,3	14	1	-	0	1	1	0
13	26,8	12	27,5	IV	Sta hae.	2	17	38	1	-	0	1	1	0
13	26,8	12	27,5	IV	Sta hae.	2	29,3	62	1	-	0	1	1	0
14	25,8	9	27,1	IV	Sta hae.	2	27,46	188	1	1	0	0	0	0
15	27	10	28,4	IV	Sta epi.	1	27,6	44	1	-	0	1	1	0
15	27	23	30,3	IV	Probabilistic	-	19,8	91	1	-	0	0	0	0
16	27	20	29,8	IV	Sta hae.	2	29,4	120	1	0	1	0	0	0

Sta hae: Staphylococcus haemolyticus ; SAMS: Staphylococcus aureus méthicilline-sensible ; Sta epi : Staphylococcus epidermidis ; Sta cap : Staphylococcus capitis ; Sta war : Staphylococcus warneri ; 1 : yes ; 0 : no

**Titre de Thèse :**

**LE LINEZOLIDE PEUT-IL ETRE UNE ALTERNATIVE A LA VANCOMYCINE DANS LE TRAITEMENT DES INFECTIONS NEONATALES TARDIVES CHEZ LE NOUVEAU-NE PREMATURE ?**

---

RESUME (10 lignes)

- Les infections nosocomiales à staphylocoques à coagulase négative chez le nouveau-né prématuré sont traitées par vancomycine, qui est néphrotoxique. Le linézolide pourrait être une alternative. Il peut être administré oralement, mais présente des effets indésirables biologiques.
- A Nantes, 39 prématurés ont reçu du linézolide IV à la phase aigüe de l'infection en cas d'insuffisance rénale, ou PO à la phase tardive en cas de difficultés de maintien d'une voie d'abord. Nous avons observé une évolution clinique favorable et une efficacité microbiologique dans 85% et 87% des cas respectivement, mais 47,5% de survenue d'effets secondaires.
- Il faut donc envisager d'autres traitements anti-staphylococciques dans cette population.

---

**MOTS-CLES**

Nouveau-né prématuré, infection nosocomiale, linézolide, évolution clinique, efficacité microbiologique, effets indésirables.