



**HAL**  
open science

## Evaluation de la pertinence des prescriptions de linézolide au CHRU de Nancy

Esther Marin

► **To cite this version:**

Esther Marin. Evaluation de la pertinence des prescriptions de linézolide au CHRU de Nancy. Sciences pharmaceutiques. 2018. hal-03297590

**HAL Id: hal-03297590**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297590>**

Submitted on 23 Jul 2021

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

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



## AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

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

**UNIVERSITE DE LORRAINE**

**2018**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

**MEMOIRE du DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES de PHARMACIE**

Soutenu devant le Jury Interrégional

Le 04 octobre 2018

par Esther MARIN

né(e) le 03 août 1990

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de

**THESE pour le DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR en PHARMACIE**

---

**EVALUATION DE LA PERTINENCE DES  
PRESCRIPTIONS DE LINEZOLIDE AU CHRU DE NANCY**

---

Membres du Jury

Président	Béatrice DEMORE	PU-PH en Pharmacie Clinique, Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine
Directeur	Alexandre CHARMILLON	Infectiologue, PH, CHRU de Nancy
Co-directeur	Béatrice DEMORE	PU-PH en Pharmacie Clinique, Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine
Juges	Xavier BERTRAND	PU-PH en Microbiologie et Infectiologie, Université de Franche-Comté
	Emmanuelle BOSCHETTI	Pharmacien, PH, CHRU de Nancy
	Florence MEYER	Pharmacien assistant, CHRU de Nancy



**UNIVERSITE DE LORRAINE**

**2018**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

**MEMOIRE du DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES de PHARMACIE**

Soutenu devant le Jury Interrégional

Le 04 octobre 2018

par Esther MARIN

né(e) le 03 août 1990

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de

**THESE pour le DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR en PHARMACIE**

---

**EVALUATION DE LA PERTINENCE DES  
PRESCRIPTIONS DE LINEZOLIDE AU CHRU DE NANCY**

---

Membres du Jury

Président	Béatrice DEMORE	PU-PH en Pharmacie Clinique, Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine
Directeur	Alexandre CHARMILLON	Infectiologue, PH, CHRU de Nancy
Co-directeur	Béatrice DEMORE	PU-PH en Pharmacie Clinique, Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine
Juges	Xavier BERTRAND	PU-PH en Microbiologie et Infectiologie, Université de Franche-Comté
	Emmanuelle BOSCHETTI	Pharmacien, PH, CHRU de Nancy
	Florence MEYER	Pharmacien assistant, CHRU de Nancy

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2017-2018**

***DOYEN***

Raphaël DUVAL

***Vice-Doyen***

Julien PERRIN

***Directrice des études***

Marie SOCHA

***Conseil de la Pédagogie***

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

***Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier***

Présidente, Béatrice DEMORE

***Commission Prospective Facultaire***

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

***Commission de la Recherche***

Présidente, Caroline GAUCHER

***Chargés de Mission***

***Communication***

Marie-Paule SAUDER

***Innovation pédagogique***

Alexandrine LAMBERT

***Référente ADE***

Virginie PICHON

***Référent dotation sur projet (DSP)***

Dominique DECOLIN

***Responsabilités***

***Filière Officine***

Caroline PERRIN-SARRADO

***Filière Industrie***

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

***Filière Hôpital***

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

***Pharma Plus ENSIC***

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

***Pharma Plus ENSAIA***

Xavier BELLANGER

***Pharma Plus ENSGSI***

Igor CLAROT

***Cellule de Formation Continue et Individuelle***

Béatrice FAIVRE

***Commission d'agrément des maîtres de stage***

François DUPUIS

***ERASMUS***

Mihayl VARBANOV

***DOYENS HONORAIRES***

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

***PROFESSEURS EMERITES***

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Alain MARSURA

Claude VIGNERON

***PROFESSEURS HONORAIRES***

Pierre DIXNEUF

Chantal FINANCE

Marie-Madeleine GALTEAU

***MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES***

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

François BONNEAUX

Thérèse GIRARD  
 Michel JACQUE  
 Pierre LABRUDE  
 Vincent LOPPINET  
 Alain NICOLAS  
 Janine SCHWARTZBROD  
 Louis SCHWARTZBROD

Gérald CATAU  
 Jean-Claude CHEVIN  
 Jocelyne COLLOMB  
 Bernard DANGIEN  
 Marie-Claude FUZELLIER  
 Françoise HINZELIN  
 Marie-Hélène LIVERTOUX  
 Bernard MIGNOT  
 Blandine MOREAU  
 Dominique NOTTER  
 Francine PAULUS  
 Christine PERDICAKIS  
 Marie-France POCHON  
 Anne ROVEL  
 Gabriel TROCKLE  
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU  
 Colette ZINUTTI

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE  
 Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

Section  
 CNU\*

Discipline d'enseignement

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Hématologie, Biologie cellulaire</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

**MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Loïc REPEL	82	<i>Biothérapie</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCA Y	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Reine EL OMAR	86	Physiologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire
ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire

#### PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	86	Pharmacie clinique
Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie

#### PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

#### \*Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

# SERMENT DES APOTHICAIRES



**Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :**

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

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

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

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

**Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.**



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE  
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS  
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT  
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR  
AUTEUR ».

# REMERCIEMENTS

## **A la présidente du jury et co-directrice, Mme Béatrice DEMORE**

Professeur en pharmacie clinique, Faculté de pharmacie, Université de Lorraine et Centre Hospitalier Universitaire de Nancy

Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse et pour l'intérêt que vous portez à ce travail, veuillez trouver ici mes sincères remerciements et ma profonde reconnaissance.

## **A mon directeur de thèse, Mr Alexandre CHARMILLON**

Infectiologue, Praticien hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy

Pour m'avoir confié ce travail et accepté de diriger cette thèse. Pour ta disponibilité, tes conseils et les connaissances que tu m'as transmises, je te remercie. J'espère que nous aurons l'occasion de travailler de nouveau ensemble.

## **A mes juges,**

### **Mr Xavier BERTRAND**

Professeur de Microbiologie et d'Infectiologie, Faculté de Pharmacie, Université de Franche-Comté et Centre Hospitalier Universitaire de Besançon

Je vous remercie infiniment d'avoir accepté de juger ce travail. Avoir l'occasion de travailler à vos côtés fut un honneur pour moi. Je vous remercie pour votre disponibilité au cours des stages que j'ai effectué dans votre service et vos précieux conseils lors de mon obtention du concours de l'internat.

### **Mme Emmanuelle BOSCHETTI**

Pharmacien, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy

Pour avoir accepté de juger ce travail et pour les connaissances que tu m'as enseignées au cours de mes années d'internat je te remercie.

### **Mme Florence MEYER**

Pharmacien assistant, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy

Tu me fais l'amitié de siéger parmi ce jury. Merci pour ton aide, tes conseils et ton soutien lors des dernières semaines ainsi que pour cette escapade rhétorique qui m'a fait beaucoup de bien !

**A mes parents**, pour votre amour et votre soutien sans faille. Merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir permis de réaliser ces belles études.

**A ma sœur Camille**, pour tous nos moments de complicité et nos fous rires. J'ai beaucoup de chance d'avoir une sœur comme toi. Merci d'être toujours là pour moi et de m'avoir tant soutenue pendant mes années d'étude.

**A Sylvain**, pour me rendre heureuse. Merci pour ta présence et ton soutien au cours des dernières semaines.

**A mon beau-frère préféré Valentin**, merci de te rendre toujours disponible pour moi.

**A toute ma famille**, et plus particulièrement à Léa, Paule et Aimée qui ont toujours été présentes pour moi.

**A Lucie**, merci pour ton amitié qui m'est précieuse. Déjà 25 ans ! Et pour tous nos fous rires, nos folles soirées et nos vacances mémorables. Malgré la distance dans les bons et mauvais moments je sais que tu répondras toujours présente.

**A Laura**, pour ton amitié depuis les bancs de la fac et tous les bons moments que nous avons passé ensemble. C'est toujours un réel plaisir de te retrouver et je suis heureuse de te compter parmi mes amies.

**A Elise**, pour tous les bons moments que nous avons partagés depuis notre rencontre Messine que ce soit au boulot, en soirée, en Corse ou sur l'île de Ré. Merci d'être toujours là pour moi.

**A Sophie et Céline**, merci pour vos précieux conseils et votre soutien au cours de ces derniers mois.

**A tous mes co-internes** que j'ai rencontrés au cours de mes 4 années d'internat : Florine, Audrey, Mélanie, Kévin, Clément, Pierre, Axelle, Emilie, Cyrielle, Quentin C, Jérémy, Laure, Justine, Charles, Eric, Abde, Quentin G, Claire, Gwendoline, Yann Eric, Marie, Caroline, Julia, Sandra, Taghla, Gwladys, Benoit, Matthieu, Lounisse et François.

Je remercie l'ensemble des pharmaciens qui m'ont encadré lors de mes différents stages : Michel, Mr Nicolas, Chloé, Mme Monfort, Stéphanie, Emmanuelle, Céline, Laure-Anne, Pauline, Mr Vigneron, Sophie et Florence. Merci pour les connaissances que vous m'avez transmises ainsi que pour la confiance que vous m'avez accordée.

Je remercie l'ensemble des préparateurs que j'ai côtoyé au cours de mes différents stages.

Je remercie également les Dr Henard et Goehringer pour leur disponibilité et leur participation à l'évaluation des dossiers de cette étude.

# TABLE DES MATIERES

A. INTRODUCTION .....	6
B. GENERALITES SUR ZYVOXID® .....	7
I. Famille.....	7
II. Structure chimique .....	7
III. Mécanisme d'action.....	8
IV. Spectre d'activité .....	9
V. Indications .....	10
1. Pneumonies nosocomiales et communautaires.....	10
2. Infections compliquées de la peau et des tissus mous .....	11
VI. Indications hors AMM.....	12
1. Infection ostéoarticulaire .....	13
2. Infection du système nerveux central .....	13
3. Infection du pied diabétique .....	14
4. Infection urinaire .....	14
VII. Posologie .....	15
1. Population adulte .....	15
2. Population pédiatrique.....	15
3. Personnes âgées .....	16
VIII. Pharmacodynamie .....	16
IX. Pharmacocinétique.....	16
1. Absorption .....	16
2. Distribution.....	17
3. Métabolisme .....	17
4. Elimination .....	17
X. Effets indésirables .....	18
XI. Interactions médicamenteuses .....	20
XII. Contre-indications .....	20
XIII. Mécanisme de résistance .....	21
1. Résistance naturelle .....	21
2. Résistance acquise .....	21
C. OBJECTIF .....	23
D. MATERIEL ET METHODES.....	23

I.	Type d'étude et population étudiée .....	23
II.	Etude des prescriptions de ZYVOXID® .....	24
III.	Evaluation des dossiers.....	25
E.	RESULTATS .....	26
IV.	Etude rétrospective menée au CHRU de Nancy.....	26
1.	Population.....	26
2.	Facteurs de risque d'acquisition de SARM et comorbidités à risque d'évolution vers une insuffisance rénale.....	28
3.	Situation clinique.....	29
4.	Services de soins et prescription de linézolide .....	30
5.	Traitement antibiotique.....	31
a.	Indication .....	31
b.	Durée du traitement.....	37
c.	Posologie du traitement.....	37
d.	Réévaluation des traitements .....	38
6.	Résultats microbiologiques.....	38
a.	Documentation bactériologique .....	38
b.	CMI au linézolide .....	39
c.	CMI à la vancomycine .....	40
7.	Surveillance du traitement .....	40
8.	Tolérance du traitement .....	41
9.	Pertinence et conformité des prescriptions .....	42
a.	Pertinence de l'indication d'un traitement par linézolide et services de soins .....	45
b.	Indications des prescriptions jugées non pertinentes .....	46
c.	Conformité des prescriptions indiquées et services de soins .....	46
d.	Prescriptions indiquées non conformes.....	47
10.	Pratique d'utilisation du linézolide au CHRU de Nancy .....	50
11.	Avis d'un infectiologue.....	51
F.	DISCUSSION .....	54
I.	Surveillance et tolérance du traitement .....	54
II.	Patients fébriles et neutropéniques .....	56
III.	Pertinence de l'indication .....	58
IV.	Conformité des prescriptions .....	59
V.	Avis d'un référent en infectiologie.....	60

VI. Biais de notre étude .....	60
VII. Perspectives .....	61
G. CONCLUSION.....	62

## LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARN : Acide RiboNucléique

ASNM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

BMR : Bactérie MultiRésistante

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

CCVT : Chirurgie Cardiovasculaire et Thoracique

*cfr* : Chloramphénicol Florfénicol Résistance

COMEDIMS : Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles

COT : Chirurgie Orthopédique et Traumatologique

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

CSAI : Commission Spécialisée des Anti-Infectieux

C3G : Céphalosporines de 3<sup>ème</sup> Génération

DDJ : Dose Définie Journalière

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

ECBU : Examen Cytobactériologique des Urines

ECMO : Extracorporelle Membrane Oxygénation

EOI : Equipe Opérationnelle d'Infectiologie

EPP : Evaluation des Pratiques Professionnelles

ERG : Entérocoques Résistants aux Glycopeptides

ERV : Entérocoques Résistants à la Vancomycine

EUCAST: European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing

FDA : Food and Drug Administration

GISA : *S. aureus* de sensibilité Intermédiaire aux Glycopeptides

IDSA : Infectious Diseases Society of America

IMAO : Inhibiteur de MonoAmine Oxydase

IRA : Insuffisance Rénale Aigue

ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine

JH : Journée d'Hospitalisation

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

NFS : Numération de la Formule Sanguine

PAVM : Pneumopathie Acquisée sous Ventilation Mécanique

PICC : Cathéter Central par Insertion Périphérique

PVL : Leucocidine de Panton Valentine

RCP : Résumé des Caractéristiques des Produits

SARM : *Staphylococcus aureus* Résistant à la Méricilline

SCNMR : Staphylocoques à Coagulase Négative Résistant à la Méricilline

SEMS : *Staphylococcus epidermidis* Sensible à la Méricilline

SEMR : *Staphylococcus epidermidis* Résistant à la Méricilline

SFM : Société Française de Microbiologie

SNC : Système Nerveux Central

SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

STM : Secteur de Transplantation Médullaire

TSST-1 : Toxine 1 du Syndrome Choc Toxique

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Bactéries sensibles au linézolide.....	9
Tableau II : Sensibilités des espèces bactériennes au linézolide.....	9
Tableau III : Effets indésirables fréquents du linézolide.....	18
Tableau IV : Effets indésirables observés entre 2001 et 2011 suite à la commercialisation du linézolide (Commission Nationale de Pharmacovigilance, 2012) .....	19
Tableau V : Allergies aux classes d'antibiotiques rencontrées au sein de la population de l'étude.....	27
Tableau VI : Répartition des facteurs de risque d'acquisition de SARM dans la population de l'étude.....	28
Tableau VII : Répartition des comorbidités à risque d'évolution vers une insuffisance rénale aiguë dans la population de l'étude .....	29
Tableau VIII : Répartition des prescriptions de linézolide selon le service de soins.....	30
Tableau IX : Fréquence des sites infectieux suspectés selon le type d'antibiothérapie.....	31
Tableau X : Fréquence des prescriptions de linézolide en 1 <sup>ère</sup> intention selon le type d'antibiothérapie.....	32
Tableau XI : Fréquence des motifs de prescription du linézolide selon le type d'antibiothérapie.....	33
Tableau XII : Répartition des prescriptions probabilistes et documentées par services de soins .....	36
Tableau XIII : Répartition des modifications de prescriptions de linézolide après documentation bactériologique (en cas de traitement probabiliste initial) .....	38
Tableau XIV : Répartition de la surveillance NFS et plaquettaire des prescriptions supérieures ou égales à 10 jours .....	40
Tableau XV : Tolérance du traitement par linézolide au sein de la population de l'étude .....	41
Tableau XVI : Taux de prescriptions indiquées et non indiquées selon le service de soins ....	45
Tableau XVII : Pourcentage de prescriptions indiquées conformes et non conformes selon le service de soins.....	47
Tableau XVIII : Fréquence des non-conformités des prescriptions indiquées .....	48
Tableau XIX : Pratiques d'utilisation du linézolide dans la population de l'étude.....	50
Tableau XX : Période où l'avis infectiologique a été pris .....	51
Tableau XXI : Répartition par services de soins des 67 traitements par linézolide conseillés par un infectiologue.....	52
Tableau XXII : Taux de prescriptions de linézolide conseillées par un infectiologue pour chaque service de soins .....	53

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure chimique du linézolide .....	7
Figure 2 : Mécanisme d'action du linézolide (DUTRONC, et al., 2005) .....	8
Figure 3 : Répartition des traitements probabilistes et documentés par services de soins .....	35
Figure 4 : Fréquence des traitements par linézolide selon leurs durées .....	37
Figure 5 : Répartition des différentes espèces de <i>Staphylocoques</i> spp .....	39
Figure 6 : Répartition des différentes espèces d' <i>Entérocoques</i> spp.....	39
Figure 7 : Répartition des prescriptions de linézolide évaluées durant la période de l'étude ..	42
Figure 8 : Pratique d'utilisation du linézolide au CHRU de Nancy .....	50

## **LISTE DES ANNEXES**

Annexe 1 : Fiche de recueil de données

Annexe 2 : Lettre aux chefs de service

Annexe 3 : Algorithme décisionnel lors de l'évaluation des dossiers

Annexe 4 : Indications des prescriptions jugées non pertinentes

Annexe 5 : Prise en charge thérapeutique des neutropénies fébriles au CHRU de Lille

Annexe 6 : Fiche de bon usage du linézolide

## A. INTRODUCTION

L'émergence de Bactéries MultiRésistantes (BMR) tant au niveau hospitalier que communautaire, peut mettre les cliniciens face à des situations d'impasse thérapeutique et a conduit au déploiement de plans d'alerte nationaux sur les antibiotiques afin de promouvoir leur bon usage et de préserver leur efficacité.

En effet, les années 1980 ont été marquées par l'émergence et la propagation intra-hospitalière de BMR en particulier *Staphylococcus aureus* Résistant à la Méricilline (SARM). Le traitement de première intention des infections causées par cette bactérie repose sur la famille des glycopeptides dont le principal représentant est la vancomycine. Cependant, cet antibiotique présente certains inconvénients tels que sa néphrotoxicité, sa bactéricidie lente et une marge thérapeutique étroite nécessitant un suivi de ses concentrations plasmatiques toutes les 48 heures. D'autre part, il a un impact sur le microbiote et certaines souches résistantes aux glycopeptides ont commencé à émerger notamment les Entérocoques Résistants aux Glycopeptides (ERG). Dans ce contexte, de nouveaux antibiotiques actifs sur les bactéries à Gram positif résistants aux antibiotiques usuels ont été développés tels que le linézolide (ZYVOXID®) ou la daptomycine (CUBICIN®).

Le linézolide est le premier représentant d'une nouvelle famille d'antibiotiques, les oxazolidinones. Il présente une action sur les bactéries à Gram positif uniquement, y compris le SARM, les Staphylocoques à Coagulase Négative Résistant à la Méricilline (SCNMR) et les ERG. Commercialisé aux Etats-Unis depuis 2000, il a été mis sur le marché en France en 2001. Il a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans les pneumonies nosocomiales et communautaires documentées ou suspectées à bactéries à Gram positif et dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous documentées à bactéries à Gram positif. Son intérêt pharmacocinétique réside dans son excellente biodisponibilité (100 %) permettant aisément un relai per os (ANSM, 2015).

Au Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Nancy le linézolide est utilisé depuis 2010 dans des indications hors AMM (infections urinaires documentées à *Enterococcus faecium* résistant à l'ampicilline, infections ostéo-articulaires probablistes ou documentées, infections documentées à SARM ou SCNMR avec insuffisance rénale ou risque d'insuffisance rénale...). En 2017, le linézolide était l'antibiotique de dernier recours le plus prescrit (26,8 %) après les glycopeptides (35,6 %) dans notre établissement (MARIN, et al., 2017). Ce constat est conforté par les données locales de ConsoRes qui mettent en évidence une augmentation importante de la consommation de linézolide dans notre établissement depuis 2015. En 2014, la consommation de linézolide au CHRU était de 4,8 Dose Définie Journalière (DDJ) pour 1000 Journées d'Hospitalisation (JH) vs 9,3 DDJ/1000 JH en 2017. Quant aux données nationales, elles témoignent d'une progression de la consommation du linézolide entre 2009 et 2016 alors que celle de la vancomycine tendait à se stabiliser depuis 2011 et à diminuer en 2016 (Réseau ATB RAISIN, 2018).

Devant cette forte consommation au niveau local et national, il est pertinent de s'intéresser à la notion de « bon usage » de cet antibiotique. En effet, la pression de sélection qui incombe au linézolide doit être prise en compte dans le raisonnement du clinicien lorsqu'il a recours à cette molécule.

## B. GENERALITES SUR ZYVOXID<sup>®</sup>

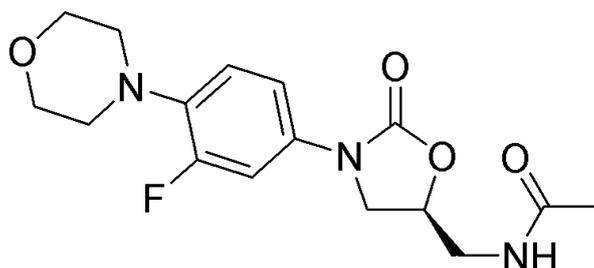
### I. Famille

Le linézolide (ZYVOXID<sup>®</sup>) est le premier représentant d'une famille d'antibiotiques récente : les oxazolidinones. Il est commercialisé aux Etats-Unis depuis 2000 et a obtenu son AMM en France en 2001. Un second antibiotique appartenant à cette famille a été récemment développé et a obtenu une AMM en France en 2015 : le tédizolide (SIVEXTRO<sup>®</sup>).

### II. Structure chimique

Le linézolide est une molécule amphiphile qui peut se décomposer en 4 parties (Figure 1) :

- un noyau oxazolidinone
- un noyau morphole
- un cycle fluorophényle
- un groupement acétamidométhyle



**Figure 1 : Structure chimique du linézolide**

Sa formule chimique est (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-(4-morpholinyl)]phényl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]méthyl-acétamide et son poids moléculaire est de 337,35 g.mol<sup>-1</sup>.

### III. Mécanisme d'action

Le linézolide possède un mécanisme d'action original en inhibant précocement la phase d'initiation de la synthèse protéique ribosomale. En effet en se liant au centre de la peptidyltransférase (domaine V de l'Acide RiboNucléique (ARN) ribosomal 23S) il empêche la liaison de la sous-unité ribosomale 50S à la sous-unité 30S elle-même associée à l'ARN messenger et l'ARN de transfert. Cette liaison empêche la formation du ribosome 70S nécessaire à l'initiation de la synthèse protéique bactérienne (DUTRONC, et al., 2005). Ce mécanisme d'action étant unique, il n'existe pas de réaction croisée avec d'autres antibiotiques.

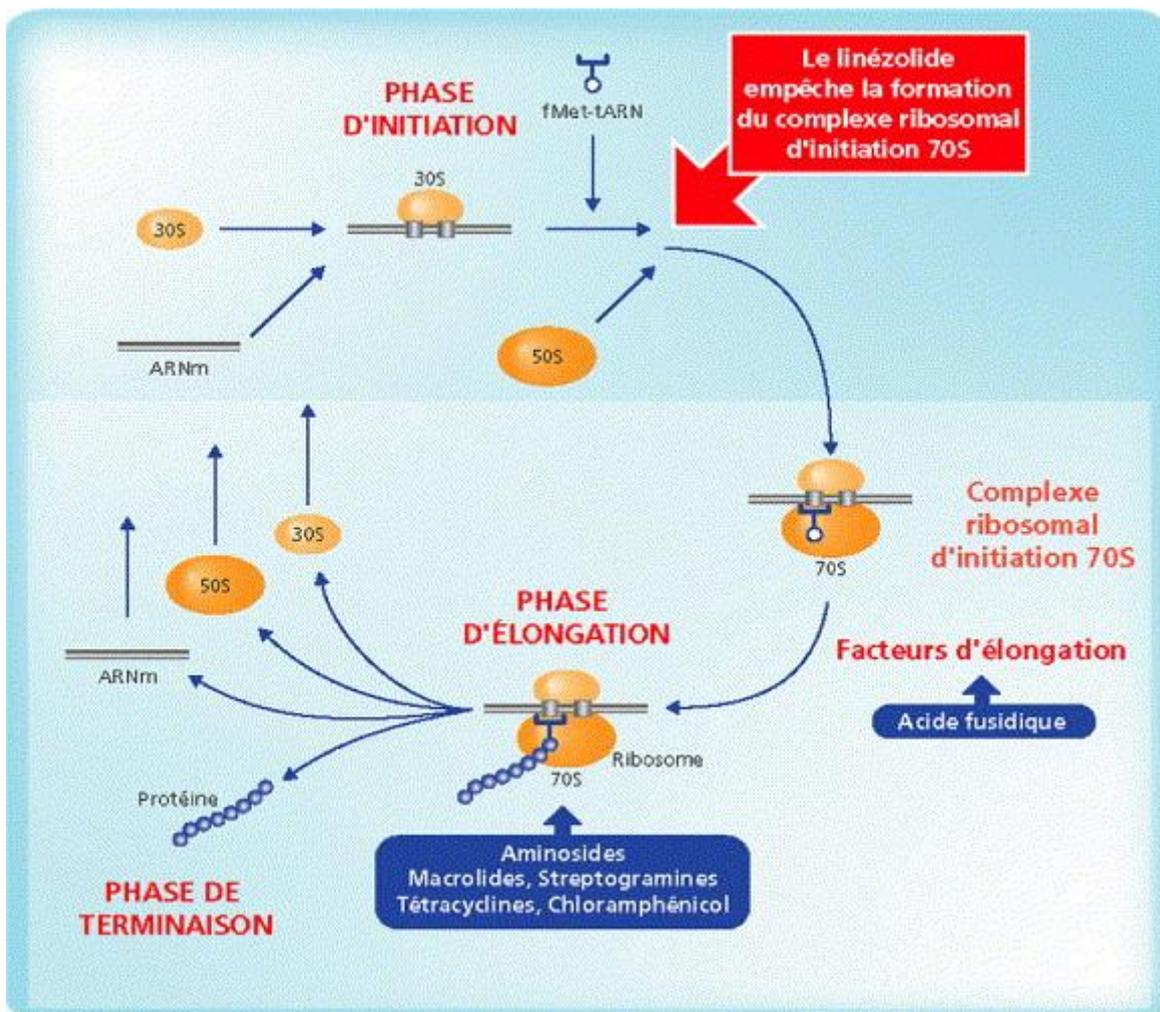


Figure 2 : Mécanisme d'action du linézolide (DUTRONC, et al., 2005)

## IV. Spectre d'activité

Le linézolide possède une activité sur les bactéries à Gram positif ainsi que sur les bactéries anaérobies (Tableau I).

**Tableau I : Bactéries sensibles au linézolide**

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

Il a également une activité démontrée sur *Corynebacterium* spp, *Nocardia* spp, *Mycobacterium* spp, *Bacteroides fragilis*, *Moraxella catarrhalis*, *Listeria monocytogenes*. (ZAHEDI BIALVAEI, et al., 2016), mais aussi sur *Prevotella* spp, *Fusobacterium* spp, *Porphyromonas* spp, *Veillonella* spp, *Bacteroides ovatus*, *B. uniformis*, *B. distasonis*, *B. caccae*, *B. vulgatus*, *B. capillosus*, *B. thetaiotaomicron* (BEHRA-MIELLET, et al., 2003).

Les bactéries à Gram négatifs sont naturellement résistantes au linézolide (ANSM, 2015).

Les seuils de sensibilité au linézolide selon les espèces bactériennes sont définis par la Société Française de Microbiologie (SFM) et l'European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testin (EUCAST) et sont résumés dans le tableau II (Comité de l'antibiogramme de la SFM, 2018).

**Tableau II : Sensibilités des espèces bactériennes au linézolide**

Espèce	Sensible	Résistante
<i>Staphylococcus</i> spp	≤ 4	> 4
<i>Enterococcus</i> spp	≤ 4	> 4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2	> 4
<i>Streptococcus</i> spp (A, B, C ou G)	≤ 2	> 4

## V. Indications

ZYVOXID<sup>®</sup> a obtenu l'AMM dans les indications suivantes :

- Pneumonies nosocomiales ou communautaires suspectées ou documentées à bactéries à Gram positif,
- Infections compliquées de la peau et des tissus mous documentées à bactéries à Gram positif (ANSM, 2015).

### 1. Pneumonies nosocomiales et communautaires

Les infections nosocomiales représentent un enjeu de santé publique de par leur fréquence, le coût de leur prise en charge et surtout leur morbi-mortalité. Parmi les infections nosocomiales, on compte les pneumopathies qui sont les premières en termes de morbi-mortalité et les deuxièmes en termes de fréquence. Les glycopeptides ont longtemps été considéré comme le traitement de référence des pneumopathies à SARM. Cependant, au vue de l'augmentation des souches de *S. aureus* résistant à la vancomycine et de la toxicité rénale des glycopeptides, la question s'est posée d'une alternative à cette classe d'antibiotiques. De nombreuses études ont ainsi comparé le linézolide et la vancomycine dans ce type d'infection ; l'étude ZEPHYR a notamment révolutionné la prise en charge thérapeutique des pneumopathies nosocomiales documentées à SARM.

L'étude IMPACT-HAP est une étude multicentrique, rétrospective et observationnelle dont l'objectif principal était de comparer le succès clinique du linézolide à celui de la vancomycine dans le traitement de Pneumopathie Acquisée sous Ventilation Mécanique (PAVM) documentée à SARM. Le succès clinique a été observé dans 85 % des cas chez les patients traités par linézolide vs 69 % chez les patients traités par vancomycine ( $p = 0,009$ ). Concernant la tolérance, aucune différence statistiquement significative n'a été démontrée entre les 2 groupes. Les résultats montrent que les patients ayant une PAVM documentée à SARM traités par linézolide sont plus susceptibles de répondre favorablement que s'ils sont traités par vancomycine (PEYRANI, et al., 2014).

L'analyse rétrospective de deux études randomisées en double aveugle a montré qu'un traitement initial par linézolide était associé à un taux de guérison et de survie significativement meilleur qu'un traitement initial par vancomycine chez des patients atteints de PAVM documentée à SARM (KOLLEF, et al., 2004).

L'étude ZEPHYR de phase IV, prospective, randomisée, en double-aveugle et multicentrique réalisée du 13 octobre 2004 au 31 janvier 2010 avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance du linézolide vs la vancomycine dans le traitement des pneumonies associées aux soins documentées à SARM. Les résultats ont montré la supériorité du linézolide par rapport à la vancomycine en termes de guérison clinique (57,6 % vs 46,6 % ;  $p = 0,042$ ) et microbiologique (81,9 % vs 60,6 % en fin de traitement). La tolérance hématologique est

comparable dans les 2 groupes, mais une néphrotoxicité a été observée plus fréquemment avec la vancomycine (18,2 % vs 8,4 % avec le linézolide) (WUNDERINK, et al., 2012).

Les résultats de la récente méta-analyse de Fu et *al* constituée de 10 essais cliniques randomisés contrôlés ont montré que le linézolide était cliniquement aussi efficace que la vancomycine dans le traitement des pneumopathies à *S. aureus* (FU, et al., 2013).

Une étude réalisée en 2013 de Jiang et *al* a montré que le linézolide était associé à une meilleure éradication microbiologique dans le traitement des pneumopathies nosocomiales comparativement aux glycopeptides. En revanche, il n'a pas été démontré de supériorité du linézolide dans la guérison clinique. Concernant la tolérance, le risque d'éruption et de néphrotoxicité était plus élevé dans le groupe des glycopeptides (JIANG, et al., 2013) (FU, et al., 2013).

En 2011, la société américaine d'infectiologie (IDSA) a publié des recommandations spécifiques pour traiter les infections à SARM notamment les pneumopathies. Ainsi pour les pneumopathies nosocomiales documentées à SARM, le linézolide est recommandé en 1<sup>ère</sup> intention ou en alternative à la vancomycine ou à la clindamycine (LIU, et al., 2011). Pour les patients atteints de pneumopathies documentées à SARM et compliquées d'empyème, le traitement antibiotique doit être associé à un drainage (LIU, et al., 2011).

## **2. Infections compliquées de la peau et des tissus mous**

Les infections cutanées et des tissus mous sont des causes fréquentes de morbidité en milieu communautaire et hospitalier. Parmi les infections cutanées et des tissus mous, on compte entre autres les abcès, les infections du pied diabétique, les infections du site opératoire ou encore les dermohypodermes bactériennes. Les infections superficielles cutanées et des tissus mous sont généralement traitées en ambulatoire avec des antibiotiques oraux et des soins topiques. Cependant, les infections compliquées de la peau et des tissus mous peuvent nécessiter une hospitalisation, des antibiotiques par voie intraveineuse et/ou de la chirurgie. Parmi les nombreuses espèces bactériennes pouvant être responsables d'infections compliquées de la peau et des tissus mous, *Streptococcus pyogenes* et *Staphylococcus aureus* sont les plus fréquents.

Une infection de la peau et des tissus mous est définie comme compliquée lorsqu'elle implique des tissus profonds, si elle nécessite une intervention chirurgicale ou si le patient présente une comorbidité pouvant empêcher la bonne réponse au traitement (diabète, immunodépression) (Food and Drug Administration (FDA), 1998).

L'efficacité du linézolide par rapport à la vancomycine chez des patients présentant une infection compliquée de la peau et des tissus mous a été évalué dans une étude ouverte, prospective, randomisée et multicentrique. Les résultats montrent que le traitement par linézolide est bien toléré et équivalent à la vancomycine dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous. La supériorité du linézolide vs la vancomycine dans le traitement des

infections compliquées de la peau et des tissus mous documentées à SARM a été démontrée (88,6 % vs 66,9 % ,  $p < 0,001$ ) (WEIGELT, et al., 2005).

Une autre étude prospective, randomisée, multicentrique de phase IV a comparé le linézolide à la vancomycine dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous documentées à SARM. Les résultats illustrent un taux de réussite microbiologique plus élevé chez les patients traités par linézolide à la fin du traitement ( $p < 0,001$ ) et similaire à la fin de l'étude ( $p < 0,127$ ). De plus, les patients qui ont reçu du linézolide avaient une durée d'antibiothérapie plus courte que ceux ayant reçu de la vancomycine. Concernant la tolérance des traitements, le pourcentage de patients ayant eu 1 ou plusieurs effets indésirables était similaire dans les 2 groupes de traitement (48 % vs 51 %) (ITANI, et al., 2010).

Une méta-analyse incluant trois essais randomisés contrôlés pour les résultats cliniques et trois pour les résultats microbiologiques a comparé l'efficacité du linézolide à la vancomycine dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous documentées à SARM chez des patients hospitalisés. Les résultats cliniques (en terme de guérison clinique) ont montré une tendance non significative en faveur du linézolide (RR 0,34 % ; IC 95% [0,04, 2,89] ;  $p = 0,32$ ). Concernant les résultats microbiologiques peu de preuves montraient une supériorité du linézolide vs la vancomycine (RR 0,55 % ; IC 95 % [0,3, 1,01] ;  $p = 0,05$ ) (DODDS, et al., 2009).

Les recommandations de l'IDSA 2014 concernant les infections de la peau et des tissus mous indiquent que le linézolide possède une excellente efficacité dans ce type d'infection en particulier lorsqu'elles sont documentées à SARM. Cependant, ils suggèrent de le réserver aux patients présentant des infections graves nécessitant une hospitalisation ou ceux en échec thérapeutique (STEVENS, et al., 2014).

## **VI. Indications hors AMM**

Les « guidelines » publiées par l'IDSA sur la prise en charge thérapeutique des infections documentées à SARM recommandent le linézolide en 1<sup>ère</sup> intention ou en alternative à la vancomycine ou à la clindamycine dans les infections suivantes : pneumonie, infections de la peau et des tissus mous, ostéomyélite, arthrite septique, méningite, abcès cérébral, empyème sous-dural, abcès épidual et thrombose septique du sinus caverneux (LIU, et al., 2011). Il est à prendre en considération que la prévalence de SARM aux Etats Unis est nettement plus élevée qu'en France (14,7 % en France) (Réseau BMR-RAISIN, 2018).

## **1. Infection ostéoarticulaire**

L'existence du linézolide sous forme orale et sa bonne diffusion osseuse contribuent à son utilisation dans les infections ostéoarticulaires. Cependant, la durée prolongée de 6 à 12 semaines dans ce type d'infection favorise la survenue d'effets indésirables notamment de thrombopénies ou neuropathies.

Senneville *et al* ont mené une étude rétrospective où 66 patients atteints d'ostéomyélite ont été traités par linézolide. La durée médiane de traitement était de 13 semaines et la bactérie la plus fréquemment identifiée était le SARM (48/72, 68 %). A la fin du traitement, 56 des patients (84,8 %) ont été guéris et au cours du suivi post-traitement, 4 rechutes se sont déclarées donnant un taux de guérison de 79 % (SENNEVILLE, *et al.*, 2006).

Ces données sur l'efficacité du linézolide sont comparables à une autre étude rétrospective réalisée à Taiwan où le linézolide a été évalué dans l'ostéomyélite. Parmi les 51 patients inclus, 41 (80,4 %) ont présenté un succès clinique et 10 (19,6 %) étaient en échec thérapeutique (LU, *et al.*, 2010).

Dans l'étude menée par Rao, 51 patients ont été traités par linézolide pour une infection ostéo-articulaire documentée à Gram positif. Parmi les 51 patients, 48 ont obtenu une rémission (RAO, *et al.*, 2007).

## **2. Infection du système nerveux central**

Le caractère amphiphile du linézolide permet une excellente pénétration au niveau du Système Nerveux Central (SNC) puisqu'environ 70 % de sa concentration sérique diffuse dans le Liquide Céphalo-Rachidien (LCR). Les recommandations de l'IDSA concernant les méningites bactériennes recommandent ainsi le linézolide comme agent alternatif à la vancomycine en cas d'infection documentée à SARM (TUNKEL, *et al.*, 2004) (TUNKEL, *et al.*, 2017).

Dans une étude monocentrique menée en Turquie, 17 cas de méningite survenue en post-neurochirurgie ont été inclus entre janvier 2006 et septembre 2010. Sept patients présentaient un SAMR, neuf patients présentaient un SCNMR et un patient présentait une infection documentée à SARM et SCNMR. Le succès microbiologique était de 88 % au 5<sup>ème</sup> jour de traitement par linézolide. Aucune toxicité hématologique, hépatique et néphrologique n'a été observée au cours du traitement par linézolide (SIPAHI, *et al.*, 2011).

Dix cas d'infection du SNC documentées à SARM ont été publiés. Parmi les 10 patients, 3 patients traités par linézolide ont eu une guérison complète alors que les 7 traités par vancomycine ont eu de graves complications ou sont décédés ( $p < 0.05$ ) (NAESENS, *et al.*, 2009).

### 3. Infection du pied diabétique

Les infections du pied diabétique sont fréquentes et associées à une morbidité importante notamment l'amputation. Le SARM représente l'étiologie la plus fréquente de ces infections avec une prévalence de 5 à 30 % entre 1993 et 2007 (ELEFTHERIADOU, et al., 2010). Les facteurs de risque de développer une infection du pied diabétique à SARM sont les antibiothérapies de longue durée ou inappropriées, une hospitalisation antérieure, une plaie chronique, la présence d'une ostéomyélite et le portage nasal de SARM.

Une étude multicentrique, randomisée et ouverte a évalué chez 371 patients avec un mal perforant plantaire l'efficacité du linézolide vs l'association ampicilline-sulbactam et l'amoxicilline-acide clavulanique. Les taux de guérison clinique avec le linézolide et les comparateurs étaient similaires avec respectivement 81 % vs 71 %. Toutefois, le taux de guérison clinique était significativement plus élevé chez les patients traités par linézolide pour des ulcères infectés du pied (81 % vs 68 % ;  $p = 0,018$ ) et chez les patients non atteints d'ostéomyélite (87 % vs 72 % ;  $p = 0,003$ ) (LIPSKY, et al., 2004).

Les dernières recommandations sur la prise en charge des infections du pied diabétique approuvent 3 antibiotiques : le linézolide, l'association pipéracilline-tazobactam et l'ertapénem à condition que l'infection ne soit pas associée à une ostéomyélite (LIPSKY, et al., 2012).

### 4. Infection urinaire

Relativement peu de données existent sur l'utilisation du linézolide dans les infections urinaires à *Enterococcus* spp résistant aux glycopeptides.

Les entérocoques sont une cause fréquente d'infections du tractus urinaire chez les patients hospitalisés. La prévalence croissante des Entérocoques Résistants à la Vancomycine (ERV) est particulièrement préoccupante dans de nombreux établissements de santé en raison de son association à une augmentation de la mortalité, des coûts des soins de santé ainsi que des options thérapeutiques limitées. Environ 40 % du linézolide sous forme active est éliminé par voie rénale mais les concentrations urinaires dépassent de 25 fois celles du sérum à la posologie de 600 mg par prise deux fois par jour. Dans un centre médical français, 2 (5,3 %) de 38 patients infectés par des ERV ont été traités avec succès par linézolide. D'une manière générale, Heintz et al recommandent de réserver le linézolide aux infections urinaires compliquées y compris les cystites à ERV résistantes à la nitrofurantoïne, à la doxycycline et à la fosfomycine (HEINTZ, et al., 2010).

## **VII. Posologie**

### **1. Population adulte**

La posologie recommandée chez les adultes est de 600 mg toutes les 12 heures (ANSM, 2015).

En cas d'hémodialyse ou dialyse péritonéale, la posologie recommandée est de 600 mg toutes les 24 heures. Compte tenu de son épuration extra-rénale (coefficient d'extraction de 38 %) il doit être administré après la séance les jours de dialyse.

En cas d'hémodialyse veino-veineuse continue, la posologie recommandée est de 600 mg toutes les 12 heures.

Il est nécessaire d'adapter la dose chez les patients insuffisants rénaux car il existe un risque de thrombopénie sévère dans cette population. En effet, une étude cas-témoin rétrospective a montré que lors d'un traitement par linézolide, l'apparition d'une thrombopénie sévère (< 100 G/L) était significativement plus fréquente chez les patients présentant une insuffisance rénale (64,7 % vs 35,6 % chez les patients normorénaux,  $p = 0,039$ ) (LIN, et al., 2006) (MATSUMOTO, et al., 2010). Chez les patients présentant une clairance rénale inférieure à 30 ml/min il semble donc préférable de débiter le traitement à la posologie de 600 mg toutes les 24 heures.

La durée de traitement recommandée dans les pneumonies communautaires et nosocomiales, et dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous est de 10 à 14 jours (ANSM, 2015). En raison de son profil de tolérance il n'est pas recommandé de prescrire le linézolide plus de 28 jours (ANSM, 2015).

### **2. Population pédiatrique**

La pharmacocinétique du linézolide, et plus particulièrement la clairance est dépendante de l'âge. En effet, chez les enfants la clairance rénale du linézolide est plus élevée et la demi-vie est plus courte que chez les adultes. Ce constat entraîne un impact sur la posologie avec une dose de 10 mg/kg toutes les 8 heures, sans dépasser 600 mg par prise, pour les enfants de moins de 12 ans. La pharmacocinétique du linézolide chez les enfants âgés de 12 ans et plus, est comparable à celle des adultes, la posologie pour cette tranche d'âge est donc identique à celle des adultes (ANSM, 2015) (MOULIN, et al., 2010).

### 3. Personnes âgées

Chez les personnes âgées de plus de 65 ans, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie de linézolide, sa pharmacocinétique n'étant pas modifiée de manière significative chez ces patients (ANSM, 2015).

## VIII. Pharmacodynamie

D'un point de vue pharmacodynamique, les études ont montré que *in vitro* le linézolide est bactéricide sur les Streptocoques notamment *Streptococcus pneumoniae* mais bactériostatique sur les Staphylocoques et les Entérocoques (ZURENKO, et al., 1996).

D'autre part, le linézolide possède la propriété d'inhiber les toxines de *S. aureus* notamment la Toxine 1 du Syndrome Choc Toxique (TSST-1) et la Leucocidine de Panton Valentine (PVL) (BOURGEOIS-NICOLAOS, et al., 2012) ainsi que sur les hémolysine  $\alpha$  et  $\beta$  des streptocoques. Le mécanisme d'action serait dû à une inhibition spécifique de la synthèse protéique au niveau de la translation mais pas au niveau de la transcription des gènes de virulence (STEVENS, et al., 2007). Cette propriété anti-toxinique concentration-dépendante constitue un atout majeur dans certaines situations gravissimes notamment en cas de fasciite nécrosante. Une étude expérimentale a comparé le linézolide à la vancomycine chez des souris atteintes de pneumopathie à SARM sécrétant la PVL. Les résultats ont montré que le linézolide diminuait de manière significative les concentrations bactériennes dans le poumon *vs* la vancomycine ( $p < 0,05$ ) (YANAGIHARA, et al., 2009).

Enfin, le linézolide possède un effet post-antibiotique (MacGOWAN, 2003). *In vitro* son effet post-antibiotique sur *S. aureus* a été estimé à environ 2 heures. *In vivo*, l'effet post-antibiotique mesurée sur des modèles animaux était respectivement de 3,6 et 3,9 heures pour *S. aureus* et *S. pneumoniae* (ANSM, 2015).

## IX. Pharmacocinétique

### 1. Absorption

Après administration orale du linézolide, l'absorption est rapide avec des concentrations plasmatiques maximales atteintes en 2 heures. Son absorption n'est pas modifiée par la prise d'aliments. La biodisponibilité du linézolide est complète (100 %) permettant aisément un relai *per os* (ANSM, 2015).

## 2. Distribution

Le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 40 à 50 litres chez l'adulte sain reflétant une excellente pénétration du linézolide dans les tissus. En effet, il pénètre complètement dans le liquide céphalorachidien, l'œil, les tissus musculaires, les graisses et modérément dans les tissus osseux (40 % des concentrations plasmatiques) (SLATTER, et al., 2001) (MacGOWAN, 2003). Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de 31 % ce qui entraîne un faible impact en cas d'hypoalbuminémie (ANSM, 2015).

L'étude prospective de Rao et al menée en 2007 a évalué l'efficacité et la tolérance du linézolide chez 51 patients traités pour une infection ostéo-articulaire documentée à Gram positif. La durée moyenne du traitement par linézolide était de  $9,6 \pm 14,1$  semaines (médiane = 6 semaines). Parmi les 51 patients traités par linézolide, 48 ont obtenu une rémission. Ces résultats témoignent d'une bonne diffusion osseuse du linézolide (RAO, et al., 2007).

## 3. Métabolisme

La voie principale du métabolisme du linézolide est l'oxydation du noyau morpholine avec formation de 2 métabolites inactifs : l'acide amino-étho-oxyacétique (PNU-142300) et l'hydroxyéthyle de glycine (PNU-142586) (ANSM, 2015). Le métabolisme du linézolide n'est pas impacté par les cytochromes P450.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (classes A et B de Child-Pugh), la pharmacocinétique du linézolide et de ses métabolites n'est pas modifiée. Au contraire, chez les patients atteints d'une cirrhose de stade C de Child-Pugh un risque de surdosage existe par diminution des capacités hépatiques oxydatives. Pour cette population des études préconisent une diminution de la posologie à 600 mg par jour (SASAKI, et al., 2011).

## 4. Elimination

L'élimination du linézolide est majoritairement urinaire sous forme de métabolites PNU-142586 (40 %), PNU-142300 (10 %) et sous forme inchangée (30%) chez les patients présentant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère à modérée. La demi-vie d'élimination du linézolide est de 5 à 7 heures (ANSM, 2015).

## X. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents (1/1000, <1/100) sont présentés dans le tableau III. Ils sont survenus au cours des essais cliniques ayant inclus plus de 2000 patients adultes ayant reçu les doses de linézolide recommandées dans le RCP et pendant une durée maximale de 28 jours (ANSM, 2015). Les effets indésirables qui sont survenus le plus fréquemment au cours de ces études cliniques sont les suivants : diarrhée (8,4 %), céphalées (6,5 %), nausées (6,3 %) et vomissements (4,0 %).

**Tableau III : Effets indésirables fréquents du linézolide**

<b>Classe de système d'organes</b>	<b>Fréquents</b>
<b>Infections</b>	Candidose orale et vaginale, infections fongiques
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	Anémie
<b>Affections psychiatriques</b>	Insomnie
<b>Affections du système nerveux</b>	Céphalées, troubles du goût (goût métallique), vertiges
<b>Affections vasculaires</b>	Hypertension
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Diarrhée, nausées, vomissements, douleurs abdominales localisées ou généralisées, constipation, dyspepsie
<b>Affections hépatobiliaires</b>	Augmentation des taux d'ASAT, ALAT ou de phosphatase alcaline
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Prurit, éruption cutanée
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	Augmentation du taux d'azote uréique sanguin
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Fièvre, douleur localisée

Les effets indésirables du linézolide sont temps dépendants c'est pourquoi la durée maximale recommandée est de 28 jours. Suite à sa mise sur le marché, un cas d'acidose lactique d'évolution fatale et des cas d'anémies sévères survenues dans un contexte de mésusage ont été décrits. Par conséquent en 2003 un suivi national du linézolide a été débuté. De 2001 à 2011 la commission nationale de pharmacovigilance a recensé 930 effets indésirables dont 411 de nature hématologique. Les atteintes neurologiques sont dominées par les neuropathies périphériques avec un total de 33 cas observés durant la période de suivi (Tableau IV) (Commission Nationale de Pharmacovigilance, 2012).

**Tableau IV : Effets indésirables observés entre 2001 et 2011 suite à la commercialisation du linézolide (Commission Nationale de Pharmacovigilance, 2012)**

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

\*dont 3 hyperlactatémies sans acidose

Un cas de neuropathie optique bilatérale sévère ayant conduit à une baisse d'acuité visuelle a été observé chez un patient soudanais traité depuis 9 mois par linézolide pour une tuberculose pulmonaire multirésistante (XERRI, et al., 2015).

Dans l'étude menée par Rao et al, 19 effets indésirables ont été observés chez 12 patients. Un patient traité par linézolide pour une ostéomyélite chronique documentée à SARM a développé une neuropathie optique périphérique réversible et résolutive au bout de 2 à 3 semaines d'arrêt du linézolide. Les effets indésirables les plus fréquents étaient la thrombocytopénie (N = 5) et l'anémie (N = 5) (RAO, et al., 2007).

Dans l'étude menée par Senneville et al, des effets indésirables ont été observés chez 51,5 % des patients. Une anémie réversible a été observée chez 21 patients (31,8 %), parmi lesquels 16 (24,2 %) ont eu besoin d'une transfusion sanguine. Le temps médian entre le début du traitement et le début de l'anémie était de 7,3 semaines ([4-12] semaines). Une neuropathie périphérique a été rapportée chez 6 patients (9,1 %). D'autres effets indésirables ont été observés notamment la nausée (9,1 %, N = 6), la diarrhée (1,5 % N = 1), et les céphalées (3,0 %, N = 2) (SENNEVILLE, et al., 2006).

## **XI. Interactions médicamenteuses**

Le linézolide étant un Inhibiteur réversible, non sélectif de la MonoAmineOxydase (IMAO), il peut induire un syndrome sérotoninergique en cas d'administration concomitante de médicaments sérotoninergiques : tramadol, antidépresseurs tricycliques, Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS). Ce syndrome se manifeste par une hypertension, une tachycardie, des troubles cognitifs, une hyperréflexie, une incoordination, une hyperthermie et une insuffisance rénale aiguë. En cas de prescription de linézolide, les agents sérotoninergiques sont contre-indiqués sauf si cette co-administration se révèle indispensable pour le patient (ANSM, 2015). Dans ce cas, la solution serait de diminuer la posologie du modulateur sérotoninergique bien que les recommandations ne soient pas clairement définies.

De par son mécanisme d'IMAO, des hypoglycémies peuvent survenir en cas de traitement. Cette interaction a été observée chez un patient de 64 ans atteint d'un diabète de type 2 et traité par linézolide pour une cellulite. Le remplacement du linézolide par la vancomycine avait permis la disparition des hypoglycémies. L'utilisation du linézolide chez des patients âgés atteints de diabète et qui ont déjà des antidiabétiques doit donc être évitée si possible (BODNAR, et al., 2011).

Aucune augmentation significative de la pression artérielle n'a été observée chez les sujets recevant à la fois du linézolide et moins de 100 mg de tyramine. C'est pourquoi, la consommation en grande quantité d'aliments riches en tyramine (fromages affinés, extraits de levure, boissons alcoolisées non distillées et produits à base de soja fermentés) doit être évitée (ANSM, 2015).

## **XII. Contre-indications**

Le linézolide ne doit pas être prescrit en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Le linézolide ne doit pas être prescrit chez des patients traités par un médicament inhibant la monoamine oxydase A ou B ou ayant reçu un de ces médicaments dans les 2 semaines précédentes.

Sauf si possibilité de surveillance étroite et d'un suivi de la pression artérielle,

- Le linézolide ne doit pas être administré aux patients présentant une hypertension artérielle non contrôlée, un phéochromocytome, un syndrome carcinoïde, une thyrotoxicose, une dépression bipolaire, un trouble schizo-affectif, un état confusionnel aigu ;
- le linézolide ne doit pas être administré aux patients prenant l'un des médicaments suivants : ISRS, antidépresseurs tricycliques, agonistes des récepteurs 5HT1 sérotoninergiques (triptans), sympathomimétiques directs ou indirects (dont les

bronchodilatateurs adrénergiques, pseudoéphédrine et phénylpropanolamine, vasopresseurs (adrénaline, noradrénaline), dopaminergiques (dopamine, dobutamine), péthidine ou buspirone (ANSM, 2015).

### **XIII. Mécanisme de résistance**

#### **1. Résistance naturelle**

La résistance naturelle des bacilles à Gram négatif au linézolide s'explique par un mécanisme d'efflux au niveau de la pompe proton-dépendante AcrAB ou à une imperméabilité membranaire (MEKA, et al., 2004) (FORD, et al., 2001).

#### **2. Résistance acquise**

L'ARNr 23S, site de fixation de l'antibiotique, représente la base moléculaire de la résistance au linézolide. Différents mécanismes de résistance ont été décrits :

- Des mutations au niveau des gènes *rpl* qui code l'ARNr 23S, dont la plus fréquente est le remplacement d'une guanine en thymine. L'accumulation de cette mutation dans les différentes copies du gène *rpl* dépend de la durée d'exposition au linézolide.
- La présence du gène chloramphénicol florfénilol résistance (*cfr*) entraîne la méthylation du nucléotide A2503 de l'ARNr 23S. Ce mécanisme entraîne une résistance croisée avec cinq familles d'antibiotiques : les phénicolés, les lincosamides, les streptogramines, les pleuromutilines et les oxazolidinones. Le gène *cfr* a été observé pour la première fois chez *Staphylococcus sciuri* bovin (BIALVAEI, et al., 2016). Il a ensuite été décrit dans une souche de *S. aureus* et de *S. epidermidis* aux Etats Unis et en Colombie. La dissémination du gène *cfr* réduirait l'efficacité du linézolide dans le traitement des infections à BMR. Ainsi, pour prévenir la diffusion à grande échelle de ce mécanisme de résistance un suivi des souches résistantes et l'utilisation raisonnée des antibiotiques devraient être établis (BIALVAEI, et al., 2016).
- Des mutations au niveau des gènes *rplC* et *rplD* qui codent respectivement les protéines ribosomales L3 et L4. Ces dernières interagissent avec le site de la PCT ; une modification de leur conformation entraîne donc un changement de conformation de l'ARNr 23S (BOURGEOIS-NICOLAOS, et al., 2012).

Des souches de *Staphylococcus epidermidis* résistantes au linézolide ont été décrites dans 2 unités de réanimation polyvalente et une unité de réanimation de spécialité du CHRU de Toulouse. Cette résistance est due à la mutation T2504A détectée au niveau du gène de l'ARNr 23S (GRARE, et al., 2013). Les CMI au linézolide, à la teicoplanine et à la vancomycine étaient respectivement de 256 mg/L, 16 mg/L et de 1 à 2 mg/L. Cette mutation a été décrite pour la première fois en Grèce sur une souche de *S. epidermidis* chez un patient traité par linézolide pour une bactériémie pendant une durée de 20 jours (LIAKOPOULOS, et al., 2009).

Récemment, le gène de résistance *optrA* a été identifié sur des souches humaines et animales d'*E. faecium* et *E. faecalis*. Ce gène confère une résistance ou une augmentation des CMI aux oxazolidinones (linézolide et tédizolide) et aux phénicolés. Le gène *optrA* est le premier identifié qui confère des CMI élevée au tédizolide, nouvelle oxazolidinone possédant une meilleure activité sur les souches bactériennes possédant le gène *cfr* résistantes au linézolide (BIALVAEI, et al., 2016) (WANG, et al., 2015).

Malgré les phénomènes rares de résistance au linézolide, il convient de l'utiliser de manière raisonnée afin de préserver son efficacité en particulier sur les BMR, et d'éviter l'émergence de résistance au linézolide et à d'autres antibiotiques.

## C. OBJECTIF

C'est dans ce contexte d'augmentation de sa consommation tant au niveau national que local, et de son statut « d'antibiotique de dernier recours » que les équipes, médicale et pharmaceutique souhaitaient réaliser une évaluation de la pertinence des prescriptions de linézolide (ZYVOXID<sup>®</sup>) dans les services de soins adultes de notre établissement. Pour chaque prescription, il s'agit d'en étudier la pertinence et la conformité, au regard des référentiels et des données de la littérature au moment du recueil des données. Cette Evaluation des Pratiques Professionnelles (EPP) au sein du CHRU viendra compléter les actions contribuant au bon usage du linézolide dans le but de préserver son efficacité, en limitant l'émergence de résistance.

## D. MATERIEL ET METHODES

### I. Type d'étude et population étudiée

Il s'agit d'une étude monocentrique, rétrospective et observationnelle réalisée sur une période de six mois (du 01/02/2017 au 31/07/2017) dans l'ensemble des services de soins du CHRU de Nancy.

La population est composée d'adultes âgés de 18 ans ou plus. Chaque prescription de linézolide émanant d'un des services de soins de l'établissement durant la période concernée était incluse dans l'étude.

En 2017, la prescription des antibiotiques était informatisée (logiciel Pharma<sup>TM</sup>) pour l'ensemble de l'établissement. Pour chaque prescription de linézolide, les informations suivantes étaient renseignées via le logiciel : le foyer infectieux suspecté ou avéré et le type d'antibiothérapie (prophylactique, probabiliste ou documentée), l'antibiotique prescrit et sa posologie, la voie d'administration et la durée de traitement.

## II. Etude des prescriptions de ZYVOXID®

Le recueil des données a été effectué à l'aide d'une grille, anonymisée pour chaque patient, remplie grâce à la consultation des dossiers médicaux informatisés des patients (logiciel DxCare™) (Annexe 1). Le recueil des données a été réalisé par une interne en pharmacie hospitalière.

Les paramètres recueillis concernaient :

- Le patient : sexe, âge, poids, valeur de la clairance à la créatinine lors de l'initiation du traitement par linézolide et valeur minimale en cours de traitement, notion d'allergie médicamenteuse, facteurs de risque d'acquisition de SARM (hospitalisation inférieure à 30 jours, traitement antibiotique récent (< 30 jours) par fluoroquinolones et/ou céphalosporines de 3ème génération et/ou AUGMENTIN®, antécédent de portage de SARM, hémodialyse chronique), comorbidités à risque d'évolution vers une insuffisance rénale aiguë (greffé rénal, myélome, rein unique), notion de choc septique ou de sepsis grave lors de l'instauration du traitement par linézolide et le motif d'hospitalisation dans le service de soins.
- Le type d'infection (communautaire ou nosocomiale) ;
- Le traitement antibiotique : nature du traitement (probabiliste ou documenté), molécule, posologie, fréquence d'administration, voie d'administration, date d'instauration et date de fin de traitement. Lorsque plusieurs antibiotiques étaient prescrits de manière concomitante, les mêmes paramètres étaient renseignés pour chacune des molécules.
- Le motif du choix du linézolide et s'il s'agissait du traitement de 1ère intention ;
- La réévaluation du traitement dans les 48-72 heures qui suivaient l'instauration du traitement par linézolide ;
- L'avis d'un infectiologue référent de l'établissement : un infectiologue avait-il été consulté avant l'instauration du traitement ? et si oui à quelle étape de la prescription (à l'instauration et/ou après documentation bactériologique). Seule une mention écrite dans le dossier médical du patient, permettant de tracer l'avis pris, nous permettait de cocher positivement l'item. Les dossiers du service de Maladies Infectieuses et Tropicales ont tous été cotés comme ayant eu un avis infectiologue.
- Les résultats microbiologiques : type de prélèvements, date d'identification de la/des bactérie(s), bactérie(s) identifiée(s), réalisation d'un antibiogramme et résultats obtenus;
- La surveillance des paramètres hématologiques et neurologiques lorsque la durée de traitement dépasse 10 jours ;

- La survenue d'éventuels effets indésirables lors du traitement : cliniques (neuropathie périphérique, névrite optique, troubles digestifs, rash cutané) et/ou biologiques (anémie, thrombopénie, neutropénie, acidose lactique).
- La nécessité d'arrêter le traitement par linézolide suite aux effets indésirables, et si l'effet(s) indésirable(s) observé(s) a été déclaré(s) au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) et a été imputé au linézolide.

Une lettre a été envoyée à l'attention de chaque chef de service des services de soins concernés par l'étude leur indiquant l'objectif de l'étude et leur précisant la nécessité de consulter les dossiers médicaux des patients (Annexe 2).

### III. Evaluation des dossiers

Pour chaque dossier, la pertinence de la prescription était évaluée *a posteriori* en présence d'un infectiologue, d'un pharmacien hospitalier, et de l'interne en pharmacie hospitalière qui réalise ce travail, selon la méthode élaborée par *Gyssens* (GYSENS, et al., 1992). Chaque dossier est évalué par rapport à un algorithme décisionnel (Annexe 3) issu des recommandations en vigueur et du référentiel local de l'établissement : l'antibioguide-v8.

*Gyssens et al* ont élaboré un algorithme permettant d'évaluer la pertinence de la prescription d'un anti-infectieux. Ainsi, les critères d'évaluation des prescriptions étaient les suivants : en premier lieu il s'agissait d'évaluer la pertinence de l'indication du traitement par linézolide. Que l'indication du traitement par linézolide soit jugée pertinente ou non l'analyse de conformité était effectuée, les critères suivants étaient alors évalués :

- La conformité de la posologie prescrite,
- La conformité de la fréquence d'administration au vue de la clairance rénale du patient,
- La pertinence de la voie d'administration,
- La pertinence de la durée du traitement.

Lorsque les quatre critères sont conformes, la prescription est jugée conforme. Si au moins 1 des 4 critères n'est pas conforme, la prescription est non conforme, il s'agit alors d'un « écart d'utilisation » du linézolide.

L'algorithme décisionnel est résumé en annexe 3.

Les données de chaque patient ont ensuite été anonymisées et saisies sur le logiciel Excel® afin d'être analysées.

## E. RESULTATS

### IV. Etude rétrospective menée au CHRU de Nancy

Sur la période de l'étude, 236 patients ont été extraits du logiciel de validation Pharma<sup>TM</sup>. Sur ces 236 patients, 10 d'entre eux ont eu deux lignes de traitement par linézolide au cours de la période de l'étude et l'un d'eux, trois lignes de prescription. Seize patients ont été exclus de l'étude car le traitement par linézolide avait été instauré dans un autre établissement de santé (n = 1), en dehors de la période de l'étude (n = 3), n'avait pas été administré au patient (n = 11), ou des données étaient manquantes pour évaluer le dossier (n = 1).

Ainsi, 232 prescriptions chez 220 patients ont été évaluées, dans 27 services de soins du CHRU de Nancy.

#### 1. Population

La population étudiée était composée de 75 femmes (34,1 %) et de 145 hommes (65,9 %). La moyenne d'âge des patients à leur admission dans le service de soins était de 60,1 ans (médiane = 62,5 ans ; [18-93] ans).

Parmi les 220 patients, 39 d'entre eux (17,7 %) étaient décrits comme présentant une allergie à une ou plusieurs classes d'antibiotiques dans l'observation médicale du service de soins. Les allergies les plus fréquemment observées dans la population de l'étude sont celles aux  $\beta$ -lactamines (66,7 % ; N = 26), aux sulfamides (23,0 % ; N = 9), aux glycopeptides (12,8 % ; N = 5) et aux macrolides (12,8 % ; N = 5) (Tableau V).

Parmi les 26 patients allergiques aux  $\beta$ -lactamines, 22 (84,6 %) étaient allergiques aux pénicillines, 1 (3,8 %) patient était allergique aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération (C3G), 1 (3,8 %) était allergique à toute la classe des  $\beta$ -lactamines et 2 (7,7 %) patients étaient allergiques à la fois aux pénicillines et aux C3G.

Cent quarante-cinq patients (65,9 %) ne présentaient pas d'allergie et pour 36 patients de l'étude (16,4 %) la notion d'allergie n'était pas renseignée dans l'observation médicale.

**Tableau V : Allergies aux classes d'antibiotiques rencontrées au sein de la population de l'étude**

Patient	$\beta$ -lactamines	Glycopeptides	Sulfamides	Macrolides	Fluoroquinolones	Tétracyclines
1	x	x				
2			x			
3				x		
4	x				x	
5	x					x
6	x			x		
7	x					
8	x					
9	x					
10	x					
11	x					
12	x	x	x			
13	x					
14	x					
15	x	x				
16	x					
17	x					
18			x			
19		x				
20			x			
21			x			
22	x					
23			x			
24	NC	NC	NC	NC	NC	NC
25	x					
26			x			
27	x					
28				x		
29	x					
30	x					
31	x					
32	x			x		

<b>33</b>			x	x		
<b>34</b>	x					
<b>35</b>			x			
<b>36</b>	x					
<b>37</b>	x					
<b>38</b>		x				
<b>39</b>	x					
<b>Total</b>	26 (66,7 %)	5 (12,8 %)	9 (23,0 %)	5 (12,8 %)	1 (2,6 %)	1 (2,6 %)

## 2. Facteurs de risque d'acquisition de SARM et comorbidités à risque d'évolution vers une insuffisance rénale

Quatre-vingt-sept patients (39,6 %) présentaient un ou plusieurs facteurs de risque d'acquisition de SARM, 127 patients (57,7 %) n'avaient aucun facteur de risque d'acquisition de SARM lors de leur entrée dans le service de soins. Chez 6 patients (2,7 %) les facteurs d'acquisition de SAMR n'étaient pas connus. Les facteurs de risque d'acquisition de SARM les plus fréquents au sein de la population de l'étude sont une hospitalisation récente (inférieure à 30 jours) (29,1 %) et la prise d'un traitement antibiotique dans les 30 jours par fluoroquinolones, céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération ou AUGMENTIN® (10,9 %) (Tableau VI).

**Tableau VI : Répartition des facteurs de risque d'acquisition de SARM dans la population de l'étude**

<b>Facteurs de risque d'acquisition de SARM</b>	<b>N (%)</b>
<b>Hospitalisation &lt; 30 jours</b>	
Oui	64 (29,1 %)
Non	150 (68,2 %)
Ne sait pas	6 (2,7 %)
<b>Traitement antibiotique &lt; 30 jours (FQ, C3G et AUGMENTIN®)</b>	
Oui	24 (10,9 %)
Non	190 (86,4 %)
Ne sait pas	6 (2,7 %)
<b>Antécédent de portage de SARM</b>	
Oui	4 (1,8 %)
Non	210 (95,5 %)
Ne sait pas	6 (2,7 %)
<b>Hémodialyse chronique</b>	
Oui	8 (3,7 %)
Non	206 (93,6 %)
Ne sait pas	6 (2,7 %)

Cinquante patients (22,7 %) de l'étude présentaient une ou plusieurs comorbidités à risque d'évolution vers une IRA (Tableau VII). Les comorbidités les plus fréquentes dans la population de l'étude étaient la catégorie « autre » (10,5 %) et la catégorie « myélome » (9,1 %). Parmi les « autres comorbidités » on retrouvait 20 patients (87,0 %) présentant une insuffisance rénale chronique (Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) < 60 mL/min), deux patients (8,7 %) une néphropathie diabétique et un (4,3 %), une polykystose rénale. Un patient de l'étude présentait deux comorbidités à risque d'évolution vers une IRA (« greffe rénale » et « insuffisance rénale chronique »).

**Tableau VII : Répartition des comorbidités à risque d'évolution vers une insuffisance rénale aigue dans la population de l'étude**

<b>Comorbidités</b>	<b>N (%)</b>
Greffe rénale	4 (1,8 %)
Myélome	20 (9,1 %)
Rein unique	4 (1,8 %)
Autre	23 (10,5 %)
Aucune	169 (76,8%)
Inconnue(s)	1 (0,4 %)

### **3. Situation clinique**

Parmi les 232 prescriptions évaluées, 32 (13,8 %) concernaient des infections bactériennes communautaires et 200 (86,2 %) des infections bactériennes nosocomiales.

Lors de l'instauration de linézolide, trente-huit patients (16,4 %) étaient en sepsis et 47 (20,3 %) en choc septique.

Parmi les 61 prescriptions provenant des services de soins d'hématologie et du Secteur de Transplantation Médullaire (STM), 38 patients (62,3 %), présentaient une neutropénie dont 29 étaient fébriles (76,3 %) et 9 apyrétiques (23,7 %).

#### 4. Services de soins et prescription de linézolide

Le tableau VIII et la figure 3 représentent la répartition des prescriptions de linézolide selon les services de soins.

**Tableau VIII : Répartition des prescriptions de linézolide selon le service de soins**

Services de soins adultes	Nombre de prescriptions de linézolide	%
Hématologie	48	20,69
Réanimation médicale Brabois	33	14,22
Réanimation chirurgicale Brabois	29	12,50
Réanimation médicale Central	16	6,90
Chirurgie Cardiovasculaire et Thoracique	14	6,03
STM	13	5,60
Pneumologie	13	5,60
Maladies Infectieuses et Tropicales	12	5,17
Réanimation chirurgicale Central	11	4,74
Neurochirurgie	6	2,59
Chirurgie orthopédique et traumatologique	6	2,59
Néphrologie	4	1,72
Neurologie	3	1,29
ORL	3	1,29
Gériatrie	3	1,29
Urologie	2	0,86
Chirurgie vasculaire	2	0,86
Chirurgie digestive	2	0,86
Chirurgie thoracique	2	0,86
Médecine interne	2	0,86
Cardiologie	2	0,86
Pédiatrie	1	0,43
Soins de suite et réadaptation	1	0,43
Soins palliatifs	1	0,43
Unité post-urgences polyvalente	1	0,43
Chirurgie maxillo-faciale	1	0,43
Dermatologie	1	0,43
<b>Total</b>	<b>232</b>	<b>100</b>

Durant la période de l'étude, le service d'Hématologie associé au secteur de transplantation médullaire représente le plus gros prescripteur de linézolide (26,29 % ; N = 61). Ce service comprend deux secteurs d'hospitalisation, un secteur « protégé » et un secteur dédié à la transplantation médullaire.

Les services de réanimation médicale et chirurgicale situés à l'hôpital Brabois adulte sont respectivement les seconds et troisièmes prescripteurs de linézolide avec 33 (14,22 %) et 29 (12,5%) dossiers évalués. Seize dossiers (6,9 %) concernaient des patients hospitalisés dans le

service de réanimation médicale, 11 dossiers (4,74 %) dans le service de réanimation chirurgicale, services de soins situés à l'hôpital Central.

Quatorze dossiers (6,03 %) concernaient des patients hospitalisés en chirurgie cardiovasculaire et thoracique, 13 dossiers (5,6 %) concernaient des patients hospitalisés en pneumologie, 12 dossiers (5,17 %) concernaient des patients hospitalisés en maladies infectieuses et tropicales.

Moins de 10 prescriptions ont été évaluées dans les services de soins suivants : urologie (0,86 %), néphrologie (1,72 %), neurochirurgie (2,59 %), chirurgie orthopédique et traumatologique (2,59 %), chirurgies vasculaire (0,86 %), digestive (0,86 %), maxillo-faciale (0,43 %) et thoracique (0,43 %), neurologie (1,29 %), pédiatrie (0,43 %), médecine interne (0,86 %), soins de suite et de réadaptation (0,43 %), soins palliatifs (0,43 %), unité post-urgences polyvalentes (0,43 %) , cardiologie (0,86 %), ORL (1,29 %), gériatrie (1,29 %) et dermatologie (0,43 %).

## 5. Traitement antibiotique

### a. Indication

Près de deux tiers des prescriptions évaluées concernaient des traitements probabilistes (N = 154 ; 66,4 %) et 78 (33,6 %) des traitements documentés.

Le tableau IX représente la fréquence des sites infectieux suspectés selon le type d'antibiothérapie.

**Tableau IX : Fréquence des sites infectieux suspectés selon le type d'antibiothérapie**

Site infectieux suspecté	Traitement probabiliste N (%)	Traitement documenté N (%)
Pulmonaire	70 (45,5 %)	17 (21,8 %)
Cutané	37 (24,0 %)	7 (9,0 %)
Infection sur cathéter	17 (11,0 %)	2 (2,6 %)
Digestif	12 (7,8 %)	7 (9,0 %)
Autre	7 (4,5 %)	5 (6,4 %)
Infection Ostéoarticulaire	5 (3,2 %)	6 (7,7 %)
Urinaire	3 (1,9 %)	12 (15,4 %)
Bactériémie	2 (1,3 %)	18 (23,0 %)
Infection sur matériel (valve prothétique, prothèse vasculaire, prothèse osseuse)	2 (1,3 %)	1 (1,3 %)
Neuro-méningé	1 (0,6 %)	4 (5,2 %)
Inconnu	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Endocardite	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

Dans notre étude, lorsqu'un traitement probabiliste par linézolide est instauré, le site infectieux le plus fréquemment suspecté est pulmonaire (N = 70 ; 45,5 %) (Tableau IX). Le taux de prescriptions probabilistes de linézolide pour un foyer infectieux pulmonaire sans facteur de risque de SARM était de 55,7 % (39/70).

Un patient hospitalisé en hématologie a reçu du linézolide à la fois pour un foyer pulmonaire et cutané (folliculite). Pour un second patient hospitalisé en réanimation médicale à Central, le traitement par linézolide a été débuté pour un foyer urinaire (sonde urinaire à demeure) et cutané (escarre surinfectée). Un troisième patient a reçu du linézolide à la fois pour un foyer pulmonaire (détresse respiratoire aigüe) et un foyer digestif (syndrome occlusif sur hernie ombilicale étranglée).

Dans deux dossiers, le linézolide a été débuté pour une suspicion de médiastinite ; dans deux autres dossiers il a été instauré pour une indication ORL. Dans un cas, le linézolide a été débuté suite à un Red Man Syndrom à la vancomycine, pour une neutropénie fébrile sur une sinusite maxillaire non compliquée. Le traitement a ensuite été repris pour une thrombose septique de la veine radiale gauche. Un patient a reçu du linézolide pour une infection du site post-opératoire.

En cas de traitement documenté par linézolide, les indications les plus fréquemment retenues sont la bactériémie (N = 18 ; 23,0 %) et l'infection pulmonaire (N = 17 ; 21,8 %). L'infection urinaire arrive en 3<sup>ème</sup> indication dans notre étude (N = 12 ; 15,4 %), il s'agissait principalement d'infection urinaire documentée à *Enterococcus faecium* résistant à l'ampicilline chez des patients capables de prendre leur traitement par voie orale (Tableau IX).

Cinq patients ont reçu du linézolide pour une médiastinite et un patient a reçu du linézolide pour une infection cutanée et sur cathéter non bactériémique (canule d'Extracorporelle Membrane Oxygénation (ECMO) positive à *Staphylococcus epidermidis* méticilline résistant).

Le tableau X illustre la fréquence des prescriptions de 1<sup>ère</sup> intention du linézolide selon le type d'antibiothérapie.

**Tableau X : Fréquence des prescriptions de linézolide en 1<sup>ère</sup> intention selon le type d'antibiothérapie**

Traitement de 1 <sup>ère</sup> intention	Oui	Non	
Traitement probabiliste	112	42	<b>154</b>
Traitement documenté	45	33	<b>78</b>
	<b>157</b>	<b>75</b>	<b>232</b>

Dans 67,7 % des cas (N = 157), le traitement par linézolide était instauré en 1<sup>ère</sup> intention et dans 32,3 % des cas (N = 75) il était prescrit en alternative thérapeutique. Lorsque les prescriptions étaient probabilistes le linézolide a été instauré en première intention dans 72,7 % des cas (N = 112) et lorsqu'elles étaient documentées dans 61,5 % des cas (N = 45) (Tableau X).

Les motifs du choix du linézolide selon le type d'antibiothérapie sont présentés dans le tableau XI. Il est à noter que pour une même prescription plusieurs motifs ont pu être identifiés.

**Tableau XI : Fréquence des motifs de prescription du linézolide selon le type d'antibiothérapie**

Motif du choix du linézolide	Traitement probabiliste N (%)	Traitement documenté N (%)
Meilleure efficacité du linézolide dans les infections pulmonaires (vs vancomycine)	54 (35,1 %)	9 (11,5 %)
Insuffisance rénale aigue	40 (26,0 %)	13 (16,7 %)
Préférence d'un traitement per os ou relai per os	31 (20,1 %)	30 (38,5 %)
Inconnu	18 (11,7 %)	7 (9,0 %)
Allergie/Effet indésirable au cours du traitement initial (glycopeptides, bêta-lactamines)	14 (9,1 %)	4 (5,1 %)
Insuffisance rénale chronique/rein unique	13 (8,4 %)	9 (11,5 %)
Effet antitoxinique	7 (4,5 %)	1 (1,3 %)
Autre	5 (3,2 %)	3 (3,8 %)
CMI à la vancomycine > 1 mg/L	3 (1,9 %)	14 (17,9 %)
Voie veineuse impossible	2 (1,3 %)	1 (1,3 %)
Echec des glycopeptides	2 (1,3 %)	3 (3,8 %)
Insuffisance rénale aigue sous glycopeptides	2 (1,3 %)	2 (2,6 %)
Risque d'évolution vers une insuffisance rénale aigue	11 (7,1 %)	2 (2,6 %)

Lorsque le traitement était probabiliste, le motif de prescription de linézolide le plus fréquemment identifié était la supériorité d'efficacité du linézolide dans les infections pulmonaires vs vancomycine (35,1 % ; N = 54).

L'insuffisance rénale aigue et la préférence d'un traitement per os/relai per os sont respectivement les seconds et troisièmes motifs les plus fréquents en cas d'antibiothérapie probabiliste avec des taux de 26,0 % et de 20,1 %.

Dans 5 dossiers (3,2 %), le motif du choix du linézolide ne correspondait pas à des cas attendus, il s'agissait d'autres motifs :

- dans 2 dossiers le linézolide a été prescrit pour élargir le spectre et couvrir les Staphylocoques car un état fébrile persistait sous l'antibiothérapie initiale,
- pour 1 dossier il a été prescrit pour un patient atteint de mucoviscidose et présentant une colonisation chronique à SAMS,
- pour 1 dossier il a été prescrit en alternative à la vancomycine pour éviter une atteinte rénale chez la patiente,
- pour 1 dossier le linézolide a été prescrit chez un patient allergique aux pénicillines, après 48h d'antibiothérapie par clindamycine sans amélioration clinique.

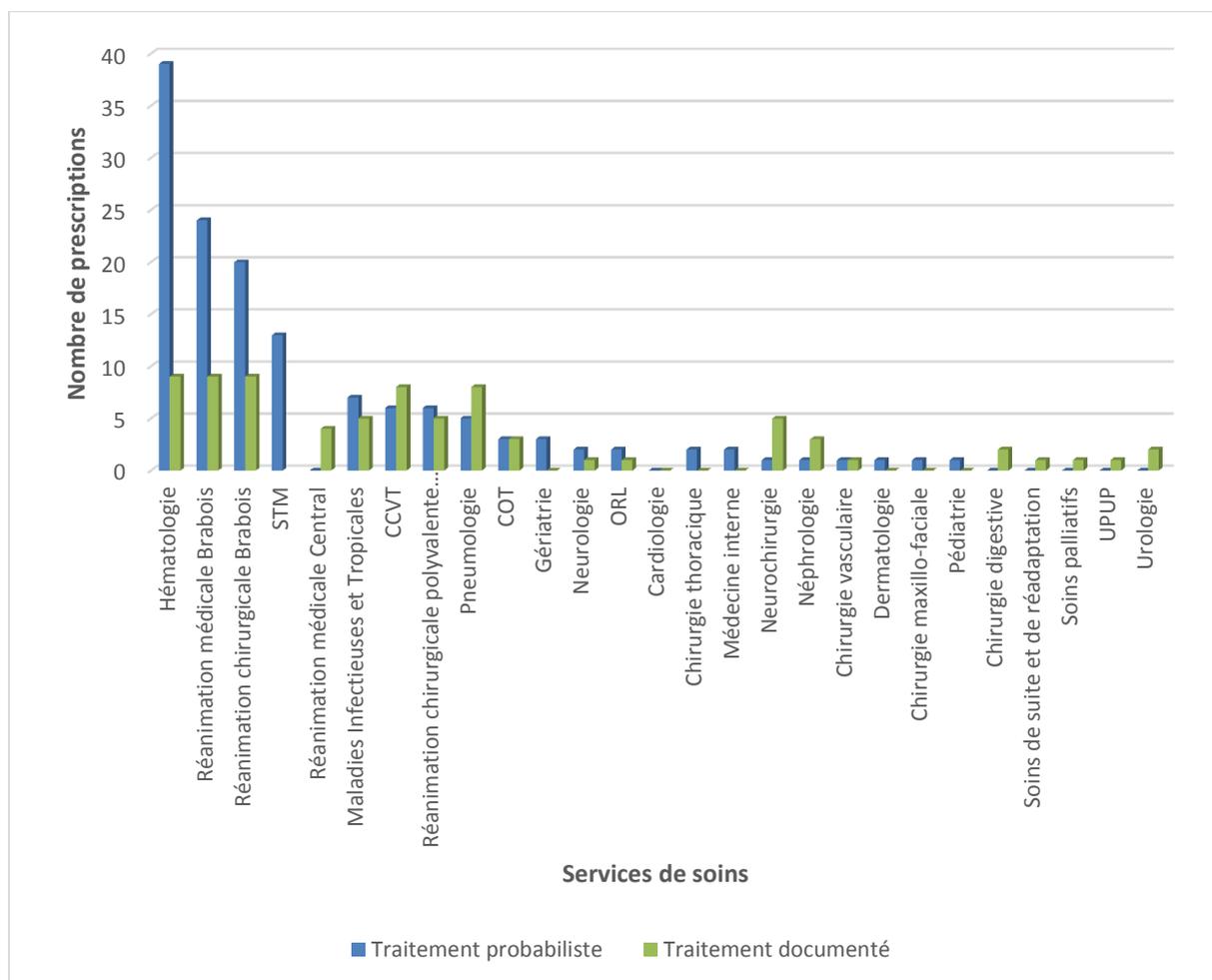
Lorsque le traitement était documenté le linézolide est prescrit principalement pour effectuer un relai per os ou par préférence d'un traitement per os avec un taux de 38,5 % (N = 30). Une CMI à la vancomycine supérieure à 1 mg/L et l'IRA sont respectivement les seconds et troisièmes motifs de prescription du linézolide avec des taux de 17,9 % (N = 14) et 16,7 % (N = 13).

Dans 3 dossiers (3,8 %), la justification du traitement par linézolide en traitement documenté ne correspondait pas à des cas attendus, il s'agissait d'autres motifs :

- pour 1 dossier le linézolide a été prescrit en alternative à la vancomycine car les vancocinémies étaient trop élevées (30,4 mg/L et 38,8 mg/L) avec un risque d'atteinte rénale pour la patiente,
- pour 1 dossier le linézolide a été prescrit suite à un avis professoral d'infectiologie. Devant les prélèvements positifs à SAMS et SEMR le traitement oral initialement prévu était de l'ofloxacine associée à la rifampicine. Les antibiogrammes ont mis en évidence une résistance à ces 2 antibiotiques ce qui a justifié le remplacement par le linézolide,
- pour 1 dossier le linézolide a été prescrit suite à 4 jours de traitement par vancomycine (avec des vancocinémies satisfaisantes). La justification de ce switch tracée dans le dossier médical était en raison de l'inoculum initial élevé.

Dans 7 dossiers (9,0 %), le choix ayant motivé la prescription de linézolide n'était pas justifié dans le dossier médical du patient.

La figure 3 et le tableau XII illustrent la répartition des traitements probabilistes et documentés selon le service de soins.



**Figure 3 : Répartition des traitements probabilistes et documentés par services de soins**

**Tableau XII : Répartition des prescriptions probabilistes et documentées par services de soins**

Services de soins	Traitement probabiliste	Traitement documenté	Total des prescriptions
Hématologie	39 (81,3 %)	9 (18,7 %)	48
Réanimation médicale Braboïs	24 (72,7 %)	9 (27,3 %)	33
Réanimation chirurgicale Braboïs	20 (69,0 %)	9 (31,0 %)	29
STM	13 (100,0 %)		13
Réanimation médicale Central	12 (75,0 %)	4 (25,0 %)	16
Maladies Infectieuses et Tropicales	7 (58,3 %)	5 (41,7 %)	12
CCVT	6 (42,9 %)	8 (57,1 %)	14
Réanimation chirurgicale polyvalente Central	6 (54,5 %)	5 (45,5 %)	11
Pneumologie	5 (38,5 %)	8 (61,5 %)	13
COT	3 (50,0 %)	3 (50,0 %)	6
Gériatrie	3 (100,0 %)		3
Neurologie	2 (66,7 %)	1 (33,3 %)	3
ORL	2 (66,7 %)	1 (33,3 %)	3
Cardiologie	2 (100,0 %)		2
Chirurgie thoracique	2 (100,0 %)		2
Médecine interne	2 (100,0 %)		2
Neurochirurgie	1 (16,7 %)	5 (83,3 %)	6
Néphrologie	1 (25,0 %)	3 (75,0 %)	4
Chirurgie vasculaire	1 (50,0 %)	1 (50,0 %)	2
Dermatologie	1 (100,0 %)		1
Chirurgie maxillo-faciale	1 (100,0 %)		1
Pédiatrie	1 (100,0 %)		1
Chirurgie digestive		2 (100,0 %)	2
Soins de suite et de réadaptation		1 (100,0 %)	1
Soins palliatifs		1 (100,0 %)	1
UPUP		1 (100,0 %)	1
Urologie		2 (100,0 %)	2
<b>Total</b>	<b>154</b>	<b>78</b>	<b>232</b>

Sur les 48 prescriptions de linézolide provenant du service d'hématologie, 39 (81,3 %) étaient probabilistes et 9 documentées (18,7 %). Dans le secteur de transplantation médullaire, la totalité des prescriptions (100,0 %) étaient probabilistes.

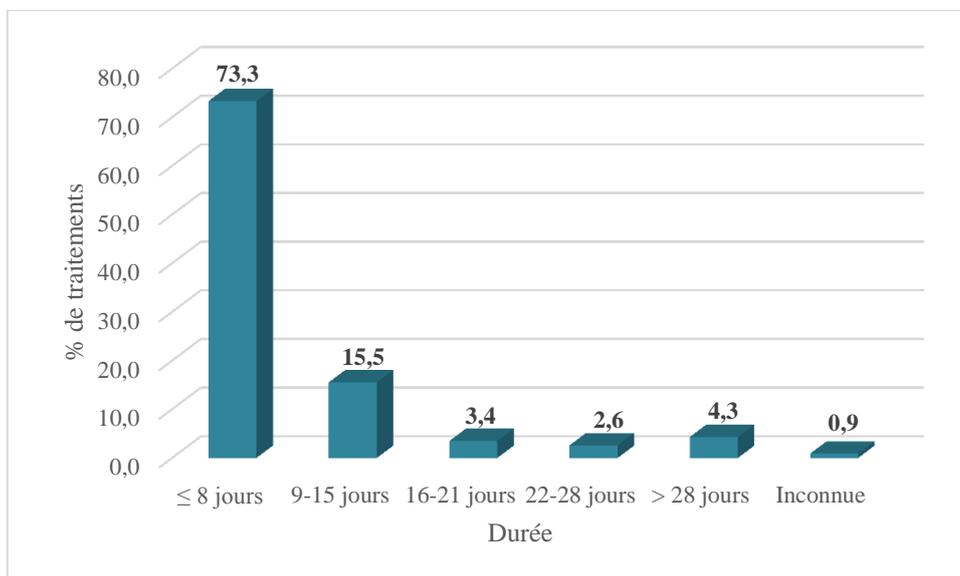
Les réanimations médicale et chirurgicale situées au niveau du site Braboïs avaient respectivement 24 (72,7 %) et 20 (69,0 %) prescriptions probabilistes de linézolide vs 9 (27,3 %) et 9 (31,0 %) prescriptions documentées.

Dans les réanimations médicale et chirurgicale situées au niveau de l'hôpital Central, le taux de traitements probabilistes était respectivement de 75,0 % et 54,5 % vs un taux de prescriptions documentées de 25,0 % et 45,5 %.

#### b. Durée du traitement

La figure 4 illustre la fréquence des traitements selon leurs durées.

La durée de prescription du linézolide n'a pas dépassé 28 jours dans 94,8 % des cas (N = 220). Pour 10 prescriptions (4,3 %) la durée de traitement par linézolide a dépassé 28 jours [32 ; 46]. Parmi ces 10 prescriptions d'une durée supérieure à 28 jours, 3 étaient des traitements probabilistes (30 %) et 7 des traitements documentés (70 %). Dans 2 cas (0,9 %), la durée de prescription n'a pas pu être déterminée car la date de fin de traitement n'était pas connue (Figure 4).



**Figure 4 : Fréquence des traitements par linézolide selon leurs durées**

La durée moyenne de prescription du linézolide était de 7,75 jours (médiane = 5 jours ; [0 ; 46] jours) que le traitement soit probabiliste ou documenté.

La durée moyenne de prescription d'un traitement probabiliste était de 6,40 jours (médiane = 5 jours ; [0 ; 42] jours) et de 10,37 jours (médiane = 6 jours ; [0 ; 46] jours) pour un traitement documenté.

#### c. Posologie du traitement

La posologie du traitement était conforme dans 99,1 % des cas (N = 230) et non conforme dans 0,9 % des cas (N = 2). La posologie était cotée comme conforme lorsqu'elle correspondait à celle de l'AMM jusqu'au 1 mai 2017. A partir de cette date, certaines données

préconisaient d'adapter la posologie du linézolide à la fonction rénale du patient (COSSU, et al., 2014) (TAGUCHI, et al., 2013). Cette donnée biologique était donc prise en compte pour coter positivement ou non la conformité de la posologie.

#### d. Réévaluation des traitements

En cas d'antibiothérapie probabiliste, la prescription de linézolide a été modifiée après réception de l'antibiogramme dans 31,2 % des cas (N = 48) et n'a pas été modifiée dans 20,1 % des cas (N = 31). Parmi ces 31 prescriptions, 15 (48,4 %) auraient pu être désescaladée au vue de la documentation bactériologique. Pour 75 dossiers (48,4%) aucune documentation bactériologique n'a été identifiée (Tableau XIII).

**Tableau XIII : Répartition des modifications de prescriptions de linézolide après documentation bactériologique (en cas de traitement probabiliste initial)**

Traitement probabiliste	N (%)
Modification après réception de l'antibiogramme	48 (31,2 %)
Pas de modification après réception de l'antibiogramme	31 (20,1 %)
Aucune documentation bactériologique identifiée	75 (48,7 %)

Une réévaluation à 72 heures de l'instauration de linézolide a été mentionnée dans le dossier médical dans 85,8 % des cas (N = 199). Trois prescriptions (1,3 %) n'ont pas été réévaluées par l'équipe médicale à 72h de leur instauration et pour 30 dossiers la réévaluation était inconnue (12,9 %). Pour être cochée positivement la réévaluation devait être notifiée par écrit dans le dossier médical du patient par le prescripteur.

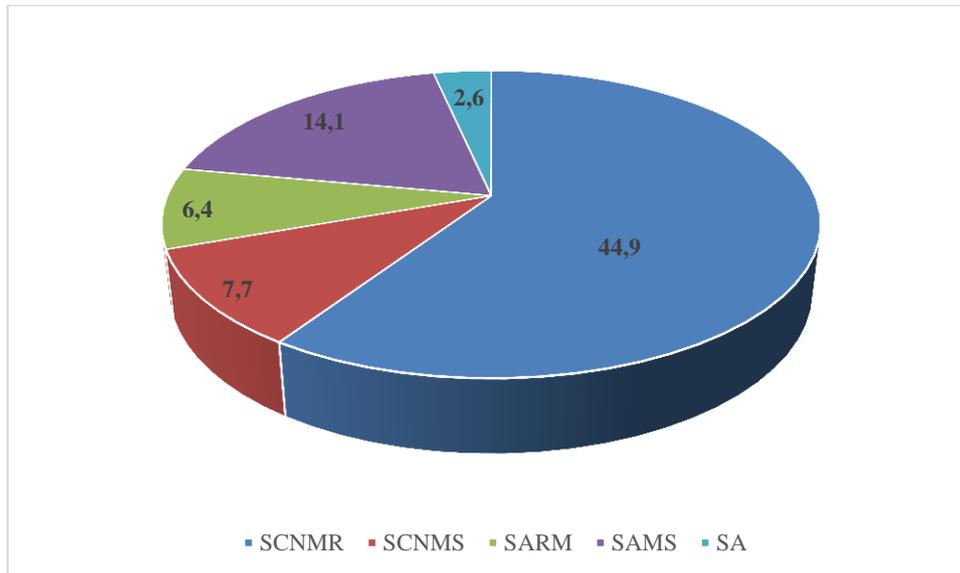
## 6. Résultats microbiologiques

### a. Documentation bactériologique

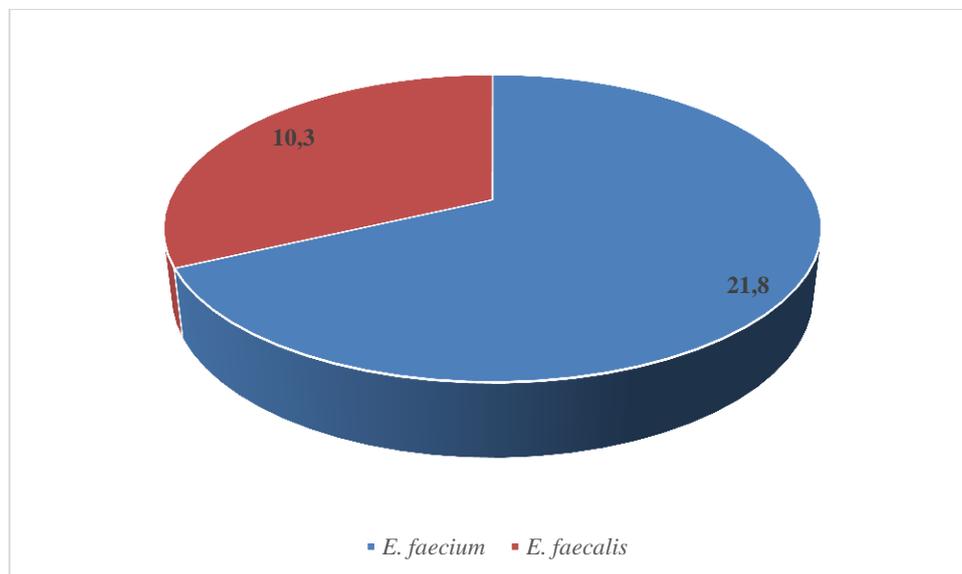
Parmi les 78 prescriptions documentées (une prescription pouvant être documentée à plusieurs bactéries) :

- 35 étaient documentées à Staphylocoques coagulase négative résistant à la méticilline,
- 5 étaient documentées à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline. Dans un cas il s'agissait d'une infection digestive, dans un cas d'une pneumopathie, dans un cas d'une infection ostéoarticulaire, dans un cas d'une bactériémie et dans un dernier cas d'une infection cutanée.
- 6 étaient documentées à SCNMS, et 11 à SAMS (Figure 5) ;
- 17 étaient documentées à *Enterococcus faecium*,
- 8 étaient documentées à *Enterococcus faecalis* (Figure 6),
- 1 était documentée à *Streptococcus* spp (ADN 16S positif) et une était documentée à *Streptococcus* du groupe mitis/oralis,

- Pour une prescription le prélèvement a été réalisé dans un laboratoire en dehors du CHRU et était positif à Staphylocoques multirésistant mais l'antibiogramme n'était pas disponible ; pour une seconde prescription le prélèvement était positif à *Staphylococcus aureus* mais là encore l'antibiogramme était indisponible.



**Figure 5 : Répartition des différentes espèces de *Staphylocoques* spp**



**Figure 6 : Répartition des différentes espèces d'*Entérocoques* spp**

#### b. CMI au linézolide

Lorsque le traitement est documenté à SCNMR (N = 35), la valeur moyenne de la CMI est de 1,48 mg/L (médiane = 1 mg/L ; [1 ; 4]).

Lorsque le traitement est documenté à SARM (N = 5), la valeur moyenne de la CMI est de 2 mg/L (médiane = 2 mg/L ; [2 ; 2]).

Lorsque le traitement est documenté à *E. faecium* (N = 17), la valeur moyenne de la CMI est de 1,87 mg/L (médiane = 2 mg/L ; [1 ; 2]).

Lorsque le traitement est documenté à *E. faecalis* (N = 8), la valeur moyenne de la CMI est de 2.2 mg/L (médiane = 2 mg/L ; [1 ; 4]).

### c. CMI à la vancomycine

Lorsque le traitement est documenté à SARM (N = 5), la valeur moyenne de la CMI est de 0,65 mg/L (médiane = 0,5 mg/L ; [0,5 ; 1]).

## 7. Surveillance du traitement

Au-delà de 10 jours de traitement, il est recommandé de surveiller la Numération de la Formule Sanguine (NFS) et la numération plaquettaire une fois par semaine. Dans notre étude 53 prescriptions (22,8 %) avaient une durée supérieure ou égale à 10 jours et étaient donc concernées par cette surveillance.

**Tableau XIV : Répartition de la surveillance NFS et plaquettaire des prescriptions supérieures ou égales à 10 jours**

Surveillance NFS/plaquettaire $\geq$ 10 jours de traitement	N = 53
Oui	45
Non	2
NSP	6

Dans 84,9 % des cas (N = 45) le prescripteur a surveillé la NFS et plaquettaire. Pour deux prescriptions (3,8 %) d'une durée  $\geq$  10 jours la surveillance de la NFS et plaquettaire n'a pas été effectuée par le prescripteur et pour 6 prescriptions (11,3 %) les patients étaient sortis d'hospitalisation et il était impossible de vérifier si la surveillance avait été effectuée (Tableau XIV).

En cas d'instauration d'un traitement par linézolide il est également recommandé de surveiller la fonction visuelle du patient (modification de l'acuité visuelle, modification de la vision des couleurs, vision trouble ou anomalie du champ visuel). Dans notre étude aucun prescripteur n'a surveillé la fonction visuelle des patients.

## 8. Tolérance du traitement

Le tableau XV illustre la tolérance du traitement par linézolide au sein de la population de l'étude.

**Tableau XV : Tolérance du traitement par linézolide au sein de la population de l'étude**

<b>Effets indésirables</b>	<b>N (%)</b>
<i><b>Effets indésirables cliniques</b></i>	
Oui	1 (0,4 %)
Non	224 (96,6 %)
NSP	7 (3,0 %)
<i>Neuropathies périphériques</i>	
Oui	0 (0,0 %)
Non	225 (97,0 %)
NSP	7 (3,0 %)
<i>Névrite optique</i>	
Oui	0 (0,0 %)
Non	225 (97,0 %)
NSP	7 (3,0 %)
<i>Rash cutané</i>	
Oui	0 (0,0 %)
Non	225 (97,0 %)
NSP	7 (3,0 %)
<i>Troubles digestifs</i>	
Oui	0 (0,0 %)
Non	225 (97,0 %)
NSP	7 (3,0 %)
<i>Autres</i>	
Eruption cutanée	1 (0,4 %)
<i><b>Effets indésirables biologiques</b></i>	
Oui	10 (4,3 %)
Non	215 (92,7 %)
NSP	7 (3,0 %)
<i>Thrombopénie</i>	
Oui	6 (2,6 %)
Non	219 (94,4 %)
NSP	7 (3,0 %)
<i>Anémie</i>	
Oui	3 (1,3 %)
Non	222 (95,7 %)
NSP	7 (3,0 %)
<i>Neutropénie</i>	
Oui	2 (0,9 %)
Non	223 (96,1 %)
NSP	7 (3,0 %)
<i>Acidose lactique</i>	
Oui	3 (1,3 %)
Non	222 (95,7 %)
NSP	7 (3,0 %)

Parmi les 232 prescriptions évaluées au cours de l'étude, 11 (4,7 %) effets indésirables cliniques ou biologiques ont été observés. Au cours du traitement par linézolide, un patient (0,4 %) a présenté un effet indésirable clinique (éruption cutanée) et dix patients ont présenté un ou plusieurs effets indésirables biologiques (4,3 %). L'effet indésirable biologique le plus fréquent est la thrombopénie (2,6 %). Une acidose lactique a été observée chez 3 patients (1,3 %) et une anémie a été identifiée chez 3 autres patients (1,3 %).

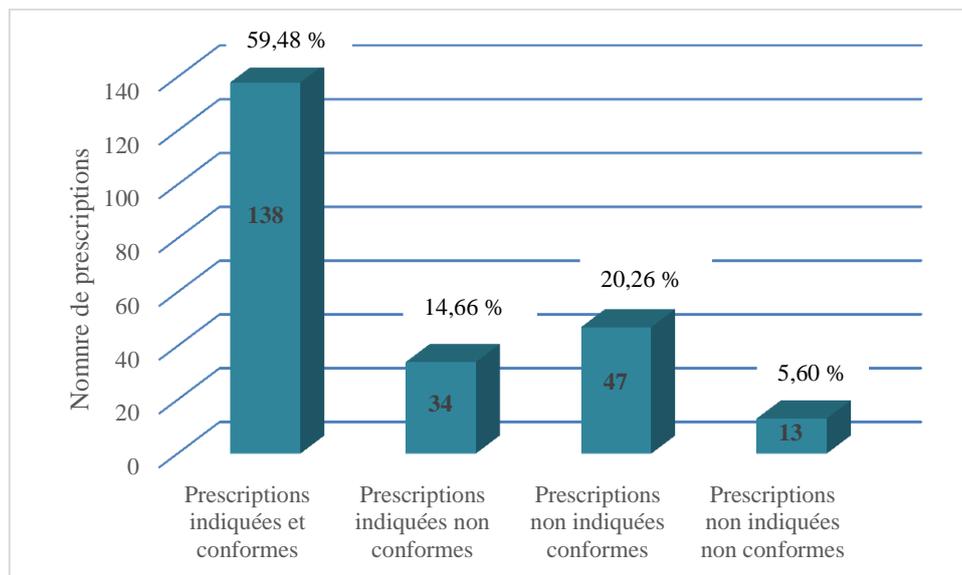
L'effet indésirable clinique ou biologique observé a nécessité l'arrêt du traitement dans 63,6 % des cas (N = 7). Sur la totalité des effets indésirables observés, une seule déclaration au CRPV a été effectuée. Il s'agissait d'un patient ayant présenté une anémie, une neutropénie et une thrombopénie au cours de son traitement par linézolide. Dans ce cas, le linézolide a été déclaré comme pouvant être imputable par le CRPV.

Lorsqu'un effet indésirable clinique ou biologique était observé la durée moyenne de prescription était de 11,09 jours (médiane = 9,5 jours ; [3 ; 34]).

## 9. Pertinence et conformité des prescriptions

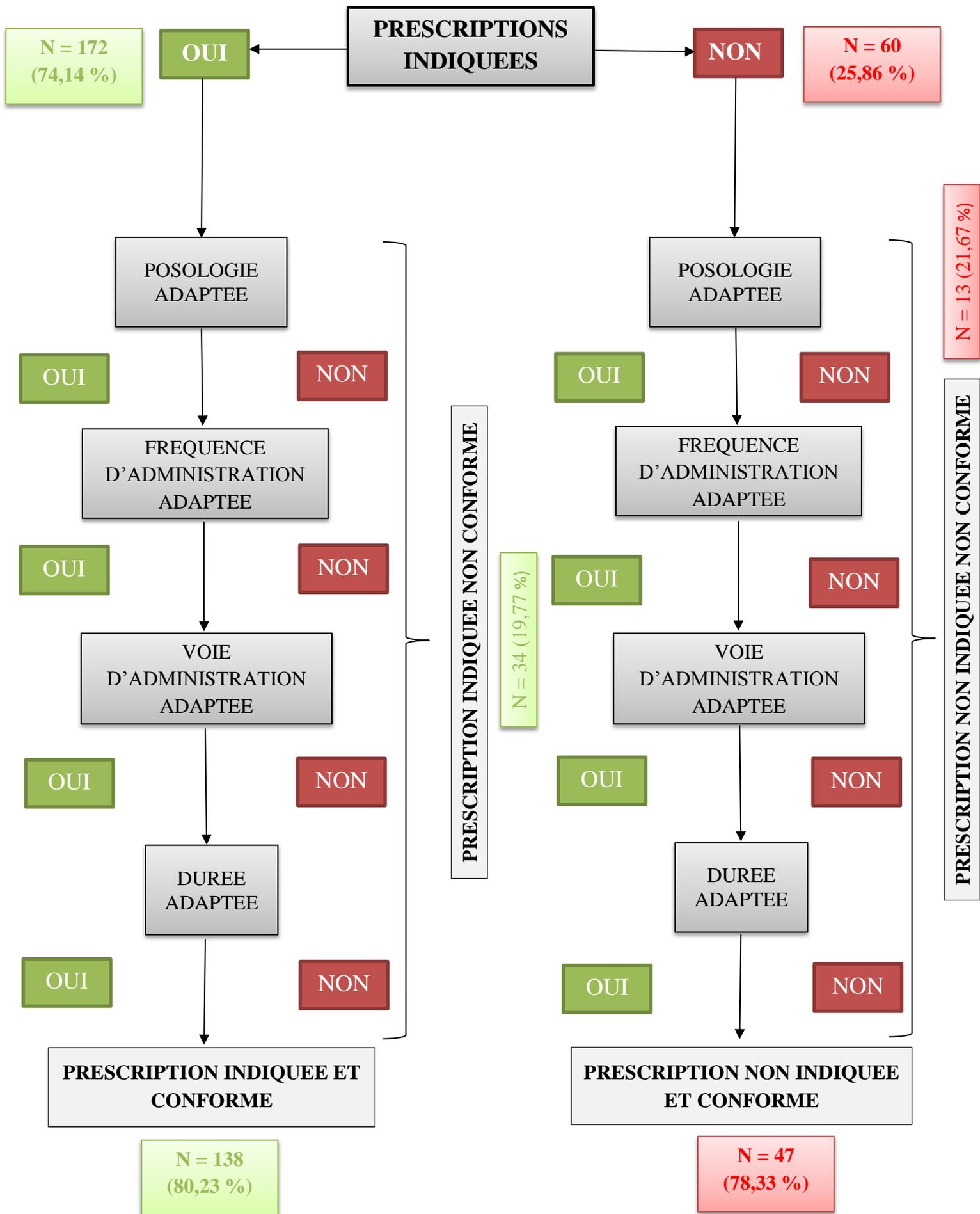
Sur les 232 prescriptions évaluées, l'indication à prescrire le linézolide a été jugée pertinente dans 74,14 % des cas (N = 172). Pour 60 dossiers (25,86 %) il n'était pas jugé pertinent de prescrire le linézolide.

La figure 7 illustre les résultats de notre étude concernant la pertinence de l'indication ainsi que la conformité de la prescription.



**Figure 7 : Répartition des prescriptions de linézolide évaluées durant la période de l'étude**

Sur les 232 prescriptions évaluées, 138 étaient indiquées et conformes soit un taux de 59,48 % où les prescriptions de linézolide étaient optimales. Au contraire, 13 prescriptions de l'étude étaient à la fois non indiquées et non conformes (5,6 %).



a. **Pertinence de l'indication d'un traitement par linézolide et services de soins**

Le tableau XVI illustre le taux de prescriptions de linézolide indiquées et non indiquées selon le service de soins.

**Tableau XVI : Taux de prescriptions indiquées et non indiquées selon le service de soins**

Services de soins	Taux de prescriptions non indiquées
Unité post-urgences polyvalente	100,00 % (1/1)
Néphrologie	75,00 % (3/4)
Neurologie	66,67 % (2/3)
STM	53,85 % (7/13)
Chirurgie thoracique	50,00 % (1/2)
Cardiologie	50,0 % (1/2)
Chirurgie Cardiovasculaire et Thoracique	42,86 % (6/14)
Pneumologie	38,46 % (5/13)
ORL	33,33 % (1/3)
Réanimation chirurgicale Brabois	31,03 % (9/29)
Maladies Infectieuses et Tropicales	25,00 % (3/12)
Hématologie	22,92 % (11/48)
Réanimation chirurgicale Central	18,18 % (2/11)
Neurochirurgie	16,67 % (1/6)
Chirurgie orthopédique et traumatologique	16,67 % (1/6)
Réanimation médicale Central	12,50 % (2/16)
Réanimation médicale Brabois	12,12 % (4/33)
Soins palliatifs	0,00 % (0/1)
Urologie	0,00 % (0/2)
Chirurgie vasculaire	0,00 % (0/2)
Chirurgie digestive	0,00 % (0/2)
Pédiatrie	0,00 % (0/1)
Médecine interne	0,00 % (0/2)
Soins de suite et réadaptation	0,00 % (0/1)
Chirurgie maxillo-faciale	0,00 % (0/1)
Gériatrie	0,00 % (0/3)
Dermatologie	0,00 % (0/1)

Quatre services de soins ont un taux de prescriptions indiquées strictement inférieur à 50,00 %. Il s'agit de l'unité post-urgences polyvalente (0,00 %), du service de néphrologie (25,00 %), du service de neurologie (33,33 %) et du service de transplantation médullaire (46,15 %).

**b. Indications des prescriptions jugées non pertinentes**

Les 60 prescriptions dont l'indication à recourir au linézolide a été jugée non pertinente sont regroupées selon le service de soins dont elles émanent et sont détaillées dans l'Annexe 4.

**c. Conformité des prescriptions indiquées et services de soins**

Parmi les 172 prescriptions de linézolide jugées indiquées, 138 (80,23 %) étaient conformes et 34 (19,77 %) étaient jugées non conformes. Les pourcentages des prescriptions indiquées conformes et non conformes sont présentés dans le tableau XVII.

**Tableau XVII : Pourcentage de prescriptions indiquées conformes et non conformes selon le service de soins**

<b>Services de soins</b>	<b>Taux de prescriptions indiquées non conformes (N = 34)</b>
Pédiatrie	100,00 % (1/1)
Soins de suite et réadaptation	100,00 % (1/1)
Dermatologie	100,00 % (1/1)
Chirurgie orthopédique et traumatologique	80,00 % (4/5)
Neurochirurgie	60,00 % (3/5)
Urologie	50,00 % (1/2)
ORL	50,00 % (1/2)
Chirurgie vasculaire	50,00 % (1/2)
Chirurgie Cardiovasculaire et Thoracique	37,50 % (3/8)
Hématologie	29,73 % (11/37)
STM	16,67 % (1/6)
Pneumologie	12,50 % (1/8)
Maladies Infectieuses et Tropicales	11,11 % (1/9)
Réanimation chirurgicale Brabois	10,00 % (2/20)
Réanimation médicale Central	7,14 % (1/14)
Réanimation médicale Brabois	3,45 % (1/29)
Soins palliatifs	0,00 % (0/1)
Réanimation chirurgicale Central	0,00 % (0/9)
Néphrologie	0,00 % (0/1)
Chirurgie digestive	0,00 % (0/2)
Chirurgie thoracique	0,00 % (0/1)
Neurologie	0,00 % (0/1)
Médecine interne	0,00 % (0/2)
Cardiologie	0,00 % (0/1)
Chirurgie maxillo-faciale	0,00 % (0/1)
Gériatrie	0,00 % (0/3)

Les services de neurochirurgie et de COT présentent respectivement un taux de prescriptions indiquées non conformes de 60,0 et de 80,0 %. Trois services de soins présentent un taux de conformité nul : il s'agit du service de dermatologie, du service de soins de suite et de réadaptation et du service de pédiatrie.

Les services de réanimation médicale et chirurgicale situés à Brabois et Central présentent respectivement un taux de prescriptions indiquées conformes de 96,55 %, 90,00 %, 92,86 % et 100,00 %.

**d. Prescriptions indiquées non conformes**

La conformité de la prescription concernait la posologie prescrite, la voie d'administration, la fréquence d'administration et la durée du traitement. Dès lors qu'un ou plusieurs critères n'étaient pas respectés la prescription était jugée non conforme. Le tableau XVIII présente la fréquence des non-conformités des prescriptions indiquées.

**Tableau XVIII : Fréquence des non-conformités des prescriptions indiquées**

<b>Prescriptions indiquées non conformes</b>	<b>N = 34</b>
Posologie inadaptée	2 (5,88 %)
Durée de traitement non pertinent	30 (88,2 %)
Fréquence d'administration non pertinente	2 (5,88 %)
Voie d'administration non pertinente	5 (14,7 %)

Parmi les 34 prescriptions indiquées non conformes, trois présentaient 2 critères non conformes et une prescription présentait 3 critères non conformes.

Concernant la posologie et la fréquence d'administration inadaptées, dans les 2 cas (5,88 %) elles n'étaient pas adaptées à la fonction rénale du patient (inférieure à 30 ml/min).

Concernant la voie d'administration, dans les 5 cas (14,7 %) le linézolide aurait pu être prescrit per os car les patients prenaient d'autres médicaments par voie orale.

Concernant la durée de traitement, dans 26 cas (86,7 %) il s'agissait d'une durée de prescription inadaptée car jugée trop longue :

- Un patient a reçu 10 jours de traitement pour une infection cutanée sans documentation bactériologique identifiée. Selon les dernières propositions de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), la durée aurait dû être de 7 jours.
- Une patiente a reçu 20 jours de traitement pour une pyélonéphrite aigüe grave à risque de complication non absédée documentée à *E. faecium* et *E. coli* au lieu de 10 jours selon les dernières recommandations de la SPILF.
- Une patiente a reçu 14 jours de traitement pour une pyélonéphrite au lieu des 10 jours recommandés.
- Pour trois prescriptions, la durée de traitement par linézolide aurait pu être réduite lors de l'obtention des résultats bactériologiques qui permettaient une désescalade.
- Un homme a reçu 21 jours de traitement pour une infection cutanée documentée à SEMR et *Corynebacterium simulans*.
- Pour sept prescriptions, la durée de traitement par linézolide était supérieure à 28 jours. Dans 3 dossiers, il s'agissait d'infections ostéo-articulaires documentées à BMR.
- Une patiente atteinte d'une leucémie aigüe a reçu 14 jours de traitement devant une neutropénie fébrile et un cathéter inflammatoire. L'apyrexie étant obtenue à 48h de l'introduction du linézolide et les prélèvements bactériologiques étant tous négatifs le traitement aurait pu être stoppé à J7.
- Un patient a reçu 10 jours de traitement pour une pneumopathie documentée à *S. haemolyticus* résistant à la méticilline. Dans ce cas, 7 jours de traitement auraient été suffisants.
- Un patient atteint d'un myélome a reçu 6 jours de traitement pour un cathéter inflammatoire retiré à J1 de l'initiation du traitement et dont la mise en culture s'est révélée négative.

- Une patiente atteinte d'un myélome a reçu 7 jours de traitement pour un cathéter inflammatoire retiré mais non mis en culture.
- Un patient a reçu 14 jours de traitement pour une pneumopathie nosocomiale documentée à SEMR.
- Deux patientes ont reçu respectivement 13 et 8 jours de traitement pour un cathéter inflammatoire. Aucune documentation bactériologique n'a été identifiée.
- Un patient a reçu 6 jours de traitement par vancomycine puis 6 jours de linézolide pour une bactériémie à Streptocoques du groupe mitis/oralis (amoxicilline résistant ; cefotaxime résistant et vancomycine sensible).
- Un patient a reçu 14 jours de traitement pour un cathéter inflammatoire sans aucune documentation bactériologique.
- Une patiente a reçu 13 jours de traitement pour un choc septique à point de départ pulmonaire non documenté.
- Une patiente a reçu 14 jours de linézolide pour une canule d'ECMO positive à SEMR. Dans ce cas 7 jours de traitement auraient été suffisants.

Dans 3 dossiers (10,0 %) où il était jugé pertinent de prescrire le linézolide, la durée est inadaptée car trop courte :

- Un homme a reçu seulement 7 jours de traitement pour une infection urinaire masculine documentée à *E. faecium* résistant à l'ampicilline alors que l'avis infectieux recommandait une durée de 21 jours.
- Un patient allergique à la vancomycine, a présenté à J30 de son allogreffe un exanthème maculo-papuleux bulbeux avec des signes de gravité évocateur d'un syndrome de Lyell ou d'une GvH. Compte tenu de la gravité de la situation la durée de 3 jours semble courte pour le traitement de l'infection cutanée.
- Un patient a reçu 5 jours de traitement pour une péritonite secondaire nosocomiale documentée à *E. faecium* résistant à l'ampicilline. La durée de traitement recommandée est de 8 jours dans cette indication.

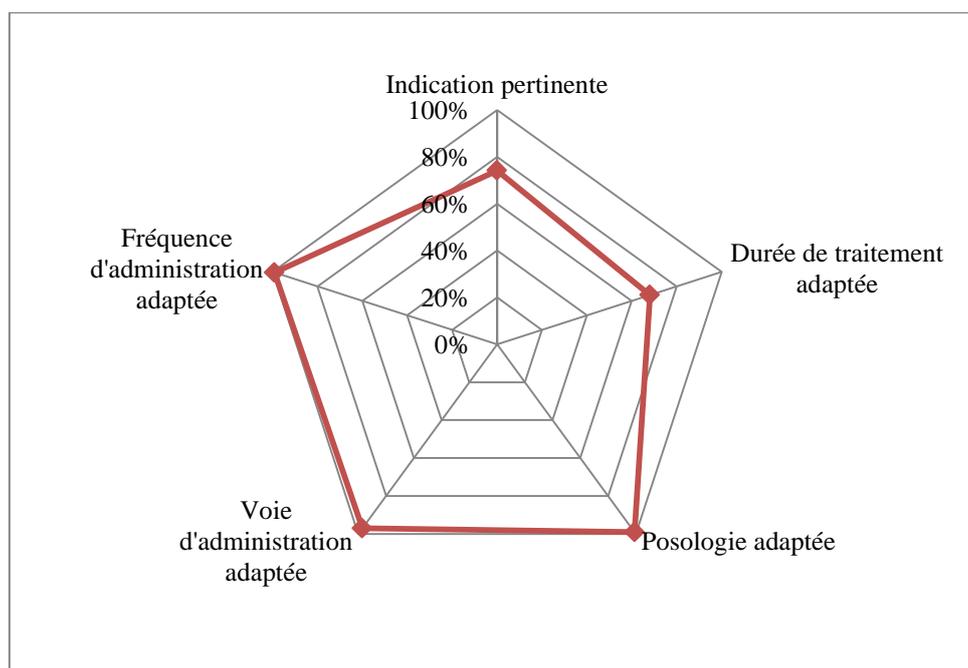
Pour un dossier (3,3 %), la patiente a reçu 4 puis 10 jours de linézolide (avec un arrêt de 4 jours) en traitement probabiliste d'une pneumopathie sans documentation bactériologique identifiée.

## 10. Pratique d'utilisation du linézolide au CHRU de Nancy

Le tableau XIX et la figure 8 illustrent les pratiques d'utilisation du linézolide au CHRU de Nancy.

**Tableau XIX : Pratiques d'utilisation du linézolide dans la population de l'étude**

<b>Posologie adaptée</b>	<b>N (%)</b>
Oui	230 (99,1 %)
Non	2 (0,9 %)
<b>Fréquence d'administration adaptée</b>	
Oui	230 (99,1 %)
Non	2 (0,9 %)
<b>Durée de traitement adaptée</b>	
Oui	158 (68,1 %)
Non	43 (18,5 %)
Non applicable	31 (13,4 %)
<b>Voie d'administration adaptée</b>	
Oui	227 (97,8 %)
Non	5 (2,2 %)



**Figure 8 : Pratique d'utilisation du linézolide au CHRU de Nancy**

## 11. Avis d'un infectiologue

Au CHRU de Nancy, un infectiologue d'astreinte est joignable 24/24 heures 7 jours/7 pour aider à la prescription d'un anti-infectieux sur demande du médecin. Lorsque l'avis infectieux était tracé dans le dossier médical du patient l'item était coché positivement. Les dossiers du service de maladies infectieuses et tropicales ont tous été cotés comme ayant eu un avis infectieux.

Il est à noter également qu'une Equipe Opérationnelle d'Infectiologie (EOI) constituée d'un binôme pharmacien/infectiologue a été mis en place dans l'établissement depuis 2006. L'EOI évalue quotidiennement les prescriptions des antibiotiques de dernier recours, auxquels le linézolide appartient, à J1, J3 et J7.

Dans cette étude, 67 prescriptions (28,9 %) ont été conseillées par un infectiologue et 165 prescriptions (71,1 %) n'ont pas été conseillées par un infectiologue. Parmi ceux pour lesquels un avis auprès d'un infectiologue a été pris, le conseil a été donné dans 98,5 % des cas (N = 66) à l'instauration du traitement. Une prescription de linézolide a été débutée sans avis infectieux mais la poursuite du traitement a été confirmée par un infectiologue référent (Tableau XX).

Parmi les 66 prescriptions instaurées sur avis d'un infectiologue, 29 (43,9 %) l'étaient avec une documentation bactériologique et 37 (56,1 %) ne l'étaient pas.

**Tableau XX : Période où l'avis infectiologique a été pris**

	Oui	Non
<b>Avis d'un infectiologue à l'instauration</b>	66 (98,5 %)	1 (1,5 %)
<b>Avis d'un infectiologue après documentation bactériologique</b>	30 (44,7 %)	37 (55,3 %)

Le tableau XXI illustre la répartition des prescriptions de linézolide conseillées par un infectiologue référent selon le service de soins.

**Tableau XXI : Répartition par services de soins des 67 traitements par linézolide conseillés par un infectiologue**

Services de soins	Nombre de prescriptions de linézolide	%
Maladies Infectieuses et Tropicales	12	17,91 %
Réanimation médicale Brabois	8	11,94 %
Hématologie	6	8,96 %
Neurochirurgie	6	8,96 %
Chirurgie Cardiovasculaire et Thoracique	5	7,46 %
Chirurgie orthopédique et traumatologique	5	7,46 %
Réanimation chirurgicale Brabois	3	4,48 %
Neurologie	3	4,48 %
Gériatrie	3	4,48 %
Néphrologie	2	2,99 %
Chirurgie vasculaire	2	2,99 %
Chirurgie digestive	2	2,99 %
Réanimation médicale Central	1	1,49 %
Pneumologie	1	1,49 %
Chirurgie thoracique	1	1,49 %
Médecine interne	1	1,49 %
Soins de suite et réadaptation	1	1,49 %
Soins palliatifs	1	1,49 %
Unité post-urgences polyvalente	1	1,49 %
ORL	1	1,49 %
Chirurgie maxillo-faciale	1	1,49 %
Dermatologie	1	1,49 %
<b>Total</b>	<b>67</b>	<b>100</b>

Plus de la moitié des prescriptions (58,22 % ; 39/67) étaient issues d'un service de soins où un infectiologue est présent une à plusieurs fois par semaine. Il s'agit des services de réanimation médicale situé sur le site brabois (11,94 %), d'hématologie (8,96 %), de neurochirurgie (8,96 %), de CCVT (7,46 %), de COT (7,46 %), de réanimation chirurgicale (4,48 %), de neurologie (4,48 %), de néphrologie (2,99 %) et de réanimation médicale situé à Central (1,49 %).

Parmi les 172 prescriptions indiquées, 51 avaient été conseillées par un infectiologue (29,7 %). Parmi les 138 prescriptions indiquées et conformes, 38 (27,5 %) avaient bénéficié d'un avis infectieux et 100 (72,5 %) n'en avaient pas bénéficié.

**Tableau XXII : Taux de prescriptions de linézolide conseillées par un infectiologue pour chaque service de soins**

<b>Services de soins</b>	<b>Nombre de prescriptions de linézolide conseillées par un infectiologue/totalité prescriptions du service</b>	<b>%</b>
Unité post-urgences polyvalente	1/1	100,0 %
Soins palliatifs	1/1	100,0 %
Soins de suite et réadaptation	1/1	100,0 %
Neurologie	3/3	100,0 %
Neurochirurgie	6/6	100,0 %
Maladies Infectieuses et Tropicales	12/12	100,0 %
Gériatrie	3/3	100,0 %
Dermatologie	1/1	100,0 %
Chirurgie vasculaire	2/2	100,0 %
Chirurgie maxillo-faciale	1/1	100,0 %
Chirurgie digestive	2/2	100,0 %
Chirurgie orthopédique et traumatologique	5/6	83,3 %
Néphrologie	2/4	50,0 %
Médecine interne	1/2	50,0 %
Chirurgie thoracique	1/2	50,0 %
Chirurgie Cardiovasculaire et Thoracique	5/14	35,7 %
ORL	1/3	33,3 %
Réanimation médicale Brabois	8/33	24,2 %
Hématologie	6/48	12,5 %
Réanimation chirurgicale Brabois	3/29	10,3 %
Pneumologie	1/13	7,7 %
Réanimation médicale Central	1/16	6,25 %
Urologie	0/2	0,0 %
STM	0/13	0,0 %
Réanimation chirurgicale Central	0/11	0,0 %
Pédiatrie	0/1	0,0 %
Cardiologie	0/2	0,0 %

## F. DISCUSSION

Cette EPP sur le linézolide a été menée suite au constat d'une augmentation de sa consommation dans l'établissement et de son utilisation dans des indications non recommandées par l'AMM. Ainsi, les résultats de notre étude confirment que le linézolide est prescrit dans des indications hors AMM notamment les bactériémies (24,3 %), les infections digestives (16,8 %), urinaires (17,3 %), neuro-méningées (5,8 %), ostéo-articulaires (10,9 %) ou encore les infections sur matériel (13,6 %). Ce constat a été fait dans d'autres établissements de santé où ont été menées des EPP avec des taux respectifs de prescriptions hors AMM de 41 %, 78 % et 79,5 % (DUHALDE, et al., 2007) (MEGNE WABO, et al., 2011) (BUZELE, 2013).

Les services de soins les plus consommateurs de linézolide sont le service d'hématologie (20,69 %), et les services de réanimations médicale (14,22 %) et chirurgicale (12,5 %) situés sur le site de brabois. Les taux de prescriptions indiquées dans ces services de soins sont respectivement de 77,08 % ; 87,88 % et 68,97 %. Concernant leurs taux de prescriptions conformes ils sont respectivement de 70,27 % ; 96,55 % et 90,00 %.

Bien que les souches résistantes au linézolide restent sporadiques, leur émergence a débuté dès l'utilisation thérapeutique du linézolide. Au sein de notre établissement, les CMI moyennes des souches de SARM, de SCNMR, d'*E. faecalis* et d'*E. faecium* restent faibles puisque les CMI du linézolide vis-à-vis des mutants résistants s'étendent de 16 à 128 mg/L. C'est pourquoi, dans un contexte où les résistances aux traitements classiques chez les entérocoques, pneumocoques et *S. aureus* ne cessent d'augmenter il convient de préserver l'activité du linézolide dans notre établissement et de l'utiliser à bon escient (BOURGEOIS-NICOLAOS, et al., 2006).

### I. Surveillance et tolérance du traitement

Lorsque la durée d'un traitement par linézolide est supérieure à 10 jours, il est recommandé de surveiller la NFS et la numération plaquettaire une fois par semaine. Dans notre population, sur les 53 prescriptions (22,8 %) concernées par cette surveillance, 51 (96,3%) ont été surveillée. Au vue de ces résultats, cette surveillance particulière semble donc connue des prescripteurs de notre établissement.

Au contraire, la surveillance de la fonction visuelle au cours du traitement n'a été effectuée chez aucun patient de notre étude. La communication sur cette surveillance aux prescripteurs constituera donc un axe d'amélioration au sein de notre établissement.

Le taux d'effets indésirables (4,7 % ; N = 11/232) dans notre étude, essentiellement biologiques (10/11) était plus faible que ce qui est rapporté dans la littérature. Dans l'étude de Buzele et al un effet indésirable imputé au linézolide était observé dans 38,4 % des cas

(56/146) (BUZELE, 2013). Comparativement à l'étude de Buzele et al le taux d'effets indésirables imputés au linézolide paraît sous-évalué dans notre étude.

Dans notre étude, trois cas d'acidose lactique imputés au linézolide ont été observés. Dans un premier cas il s'agissait d'un patient présentant une IRA pour qui a été introduit du linézolide devant une suspicion de « Staphylococcal Scaled Skin Syndrom ». L'acidose lactique a été observée au 9<sup>ème</sup> jour de traitement et a motivé l'arrêt du traitement par linézolide.

Le second cas concernait un homme âgé de 59 ans qui a reçu 9 jours de traitement de linézolide devant des prélèvements de canule d'ECMO positifs à SCNMR. L'acidose métabolique associée à l'hyperlactatémie (lactates = 7,3 mmol/L) ont motivé l'arrêt du traitement. Toutefois, aucune amélioration n'a été observée à l'arrêt du linézolide.

Enfin, le troisième cas concernait une femme âgée de 82 ans traitée par linézolide devant un choc septique à point de départ cutané (pemphigoïde bulleuse). L'hyperlactatémie (2,8 mmol/L) a été observée au 3<sup>ème</sup> jour de traitement mais n'a pas entraîné l'arrêt du traitement.

Dans la littérature, quelques cas d'acidose lactique imputés au linézolide ont été publiés. En 2011, un homme de 81 ans a reçu du linézolide pour une bactériémie documentée à *Enterococcus faecium* résistant à l'ampicilline en alternative à la vancomycine (clairance rénale estimée à 35 ml/min). Quatre heures après la première perfusion de linézolide, le patient est devenu confus, polypnéique (35 respirations/min) et tachycarde (112 battements/min). Sa tension artérielle est restée stable (120/80 mmHg) sans signe d'hypoperfusion tissulaire. Un gaz du sang a révélé une acidose lactique grave (pH = 7,03 ; bicarbonates = 7,4 mmol/L ; lactates = 16 mmol/L). La fonction hépatique était normale et aucun autre médicament pouvant être responsable de l'acidose lactique n'avait été administré simultanément. Le diagnostic de l'acidose lactique induite par le linézolide a été suspecté et le traitement par linézolide a été arrêté. Les gaz du sang ont alors montré une résolution rapide de l'acidose lactique avec une normalisation en 16 heures (CONTOU, et al., 2011).

Un second cas a été observé chez un homme de 63 ans qui a reçu 3 mois de traitement intraveineux par linézolide pour une nocardiose pulmonaire. Les gaz du sang révélaient une acidose lactique (pH = 7,04 ; lactates = 19 mmol/L). Le traitement par linézolide a été arrêté et des séances de dialyse ont été débutées afin d'éliminer le linézolide et corriger l'acidose lactique (SAWYER, et al., 2014).

Un homme de 32 ans a reçu 14 jours de linézolide pour le traitement d'un empyème associé à une fistule broncho-pleurale. Au cours de sa visite de suivi, les prélèvements sanguins ont révélé une pancytopénie, une acidose ainsi qu'une augmentation des enzymes hépatiques. Après exclusion d'autres étiologies possibles, l'évolution temporelle de ces anomalies biologiques a été corrélée à l'utilisation du linézolide. Le linézolide a été arrêté et les résultats biologiques se sont améliorés avec un nadir obtenu 4 jours après (KRALETI, et al., 2013).

Une femme de 55 ans a présenté une acidose lactique et une insuffisance hépatique sévère après avoir été traitée par linézolide pendant 50 jours pour une prothèse de hanche infectée.

Les toxicités étant imputées au linézolide, ce dernier a été stoppé. Le taux de lactates est revenu dans les limites normales après 4 jours d'hémodialyse (DE BUS, et al., 2010).

Sur la totalité de ces effets indésirables observés dans notre étude, une seule déclaration au CRPV a été réalisée. La déclaration d'effet(s) indésirable(s) au CRPV est importante et obligatoire pour les professionnels de santé puisqu'elle permet d'évaluer la balance bénéfice/risque des médicaments après leur mise sur le marché. La sensibilisation des prescripteurs du caractère obligatoire de ces déclarations sera donc un axe d'amélioration à proposer lors de la communication des résultats de notre étude.

## **II. Patients fébriles et neutropéniques**

Dans notre étude, 38 patients hospitalisés dans le service de soins d'hématologie ou au secteur de transplantation médullaire étaient neutropéniques. Sur ces 38 patients neutropéniques, 29 (76,3 %) étaient fébriles.

Malgré les avancées thérapeutiques, la neutropénie fébrile reste une complication fréquente et sérieuse de la chimiothérapie anticancéreuse. Selon l'IDSA, « la neutropénie fébrile se définit par une température  $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$  en une seule prise ou  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  pendant une durée  $> 1$  heure associée à un taux de polynucléaires neutrophiles (PNN)  $< 0,5$  G/L ou pouvant le devenir dans les 48 prochaines heures » (FREIFELD, et al., 2011). Selon la Société Européenne d'oncologie médicale, « la neutropénie fébrile correspond à une fièvre  $> 38,5^{\circ}\text{C}$  en une seule prise ou  $> 38^{\circ}\text{C}$  en deux prises à deux heures d'intervalle associée à un taux de PNN  $< 0,5$  G/L ou pouvant le devenir » (DE NAUROIS, et al., 2010).

Dans moins de 10 % des cas, les infections sont microbiologiquement documentées tandis que les épisodes fébriles non documentés représentent environ 60-70 % des cas. Les bactéries sont les micro-organismes les plus souvent responsables et jusqu'en 1990 les bactéries à Gram négatif étaient les plus fréquents. Cependant, depuis l'utilisation croissante de cathéters veineux à chambre implantable, des antibiotiques à large spectre sélectionnant les bactéries à Cocci Gram positif, ces dernières sont responsables de plus de 50 % des infections (BADERTSCHER, et al., 2016). Parmi les bactéries à Cocci Gram positif les Staphylocoques à coagulase négative et les Streptocoques oraux sont les plus fréquents tandis que les Staphylocoques dorés et les Entérocoques sont plus rares (KRIDEL, et al., 2008).

Dans notre établissement, le référentiel local « Antibioguide » (2016, V8) ne recommande pas le linézolide dans le traitement des infections d'un patient neutropénique (ANTIBIOLOR, Réseau Lorrain d'Antibiologie, 2016).

Toutefois, compte tenu de sa bonne biodisponibilité et de son activité sur les bactéries à Gram positif notamment bactéricide sur les Streptocoques, le linézolide pourrait représenter un bon candidat pour le traitement des infections prouvées ou suspectées à Cocci Gram positif chez le patient neutropénique. Une étude multicentrique en double-aveugle a évalué l'efficacité du linézolide vs la vancomycine chez des patients neutropéniques atteints d'un cancer présentant

une infection suspectée ou documentée à une bactérie à Gram positif. Le taux de réussite clinique était similaire entre les deux groupes (linézolide : 87,3 % (219/251) vs vancomycine : 85,2 % (202/237), IC [-4,1 ; 8,1], p = 0,52). Les effets indésirables sont survenus plus fréquemment dans le groupe vancomycine (24,0 % vs 17,2 % ; p = 0,04) (JAKSIC, et al., 2006).

Au CHRU de Lille, Alfandari et son équipe ont proposé un algorithme de prise en charge thérapeutique selon le type de neutropénie fébrile (Annexe 5). Ainsi, en cas de neutropénie fébrile courte l'ajout d'un antibiotique anti-Staphylocoques résistant à la méticilline ne doit être effectué que dans certaines situations : en cas d'hémocultures positives à Cocci Gram positif, de suspicion clinique d'infection de cathéter (pus, tunnelite), d'infection cutanée (cellulite), ou de choc septique. En cas de folliculite il n'est pas recommandé d'associer une antibiothérapie anti-Staphylocoque résistant à la méticilline à une bêta-lactamine. Le linézolide représente une alternative à la vancomycine en cas de contre-indication à cette dernière et est à utiliser en première intention en cas d'infection de la peau ou des tissus mous. En cas de bactériémie à SAMR ou SCNMR l'antibiotique de 1<sup>ère</sup> intention est la vancomycine, la daptomycine représente l'alternative de choix en cas de contre-indication à la vancomycine. Le linézolide n'est pas recommandé dans le traitement des bactériémies et endocardites du fait d'un taux d'échec plus important chez le lapin (COSGROVE , et al., 2008) (TATTEVIN, et al., 2010).

L'étude de Caillon et al a comparé l'activité *in vivo* de la ceftaroline dans l'endocardite à celle de deux autres anti-SARM (vancomycine et linézolide) chez le lapin. La supériorité de la ceftaroline a été démontrée sur les souches de *S. aureus* de sensibilité Intermédiaire aux Glycopeptides (GISA) (CAILLON, et al., 2007).

En cas de neutropénie longue, le linézolide est à associer à une bêta-lactamine en cas de contre-indication à la vancomycine et/ou d'infection pulmonaire, d'infection cutanée ou d'infection sur cathéter.

Les hématologues de notre établissement s'appuient sur les propositions mentionnées ci-dessus. Par ailleurs, il a été décidé dans le service de ne pas administrer de vancomycine chez les patients atteints d'un myélome même si leur fonction rénale est conservée. De plus, compte tenu des conditions d'administration de la vancomycine (voie veineuse dédiée) et du faible capital veineux de certains patients la voie orale est souvent privilégiée. Cependant il ne faut pas oublier le caractère myelosuppresseur du linézolide chez des patients déjà affaiblis sur le plan immunitaire et son caractère bactériostatique en dehors des *Streptocoques* spp.

### III. Pertinence de l'indication

Dans notre étude, dans 74,14 % des cas (N = 172) le recours au linézolide a été jugé indiqué ce qui est supérieur à celui d'une étude menée entre 2009 et 2013 où 60 % des prescriptions étaient jugées indiquées (GUILLARD, et al., 2014) et d'une seconde étude réalisée à Tours où le taux de pertinence était de 44,2 % (BUZELE, 2013).

Parmi les 27 services de soins de l'étude, quatre avaient un taux de prescriptions indiquées strictement inférieur à 50,0 %. Il s'agit de l'unité post-urgences polyvalente, des services de néphrologie, neurologie et transplantation médullaire.

L'analyse des 60 prescriptions non indiquées met en évidence deux indications fréquentes pour lesquelles il n'était pas jugé indiqué de prescrire le linézolide, les bactériémies (N = 16) et les infections sur cathéter, chambre implantable ou PICCline (Cathéter Central par Insertion Périphérique) (N = 10). Compte tenu de son caractère bactériostatique le linézolide n'est pas recommandé par l'ANSM et la FDA dans ce type d'infection et ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique (TATTEVIN, et al., 2010).

Une étude européenne comparant le linézolide à la vancomycine ou à la cloxacilline dans le traitement des bactériémies ou des infections de cathéter a été arrêté du fait d'un plus grand risque de décès dans le groupe linézolide vs les groupes comparateurs (COSGROVE, et al., 2008).

Une étude de Corée du Sud a comparé un groupe de patients atteints d'une bactériémie persistante à SARM ayant reçu du linézolide (N = 38) à ceux ayant reçu un glycopeptide (N = 52). La durée de la bactériémie était plus longue dans le groupe linézolide avec une médiane de 16 jours vs 10 jours dans le groupe glycopeptide ( $p = 0,008$ ). Par contre, la mortalité à 30 jours avait une tendance mais non significative à être inférieure dans le groupe linézolide (11 % vs 25 %,  $p = 0,08$ ) (PARK, et al., 2012).

Dans une autre étude comparant l'efficacité et la tolérance du linézolide à la daptomycine dans les bactériémies documentées à Entérocoques résistants à la vancomycine le linézolide était associé à un risque d'échec thérapeutique significativement supérieur à celui de la daptomycine (RR = 1,37 ; IC 95 % [1,13-1,67],  $p = 0,001$ ). Le linézolide était également associé à une mortalité plus élevée à 30 jours (42,9 % vs 33,5 % ; RR = 1,17, IC 95% [1,04-1,32],  $p = 0,014$ ) et à un taux d'échec microbiologique plus élevé à 30 jours (RR = 1,10, IC 95% [1,02-1,18],  $p = 0,011$ ) (BRITT, et al., 2015).

D'autre part, dans les bactériémies liées aux cathéters, Wilcox *et al* ont montré une surmortalité dans le groupe linézolide vs vancomycine en cas de bactériémie à bacille à Gram négatif associé ou d'absence de documentation à l'instauration du traitement (WILCOX, et al., 2009).

Dans notre étude, le linézolide n'a jamais été prescrit pour une endocardite ce qui n'est pas le cas d'une étude prospective menée à Bordeaux où le taux de prescriptions de linézolide pour une endocardite était de 7 % (DUHALDE, et al., 2007).

Concernant les prescriptions de linézolide hors AMM, toutes n'étaient pas forcément jugées non indiquées. En effet, les données de la littérature montrent une efficacité du linézolide dans les infections ostéoarticulaires et dans les infections urinaires à *E. faecium* ampicilline-résistant notamment. Compte tenu de la durée de traitement d'une infection ostéoarticulaire ou d'une infection urinaire masculine, un relai per os est nécessaire ce qui justifie le recours au linézolide.

Quelques cas concernaient des prescriptions où la documentation bactériologique ne justifiait pas l'instauration de linézolide. Il s'agissait notamment de bactériémies documentées à SAMS, SEMS ou *E. faecalis* sensible à l'ampicilline sans allergie rapporté aux bêtalactamines ou encore d'infections cutanées documentées à SEMS.

#### **IV. Conformité des prescriptions**

Dans notre étude, le taux de non-conformité des prescriptions indiquées est de 19,77 %. Ces non conformités concernaient dans 5,88 % des cas la posologie prescrite et la fréquence d'administration du linézolide, dans 14,7 % des cas la voie d'administration et dans 88,2 % des cas la durée de l'antibiothérapie.

Concernant les durées d'antibiothérapie non conformes, dans 86,7 % (26/30) des cas il s'agissait d'une durée trop longue ce qui est en désaccord avec la politique actuelle de réduction des durées d'antibiothérapie. En effet, en 2017 la SPILF a diffusé des propositions sur des durées d'antibiothérapie plus courtes selon l'indication et la documentation bactériologique (WINTENBERGER, et al., 2017). Ces recommandations s'appuient sur les données récentes de la littérature et proposent des durées raccourcies d'antibiothérapie. Elles ont été diffusées aux prescripteurs de notre établissement via la Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles (COMEDIMS) en juin 2017.

De plus, sur les 232 prescriptions évaluées, la durée de l'antibiothérapie est le critère le plus inadapté en termes de fréquence (18,5 %). Au CHRU, une étude sur les durées d'antibiothérapie supérieures à 14 jours est actuellement réalisée par une interne en pharmacie. L'objectif est d'évaluer sur un échantillon de prescriptions si les durées d'antibiothérapie sont conformes aux recommandations en vigueur.

Cependant, dans notre étude la durée moyenne de prescription du linézolide était de 7,75 jours que le traitement soit probabiliste ou documenté. Ce résultat est comparable à celui de l'étude menée par Guillard où la durée moyenne de traitement était de 8 jours (GUILLARD, et al., 2014).

Concernant la voie d'administration non conforme, dans les 5 cas (14,7 %) le linézolide aurait pu être prescrit per os car les patients prenaient d'autres médicaments par voie orale. Le linézolide possédant une biodisponibilité de 100 %, un relai per os peut être fait précocement. En effet, lorsqu'il est possible le relai per os est une pratique à encourager pour des raisons de confort du patient, de facilité d'administration, de moindre complication, coût et d'efficacité

comparable à un traitement administré par voie intraveineuse. Un rappel quant à l'excellente biodisponibilité du linézolide sera réalisé aux prescripteurs de l'établissement.

Quant à la posologie et la fréquence d'administration, ce sont deux critères bien respectés dans la population de notre étude. Cependant, il faut souligner qu'au cours de notre étude, des données suggèrent d'adapter le linézolide à la fonction rénale en dessous de 30 mL/min de DFG. A l'heure actuelle, cette recommandation est encore peut-être méconnue de certains prescripteurs, c'est pourquoi elle leur sera communiquée grâce à une fiche de bon usage du linézolide.

Huit services de soins de l'établissement présentent un taux de conformité inférieur à 50 % dont trois ont un taux de conformité nul. Ces résultats peuvent suggérer une méconnaissance de certains prescripteurs à prescrire le linézolide. Cependant, ils sont à pondérer par les faibles taux de dossiers évalués dans ces services de soins sur la période de notre étude.

## **V. Avis d'un référent en infectiologie**

Dans notre étude, 67 prescriptions (28,9 %) avaient été conseillées par un infectiologue. Pour que l'item soit coché positivement il fallait qu'une mention écrite soit mentionnée dans le dossier médical du patient. Cependant, notre étude étant rétrospective, l'absence de cet avis tracé dans les dossiers médicaux n'exclut pas le recours à un référent en infectiologie et le taux obtenu est peut-être ainsi sous-évalué.

Dix services de soins (hors maladies infectieuses et tropicales) avaient systématiquement demandé un avis infectieux lors de l'instauration de linézolide. Parmi ces 10 services de soins, 2 ont un infectiologue qui passe systématiquement une fois par semaine.

## **VI. Biais de notre étude**

Le caractère rétrospectif de notre étude constitue sa principale limite. En effet, l'étude étant réalisée *a posteriori* certaines données concernant le patient peuvent ne pas être mentionnées dans son dossier médical et donc difficiles à obtenir au moment du recueil.

De la même manière, la fiabilité des données peut être une autre limite à notre étude rétrospective. Cependant, les dossiers médicaux des patients de l'établissement étaient tous informatisés au moment du recueil ce qui limite *a priori* la perte de données.

Le troisième biais de notre étude est que les dossiers ont été évalués par des infectiologues de l'établissement qui ont pu intervenir sur les dossiers à un moment t. En effet, la connaissance de certains dossiers aurait pu les orienter vers une décision plutôt qu'une autre au moment de l'évaluation. Toutefois, la présence de l'interne en pharmacie qui a recueilli les données voire d'un pharmacien de l'établissement lors de l'évaluation des dossiers a permis de garantir une

évaluation optimale et objective. L'évaluation des prescriptions par des infectiologues d'un autre établissement de santé aurait permis de lever ce biais.

## **VII. Perspectives**

Devant les résultats de notre étude et le taux de prescriptions non indiquées il apparaît pertinent de les communiquer à l'ensemble des prescripteurs de l'établissement afin de les sensibiliser à l'importance du bon usage des antibiotiques et des anti-infectieux d'une manière plus générale. Cette communication permettrait de mettre en avant les principales non-conformités identifiées mais aussi de rappeler les principales indications du linézolide validées dans l'établissement ainsi que ses conditions de surveillance au cours du traitement.

D'autre part, devant les pratiques professionnelles hétérogènes et certaines méconnaissances concernant le linézolide, une fiche de bon usage du linézolide a été rédigée (Annexe 5). Après validation par la Commission Spécialisée des Anti-Infectieux (CSAI) elle sera diffusée à l'ensemble des prescripteurs de l'établissement. Cette fiche de bon usage vise l'homogénéisation et l'amélioration des prescriptions de linézolide et de ses conditions de surveillance mais aussi la sensibilisation des prescripteurs au bon usage de cet antibiotique.

Ces deux axes d'amélioration ont pour objectif une meilleure utilisation du linézolide avec un respect de son bon usage d'une part ainsi qu'une diminution de sa consommation d'autre part. Dans l'étude rétrospective menée à Limoges, suite à la mise en place de ces deux axes une amélioration sur l'utilisation du linézolide vis-à-vis des recommandations de son AMM a été constatée au second tour d'EPP. En effet, 71 % des indications étaient conformes aux indications de l'AMM au second tour *vs* 22 % lors du premier tour d'EPP. De plus, une utilisation plus raisonnée du linézolide a été observée ainsi qu'une diminution de sa consommation dans un second temps (MEGNE WABO, et al., 2011). Ainsi, la réalisation d'une seconde EPP dans notre établissement permettrait de constater si les actions mises en place améliorent l'usage du linézolide et la conformité de ses prescriptions.

## G. CONCLUSION

L'augmentation de la consommation du linézolide au sein de notre établissement peut s'expliquer par sa facilité d'utilisation, son excellente biodisponibilité, sa bonne tolérance clinico-biologique lors de traitement de courtes durée, l'absence de nécessité de voie veineuse centrale dédié lors de traitements prolongés et plus récemment sa supériorité à la vancomycine dans le traitement des pneumopathies nosocomiales documentées à SARM, mais qui reste tout de même un évènement rare surtout en communautaire. Quoiqu'il en soit, une réévaluation régulière du traitement dès 48-72 heures est nécessaire afin de désescalader lorsque la documentation bactériologique et la situation clinique le permet. L'EOI en évaluant quotidiennement les prescriptions d'antibiotiques de dernier recours contribue à cette réévaluation et permet de limiter certaines prescriptions prolongées de linézolide. Son instauration dans l'établissement s'inscrit dans une démarche de juste usage des antibiotiques.

D'autre part, cette EPP sur l'usage du linézolide dans notre établissement met en évidence des taux élevés de prescriptions non indiquées et de prescriptions non conformes. Même si l'apparition de résistance au linézolide reste rare, une utilisation déraisonnée du linézolide conduira à l'émergence de nouvelles BMR qui pourront placer les cliniciens face à des situations d'impasse thérapeutique. C'est pourquoi, il paraît primordial de sensibiliser dès à présent les prescripteurs de l'établissement à un juste usage du linézolide.

La sensibilisation des professionnels de santé de notre établissement sera réalisée dans un premier temps par la communication des résultats de notre étude en soulignant les durées d'antibiothérapie trop longues, la non surveillance de la fonction visuelle du patient ou encore la récente préconisation d'adapter la posologie du linézolide à la fonction rénale du patient. Dans un second temps par la diffusion d'une fiche de bon usage du linézolide à l'ensemble des prescripteurs du CHRU. Cette fiche de bon usage rappelle notamment les indications du linézolide validées par les infectiologues de notre établissement ainsi que ses conditions de surveillance.

La réalisation d'une seconde EPP menée selon les mêmes modalités que notre étude permettrait de constater si les actions instaurées au sein de notre établissement améliorent la qualité des prescriptions de linézolide et permettent un usage raisonné de la molécule.

## Annexe 1 : Fiche de recueil de données

N° fiche :

Service d'hospitalisation :

UF:

### Patient

---

Sexe :  1. Femme  2. Homme

Age (années) : \_\_\_\_

Poids : \_\_\_\_ kg

Date d'entrée dans l'établissement : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Clairance (à la date d'instauration du linézolide) : \_\_\_\_\_ mL/min

Clairance minimale en cours de traitement : \_\_\_\_\_ mL/min

Allergie aux antibiotiques :  1. Oui  2. Non  3. Non connue

Si oui, lesquels et préciser type d'allergie : \_\_\_\_\_

Comorbidité(s) à risque d'évolution vers une insuffisance rénale aiguë :

- 1. Greffé rénal
- 2. Myélome
- 3. Rein unique
- 4. Autre : \_\_\_\_\_
- 5. Aucune
- 6. Inconnue(s)

Facteurs de risque d'acquisition de SARM :  1. Oui  2. Non  3. Ne sait pas

Si oui, préciser :

- 1. Hospitalisation < 30 jours (en MCO)
- 2. Traitement antibiotique < 30 jours par Fluoroquinolones et Céphalosporines de 3ème Génération et Augmentin®
- 3. Antécédent de portage de SAMR
- 4. Hémodialyse chronique

### Situation clinique

---

Motif d'hospitalisation : \_\_\_\_\_

Infection :

- 1. Communautaire
- 2. Nosocomiale

Sepsis :  1. Oui  2. Non

Choc septique :  1. Oui  2. Non

Neutropénie :  1. Oui  2. Non

Si oui, le patient présente-il de la fièvre ? :  1. Oui  2. Non  3. Non applicable

## Traitement antibiotique

---

Antibiothérapie :  1. Probabiliste  2. Documentée

Si antibiothérapie probabiliste, la prescription de linézolide a-t-elle été modifiée après réception de l'antibiogramme ?  1. Oui  2. Non  3. Non applicable

Réévaluation dans les 72 heures suivant l'instauration :  1. Oui  2. Non  3. Non connue

Site suspecté à l'initiation du traitement :

- 1. Méningite/Infection du SNC
- 2. Infection urinaire
- 3. Pneumopathie
- 4. Bactériémie
- 5. Endocardite
- 6. Infection ostéo-articulaire
- 7. Infection cutanée et tissus mous
- 8. Infection intra-abdominale
- 9. Infection sur matériel (valve prothétique, prothèse vasculaire, prothèse osseuse)
- 10. Infection sur cathéter, PAC, PICC
- 11. Autre : \_\_\_\_\_
- 12. Inconnu

Traitement de 1ère intention :  1. Oui  2. Non  3. Ne sait pas

Motif du choix du linézolide :

- 1. Echec des glycopeptides
- 2. Allergie/Effet indésirable au cours du traitement initial (glycopeptides, bêta-lactamines...)
- 3. Insuffisance rénale aigue sous glycopeptides
- 4. Insuffisant rénal chronique/Rein unique
- 5. Risque d'évolution vers une insuffisance rénale aigue
- 6. Insuffisance rénale aigue
- 7. CMI à la vancomycine > 1 mg/L
- 8. Effet antitoxinique
- 9. Préférence d'un traitement per os ou relai per os
- 10. Voie veineuse impossible
- 11. Autre : \_\_\_\_\_
- 12. Inconnu

La durée du traitement dépasse 28 jours ? :  1. Oui  2. Non  3. Ne sait pas

Durée de traitement : \_\_\_\_\_ jours

La posologie est-elle conforme aux recommandations ? :  1. Oui  2. Non

### Prescription antibiotique pour l'infection en cours

Antibiotique(s) prescrit(s)	Fréquence d'administration (heures)	Voie d'administration	Date 1 <sup>ère</sup> dose	Date dernière dose

- Un avis auprès d'un infectiologue référent a-t-il été pris ?  1. Oui  2. Non renseigné
- Si oui, l'avis a été pris à l'instauration :  1. Oui  2. Non  3. Non applicable
  - Après documentation bactériologique :  1. Oui  2. Non  3. Non applicable

### Résultats microbiologiques

---

Réalisation d'un antibiogramme :  1. Oui  2. Non

Si oui, remplir le tableau ci-dessous.

Prélèvement	Date	Bactérie	Molécule	S/I/R	CMI (mg/L)

## Surveillance

---

Numération Formule Sanguine (NFS) et plaquettaire réalisées une fois par semaine au-delà de 10 jours de traitement :  1. Oui  2. Non  3. Non applicable  4. Ne sait pas

Si signes de myélosuppression le traitement a-t-il été interrompu ? :  1. Oui  2. Non  3. Non applicable

Surveillance de la fonction visuelle (modification de l'acuité visuelle, vision trouble, anomalie du champ visuel, modification de la perception des couleurs) :  1. Oui  2. Non  3. Ne sait pas

Effets indésirables notés :

- **Clinique** :  1. Oui  2. Non  3. Ne sait pas  
Neuropathies périphériques  1. Oui  2. Non  3. Ne sait pas  
Névrite optique  1. Oui  2. Non  3. Ne sait pas  
Rash cutané  1. Oui  2. Non  3. Ne sait pas  
Troubles digestifs  1. Oui  2. Non  3. Ne sait pas  
Autres : \_\_\_\_\_

- **Biologique** :  1. Oui  2. Non  3. Ne sait pas  
Thrombopénie  1. Oui  2. Non  3. Ne sait pas  
Anémie  1. Oui  2. Non  3. Ne sait pas  
Neutropénie  1. Oui  2. Non  3. Ne sait pas  
Acidose lactique  1. Oui  2. Non  3. Ne sait pas  
Autres : \_\_\_\_\_

Ont-ils entraîné l'arrêt du traitement ?  1. Oui  2. Non  3. Ne sait pas  4. Non applicable

Déclaration du médecin/pharmacien à la pharmacovigilance ?  1. Oui  2. Non  3. Ne sait pas  4. Non applicable

Conclusion/imputabilité :  1. Oui  2. Non  3. Non renseignée  4. Non applicable

## Evaluation de la pertinence

---

- Indication de la prescription pertinente :  1. Oui  2. Non
- Posologie adaptée :  1. Oui  2. Non
- Fréquence d'administration adaptée :  1. Oui  2. Non
- Voie d'administration adaptée :  1. Oui  2. Non
- Durée de traitement adaptée :  1. Oui  2. Non  3. Non applicable

## Annexe 2 : Lettre aux chefs de service



### CENTRE HOSPITALIER REGIONAL UNIVERSITAIRE PHARMACIE A USAGE INTERIEUR DE BRABOIS



#### CHEF DE SERVICE

Béatrice DEMORÉ Tel.033183877  
[b.demore@chru-nancy.fr](mailto:b.demore@chru-nancy.fr)

Secrétariat Tel.033184410

Fax : 033183827  
[c.deland@chru-nancy.fr](mailto:c.deland@chru-nancy.fr)  
[j.bonne@chru-nancy.fr](mailto:j.bonne@chru-nancy.fr)

#### Pharmaciens

Lucie-Anne ARNOUX Tel.033187224  
[l.a.arnoux@chru-nancy.fr](mailto:l.a.arnoux@chru-nancy.fr)

Amélie BONNEVILLE Tel.0333081181  
[a.bonneville@chru-nancy.fr](mailto:a.bonneville@chru-nancy.fr)

Emanuela BOSCHETTI Tel.033187072  
[e.boschetti@chru-nancy.fr](mailto:e.boschetti@chru-nancy.fr)

Stéphanie BULTEL Tel.033183276  
[s.bulte@chru-nancy.fr](mailto:s.bulte@chru-nancy.fr)

André GIESENFELD Tel.033183607  
[a.giesenfeld@chru-nancy.fr](mailto:a.giesenfeld@chru-nancy.fr)

Corinne JACOB Tel.033182370  
[corinne.jacob@chru-nancy.fr](mailto:corinne.jacob@chru-nancy.fr)

Clara JOLLY Tel.033188363  
[c.jolly@chru-nancy.fr](mailto:c.jolly@chru-nancy.fr)

Pauline LIDER Tel.033188447  
[p.lider@chru-nancy.fr](mailto:p.lider@chru-nancy.fr)

Sophie MENETRE Tel.033187914  
[s.menetre@chru-nancy.fr](mailto:s.menetre@chru-nancy.fr)

Agnès MULOT Tel.033187990  
[a.mulot@chru-nancy.fr](mailto:a.mulot@chru-nancy.fr)

Michel PREVOT Tel.033184848  
[m.prevot@chru-nancy.fr](mailto:m.prevot@chru-nancy.fr)

Françoise RAFFY Tel.033188378  
[f.raffy@chru-nancy.fr](mailto:f.raffy@chru-nancy.fr)

Marie SOCHA Tel.033187916  
[m.socha@chru-nancy.fr](mailto:m.socha@chru-nancy.fr)

Nicolas VERKAN Tel.033187878  
[n.verkan@chru-nancy.fr](mailto:n.verkan@chru-nancy.fr)

Jean VIGNERON Tel.033184402  
[j.vigner@chru-nancy.fr](mailto:j.vigner@chru-nancy.fr)

Assistants Tel.033184410

Xavier GALLOIS  
[x.gallois@chru-nancy.fr](mailto:x.gallois@chru-nancy.fr)

Morgane GIOVANELLI  
[m.giovanelli@chru-nancy.fr](mailto:m.giovanelli@chru-nancy.fr)

Françoise LETROUILLY Tel.033187878  
[f.letrouilly@chru-nancy.fr](mailto:f.letrouilly@chru-nancy.fr)

Caroline LOGEAT  
[c.logeat@chru-nancy.fr](mailto:c.logeat@chru-nancy.fr)

Florence MEYER  
[f.meyer@chru-nancy.fr](mailto:f.meyer@chru-nancy.fr)

Sophie MORICE  
[s.morice@chru-nancy.fr](mailto:s.morice@chru-nancy.fr)

Florentin NORMAND Tel.033188374  
[f.normand@chru-nancy.fr](mailto:f.normand@chru-nancy.fr)

Céline POUPEAU  
[c.poupeau@chru-nancy.fr](mailto:c.poupeau@chru-nancy.fr)

Attachés

Louise BRAVETTI Tel.033184403  
[l.bravetti@chru-nancy.fr](mailto:l.bravetti@chru-nancy.fr)

Osia MESSIER Tel.033188383  
[o.messier@chru-nancy.fr](mailto:o.messier@chru-nancy.fr)

Stéphanie PEROREAU Tel.033184408  
[s.peroreau@chru-nancy.fr](mailto:s.peroreau@chru-nancy.fr)

Cadre Supérieur de Santé

Hélène LEFORT SARLOTTE  
Tel.033184317  
[h.lefort-sarlotte@chru-nancy.fr](mailto:h.lefort-sarlotte@chru-nancy.fr)

Cadres de Santé

Séverine DARCEL Tel.033187940  
[s.darcel@chru-nancy.fr](mailto:s.darcel@chru-nancy.fr)

Julien LOEPLER Tel.033187918  
[j.loepler@chru-nancy.fr](mailto:j.loepler@chru-nancy.fr)

Jean-Christophe SCHLESSE  
Tel.033183700  
[j.schlesser@chru-nancy.fr](mailto:j.schlesser@chru-nancy.fr)

STERILISATION

Pharmaciens

François BENOIT Tel.033184404  
[f.benoit@chru-nancy.fr](mailto:f.benoit@chru-nancy.fr)

Cadre de Santé

Wendique ANTOINE Tel.033184448  
[w.antoine@chru-nancy.fr](mailto:w.antoine@chru-nancy.fr)

Secrétariat Tel.033184448

Fax : 033184407  
[secretariat.sterilisation@chru-nancy.fr](mailto:secretariat.sterilisation@chru-nancy.fr)

C. A. M. S.

Pharmaciens

Jean-Michel SIMON Tel.033183744  
[j.m.simon@chru-nancy.fr](mailto:j.m.simon@chru-nancy.fr)

Fax : 033184870

Vandœuvre les Nancy,

Le 14 septembre 2017

Monsieur le

Service

N/Réf. : BD/FT/962/2017

Docteur,

Dans le cadre de la préparation de sa thèse, l'interne en pharmacie MARIN Esther, actuellement en poste à la Pharmacie à Usage Intérieur de l'Hôpital de Brabois, réalise un audit des prescriptions de linézolide ZYVOXID® au sein de l'établissement durant la période du 1er février au 31 juillet 2017.

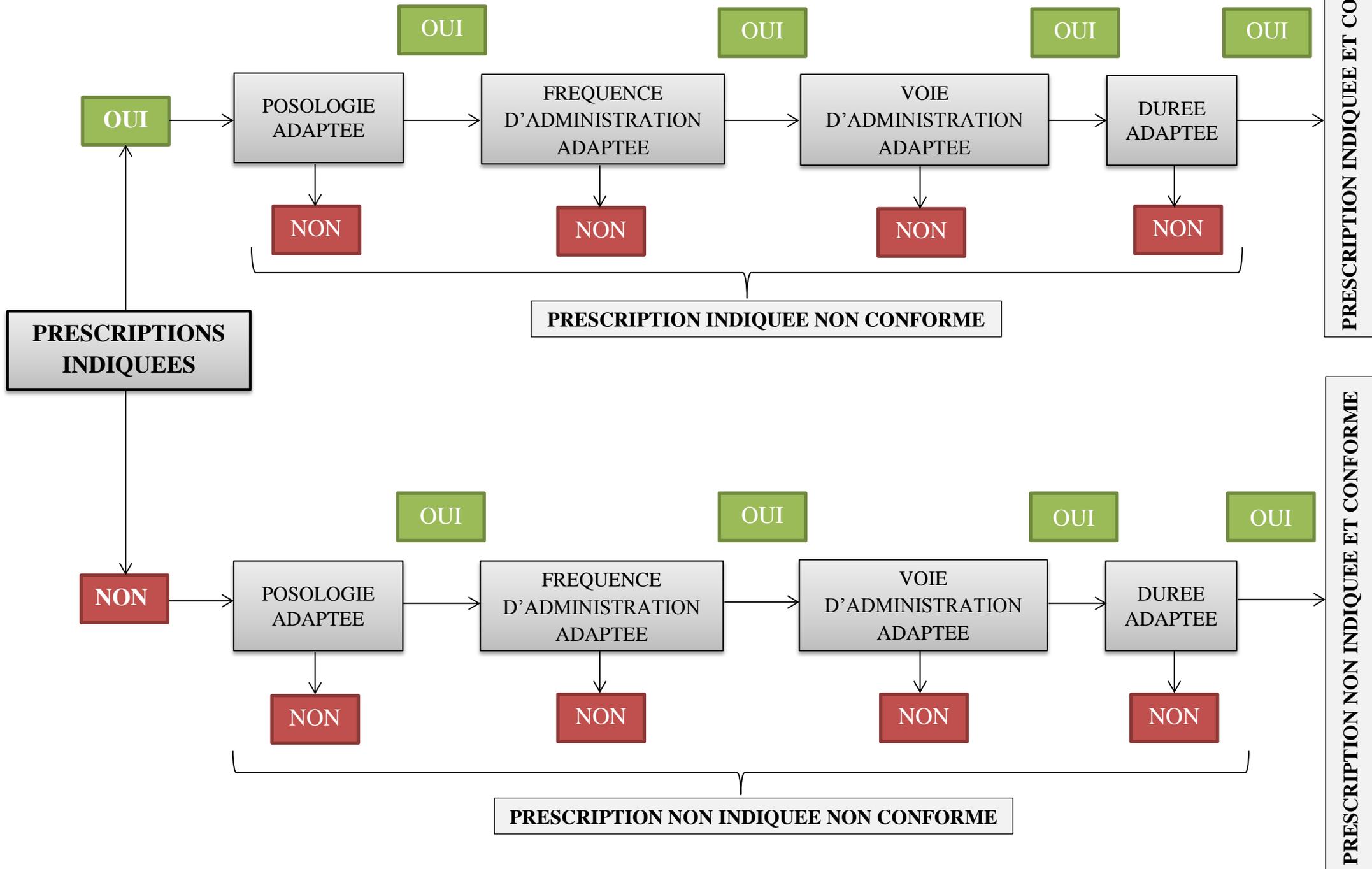
A ce titre je souhaite vous informer, que sauf avis contraire de votre part, elle sera amenée à consulter les dossiers, via le logiciel DxCare™, de patients de votre service de soins retenus pour cette étude.

Je vous remercie par avance de l'attention que vous porterez à ma demande, et vous prie de croire, Docteur, en l'expression de mes sentiments distingués.

B. DEMORÉ

Pharmacien Chef de Service

Annexe 3 : Algorithme décisionnel lors de l'évaluation des dossiers



## Annexe 4 : Indications des prescriptions jugées non pertinentes

### Chirurgie CardioVasculaire et Thoracique

- Un traitement par linézolide a été débuté en alternative à la vancomycine chez un patient porteur d'un heartweare et dialysé en continu. Aucune documentation bactériologique n'a été identifiée.
- Une prescription concernait un patient qui a reçu du linézolide en traitement probabiliste d'une infection de son Heartweare. Au vue de sa fonction rénale satisfaisante, ce patient aurait pu recevoir de la vancomycine.
- Une patiente a reçu du linézolide en traitement probabiliste d'une infection de son cathéter de Swan Ganz. Après mise en culture aucune documentation bactériologique n'a été identifiée. Au vue de sa fonction rénale satisfaisante, cette patiente aurait pu recevoir de la vancomycine.
- Un patient a reçu du linézolide pour une bactériémie à *E. faecalis*. L'EOI a proposé d'arrêter le linézolide, le traitement a alors été switché par amoxicilline et gentamicine.
- Une patiente ayant une fonction rénale altérée a reçu du linézolide pour une bactériémie à SEMR. L'alternative dans ce cas aurait été la daptomycine.
- Un patient ayant une fonction rénale correcte a reçu du linézolide en traitement probabiliste d'une médiastinite. Suite à la documentation positive à *E. coli* le traitement a été switché par cefotaxime associé à l'ofloxacine.

### Réanimation médicale HC

- Une prescription concernait une patiente en IRA et neutropénie fébrile qui a reçu du linézolide pour un foyer infectieux inconnu. La patiente n'avait aucun point d'appel cutané.
- Une prescription concernait un patient qui a reçu du linézolide pour une bactériémie documentée à SEMR.

### Service de transplantation médullaire

- Chez une patiente ayant un antécédent de bactériémie à SEMR le linézolide a été prescrit pour une bactériémie. Aucune documentation bactériologique n'a été identifiée durant son séjour d'hospitalisation.
- Une prescription concernait un patient qui a reçu du linézolide pour une infection cutanée sans documentation. Au vue de sa fonction rénale satisfaisante, le patient aurait pu recevoir de la vancomycine.
- Trois prescriptions concernaient des patients qui ont reçu du linézolide pour une infection de leur PICCline sans documentation bactériologique.
- Une prescription concernait un patient qui a reçu du linézolide pour un foyer pulmonaire sans signe de gravité et sans documentation. Devant la persistance de la fièvre, l'élargissement du spectre antibactérien au *S. aureus* était pertinente mais le patient aurait pu recevoir de la vancomycine au vue de sa fonction rénale correcte.
- Une prescription concernait un patient qui a reçu du linézolide pour un point d'appel digestif sans documentation bactériologique identifiée.

## Hématologie

- Une prescription concernait un patient qui a reçu du linézolide en traitement probabiliste d'une infection de son cathéter. Après mise en culture, du SEMS a été identifié et le linézolide a été arrêté.
- Deux prescriptions concernaient des patients qui ont reçu du linézolide pour une folliculite.
- Une prescription concernait un patient qui a reçu du linézolide pour une pneumopathie communautaire et une folliculite sans documentation bactériologique.
- Un patient a reçu du linézolide en relai de la vancomycine pour une infection sur cathéter documentée à SEMR et *S. haemolyticus* résistant à la méticilline.
- Une patiente atteinte d'un myélome a reçu du linézolide pour une pneumopathie nosocomiale non grave et non documentée. La patiente n'était pas en aplasie, et une décision de prise en charge palliative avait été prise. Dans ce cas, la tazocilline qui avait été instaurée en 1<sup>ère</sup> intention aurait pu être poursuivie.
- Un patient en neutropénie fébrile a reçu du linézolide en traitement probabiliste d'une pneumopathie communautaire non grave. L'aspiration trachéale est revenue positive à *E. coli*, le traitement par linézolide a été arrêté et la tazocilline a été poursuivie en monothérapie.
- Un patient a reçu initialement du ceftazidime pour traiter une infection urinaire masculine documentée à *E. coli* pénicillinase bas niveau. Le linézolide a été ajouté au bout de 24h devant la persistance de la fièvre.
- Une patiente présentant une neutropénie a reçu du linézolide en traitement probabiliste d'une infection cutanée.
- Un patient a reçu du linézolide associé à la daptomycine pour une bactériémie à *E. faecalis* et *S. haemolyticus* résistant à la méticilline compliquée d'une spondylodiscite L2-L3.
- Une patiente atteinte d'une leucémie lymphoïde chronique a reçu du linézolide en traitement probabiliste d'une pneumopathie nosocomiale sans critère de gravité.

## Réanimation chirurgicale polyvalente HC

- Deux prescriptions concernaient des patients qui ont reçu du linézolide pour une pneumopathie d'inhalation.

## Réanimation chirurgicale BA

- Une prescription concernait un patient qui a reçu du linézolide en traitement probabiliste pour un foyer digestif et qui aurait pu recevoir de la vancomycine au vue de sa clairance rénale satisfaisante. Le liquide péritonéal est revenu positif à *Enterococcus faecium* sensible à l'ampicilline, *Hafnia alvei* et *Parabacteroides distans*. L'EOI avait alors proposé de réduire le spectre par du cefepime.
- Une prescription concernait un traitement probabiliste pour un foyer digestif. La documentation est revenue positive à *Citrobacter koseri*, *Enterococcus faecalis*,

*Proteus mirabilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron* et *Fusobacterium varium*. Le linézolide a été arrêté suite à un avis infectieux.

- Une prescription concernait un patient qui a reçu du linézolide en traitement probabiliste d'une infection intra-abdominale. Le patient n'était pas en choc septique et n'avait aucune colonisation connue à Entérocoques spp.
- Une prescription concernait un foyer pulmonaire sans signe de gravité. Le patient n'avait aucun facteur de risque d'acquisition de SARM et la seule documentation était *Serratia marcescens* retrouvé dans un LBA.
- Deux prescriptions concernaient des patients qui ont reçu du linézolide pour une bactériémie documentée à SEMS.
- Une prescription concernait une patiente dialysée qui a reçu du linézolide pour une bactériémie documentée à Cocci Gram positif en chainettes. Dans ce cas, la vancomycine aurait été une alternative au linézolide.
- Une prescription concernait un patient pour qui le linézolide était prescrit pour une infection sur matériel.
- Une prescription concernait une patiente dialysée 3 fois par semaine qui a reçu du linézolide en seconde intention pour une infection ostéoarticulaire documentée à SEMR (vancomycine S ; CMI = 1).

### Réanimation médicale BA

- Une prescription concernait un patient qui a reçu du linézolide associé à l'ofloxacine pour une médiastinite documentée à SAMS, *Escherichia coli* et *Enterococcus faecalis* en alternative à la vancomycine.
- Une patiente en IRA a reçu du linézolide pour en traitement probabiliste d'une infection intra-abdominale. Aucun argument ne permettait de cibler *E. faecium* en 1<sup>ère</sup> intention.
- Une prescription concernait un patient qui a reçu du linézolide pour une voie veineuse centrale non inflammatoire.
- Une prescription concernait une patiente qui a reçu du linézolide pour une bactériémie. Après 1 jour de traitement, le linézolide a été relayé par la vacomycine.

### Maladies infectieuses et tropicales

- Une patiente atteinte d'un myélome a reçu du linézolide en traitement d'une bactériémie documentée à SEMR (vancomycine R ; CMI = 3). L'alternative à la vancomycine dans ce cas aurait été la daptomycine.
- Un traitement par linézolide a été débuté chez un patient en IRA dans un contexte septique et traité pour une LLC en traitement probabiliste d'une infection de son PICCline. Après mise en culture celui-ci est négatif. L'alternative dans ce cas aurait été la daptomycine.
- Un patient atteint d'un myélome a reçu du linézolide en traitement documenté d'une infection cutanée. L'abcès cutané abdominal était positif à SEMS.

## Pneumologie

- Un patient a reçu du linézolide pour une bactériémie documentée à SEMR. La CMI à la vancomycine était de 1 mg/L et le patient ne présentait aucune contre-indication à la vancomycine.
- Un patient a reçu du linézolide pour une bactériémie documentée à SAMS. Le traitement a été arrêté après intervention de l'EOI.
- Un patient a reçu du linézolide associé à la vancomycine pour une bactériémie documentée à SEMR.
- Une patiente a reçu du linézolide en traitement d'une infection de cathéter. Après mise en culture, le cathéter est positif à SAMS ce qui a motivé l'arrêt du linézolide.
- Un patient a reçu du linézolide pour une bactériémie documentée à SAMR. Les CMI à la vancomycine étaient inférieures à 1 mg/L et le patient ne présentait aucune contre-indication à la vancomycine.

## Néphrologie

- Une patiente greffée rénale et dialysée 2 fois par semaine a reçu du linézolide en traitement d'une bactériémie documentée à *E. faecium* résistant à l'ampicilline (vancomycine S ; CMI = 1). Le traitement a ensuite été relayé par de la vancomycine.
- Une patiente dialysée pour une IRC a reçu du linézolide pour une bactériurie asymptomatique.
- Une patiente dialysée pour néphropathie vasculaire et diabétique a reçu du linézolide devant un point d'appel cutané. Aucune documentation bactériologique n'a été identifiée.

## Neurochirurgie

- Un patient a reçu du linézolide devant la mauvaise évolution sous cefotaxime et métronidazole d'un empyème pariéto-occipital.

## Chirurgie orthopédique et traumatologique

- Un patient sans allergie connue et avec une fonction rénale correcte, a reçu du linézolide en association à de la levofloxacine en traitement probabiliste d'une infection ostéo-articulaire. Après obtention des prélèvements bactériologiques revenus positifs à *S. lugdunensis*, SEMS et *C. sporogenes* le traitement n'a pas été désescaladé.

## Chirurgie thoracique

- Un traitement par linézolide a été instauré chez un patient apyrétique en traitement probabiliste d'une pneumopathie. La documentation bactériologique était positive à *E. coli* ce qui a motivé l'arrêt du linézolide suite à un avis infectieux.

## Neurologie

- Un patient a reçu du linézolide en traitement probabiliste d'une pneumopathie sans critère de gravité. Les prélèvements bactériologiques sont revenus positifs à SAMS ce qui a permis la désescalade du traitement.
- Un traitement par linézolide a été débuté chez un patient ne présentant aucun critère de gravité pour une pneumopathie sans amélioration sous 4 jours de tazocilline. L'aspiration trachéale était positive à *K. oxytoca* ce qui a motivé l'arrêt du linézolide.

## Unité post-urgences polyvalente

- Un homme allergique à l'amoxicilline a reçu du linézolide pour un Examen CytoBactériologique des Urines (ECBU) positif à *E. faecalis* sensible à l'ampicilline. Selon l'avis infectieux, le traitement n'était pas indiqué car la clinique n'était pas en faveur d'une prostatite (syndrome inflammatoire en diminution, patient apyrétique) mais le patient était demandeur d'un traitement.

## Cardiologie

- Un traitement probabiliste par linézolide a été instauré chez une femme insuffisante rénale chronique pour une bactériémie. Les hémocultures sont revenues positives à SAMS ce qui a motivé un switch par céfazoline (sur avis infectieux).

## Oto-Rhino-Laryngologie

- Un homme pour qui toutes les bêta-lactamines sont contre-indiquées jusqu'au bilan allergologique a reçu 7 jours de linézolide en traitement probabiliste d'une infection intra-abdominale. Aucune documentation bactériologique n'a été identifiée.

## Annexe 5 : Prise en charge thérapeutique des neutropénies fébriles au CHRU de Lille

### Antibiothérapie des neutropénies fébrile CHRU Lille 2018

Neutropénies courtes (lymphomes, MM - hors autogreffe) ou 1<sup>ère</sup> semaine de neutropénie chez patient sans C3G et/ou sans hospitalisation dans les 3 mois

Patient stable: neutropénie fébrile sans signe de gravité

Céfotaxime 1 g/8h si < 80 kg - 2 g/8h si > 80 kg

Sepsis (2 critères parmi: TAS  $\leq$  100 - FR  $\geq$  22 - confusion liée à l'infection) (ou ancienne définition sepsis grave = hypoperfusion et/ou défaillance d'organe) ou choc septique ou portage BMR dans les 12 mois ou HC BGN

Céfotaxime 2 g/8h  
Perfusion continue préférable  
Dose de charge 1 à 2g puis 1,5 à 3g/12h

+

Gentamicine 8 mg/kg/j - 1 à 3j

Levofloxacin si CI: 500mg/12h J1 puis 500mg/j - 1 à 3j

Sepsis (nouvelle définition) ou ancienne définition sepsis grave ou choc septique et portage connu de BLSE dans les 12 mois

Méropénème 2 g / 8h

+

Amikacine 25 à 30 mg/kg /j - 1 à 3j  
Cipro si CI 400mg/8h - 3j

⇒ Changement pour autre  $\beta$ -lactamine si pas de BLSE aux hémocs/ECBU si BLSE sensible autre  $\beta$ lactamine

#### Conseils généraux

**Monothérapie:** neutropénie fébrile sans signe de gravité

**Association** si sepsis (nouvelle définition), ancien sepsis grave/choc septique/suspicion BGN résistant/HC à BGN

- Tenir compte des TT, des hospitalisations et de l'écologie du patient pour la 1<sup>ère</sup> ligne  
Si quinolone dans les 3 mois précédents (en TT ou prophylaxie): FAS de quinolone en probabiliste
- Varier les molécules employées dans une même unité
- Se donner minimum 72h effectives d'antibiothérapie avant de conclure à un échec.

En cas d'insuffisance rénale, utiliser [www.sitegpr.com](http://www.sitegpr.com) pour ajuster les posologies

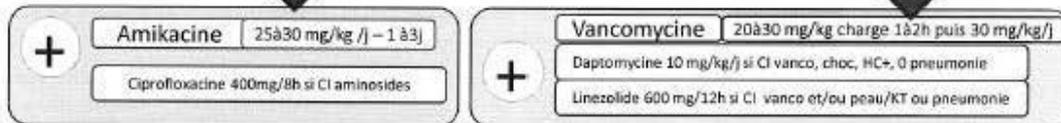
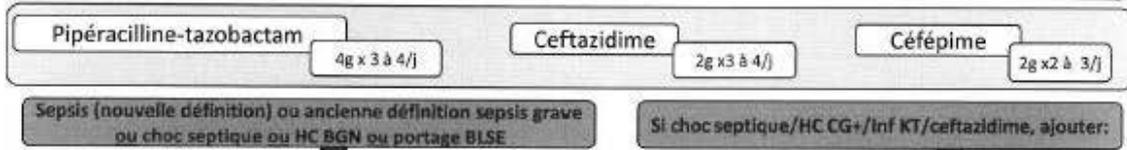
#### Modalités d'administration

- **Bêta-lactamines: perfusion prolongée si infection grave/CMI élevée/site d'accès difficile**  
Toujours faire une dose de charge avec la dose unitaire habituelle à passer en 1 à 2h selon la molécule  
Juste après, débiter la perfusion soit « étendue » (par ex: 4g en 4h toutes les 8h), soit « continue » (par ex: 6g/24h)  
Le nombre de perfusions dépend de la stabilité de la dilution:  
Dilutions stables 24h (tazocilline, aztreonam, témocilline, céfoxitine), 12h (céfotaxime), ou 8h (céfépime, ceftazidime)  
Pas de perf prolongée pour augmentin, imipénème (dilution instable), ceftriaxone, ertapénèm (1/2 vie longue)
- **Aminoside:** 1 à 3 J max (passer en 30mn) Pic 30mn après perf (Objectif pic > 8-10 CMI: GNT > 20 mg/l, AMK > 60)  
Résiduel uniquement si ins rénale (objectif AMK < 2,5 - GNT < 0,5)
- **Fluoroquinolones** si CI aminosides: Arrêt à J3 max sauf légionellose (si pneumonie, rechercher antigénurie légionelle)
- **Anti-staph méti-R non** sauf: hémoc+ à CG+, suspicion clinique d'infection de cathéter (pus, tunnelite), infection cutanée (cellulite, pas folliculite), choc septique, ceftazidime comme  $\beta$ -lactamine (peu active sur strepto)
  - Vancomycine: charge: 20 à 30 mg/kg selon gravité clinique (en 1h si 20, en 2h si 30, puis, 30 mg/kg/j en SAP/24h)  
Dosage sérique à 24h puis ajuster la dose - Taux attendu: 8 fois la CMI du germe (si disponible), sinon > 20 mg/l
  - Linezolid (zyvoxid®): CI à la vancomycine (1<sup>ère</sup> ligne sur infection peau/tissus mous)  
600 mg/12h - Durée de traitement maximum de 14j (neuropathies, NORB, cytopénies...). Attention aux résistances des SCN.
  - Daptomycine (cubicin®): CI à la vancomycine (bactériémies à StaphMR+, inactivé par le surfactant: jamais sur pneumonies)  
10 mg/kg/24h en 60 mn. Surveillance CPK. Faible risque pneumopathie d'hypersensibilité

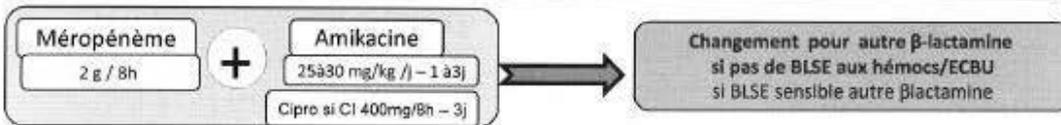
Proposition du groupe d'experts Lillois - Version 9 - Valide jusqu'au: 30/06/2019  
Infectiologie : S. Alifanari, F. Vuotto - Hématologie : C. Barthon, V. Coiteux - Bactériologie: M. Titecat

## Antibiothérapie des neutropénies fébrile CHRU Lille 2018

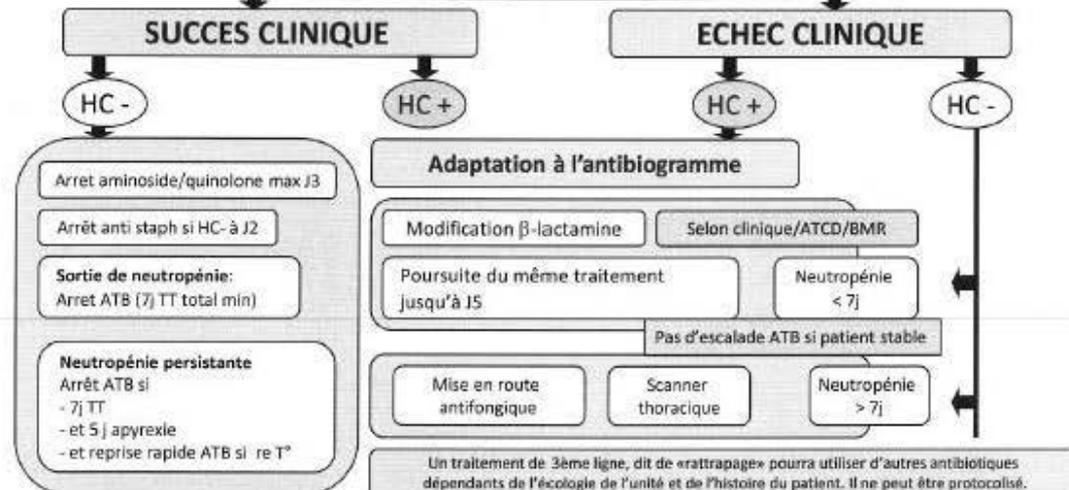
Echec 1<sup>ère</sup> ligne ou > 8j de neutropénie ou > 8j hospitalisation ou C3G dans les 3 mois



Sepsis (nouvelle définition) ou ancienne définition sepsis grave et portage CONNU de BLSE dans les 12 mois



RÉÉVALUATION A 72h



### Molécules particulières

**Colimycine:** charge: 9MU en 1h puis, 12h après, 4,5 à 6 MU/12h. Associer 1à2 molécules selon ATBG. Intérêt: *P. aeruginosa* multi-R, ABRI, EPC.

**Ceftolozane/tazobactam:** pas en probabiliste. Charge 2gC/1gT puis 2gC/1gT en perfusion de 4h/8h. Intérêt: *P. aeruginosa* multi-R, BLSE (épargne carbapénèmes). Peu actif sur CG+.

**Ceftazidime/avibactam:** Pas en probabiliste. Charge 2gC/1gA en 2h puis 2gC/1gA en perfusion de 8h/8h. Intérêt: EPC. Peu actif sur CG+.

**Témocilline:** Pas en probabiliste. Charge 2g en 1h puis 6g en SAP sur 24h. Intérêt: céphalosporinases et BLSE (épargne carbapénèmes). Actif QUE sur BGN.

**Céfoxitine:** Pas en probabiliste. Charge 2g en 1h puis 6-8g en perfusion sur 24h. Intérêt: Coli BLSE (épargne carbapénèmes)

**Aztreonam:** Charge 2g en 1h puis 6-8g en perfusion sur 24h. Intérêt: allergie grave aux BL. Actif QUE sur BGN: toujours associer un anti CG+ en probabiliste.

## Annexe 6: Fiche de bon usage du linézolide

### Indications AMM

- Pneumonie nosocomiales et communautaires à Gram + documentées ou suspectées
- Infections compliquées de la peau et des tissus mous à Gram + documentées

Le linézolide est efficace uniquement sur les **bactéries à Gram positif et anaérobies** :

- les Staphylocoques, y compris méticillino-résistant (SMR) et/ou de sensibilité diminuée à la vancomycine
- les Entérocoques, y compris résistants aux glycopeptides (ERG)
- les Streptocoques
- *Peptostreptococcus sp*
- *Clostridium perfringens*

Le linézolide est **inactif sur les bactéries à Gram négatif (BGN)** et **ne doit pas être utilisé en cas de bactériémie ou endocardite** suspectée ou documentée à **SARM/SCNMR** et **Entérocoques spp** (molécule bactériostatique sur *Staphylococcus spp* et *Enterocoques spp*)

### Indications à valider par la Commission Spécialisée des Anti-Infectieux

#### ➤ En traitement probabiliste :

- Pneumopathie nécrosante/grave suspectée à *Staphylococcus aureus* sécréteur de la toxine PVL (leucocidine de Panton Valentine) en alternative à la clindamycine

- Infections cutanées fébriles à risque de SARM/SCNMR **ET** :

- OU**
- Allergie avérée aux glycopeptides
  - Relai per os nécessaire (voie veineuse impossible, RAD)
  - Insuffisance rénale aigue < 50 ml/min ou risque d'insuffisance rénale aigue (myélome)

#### ➤ En traitement documenté :

- À SARM/SCNMR<sup>(1)</sup> ou *Enterococcus faecium*<sup>(1)</sup> ampicilline-R (avec confirmation de la sensibilité au linézolide) **ET** :

- OU**
- Échec clinique et/ou microbiologique d'un traitement bien conduit à la vancomycine
  - CMI à la vancomycine > 1 mg/L
  - Allergie avérée aux glycopeptides ou aux bêta-lactamines (*pour E. faecium ampi-R*)
  - Insuffisance rénale aigue < 50 ml/min ou risque d'insuffisance rénale aigue
  - Relai per os nécessaire (voie veineuse impossible, RAD, traitements de longue durée)

- Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique documentée à SARM (supériorité du linézolide dans cette indication versus vancomycine)

(1) hors bactériémie et endocardite

## Non indications

- Neutropénie apyrétique
- Infection documentée à SAMS ou à SCNMS
- Bactériémie/endocardite à *Staphylocoques* spp et *Enterocoques* spp
- Infection à BGN
- Traitement probabiliste d'une infection communautaire

## Posologie

- Posologie recommandée :
  - Adulte (dose usuelle) : **600 mg toutes les 12 heures (IV et per os)** à adapter à la fonction rénale du patient :

Fonction rénale	Posologie recommandée
≥ 30 ml/min	600 mg toutes les 12 h
< 30 ml/min	600 mg toutes les 24 h
Hémodialyse	600 mg toutes les 24 h à administrer après la séance
Dialyse péritonéale continue	600 mg toutes les 24 h
Hémodialyse veino-veineuse continue	600 mg toutes les 12 h

- Enfant > 12 ans (hors AMM) : 600 mg toutes les 12 heures
  - Enfant < 12 ans (hors AMM) : 10 mg/kg/8h
- Dans les infections graves de réanimation et clairance ≥ 30 ml/min : 600 mg toutes les 8 heures
- Adaptation posologique chez le patient obèse (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) : posologie standard 600 mg toutes les 12 heures quel que soit le poids, la conserver tant que CMI < 4 µg/mL sinon discuter toutes les 8 heures
- **Excellente biodisponibilité** (proche de 100 %) permettant un relai per os

## Surveillance et statut réglementaire

- **Surveillance NFS et plaquettes** : 1 fois par semaine en cas de traitement de plus de 10-14 jours
- **Surveillance de la fonction visuelle** (modification de l'acuité visuelle, de la vision des couleurs, vision trouble ou anomalie du champ visuel)
- En raison de sa myélotoxicité, la durée du traitement ne doit pas dépasser **28 jours**
- En raison d'un **risque de syndrome sérotoninergique**, il est fortement **recommandé d'arrêter** les traitements concomitants suivants :
  - ❖ tramadol,
  - ❖ antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, clomipramine...),
  - ❖ inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (sertraline, paroxétine, escitalopram, citalopram),
  - ❖ agoniste des récepteurs sérotoninergiques 5HT<sub>3</sub> (ondansétron, granisétron...)
  - ❖ péthidine et buspirone
- Médicament soumis à prescription hospitalière et **rétrocédable**

## Proposition du positionnement du ZYVOXID® dans les infections à SAMR et SCNMR et Entérocoques ampi-R

**Traitement probabiliste** : après validation par un infectiologue et ré-évaluation à 48h

- Pneumopathie nécrosante
  - Pneumopathie gravissime
- } Suspectée à SARM ± sécréteur de PVL en alternative à la clindamycine
- 
- Infections cutanées fébriles à risque de SARM/SCNMR
- ET** } Allergie aux glycopeptides  
Voie veineuse impossible ou volonté d'un relai per os  
Insuffisance rénale < 50 ml/min ou risque d'évolution IRA (myélome)

- Posologie :
  - Adulte (dose usuelle) : **600 mg deux fois par jour (posologie identique IV et per os)**, à adapter selon la clairance rénale :

Fonction rénale	Fréquence d'injection
≥ 30 ml/min	600 mg deux fois par jour
< 30 ml/min	600 mg toutes les 24 h (hors infection grave)
Hémodialyse	600 mg toutes les 24 h à administrer après la séance
Dialyse péritonéale continue	600 mg toutes les 24 h
Hémodialyse veino-veineuse continue	600 mg toutes les 12 h

- Enfant > 12 ans (hors AMM) : 600 mg deux fois par jour
- Enfant < 12 ans (hors AMM) : 10 mg/kg/8h, dose maximale 600 mg

Dans les **infections graves de réanimation** et une clairance rénale ≥ 30 ml/min la posologie peut être augmentée à **600 mg trois fois par jour**.

- Adaptation chez le patient obèse (non grave) : posologie standard 600 mg/12h quel que soit le poids, la conserver tant que CMI ≤ 4 µg/L (hors Streptocoques et Corynebactéries) sinon discuter 600 mg/8h
- La durée habituelle du traitement est de **10 à 14 jours, maximum 28 jours**
- Surveillance hématologique hebdomadaire : NFS et plaquettaire
- Surveillance de la fonction visuelle
- Il est recommandé d'**arrêter un traitement par tramadol, IRSS** (paroxétine, sertraline...) lors d'un traitement par **linézolide**.

**Traitement documenté** à SARM/SCNMR<sup>(1)</sup> ou Entérocoque<sup>(1)</sup> ampi-R avec confirmation de la sensibilité au linézolide

**ET**

- Pneumopathie associée aux soins
- Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique

**DOCUMENTEE à SARM  
UNIQUEMENT**

- **Echec clinique et/ou microbiologique** d'un traitement bien conduit par **vancomycine**
- **CMI à la vancomycine > 1 mg/L**
- **Allergie avérée aux glycopeptides**
- **Insuffisance rénale** < 50 ml/min ou risque élevé d'insuffisance rénale aiguë
- **Voie veineuse impossible**
- **Relai per os** nécessaire (RAD ou traitements de longue durée)

### Non Indications :

- Infection à BGN
- Bactériémie/endocardite à *Staphylocoques spp* et *Enterocoques spp*
- Neutropénie apyrétique
- Traitement probabiliste d'une infection communautaire

(1) Hors bactériémie et endocardite

## BIBLIOGRAPHIE

**ANSM** Résumé des caractéristiques du produit ZYVOXID [En ligne]. - 2015. - 15 Septembre 2017. - <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0262192.htm>.

**ANTIBIOLOR, Réseau Lorrain d'Antibiologie** Antibio-guide V8-2016. Référentiel lorrain d'antibiologie en établissements de soins. - 2016.

**BADERTSCHER L., DAMAK H. et MERCIER L. et al** Prise en charge de la neutropénie fébrile. *Rev Med Suisse.*, 2016, 12, pp. 1321-5.

**BEHRA-MIELLET J., CALVET L. et DUBREUIL L.** Activity of linezolid against anaerobic bacteria. *Int J Antimicrob Agents.*, 2003, 22 (1), pp. 28-34.

**BIALVAEI AZ., RAHBAR M. et YOUSEF M. et al** Linezolid : a promising option in the treatment of Gram-positives. *J Antimicrob Chemother.*, 2016, 72, pp. 354-364.

**BODNAR T., STARR K. et HALTER JB.** Linezolid-Associated Hypoglycemia in a 64-Year-Old Man with type 2 diabetes. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy.*, 2011, 9, pp. 88-92.

**BOURGEOIS-NICOLAOS N., PIRIOU O. et BUTEL MJ. et al** Le linézolide : activité antibactérienne, intérêts cliniques et résistance. *Ann Biol Clin.*, 2006, 64 (6), pp. 549-64.

**BOURGEOIS-NICOLAOS N., ROUARD C. et DESROCHES M. et al** Résistance au linézolide chez les Staphylocoques. *J Anti-Infect.*, 2012, 14, pp. 108-115.

**BRITT NS, POTTER EM et PATEL N. et al** Comparison of the Effectiveness and Safety of Linezolid and Daptomycin in Vancomycin-Resistant Enterococcal Bloodstream Infection: A National Cohort Study of Veterans Affairs Patients. *Clin Infect Dis.*, 2015, 61 (6), pp. 871-8.

**BUZELE R.** Utilisation du linézolide chez l'adulte au CHRU de Tours : prescriptions, issue thérapeutique, effets indésirables, et impact sur la durée de séjour hospitalier. Thèse de doctorat en médecine. Tours : Université de Tours, 2013, 134 p.

**CAILLON J., LE MABECQUE V. et MIEGEVILLE AF. et al** In vivo efficacy of ceftaroline (PPI-0903), a new broad-spectrum cephalosporin, compared with linezolid and vancomycin against methicillin-resistant and vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a rabbit endocarditis model. *Antimicrob Agents Chemother.*, 2007, 51 (9), pp. 3397-400.

**Comité de l'antibiogramme de la SFM** Comité de l'antibiogramme de la Société Française de microbiologie, recommandations 2018 [En ligne]. - Février 2018. - 15 Septembre 2017. - [http://www.sfm-microbiologie.org/UserFiles/files/casfm/CASFM%20V1\\_0%20FEVRIER%202018.pdf](http://www.sfm-microbiologie.org/UserFiles/files/casfm/CASFM%20V1_0%20FEVRIER%202018.pdf).

**Commission Nationale de Pharmacovigilance** Commission nationale de pharmacovigilance. Compte rendu de la réunion du 24 janvier 2012 [En ligne]. - 24 janvier

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/de964675ec9d77cac22c8d982a88e706.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/de964675ec9d77cac22c8d982a88e706.pdf).

**CONTOU D., FICHET J. et GRIMALDI D. et al** Early life-threatening lactic acidosis following a single infusion of linezolid. *Int J Antimicrob Agents.*, 2011, 38 (1), pp. 84-85.

**COSGROVE SE. et FOWLER VG Jr.** Management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis.*, 2008, 46 (5), pp. 386-393.

**COSSU AP., MUSU M. et MURA P. et al** Linezolid-induced thrombocytopenia in impaired renal function: is it time for a dose adjustment? A case report and review of literature. *Eur J Clin Pharmacol.*, 2014, 70, pp. 23-28.

**DE BUS L., DEPUYDT P. et LIBBRECHT L. et al** Severe drug-induced liver injury associated with prolonged use of linezolid. *J Med Toxicol.*, 2010, 6 (3), pp. 322-6.

**DE NAUROIS J., NOVITZKY-BASSO I. et GILL MJ. et al** Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology.*, 2010, 21, pp. 252-256.

**DODDS TJ. et HAWKE CI.** Linezolid versus vancomycin for MRSA skin and soft tissue infections (systematic review and meta-analysis) . *ANZ J Surg.*, 2009, 79 (9), pp. 629-635.

**DUHALDE V., LAHILLE B. et CAMOU F. et al** Bon usage des antibiotiques : étude prospective sur l'utilisation du linézolide dans un hôpital universitaire français. *Pathologie biologie.*, 2007, 55 (10), pp. 478-481.

**DUTRONC H., BOCQUENTIN F. et GALPERINE T. et al** Le linézolide, premier antibiotique de la famille des oxazolidinones. *Médecine et Maladies Infectieuses.*, 2005, 35, pp. 427-434.

**ELEFThERIADOU I., TENTOLOURIS N. et ARGIANA V. et al** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in diabetic foot infections. *Drugs.*, 2010, 70 (14), pp. 1785-97.

**Food and Drug Administration (FDA)** Guidance for industry: uncomplicated and complicated skin and skin structure infections -developing antimicrobial drugs for treatment [En ligne]. - 1998. - <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071185.pdf>.

**FORD CW., ZURENKO GE. et BARBACHYN MR.** The discovery of linezolid, the first oxazolidinone antibacterial agent. *Curr Drug Targets Infect Disord.*, 2001, 1 (2), pp. 181-99.

**FREIFELD AG., BOW EJ. et SEPKOWITZ KA. et al** Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis.*, 2011, 52 (4), pp. 56-93.

**FU J., YE X. et CHEN C. et al** The efficacy and safety of linezolid and glycopeptides in the treatment of *Staphylococcus aureus* infections. *PloS One.*, 2013. 8 (3), p. e58240.

**GRARE M., RIU B. et LAURENT F. et al** Résistance au linézolide par mutation T2504A chez *Staphylococcus epidermidis* au CHU de Toulouse. *Annales Françaises d'anesthésie et de réanimation.*, 2013, 32, p. 330.

**GUILLARD P., DE LA BLANCHARDIERE A. et CATTOIR V. et al** Antimicrobial stewardship and linezolid. *Int J Clin Pharm.*, 2014, 36 (5), pp. 1059-68.

**GYSENS IC., VAN DEN BROEK PJ. et KULLBERG BJ. et al** Optimizing antimicrobial therapy. A method for antimicrobial drug use evaluation. *J Antimicrob Chemother.*, 1992, 30, pp. 724-727.

**HEINTZ BH., HALILOVIC J. et CHRISTENSEN CL.** Vancomycin-Resistant Enterococcal Urinary Tract Infections. *Pharmacotherapy.*, 2010, 30 (11), pp. 1136-49.

**ITANI KM., DRYDEN MS. et BHATTACHARYYA H. et al** Efficacy and safety of linezolid versus vancomycin for the treatment of complicated skin and soft-tissue infections proven to be caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Surg.*, 2010, 199 (6), pp. 804-16.

**JAKSIC B., MARTINELLI G. et PEREZ-OTEYZA J. et al** Efficacy and safety of linezolid compared with vancomycin in a randomized, double-blind study of febrile neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis.*, 2006, 42 (5). - pp. 597-607.

**JIANG H., TANG RN. et WANG J.** Linezolid versus vancomycin or teicoplanin for nosocomial pneumonia : meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*, 2013, 32 (9), pp. 1121-8.

**KOLLEF MH., RELLO J. et CAMMARATA SK. et al** Clinical cure and survival in Gram-positive ventilator-associated pneumonia : retrospective analysis of two double-blind studies comparing linezolid with vancomycin. *Intensive Care Med*, 2004, 30 (3), pp. 388-394.

**KRALETI S. et SOULTANOVA I.** Pancytopenia and lactic acidosis associated with linezolid use in a patient with empyema. *J Ark Med Soc.*, 2013, 110 (4), pp. 62-3.

**KRIDEL R., VAN DELDEN C. et CALANDRA T. et al** Antibiothérapie empirique lors de neutropénie fébrile. *Rev Med Suisse.*, 2008, 4, pp 914-919.

**LIAKOPOULOS A., NEOCLEOUS C. et KLAPSA D. et al** A T2504A mutation in the 23S rRNA gene responsible for high-level resistance to linezolid of *Staphylococcus epidermidis*. *J Antimicrob Chemother.*, 2009, 64 (1), pp. 206-7.

**LIN YH., WU VC. et TSAI IJ. et al** High frequency of linezolid-associated thrombocytopenia among patients with renal insufficiency. *Int J Antimicrob Agents.*, 2006, 28 (4), pp. 345-51.

**LIPSKY BA., BERENDT AR. et CORNIA PB. et al** 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis.*, 2012, 54 (12), pp. 132-73.

**LIPSKY BA., ITANI K. et NORDEN C.** Treating foot infections in diabetic patients: a randomized, multicenter, open-label trial of linezolid versus ampicillin-sulbactam/amoxicillin-clavulanate. *Clin Infect Dis.*, 2004, 38 (1), pp. 17-24.

**LIU C., BAYER A. et COSGROVE SE. et al** Clinical practice guidelines by the infections diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis.*, 2011, 52, pp. 1-38.

**LU PL., WANG JT. et CHEN CJ. et al** Compassionate use of linezolid for adult Taiwanese patients with bone and joint infections. *Chemotherapy.*, 2010, 56, pp. 429-35.

**MacGOWAN AP.** Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of linezolid in healthy volunteers and patients with Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother.*, 2003, 51, pp. 17-25.

**MARIN E., DAGUET A. et GUILLOTEAU A. et al** Suivi des antibiotiques "critiques" par une Equipe Opérationnelle d'Infectiologie : bilan à un an. - Nantes : Journées Nationales d'Infectiologie, 2017.

**MATSUMOTO K., TAKESHITA A. et IKAWA K. et al** Higher linezolid exposure and higher frequency of thrombocytopenia in patients with renal dysfunction. *Int J Antimicrob Agents.*, 2010, 36 (2), pp. 179-81.

**MEGNE WABO M., GIROL B. et RENON-CARRON F. et al** Utilisation clinique du linézolide : intérêt d'une démarche d'EPP (évaluation des pratiques professionnelles). *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien.*, 2011, 46 (3), pp. 188-199.

**MEKA VG. et GOLD HS.** Antimicrobial resistance to linezolid. *Clin Infect Dis.*, 2004, 39 (7), pp. 1010-5.

**MOULIN C. et MENAGER C.** Le linézolide en pédiatrie. *Archives de pédiatrie.*, 2010, 17, pp. 133-139.

**NAESENS R., RONSYN M. et DRUWE P. et al** Central nervous system invasion by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Med Microbiol.*, 2009, 58, pp. 1247-51.

**PARK HJ, KIM SH et KIM MJ. et al** Efficacy of linezolid-based salvage therapy compared with glycopeptide-based therapy in patients with persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Infect.*, 2012, 65 (6), pp. 505-12.

**PEYRANI P., WIEMKEN TL. et KELLEY R. et al** Higher clinical success in patients with ventilator-associated pneumonia due to MRSA treated with linezolid compared to vancomycin : results from the IMPACT-HAP study. *Crit Care.* 2014, 18 (3).

**RAO N. et HAMILTON CW.** Efficacy and safety of linezolid for Gram-positive orthopedic infections: a prospective case series. *Diagn Microbiol Infect Dis.*, 2007. 59 (2), pp. 173-9.

**Réseau ATB RAISIN** Surveillance de la consommation des antibiotiques. Résultats 2016 [En ligne]. - Mars 2018. - 20 Juin 2018. - file:///C:/Users/u555838/Downloads/rapport-surveillance-consommation-antibiotiques-2016%20(1).pdf.

**Réseau BMR-RAISIN** Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France [En ligne]. - 2018. - 12 Septembre 2018. - <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2018/Surveillance-des-bacteries-multiresistantes-dans-les-etablissements-de-sante-en-France>.

**SASAKI T., TAKANE H. et OGAWA K. et al** Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of linezolid and a hematologic side effect, thrombocytopeni, in Japanese patients. *Antimicrobial Agents of Chemotherapy.*, 2011, 55, pp. 1867-1873.

**SAWYER AJ., PharmD. et BCPS.** Linezolid-Induced Lactic Acidosis Corrected With Sustained Low-Efficiency Dialysis : A Case-Report. *Am J Kidney Dis.*, 2014, 64 (3), pp. 457-459.

**SENNEVILLE E., LEGOUT L. et VALETTE M. et al** Effectiveness and tolerability of prolonged linezolid treatment for chronic osteomyelitis: a retrospective study. *Clin Ther.* 2006, 28 (8), pp. 1155-1163.

**SIPAHI OR., BARDAK S. et TURHAN T. et al** Linezolid in the treatment of methicillin-resistant staphylococcal post-neurosurgical meningitis: a series of 17 cases. *Scand J Infect Dis.*, 2011, 43 (10), pp. 757-64.

**SLATTER JG., STALKER DJ. et FREENSTRA KL. et al** Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of linezolid following an oral dose of [(14)C]linezolid to healthy human subjects. *Drug Metab Dispos.* 2001, 29 (8), pp. 1136-45.

**STEIN GE., SCHOLLEY S. et PELOQUIN CA. et al** Linezolid tissue penetration and serum activity against strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility in diabetic patients in foot infections. *J Antimicrobial Chemother.*, 2007, 60, pp. 819-823.

**STEVENS DL., BISNO AL. et CHAMBERS HF. et al** Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.*, 2014, 59 (2), pp. 10-52.

**STEVENS DL., MA Y. et SALMI DB. et al** Impact of antibiotics on expression of virulence-associated exotoxin genes in methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis.*, 2007, 195 (2), pp. 202-11.

**TAGUCHI K., MIYAKAWA T. et OHMURA T. et al** A reduced linezolid dosage maintains favorable efficacy with minimal hematologic toxicity in a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-infected patient with renal insufficiency. *Scand J Infect Dis.* 2013, 45, pp. 77-80.

**TATTEVIN P., BASUINO L. et BAUER D. et al** Ceftobiprole is superior to vancomycin, daptomycin, and linezolid for treatment of experimental endocarditis in rabbits caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.*, 2010, 54 (2), pp. 610-3.

**TUNKEL AR., HARTMAN BJ. et KAPLAN SL. et al** Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.*, 2004, 39 (9), pp. 1267-84.

**TUNKEL AR., HASBUN R. et BHIMRAJ A. et al** 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. *Clin Infect Dis.*, 2017, 64, pp. 34-65.

**WANG Y., LV Y. et CAI J. et al** A novel gene, *optrA*, that confers transferable resistance to oxazolidinones and phenicols and its presence in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* of human and animal origin. *J Antimicrob Chemother.*, 2015, 70 (8), pp. 2182-90.

**WEIGELT J., ITANI K. et STEVENS D. et al** Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother.*, 2005, 49 (6), pp. 2260-66.

**WILCOX MH, TACK KJ et BOUZA E. et al** Complicated skin and skin-structure infections and catheter-related bloodstream infections : noninferiority of linezolid in a phase 3 study. *Clin. Infect. Dis.*, 2009, 49, p. 313.

**WINTENBERGER C., GUERY B. et BONNET E. et al** Propositions pour des antibiothérapies plus courtes. *Médecine et Maladies infectieuses.*, Mars 2017, 47 (2). - pp. 92-141.

**WUNDERINK RG., NIEDERMAN MS. et KOLLEF MH. et al** Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia : a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.*, 2012, 54 (5), pp. 621-629.

**XERRI O., LEMAIRE B. et NASSER G. et al** Neuropathie optique toxique grave liée au linézolide. *Journal Français d'Ophtalmologie.*, 2015, 38, pp. 55-58.

**YANAGIHARA K., KIHARA R. et ARAKI N. et al** Efficacy of linezolid against Pantone-Valentine leukocidin (PVL)-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a mouse model of haematogenous pulmonary infection. *Int J Antimicrob Agents.* 2009, 34 (5), pp. 477-81.

**ZAHEDI BIALVAEI A., RAHBAR M. et YOUSEFI M. et al** Linezolid : a promising option in the treatment of Gram-positives. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.*, 2016, 72, pp. 354-364.

**ZURENKO GE., YAGI BH. et SCHAADT RD. et al** In Vitro Activities of U-100592 and U-100766, Novel Oxazolidinone Antibacterial Agents. *Antimicrobial Agents Chemother.*, 1996, 40 (4), pp. 839-845.

## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 4 octobre 2018

<p align="center"><b>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</b></p> <p>présenté par : Esther MARIN</p> <p><u>Sujet</u> :</p> <p>« Evaluation de la pertinence des prescriptions de linézolide au CHRU de Nancy »</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : Mme. Béatrice DEMORE, PU-PH</p> <p>Directeur : M. Alexandre CHARMILLON, Infectiologue, PH Co-Directeur : Mme. Béatrice DEMORE, PU-PH</p> <p>Juges : Mr Xavier BERTRAND, PU-PH Mme Emmanuelle BOSCHETTI, Pharmacien, PH Mme Florence MEYER, Pharmacien assistant</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 05.09.2018</p> <p align="center">Le Président du Jury      Directeur de Thèse</p> <p align="center">Me. DEMORE Béatrice      M. CHARMILLON Alexandre</p>  
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 11.09.2018</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p>  <p align="center"><b>Pr. Raphaël DUVAL</b></p>	<p align="center">Vu, Nancy, le</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p>  <p align="center"><b>Pierre MUTZENHARDT</b></p> <p align="center">N° d'enregistrement : 10453</p>

## EVALUATION DE LA PERTINENCE DES PRESCRIPTIONS DE LINEZOLIDE AU CHRU DE NANCY

Thèse soutenue le 4 octobre 2018

Par Esther MARIN

**CONTEXTE :** Le linézolide est le 1er antibiotique de la classe des oxazolidinones qui a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2001 dans les infections cutanées documentées et les infections pulmonaires probablistes ou documentées à bactéries sensibles. Cet antibiotique relativement récent est actif uniquement sur les bactéries à Gram positifs et particulièrement *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), bactérie multirésistante retrouvée essentiellement en milieu hospitalier. Depuis son référencement dans notre établissement il est prescrit dans des indications hors AMM et sa consommation n'a cessé d'augmenter.

**OBJECTIF :** Evaluer la pertinence et la conformité des prescriptions de linézolide par rapport aux référentiels locaux et nationaux. Cette évaluation des pratiques professionnelles (EPP) permettra de renforcer les actions de bon usage de cette molécule afin de préserver son efficacité.

**MATERIEL et METHODE :** Etude monocentrique, rétrospective, observationnelle réalisée sur 6 mois du 1<sup>er</sup> février au 31 juillet 2017 dans tous les services de soins adultes du CHRU de Nancy. Chaque prescription de linézolide émise dans un service de soins durant la période sélectionnée était incluse dans l'étude. Le recueil des données a été réalisé grâce à une grille de recueil anonymisée pour chaque patient, remplie grâce à la consultation des dossiers médicaux informatisés des patients. La pertinence de l'indication du linézolide et la conformité de la prescription étaient évaluées pluridisciplinairement (pharmacien/infectiologue) selon les recommandations en vigueur.

**RESULTATS :** Sur la période de l'étude, 232 prescriptions ont été évaluées dans 27 services de soins du CHRU. Le linézolide était prescrit majoritairement en probabiliste (66,4 %, 154/232) et a été prescrit en 1<sup>ère</sup> intention dans 67,7 % des cas (157/232). Le motif de choix du linézolide le plus fréquent était la supériorité du linézolide en cas de foyer infectieux pulmonaire (35,1 %) lorsque le traitement était probabiliste et la nécessité d'un relai per os (38,5 %) en cas de traitement documenté. Sur ces 232 prescriptions, le recours au linézolide a été jugé pertinent dans 74,14 % des cas (172/232) et conformes dans 80,23 % des cas (138/172). Sur l'ensemble des prescriptions, la durée du traitement était inadaptée dans 18,5 % des cas (43/232) et la voie d'administration était inadaptée dans 2,2 % des cas (5/232). Onze effets indésirables cliniques ou biologiques (4,7 %) ont été observés dans la population de notre étude. L'effet indésirable le plus fréquent était la thrombopénie avec un taux de 2,6 %.

**CONCLUSION :** L'évaluation de l'utilisation du linézolide au CHRU de Nancy montre un taux élevé de prescriptions non indiquées (25,86 %, 60/232) et des pratiques d'utilisation inadaptées notamment concernant les durées d'antibiothérapie. La sensibilisation des professionnels de santé de notre établissement semble primordiale afin de garantir un juste usage du linézolide. Les résultats de notre étude seront communiqués aux prescripteurs et une fiche de bon usage du linézolide a été rédigée afin de leur diffuser. Une seconde EPP permettrait de constater si les actions instaurées permettent un usage raisonné du linézolide et améliorent la qualité de ses prescriptions au sein de notre établissement.

Mots clé : Linézolide, Bon usage des antibiotiques, Evaluation des pratiques professionnelles

Directeur de thèse	Nom du laboratoire	Nature
Dr CHARMILLON Alexandre	Microbiologie Clinique	Expérimentale <input checked="" type="checkbox"/> Bibliographique <input type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/>
<u>Thèmes</u>	1- Sciences fondamentales 2- Hygiène – Environnement 3- Médicament	4- Alimentation Nutrition 5- Biologie 6- Pratique professionnelle