

INTÉRÊT ET LIMITES DE L'UTILISATION DU LINÉZOLIDE DANS LE TRAITEMENT DES INFECTIONS OSTÉO-ARTICULAIRES

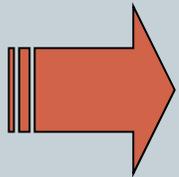


FLORIAN LEMAITRE / ELISABETH POLARD / MARIE CLÉMENCE VERDIER
SERVICE DE PHARMACOLOGIE
CHU RENNES / UNIVERSITÉ RENNES 1

Problématique de l'antibiothérapie des IOA



- Tissu difficilement atteignable
- Difficultés supplémentaires dans la « vraie vie »:
 - Patients âgés (Comorbidité, Comédications...)
 - Modifications de la vascularisation
 - Modifications de la structure osseuse
 - Présence de séquestres
 - Présence de matériel
 - Existence d'un biofilm



Accessibilité aux antibiotiques?

L'antibiotique idéal



- Biodisponibilité élevée
- Volume de distribution élevé
- Faible variabilité des concentrations
- PK peu influencée par l'insuffisance rénale ou hépatique
- Faible risque interaction médicamenteuse
- Peu d'effets indésirables
- Objectif assurer une concentration élevée au site infectieux :
 - Nécessite des posologies élevées pour atteindre le site infectieux
 - Traitements de durée prolongée

Linézolide ?

Linézolide : l'antibiotique idéal !

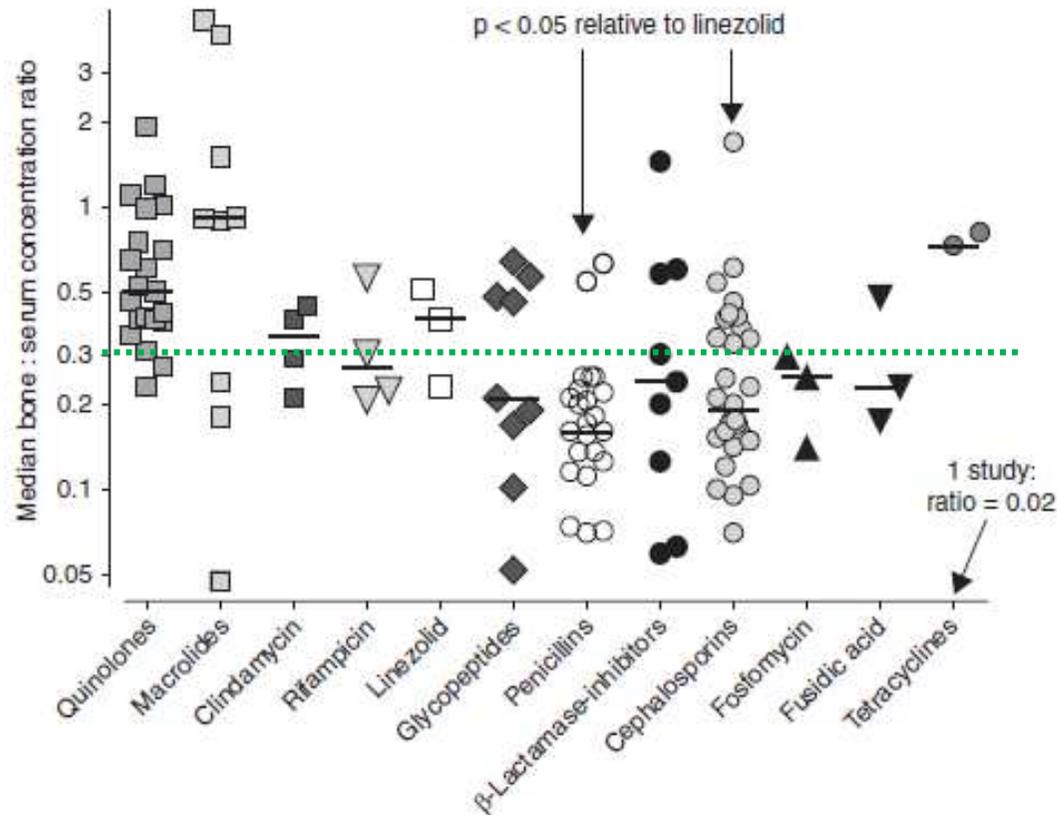
UN INTERLUDE QUI VOUS EST OFFERT PAR LES
ENTREPRISES DU MÉDICAMENT...



SOUS L'ÉGIDE DE LA
FONDATION DE FRANCE

Volume de distribution ?

Concentrations au site infectieux

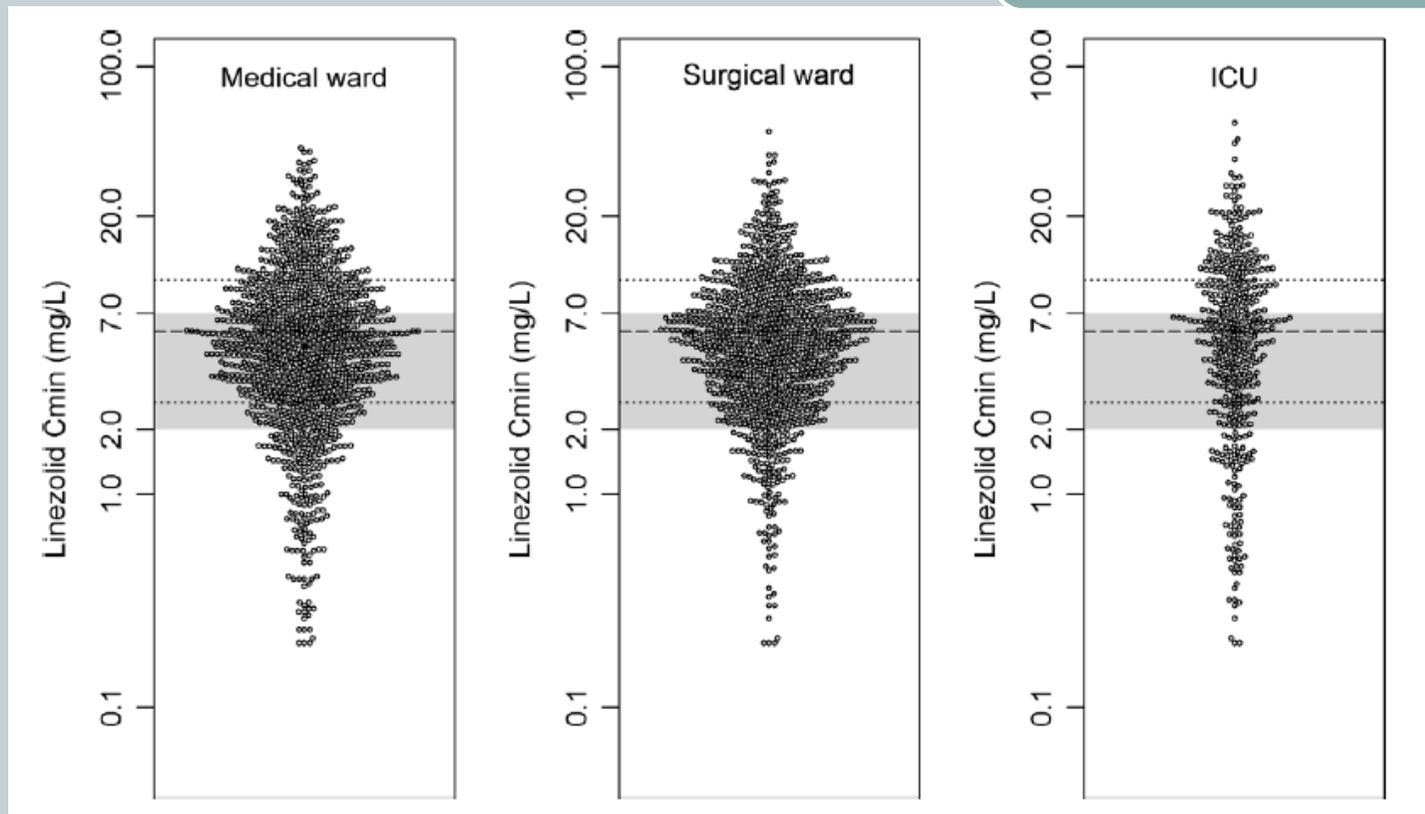


Valeur des études ? Assurer une exposition plasmatique suffisante

Variabilité des concentrations ?

- Coefficient de variabilité 60-70%

10 ans de STP
2484 dosages chez 1049 patients



Faible influence de l'insuffisance rénale et hépatique ?



- Insuffisance rénale

VIDAL
Hoptimal données du 25/02/2019

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (cf Mises en garde et Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Insuffisance rénale sévère ($Cl_{CR} < 30$ ml/min) :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Les conséquences cliniques d'une exposition plus élevée (jusqu'à 10 fois) aux deux principaux métabolites du linézolide chez le patient présentant une insuffisance rénale sévère étant inconnues, le linézolide devra être utilisé avec précaution chez ces patients et uniquement lorsque les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels.

Univariate and multivariate analyses of the variables tested for potential association with linezolid underexposure ($C_{min} < 2$ mg/L).

Variables	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
TBW > 100 kg	1.532 (1.040–2.256)	0.031	1.183 (0.676–2.073)	0.556
BMI > 25 kg/m ²	0.948 (0.765–1.173)	0.621	–	–
CrCL _{CG} ≥ 100 mL/min	3.091 (2.275–4.199)	<0.001	3.046 (2.234–4.152)	<0.001

Univariate and multivariate analyses of variables tested for potential association with linezolid overexposure ($C_{min} > 7$ mg/L).

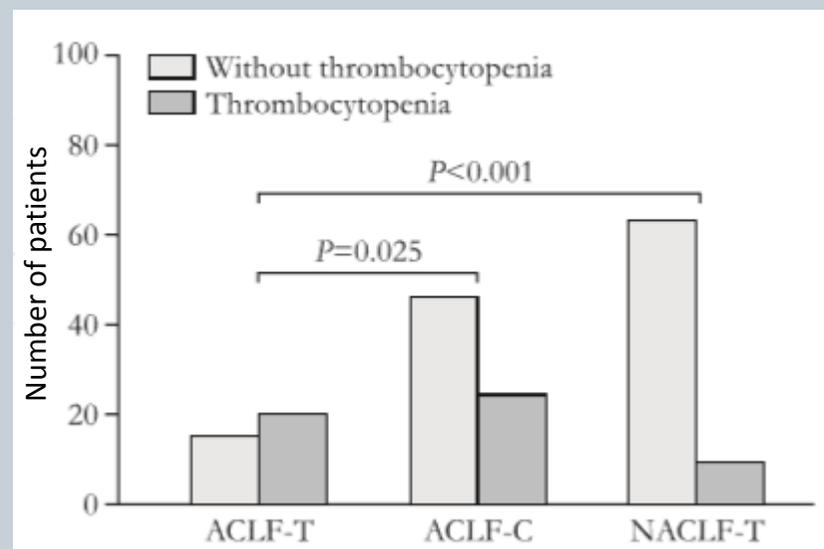
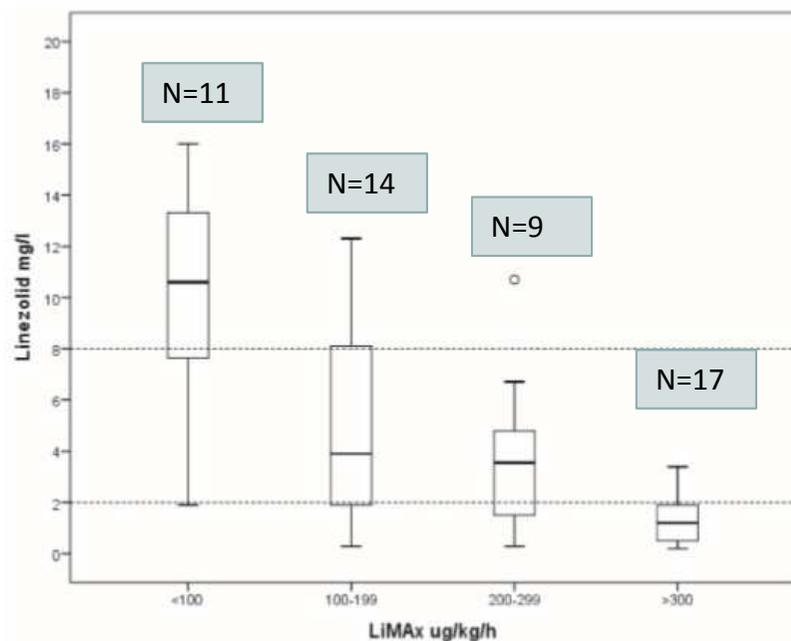
Variables	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
TBW < 60 kg	1.162 (0.918–1.472)	0.213	–	–
BMI ≤ 18 kg/m ²	0.899 (0.608–1.331)	0.595	–	–
CrCL _{CG} ≤ 40 mL/min	1.419 (1.095–1.838)	0.008	1.463 (1.124 – 1.904)	0.005

Faible influence de l'insuffisance rénale et hépatique ?



- Insuffisance hépatique

Hepatic Insufficiency: The pharmacokinetics of linezolid are not altered in patients (n=7) with mild-to-moderate hepatic insufficiency (Child-Pugh class A or B). On the basis of the available information, no dose adjustment is recommended for patients with mild-to-moderate hepatic insufficiency. The pharmacokinetics of linezolid in patients with severe hepatic insufficiency have not been evaluated.

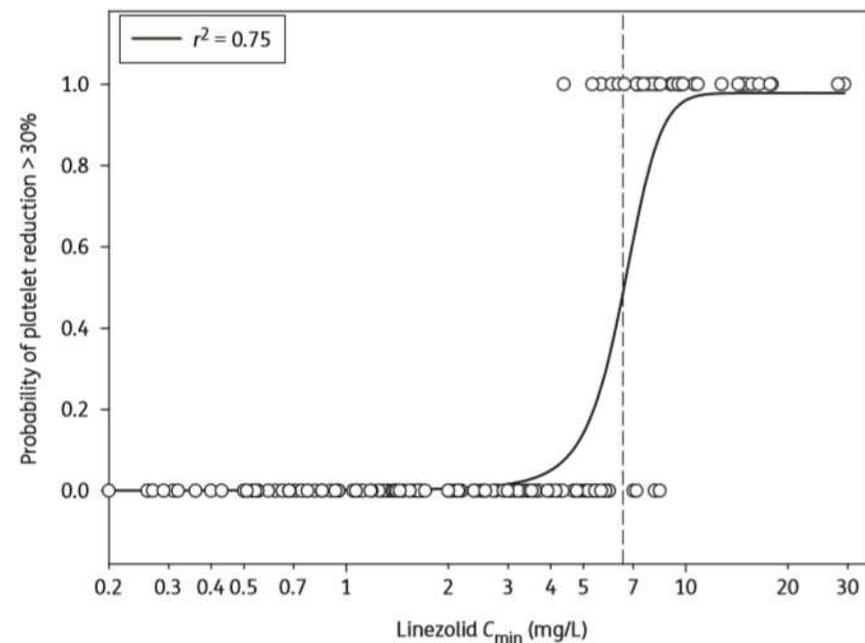


Relation concentration-toxicité

- Hématotoxicité concentration dépendante

	Linezolid	Linezolid + rifampicin	P value ^a
End of treatment assessable patients, n	34	10	
recovery, n (%)	26 (76.5)	6 (60)	0.422
Length of treatment (days), median (IQR)	63 (48.5–83.8)	77 (63.2–84.8)	0.309 ^b
failure due to persistence of infection, n (%)	0 (0)	3 (30)	0.009
failure due to haematological toxicity, n (%)	6 (17.6)	0 (0)	0.310
failure due to other toxicity, n (%)	2 (5.9)	1 (10)	0.548
	No. (%) of patients		
Type of toxicity	linezolid (n=35)	linezolid+rifampicin (n=10)	P value ^a
Thrombocytopenia	16 (45.7)	0 (0)	0.008
Anaemia	1 (2.8)	0 (0)	>0.99
Anaemia+thrombocytopenia	2 (5.7)	0 (0)	>0.99
Gastrointestinal intolerance	1 (2.8)	1 (10)	0.399
Hyperlactacidaemia	1 (2.8)	0 (0)	>0.99
Allergic skin rash	0 (0)	1 (10)	0.222
Visual disturbances	0 (0)	1 (10)	0.222

Thrombocytopenies corrélées à l'exposition (AUC) et à la Cmin



Faible risque d'interactions médicamenteuses ?

- Rifampicine mais pas que !



Parameter	No. (%) of cases by linezolid C_{min} :		<i>P</i> value
	≥ 10 mg/liter (<i>n</i> = 33)	<10 mg/liter (<i>n</i> = 247)	
Cotreatments			
Omeprazole	26 (78.8)	68 (27.5)	<0.001
Amiodarone	7 (21.2)	6 (2.4)	<0.001
Amlodipine	7 (21.1)	13 (5.2)	0.003

Peu d'effets indésirables ?



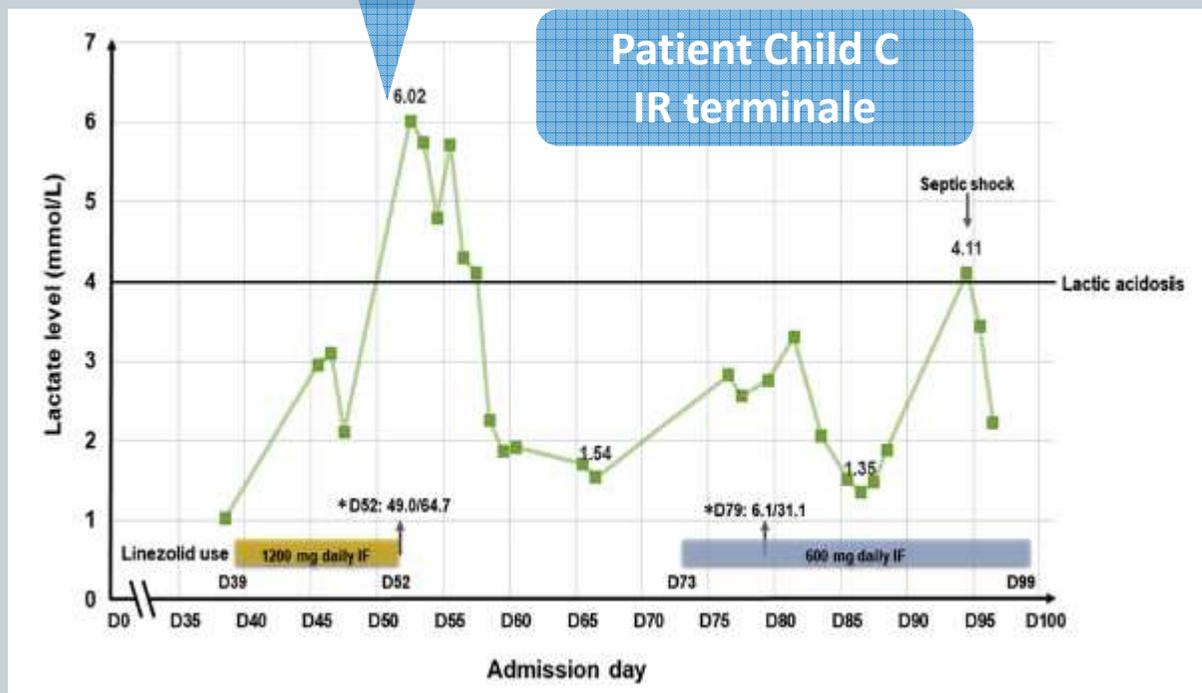
- Linezolid + safety + bone = 24
- Linezolid + toxicity + bone = 17
- Autres indications
 - Toxicité hématologique concentration dépendante (thrombocytopénie+++)
 - ✦ FR d'accumulation (cf supra) et surveillance NFS hebdomadaire
 - Toxicité neurologique (toxicité mitochondriale)
 - ✦ Neuropathies périphériques et névrites optiques (favorisé par antituberculeux?)
 - ✦ Limitation 28 jours -> arrêt en cas de signes de neurotoxicité
 - Hypoglycémie (lié au blocage MAO?)
 - Élévation des enzymes hépatique
 - ✦ 0,4 à 1,6% vs 0,2 à 0,8% dans les essais cliniques

Peu d'effets indésirables ?



- Acidose lactique (toxicité mitochondriale)
 - ✦ Apparition rapide (1 semaine), signes alerte peu spécifiques

Cmin = 49 µg/mL



Peu d'effets indésirables ?



- Et la pharmacodynamie là-dedans ?
- Linézolide inhibiteur de la MAO
 - Syndromes sérotoninergiques - Attention à l'association avec sérotoninergiques
 - CI avec IMAO (jusqu'à 2 semaines avant LNZ)
 - CI sauf si nécessaire et surveillance +++
 - ✦ ATD tricycliques et IRS, triptans, Sympathomimétiques directs (Salbutamol), Adrénaline, Noradrénaline, Dopamine, Buspirone
 - Aliments riches en tyramine
 - ✦ Fromages, Viandes séchées, Sauce soja et...
 - ✦ Limitation des apports à 100 mg par repas

La bière pression



1 sérieux = 66 mg de Tyramine

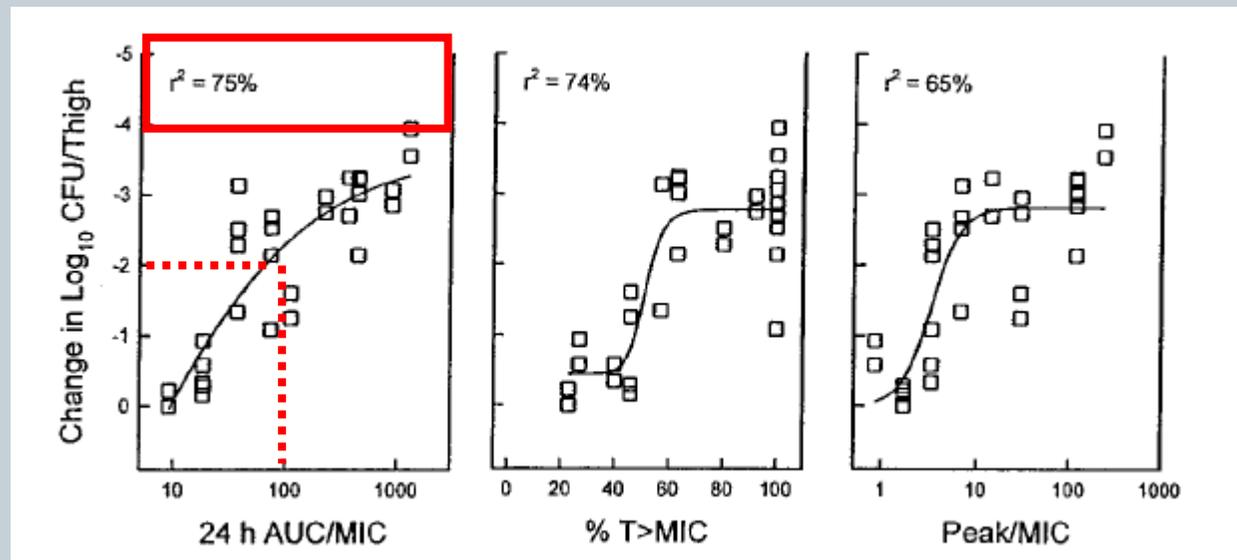
Linézolide : Un bon candidat au STP?



- Pourquoi doser?

- Relation Concentration-Efficacité

- ✦ AUC/CMI > 80-120 : augmente le succès clinique et l'éradication bactérienne (288 patients – infections sévères)¹
- ✦ Confirmation des données modèle murin²



¹ Rayner et al, Clin Pharmacokinetics 2003

² Andes et al, Antimicrob Agent Chemother 2002

Linézolide : Un bon candidat au STP?



- Pourquoi doser?
 - Relation Concentration-Toxicité
 - 45 patients IOA traités par LNZ +/- RFP
 - Durée moyenne Tt = 63 et 77 jours (NS) (>> 28j)

Characteristics	Linezolid (n= 35)	Linezolid+rifampicin (n= 10)	P value ^a
Linezolid dosage and exposure			
no. of TDM, median (IQR)	7 (4-11)	5 (3-7)	0.174 ^c
patients with dosage adjustments to avoid overexposure, n (%)	14 (40)	0 (0)	0.018
dose/kg/day, median (IQR)	15.39 (11.21-17.91)	14.46 (13.33-18.46)	0.500 ^c
C _{min} (mg/L), median (IQR)	3.71 (1.43-6.38)	1.37 (0.67-2.55)	<0.001 ^c
AUC ₂₄ (mg/L·h), median (IQR)	212.77 (166.67-278.42)	123.33 (97.36-187.94)	<0.001 ^c

Cmin et AUC ↓ bras LNZ+RFP vs LNZ

Linézolide : Un bon candidat au STP?



- Pourquoi doser?

- Relation Concentration-Toxicité
- 45 patients IOA traités par LNZ +/- RFP
- Durée moyenne Tt = 63 et 77 jours (NS) (>> 28j)

Type of toxicity	No. (%) of patients		P value ^a
	linezolid (n=35)	linezolid+rifampicin (n=10)	
Thrombocytopenia	16 (45.7)	0 (0)	0.008
Anaemia	1 (2.8)	0 (0)	>0.99
Anaemia+thrombocytopenia	2 (5.7)	0 (0)	>0.99
Gastrointestinal intolerance	1 (2.8)	1 (10)	0.399
Hyperlactacidaemia	1 (2.8)	0 (0)	>0.99
Allergic skin rash	0 (0)	1 (10)	0.222
Visual disturbances	0 (0)	1 (10)	0.222

45.7% de thrombocytopénies (TCP) bras LNZ seul vs 0% bras LNZ+RFP

STP et ↓ posologie : 33% patients ↓ Tox

50% risque TCP si Cmin > 6.53 µg/mL, 95% si Cmin > 9.95 µg/mL

Linézolide : Un bon candidat au STP?



- Pourquoi doser?

- Variabilité pharmacocinétique

- ✦ 30-40% des patients n'atteignent pas l'objectif PK-PD^{1,2}
- ✦ ↓ Concentrations avec ↑ poids corporel²
- ✦ En cas d'altération des fonctions hépatiques et rénales
- ✦ Substrat Pgp^{2,3}
 - Cmin ↓ avec Rifampicine
 - Cmin ↑ avec Oméprazole, Amiodarone, Amlodipine

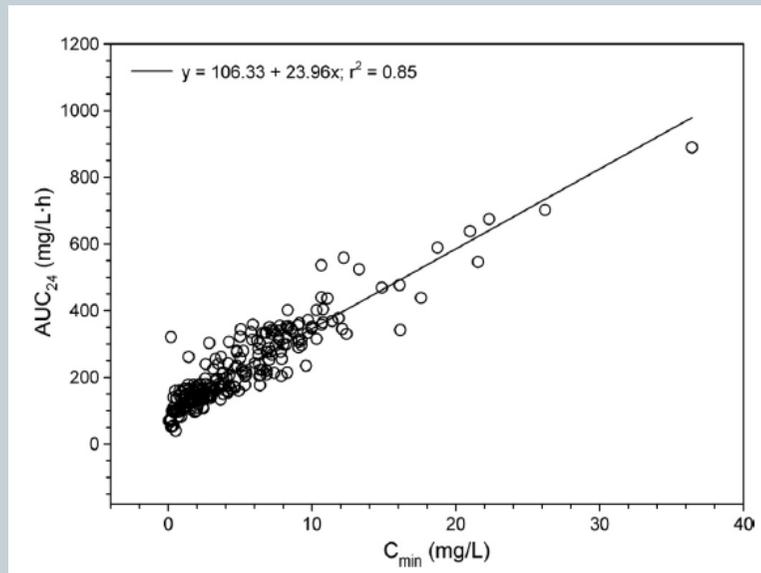
¹ Dong et al, Int J Antimicrob Agent 2011

² Pea et al, Antimicrob Agent Chemother 2010

³ Pea et al, Antimicrob Agent Chemother 2010

Linézolide : Un bon candidat au STP?

- Quand doser?



$C_{min} > 2 \mu\text{g/mL}$

Équivalent à

$AUC > 160 \mu\text{g.h/mL}$

**Permet d'atteindre l'objectif
PK-PD si $CMI \leq 2 \mu\text{g/mL}$**

**$C_{min} < 7 \mu\text{g/mL}$ prévient
risque hématologique**

➡ **Bonne corrélation entre C_{min} et AUC**

➡ **Une simple résiduelle suffit (Efficacité-Toxicité)**

PharmacoCase#9



La Pharmaco :
C'est bien.
A Rennes, c'est
mieux!



Un effet indésirable "inattendu" ?

M. H 68 ans se voit prescrire du linézolide 600 mg deux fois par jour associé à la pipéracilline/tazobactam 4g/500mg trois fois par jour pour la prise en charge empirique d'une infection sur prothèse avant documentation microbiologique. Pour la douleur, le patient reçoit du tramadol et du paracétamol. Par ailleurs, M. H est traité chroniquement pour une hypertension par enalapril 20 mg/j et fluoxétine 20mg pour la prise en charge d'un état dépressif.

A 24h du début du traitement antibiotique, la fièvre de M. H augmente brutalement passant de 38°C à 39,7°C et il se met à présenter un flush, des tremblements et des troubles digestifs (douleurs, vomissements et diarrhées).

Que se passe-t-il à votre avis ?

- Tableau lié à l'infection
- Surdosage morphinique
- Syndrome sérotoninergique
- Hyperthermie maligne
- Hépatite iatrogène
- Pseudo-allergie histamine

PharmacoCase#9



La Pharmaco :
C'est bien.
A Rennes, c'est
mieux!



Un effet indésirable "inattendu" ?

M. H 68 ans se voit prescrire du linézolide 600 mg deux fois par jour associé à la pipéracilline/tazobactam 4g/500mg trois fois par jour pour la prise en charge empirique d'une infection sur prothèse avant documentation microbiologique. Pour la douleur, le patient reçoit du tramadol et du paracétamol. Par ailleurs, M. H est traité chroniquement pour une hypertension par enalapril 20 mg/j et fluoxétine 20mg pour la prise en charge d'un état dépressif.

A 24h du début du traitement antibiotique, la fièvre de M. H augmente brutalement passant de 38°C à 39,7°C et il se met à présenter un flush, des tremblements et des troubles digestifs (douleurs, vomissements et diarrhées).

Que se passe-t-il à votre avis ?

- Tableau lié à l'infection
- Surdosage morphinique
- Syndrome sérotoninergique
- Hyperthermie maligne
- Hépatite iatrogène
- Pseudo-allergie histamine

PharmacoCase#9



La Pharmaco :
C'est bien.
A Rennes, c'est
mieux!



Un effet indésirable "inattendu" ?

M. H 68 ans se voit prescrire du linézolide 600 mg deux fois par jour associé à la pipéracilline/tazobactam 4g/500mg trois fois par jour pour la prise en charge empirique d'une infection sur prothèse avant documentation microbiologique. Pour la douleur, le patient reçoit du tramadol et du paracétamol. Par ailleurs, M. H est traité chroniquement pour une hypertension par enalapril 20 mg/j et fluoxétine 20mg pour la prise en charge d'un état dépressif.

A 24h du début du traitement antibiotique, la fièvre de M. H augmente brutalement passant de 38°C à 39,7°C et il se met à présenter un flush, des tremblements et des troubles digestifs (douleurs, vomissements et diarrhées).

Quel(s) médicament(s) joue(nt) un rôle dans la genèse des symptômes de M.H ?

- Linézolide
- Pipéracilline/tazobactam
- Tramadol
- Paracétamol
- Enalapril
- Fluoxétine

PharmacoCase#9



La Pharmaco :
C'est bien.
A Rennes, c'est
mieux!



Un effet indésirable "inattendu" ?

M. H 68 ans se voit prescrire du linézolide 600 mg deux fois par jour associé à la pipéracilline/tazobactam 4g/500mg trois fois par jour pour la prise en charge empirique d'une infection sur prothèse avant documentation microbiologique. Pour la douleur, le patient reçoit du tramadol et du paracétamol. Par ailleurs, M. H est traité chroniquement pour une hypertension par enalapril 20 mg/j et fluoxétine 20mg pour la prise en charge d'un état dépressif.

A 24h du début du traitement antibiotique, la fièvre de M. H augmente brutalement passant de 38°C à 39,7°C et il se met à présenter un flush, des tremblements et des troubles digestifs (douleurs, vomissements et diarrhées).

Quel(s) médicament(s) joue(nt) un rôle dans la genèse des symptômes de M.H ?

- Linézolide
- Pipéracilline/tazobactam
- Tramadol
- Paracétamol
- Enalapril
- Fluoxétine

Cas clinique n°1 : neuropathie optique



- Enfant de 9 ans, suivie pour une mucoviscidose sévère
- Traitée de manière répétée par linézolide (durée ≤ 21 jours)
- Œdème papillaire œil droit de découverte fortuite
- Questions
 - Description des neuropathies optiques au linézolide
 - ✦ Symptômes
 - ✦ Type de traitement (< 28 j ; prolongé; itératif)
 - ✦ Délai de survenue
 - ✦ Population à risque
 - ✦ Evolution
 - Réintroduction possible ?

Cas clinique n°1 : neuropathie optique



- **Symptômes constants dans les cas rapportés**
 - Diminution bilatérale de l'acuité visuelle
 - Anomalies du champ visuel
 - Perturbation de la vision des couleurs
- **Type de traitement**
 - Prolongé la plupart du temps (petites séries de patients traités pour une tuberculose MR)
 - Incidence : jusqu'à 26 % pour ttt > 1 an
 - Ttt itératif < 21 jours ? Pas de données
- **Délai de survenue après initiation du traitement**
 - Entre 5 et 44 mois pour la plupart des cas rapportés
 - Entre 10 jours à 1 mois dans de rares cas
- **Population à risque**
 - Adultes traités pour IOA ou tuberculose MR
 - Pas de toxicité différente en pédiatre (mais exposition faible)

Cas clinique n°1 : neuropathie optique



- **Evolution**
 - Généralement favorable en qqs mois
 - Persistance possible d'un déficit de la vision centrale
 - Pas de corrélation avec durée du ttt par linézolide ni la sévérité de la baisse de l'acuité visuelle
- **Réintroduction possible après un épisode régressif de neuropathie ?**
 - Physiopath = toxicité mitochondriale concentration dépendante (résiduelles) par fixation sur ribosomes mitochondriaux
 - Restauration des fonctions mitochondriales si arrêt avec amélioration sur la survenue d'effets indésirables (atteintes neuro et hémato)
 - Mais pas suffisamment de données cliniques

Cas clinique n°2 : anémie et hyperlactatémie



- Patient de 66 ans traité depuis 1,5 mois par linézolide en relais de la vanco pour IOA à SARM
- A la consultation
 - Aggravation d'une anémie préexistante
Hb = 7,1 g/dl pour une valeur de base à 9 g/dl
 - Hyperlactatémie isolée à 4 mmol/L, compensée (pH 7,43)

⇒ Arrêt du linézolide 3 jours avant la date de fin prévue
- Deux jours après l'arrêt
 - Hb = 7,9 g/dl
 - Normalisation de la lactatémie
- Un mois plus tard
 - Hb = 11,5 g/l

Conclusion



- Linézolide :
 - Caractéristiques PK pour traitement IOA
 - Caractéristiques PK nécessitant un suivi thérapeutique pharmacologique
 - ✦ Mesure de la Cmin
 - ✦ Variabilité des concentrations (poids, fonction rénale, interactions)
 - Profil de sécurité à connaître
 - ✦ Hématologique
 - ✦ Neurologique