

# **TOLÉRANCE DE L'ASSOCIATION LINÉZOLIDE-RIFAMPICINE DANS LES INFECTIONS OSTÉO-ARTICULAIRES**

Laurence LEGOUT, Michel VALETTE, Henri MIGAUD, Luc DUBREUIL,  
Yazdan YAZDANPANAHI et Eric SENNEVILLE

Service Régional Universitaires des Maladies Infectieuses et du  
Voyageur, Hôpital Gustave Dron 59208 TOURCOING

# Introduction: LZD et IOA

- Rao N: Clin Orthop Relat Res. 2004 ;(427):67-71
- Razonable RR: Mayo Clin Proc. 2004 ;79(9):1137-44
- Bassetti M: J Antimicrob Chemother. 2005 ;55(3):387-90
- Senneville E: Clin Ther. 2006 ;28(8):1155-63
- Harwood PJ: Injury. 2006 ;37(9):818-26.
- Vercillo M: Clin Orthop Relat Res. 2007 ;461:40-3
- Soriano A: Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2007 ;26(5):353-6
- Chen CJ: Pediatr Infect Dis J. 2007 ;26(11):985-8
- Oussedik SI: J Arthroplasty. 2008 ;23(2):273-8.

# Introduction

- Effets secondaires limitants:
  - Toxicité hématologique (ANEMIE-THROMBOPENIE)
  - Toxicité neurologique (y compris NORB)
  - Acidose métabolique
  - Syndrome sérotoninergique
- Facteurs de risques?
  - Composante génétique
  - Pour la toxicité hématologique: âge, diabète, alcool

# Introduction

- Linézolide: métabolisé par oxydation
- Pas de rôle du CYP 450
- Interaction médicamenteuse?
  - rifampicine induit glycoprotéines P
  - réduction des [ ] sériques de LZD de ~ 35% <sup>1,2</sup>
  - pas de donnée en clinique sur l'association LZD-RIF

<sup>1,2</sup> Egle et al. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:213-22; Gebhart et al. *Pharmacotherapy* 2007; 27:476-9

# Objectifs

- Evaluer le rôle de la rifampicine sur la tolérance du linézolide en traitement prolongé (> 28 jours) au cours du traitement des infections ostéo-articulaires

# Méthodes

- Comparaison des données de tolérance du linézolide en association avec la rifampicine versus d'autres associations ou la monothérapie linézolide
- Étude rétrospective bicentrique (Hôpital Gustave Dron Tourcoing, Hôpital Roger Salengro Lille)
- Population : patients ayant reçu au moins 28 jours de linézolide pour une infection ostéo-articulaire

# Définitions

- Infection ostéo-articulaire:  $\geq 2$  parmi
  - Bactériologie positive sur ponction, hémoculture ou prélèvements intra-opératoires ( $\geq 2$  en cas de bactérie de la flore cutanée ou  $\geq 1$  pour les autres)
  - Signes inflammatoires locaux et/ou systémiques
  - Fistule
  - Signes radiologiques évocateurs d'infection
- Effets secondaires
  - Anémie: hémoglobémie  $< 9.0 \text{ g/dL}$
  - Thrombopénie:  $< 100.000 /\text{mm}^3 \geq 75.000$  grade 1;  $< 75.000 \geq 50.000$  grade 2;  $< 50.000 \geq 20.000$  grade 3;  $< 20.000$  grade 4
  - Leucopénie:  $< 4.000 /\text{mm}^3$

# Résultats

- 99 patients identifiés entre Janvier 2000 et Décembre 2006
- Données de suivi insuffisantes pour 5 pts
- Population de l'étude: 94 pts
  - 65 H/29F, âge moyen  $53 \pm 17$  ans (18-94)
  - diabète=26 (27,6%), autre immunodépression = 14 (14,9%), alcoolisme= 9 (9,6%)
  - présence d'un matériel=63 (67%) dont 39 prothèses

# Résultats

- Microbiologie:
  - *S. aureus* =41 (35 SARM)
  - SCN= 41
  - Streptocoques et entérocoques= 14
  - Infections polymicrobiennes =21 pts (22,8%)

# Résultats

- Traitement antibiotique:
  - Linézolide-rifampicine= 43 pts (45,7%)
  - Autres associations avec le linézolide= 25 (26,6%)
  - Linézolide monothérapie= 26 (27,6%)
  
- Traitement chirurgical: 79 (84,1%)
  - Matériel
    - reprise chirurgicale matériel laissé en place= 24
    - ablation= 36 dont 23 "dépose-repose"
    - arthrodeèse= 3
  - Sans matériel
    - curetage /résection osseux= 16 (17,3%)

# Résultats

- Effets secondaires rapportés au linézolide:
  - Hématotoxicité= 27 cas d'anémie (28,7%)
  - Neuropathie périphérique= 9 (9,6%)
  - Troubles digestifs= 14 (14,9%)
  - Céphalées= 3 (3,2%)
- Arrêt pour effet secondaire chez 30 pts (31,9%)
  - 21 cas d'anémie (transfusion)
  - 9 cas de neuropathie périphérique (Ø NORB)

# Résultats

	LRC (n=43)	Autres (n=51)	p
Anémie grade $\geq 2$	5 (11,6%)	22 (43%)	0,001
Délai de survenue de l'anémie (semaines)	13,4 $\pm$ 8,7	9,5 $\pm$ 4,3	0,001
Thrombopénie/leucopénie	0	0	NA
Neuropathie périphérique	5 (11,6%)	4 (7,8%)	NS
Durée de traitement (semaines)	17,9	11,9	< 0,05
Âge moyen (ans)	55,8	51,5	NS
Diabète	12 (27,9%)	14 (27,4%)	NS
Alcoolisme chronique (>80g/J)	5 (11,6%)	4 (7,8%)	NS
Hb à l'initiation du traitement (g/dL)	10,2	11,6	NS

# Discussion

- L'association de la rifampicine au linézolide est associée à un moindre risque de survenue d'une anémie en cas de traitement prolongé (> 28j)
- Peut être expliqué par une réduction des [ ] sériques de linézolide (dosages non disponibles pendant l'étude)
- Absence d'effet sur la sélection de résistance dans le groupe LRC / autres régimes thérapeutiques
- Pas de différence pour la neuropathie périphérique

# Conclusion 1

- L'association rifampicine-linézolide :
  - Prévention de l'émergence de résistance *in vitro*<sup>1</sup>
  - Idem en clinique
  - Association de 2 molécules à haute diffusion tissulaire sans antagonisme décrit
  - Réduction de l'hématotoxicité du linézolide sans augmentation du risque de sélection de souches rifampicine-R

<sup>1</sup>Jacqueline et al. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003; 51:857-64

## Conclusion 2

- ▣ Ne règle pas le problème des autres effets toxiques du linézolide +++
- ▣ Aucune étude permettant de sélectionner les patients à risque de complications neurologiques et métaboliques
- ▣ **Respect de la durée de traitement < 28j et monitoring précis des patients + information et consentement**