

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

JNI 2008, Marseille

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% ^{1,2}
 - pas de donnée en clinique sur l'association LZD-RIF

^{1,2} 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: ≥ 2 parmi
 - Bactériologie positive sur ponction, hémoculture ou prélèvements intra-opératoires (≥ 2 en cas de bactérie de la flore cutanée ou ≥ 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 ± 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 ≥ 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*¹
 - Idem en clinique
 - Association de 2 molécules à haute diffusion tissulaire sans antagonisme décrit
 - Réduction de l'hépatotoxicité du linézolide sans augmentation du risque de sélection de souches rifampicine-R

¹Jacqueline 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**