

LES OXAZOLIDINONES

Dr Adnene TOUMI

Service des Maladies Infectieuses

CHU Monastir

3 – 4 – 2009

Linézolide, premier antibiotique innovant depuis 30 ans

Revue Française des Laboratoires, février 2002, N° 340

Introduction

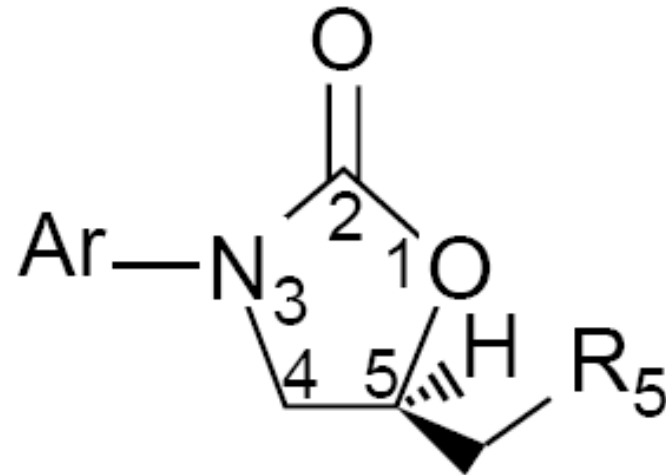
- Contourner les résistances bactériennes aux antibiotiques disponibles
- Recherches continues dans le domaine des agents antibactériens
- Classe chimique est complexe
 - agents antibactériens
 - inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), enzyme responsable du catabolisme des monoamines impliquées dans le processus de neurotransmission.

Introduction

- 1984 : 1^{ère} molécule ayant une activité antibactérienne à usage humain : activité anti-staphylococcique et antistreptococcique modérée
- L'intérêt du linézolide :
 - une nouvelle structure chimique parmi les agents antibactériens à usage humain
 - totalement synthétique
 - mécanisme d'action original

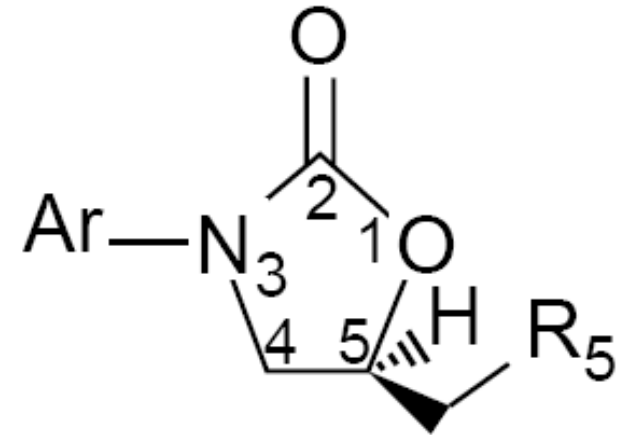
Structure

- Le linézolide est le premier représentant d'une classe d'antibiotiques récente : les oxazolidinones.



- « Ar » représente un noyau aromatique
- « R₅ » représente des substituants variés

Structure



- Inhibition de la synthèse des protéines maximale quand l'énantiomère en position 5, est la forme « L »
- Le site de fixation des oxazolidinones dépend des substituants à ce niveau

Mode d'action et mécanismes de résistance

Inhibition sélective de la synthèse des protéines en agissant au niveau de la sous-unité ribosomale 50S

- L'affinité pour cette sous-unité est plus grande pour les ribosomes des BG +
- La mauvaise activité sur les BGN due à la paroi des BGN : rejet actif au travers de la porine TolC par l'intermédiaire de la pompe d'efflux AcrAB.

Mode d'action et mécanismes de résistance

- Au niveau moléculaire, le mécanisme est plus complexe et relativement mal élucidé :
 - Se fixe **principalement** sur la sous-unité ribosomale **50S** au niveau de l'acide ribonucléique ribosomal (ARNr) 23S,
 - Mais également sur la sous-unité ribosomale **30S** au niveau de l'ARN 16S : 2^{ème} site ?

Mode d'action et mécanismes de résistance

L'effet sur l'initiation et l'élongation
(moins clair)

Mode d'action et mécanismes de résistance

- La sélection des souches mutantes de *S. aureus* semble difficile à obtenir.
- Environ 20 passages sont nécessaires in vitro.
- Lorsqu'il y a une mutation, celle-ci se fait en une étape. Cependant, la fréquence est faible et elle est de l'ordre de 10^{-9} : modification ribosomale.

Spectre d'activité

- Il recouvre les bactéries aérobies à Gram positif, notamment :
 - les staphylocoques méti-R et de sensibilité diminuée aux glycopeptides,
 - les pneumocoques péni-R,
 - les entérocoques vanco-R.

Spectre d'activité

- Staphylocoques et entérocoques : le linézolide est **bactériostatique**
- **EPA** modeste : mis en évidence à quatre fois la CMI (0,6 et 1,04 heure) sur *Staphylococcus aureus* et *S. epidermidis*, et inexistant sur *Enterococcus faecalis* R581 (vanco-R).

Activité sur les Staphylocoques

- L'activité du linézolide est indépendante de la sensibilité des souches de staphylocoques à la méticilline.
- Cependant, elle est intrinsèquement moins active que la vancomycine ou la teicoplanine.
- Les CMI_{50} du linézolide sont comprises entre 1 et 2 mg/L, alors que celles de la teicoplanine sont comprises entre 0,5 à 1 mg/L

Activité sur les streptocoques

- L'activité sur les différentes espèces de streptocoques la CMI_{50} est comprise entre 1 et 2 mg/L
 - qu'ils soient bêtahémolytiques (*S. pyogenes*, groupes C et G de Lancefield)
 - ou du groupe viridans

Activité sur les pneumocoques

- Sur *S. pneumoniae*, quelle que soit la sensibilité de la souche à la pénicilline G ou à la ceftriaxone, les CMI_{50/90} sont comprises entre 0,5 et 1 mg / L.
- Le linézolide possède une activité comparable à celle de la lévofloxacine sur les souches de *S. pneumoniae* sensibles

Activité sur les entérocoques

- L'activité du linézolide est indépendante de celle de la vancomycine sur *Enterococcus* spp.
- Que les souches soient sensibles ou résistantes et quel que soit le phénotype de résistance van-A ou van-B.

- *Pasteurella* : l'activité du linézolide est de deux à quatre fois moins bonne que celle de l'azithromycine ou de la clarithromycine :
 - CMI50 entre 2 et 4 mg/L versus 0,12 et 1,0 mg/L.
- Elle est *inactive* sur *Neisseria weaveri* et *Eikenella corrodens*

- Activité faible à modérée sur :
 - les agents de la coqueluche, *Bordetella pertussis* et *B. parapertussis*
 - *Borellia burgdorferi*
 - *Legionella* spp.
- L'activité est faible sur *Mycoplasma pneumoniae* (CMI50 : 4 mg/L), *M. hominis* (CMI50 : 8 mg/L), mais bonne sur *M. hypopneumoniae* (CMI50 : 1 mg/L).

Activité sur les mycobactéries

- Il avait été mis en évidence que l'activité était modérée
 - sur *M. tuberculosis* avec des CMI de l'ordre de 1 mg/L, avec une légère diminution de l'activité sur les souches multirésistantes
 - en revanche, l'activité est faible sur les mycobactéries atypiques

PHARMACODYNAMIE

- **Temps-dépendant** : le temps pendant lequel les concentrations plasmatiques sont au-dessus de la valeur des CMI
- Le temps nécessaire pour la persistance de l'effet bactériostatique est en moyenne 40 % pour *S. pneumoniae* et *S. aureus*
- **EPA** in vivo
 - de 3,6 et 3,8 heures pour *S. pneumoniae*
 - de 3,9 et 3,7 heures pour *S. aureus* méti-S

PHARMACOCINETIQUE

- Le linézolide est absorbé par voie intestinale
- Biodisponibilité proche de 100 % autorisant un relais oral après avoir initié un traitement par voie IV.
- Il existe une **réabsorption tubulaire.**

PHARMACOCINETIQUE

- La longue demi-vie (5 à 7 heures) permet une **prise biquotidienne**
- La diffusion tissulaire, notamment dans le **poumon**, est satisfaisante.
- **Aucun ajustement** n'est nécessaire chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal ou hépatique.

Tableau III. – Linézolide : cinétique par voie orale.

Dose (mg)	C _{max} (mg/L)	T _{max} (h)	AUC _{0-∞} (mg·h/L)	T _{1/2} (h)
375	8,21	1,67	65,5	4,98
500	10,4	1,38	74,3	4,59
625	12,7	1,33	102	4,87

C_{max} : concentration maximale ; T_{max} : temps maximal ; AUC : aire sous la courbe ; T_{1/2} : temps de demi-vie.

Tableau IV. – Linézolide : cinétique après administration intraveineuse d'une dose unique.

Dose (mg)	C ₀ (mg/L)	AUC _{0-∞} (mg·h/L)	T _{1/2} (h)	CL _{pl} (mL/min)	CL _{ren} (mL/min)	U (%)
250	6,4	27,1	5,4	58,5	43,1	27,8
500	11,2	82,9	5,9	107,24	34,9	33,3
750	14,4	104,9	4,9	125	40,8	33,9

C₀: concentration en fin de perfusion ; AUC : aire sous la courbe ; CL_{pl} : clairance plasmatique ; CL_{ren} : clairance rénale ; U (%) : pourcentage de linézolide éliminé dans les urines ; T_{1/2} : temps de demi-vie.

Tableau VI. – Cinétique du linézolide chez les sujets âgés de plus de 65 ans après une dose orale de 600 mg.

	N	C _{max} (mg/L)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	CL _{pl} (mL/min/kg)	Cl _{ren} (mL/min/kg)
Sujets jeunes	8	11,7 ± 2,3	1,0	5,3 ± 1,7	1,67 ± 0,27	0,44 ± 0,07
Sujets âgés : ≥ 65 ans	7	11,9 ± 2,9	1,2	4,6 ± 1,3	1,63 ± 0,44	0,31 ± 0,06

Tableau V. – Cinétique du linézolide après une administration unique de 375 mg.

	C _{max} /C ₀ (mg/L)	T _{max} (h)	AUC _{0-∞} (mg·h/L)	T _{1/2} (h)	CL _{pl} (mL/min)	CL _{ren} (mL/min)	U (%)
Orale à jeun	7,6	1,52	51,7	5,2	-	-	29,5
Orale après un repas	6,2	2,17	50,0	5,0	-	-	33,7
Intraveineux	10,8	0,5	50,3	5,2	146	45,5	34,7

Tableau VII. – Linézolide : clairance plasmatique en fonction de la clairance de la créatinine.

	Clairance créatinine (mL/min)	N	Clairance plasmatique (L/h)	Constante d'élimination (ke) (L/h)
Groupe 1	> 80	6	5,8 ± 1,3	0,12 ± 0,03
Groupe 2	40-79	5	5,3 ± 2,5	0,13 ± 0,04
Groupe 3	10-39	4	8,4 ± 4,8	0,17 ± 0,09
Groupe 4	hémodialyse (après)	4	4,9 ± 1,5	0,09 ± 0,04
Groupe 4	hémodialyse (avant)	4	8,8 ± 2,5	0,12 ± 0,05

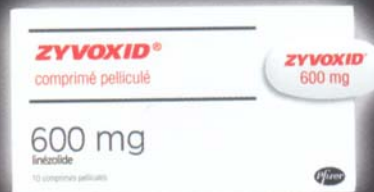
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

- La posologie usuelle chez l'adulte est de 600 mg, deux fois par jour, par voie IV (perfusion de 30 à 120 minutes) ou par voie orale pendant ou en dehors des repas.

DCI	Nom de spécialité	Voie et rythme d'administration	Posologie adulte
Linézolide	Zyvoxid®	IV, orale (2 x/j)	600mg/12h



Solution pour perfusion



Comprimés pelliculés



Granulés pour suspension buvable

METABOLISME

- Le linézolide est éliminé pour 80-88 % de la dose administrée en 168 heures dans les urines et 7 à 12 % dans les fèces.
- Le linézolide est éliminé intact (30% en moyenne) ou sous la forme de métabolites
- Pas de rôle du CYP 450 (rifampicine)

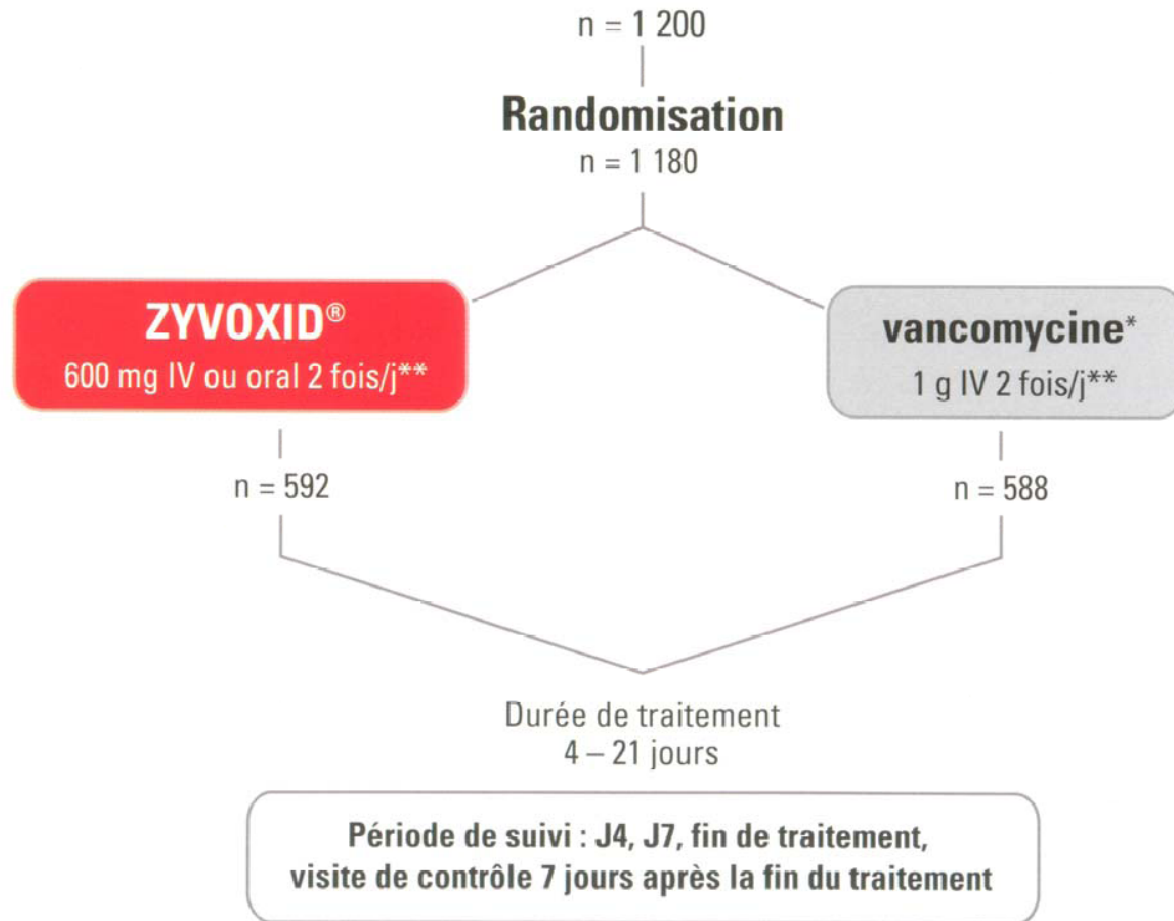
PRINCIPALES INDICATIONS THERAPEUTIQUES

- Infections à **CG+ multirésistants** (documentées ou suspectées) :
 - **Pneumonies nosocomiales**
 - **Infections compliquées de la peau et des tissus mous**

PRINCIPALES INDICATIONS THERAPEUTIQUES

- Hors AMM : tuberculose multi résistante, de nocardiose, d'actinomyose.
- Actuellement, pas de place dans le traitement des pneumonies communautaires.
- Un traitement par le linézolide devra être débuté uniquement en milieu hospitalier après avis d'un référent en antibiothérapie.

● Protocole [1]



* Possibilité de relais par oxacilline ou équivalent en cas de SASM

** + aztréonam (ou autre) si infection concomitante à Gram - documentée ou suspectée

● Type d'infections compliquées de la peau et des tissus mous en ITT***

n (%) de patients en ITT

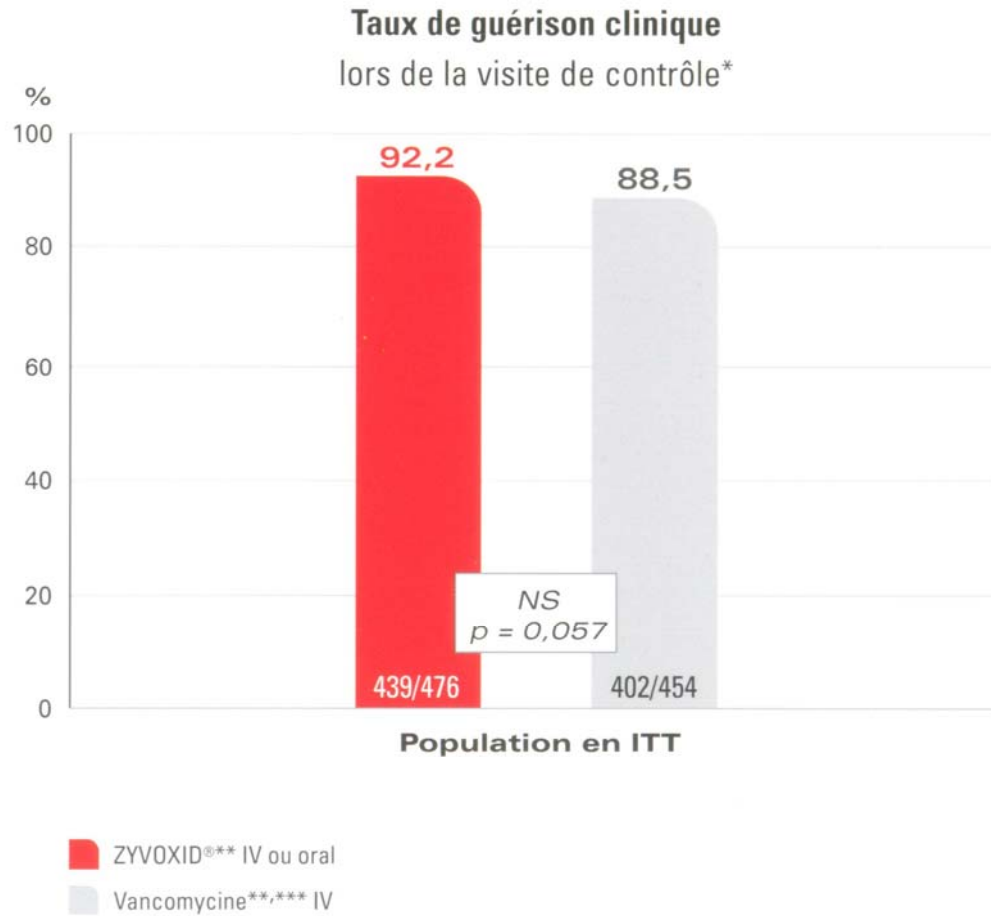
Diagnostic	ZYVOXID® n = 592	vancomycine n = 419
Cellulite	282 (47,6 %)	266 (45,2 %)
Abcès cutané sévère	158 (26,7 %)	146 (24,8 %)
Plaie chirurgicale infectée	63 (10,6 %)	65 (11,1 %)

● Taux de SARM isolés dans chaque bras

SARM dans la population en ITT

	ZYVOXID® n = 592	vancomycine n = 419
SARM	142 (41,3 %)	146 (44,1 %)

● Efficacité clinique [1]



● Tolérance dans cette étude

Effets indésirables imputables au traitement
et de fréquence > 1 %

	ZYVOXID®**	Vancomycine***	p
Anémie	1,2 %	1,7 %	p = 0,476 NS
Diarrhée	5,2 %	1,5 %	p = 0,0006
Céphalées	1,7 %	0,7 %	p = 0,177 NS
Nausées	4,1 %	1,4 %	p = 0,006
Prurit	1,0 %	1,7 %	p = 0,328 NS
Rash	0,5 %	2,7 %	p = 0,002
Thrombocytopénie	3,5 %	0 %	p < 0,001
Vomissements	1,4 %	0,9 %	p = 0,579 NS

Pas de différence significative entre les 2 groupes en ce qui concerne les effets indésirables (EI) graves ayant entraîné un arrêt de traitement, et les décès dont aucun n'a été dû à l'un ou l'autre traitement.

Antibiothérapie des infections ostéoarticulaires à pyogènes chez l'adulte : principes et modalités

Antibiotherapy of bone and joint infections

Valérie Zeller^{a,b,*}, Nicole Desplaces^{a,c}

Revue du Rhumatisme 73 (2006) 183–190

Infections à staphylocoques oxacilline résistant

	Antibiothérapie bactéricide initiale par voie IV	Relais oral
<i>Oxacilline R</i>	Vancomycine + acide fusidique (PO ou IV)	Ac fusidique
<i>Multirésistant Pefloxacin R, Rifampicine R</i>		
<i>Fosfomycine S, Cyclines S, acide fusidique S, gentamicine S, cotrimoxazole S, linezolid S</i>	Vancomycine + fosfomycine	
	Vancomycine + minocycline (PO)	
	Vancomycine + linezolid (PO ou IV)	Minocycline
	Vancomycine + triméthoprim ou cotrimoxazole	Linezolid
	Vancomycine + gentamicine (toxicité rénale et auditive importante)	Triméthoprim ou cotrimoxazole

Experience With Linezolid Therapy in Children With Osteoarticular Infections

The Pediatric Infectious Disease Journal • Volume 26, Number 11, November 2007

Conclusion: Linezolid appears to be useful and well tolerated in step-down therapy or compassionate use for pediatric Gram-positive orthopedic infections. A well-designed prospective comparative study is needed to confirm this observation.

Place des nouvelles molécules dans le traitement des infections à pneumocoques







Méd Mal Infect 2002 ; 32 Suppl 1: 71-78

Multidrug resistant tuberculosis in a 6 year old child

Sandra Suessmuth¹, Franz-Christoph Bange² and Monika Gappa^{1,*}

PAEDIATRIC RESPIRATORY REVIEWS (2007) **8**, 265–268

supérieur aux risques potentiels

Indication	Posologie		Présentations		Durée de traitement
		ZYVOXID® IV	ZYVOXID® Comprimés	ZYVOXID® Suspension buvable	
Pneumonie nosocomiale	600 mg/ 12 h IV ou <i>per os</i>				10-14 jours consécutifs ^{b,c} Durée maximale de traitement : 28 jours
Infections compliquées de la peau et des tissus mous					

EFFETS INDESIRABLES

- Dominés par la **myélotoxicité** (thrombopénie, anémie, pancytopenie), plus fréquente en cas d'antécédent d'anémie, de granulopénie, de thrombopénie ou en cas d'insuffisance rénale
 - surveiller une fois par semaine la NFS
- Des cas **d'acidose lactique** sous traitement sont décrits.
- Des **neuropathies** optiques ou périphériques sont rapportées lors de traitement prolongé.

PRECAUTIONS D'EMPLOI

- La durée de traitement recommandée est de **10 à 14 jours**
- Ne pas dépasser 28 jours du fait de la myélotoxicité.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

- Le linézolide est un inhibiteur réversible de la mono-aminoxidase.
- De ce fait, il ne doit pas être associé avec les IMAO antidépresseurs et être utilisé avec précaution avec des amines vasopressives (dopamine, dobutamine).

CONCLUSION

- Nouvel antibiotique
- Actif sur les germes multirésistants
- Respecter les indications
- Toxicité +++