

# CHU Caen

## Quel impact d'une étude de pertinence sur le linézolide?

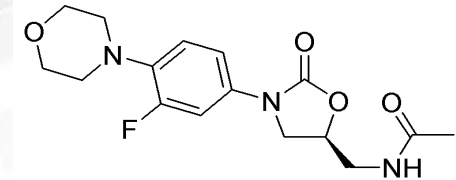
G. SAINT-LORANT, PharmD, PhD  
Président Commission des anti-infectieux

Journée Régionale des Référents en antibiothérapie de Normandie  
Épargne antibiotique en Normandie



## Le linézolide

- Classe des Oxazolidinones
- Activité microbiologique :
  - ❑ *Staphylococcus aureus* dont **SARM**, SCN (*S. epidermidis*)
  - ❑ Entérocoques (*E. faecium*, *E. faecalis*) dont résistants à la vancomycine (**ERV**)
  - ❑ Streptocoques, autres bactéries Gram + anaérobies
- Pharmacocinétique :
  - ❑ Biodisponibilité de 100%
  - ❑  $T_{1/2} = 5-7h$ ,  $V_d = 40-50L$
  - ❑ LPP 31%, métabolisme indépendant du CYP450
  - ❑ Inhibiteur faible et réversible des MAO
  - ❑ Elimination urinaire à 80%, **pas d'adaptation de dose**



## Le linézolide

- Indications :
  - ❑ **Pneumopathies nosocomiales et communautaires** lorsqu'elles sont **documentées ou suspectées** à bactéries à Gram + sensibles
  - ❑ **Infections compliquées de la peau et des tissus mous** uniquement lorsque l'infection a été **documentée** à bactéries à Gram + sensibles
  - ❑ **Chez l'adulte, débuté uniquement en milieu hospitalier et après avis d'un spécialiste tel qu'un microbiologiste ou un infectiologue**
- Posologie : 600mg x2/j, 10 à 14 jours consécutifs

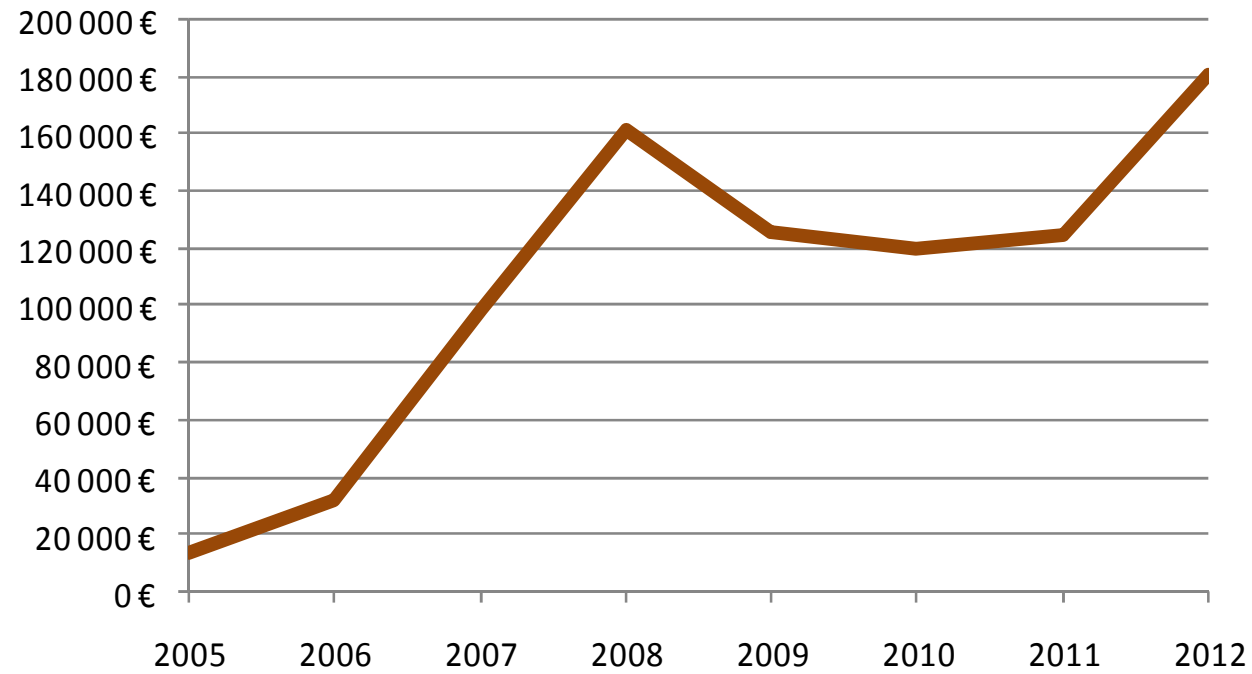
## Le linézolide

- Effets indésirables :
  - Thrombopénie dose et temps-dépendant, anémie
  - NVD, acidose lactique, neuropathie optique, neuropathie périphérique
  - Surveillance : NFS, signes neurologiques et ophtalmologiques, lactates / bicarbonates si NV et céphalées
- Résistances :
  - Modification de la cible ribosomale par mutation de l'ARN 23S
    - ❖ SARL\*, ERV\*\*

\* Sanchez Garcia M, De la Torre MA, Morales G, Pelaez B, Tolon MJ, Domingo S et al. Clinical outbreak of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit. JAMA. 2010;303(22):2260-2264

\*\* Hayakawa K, Marchaim D, Pogue JM, Ho K, Parveen S, Nanjireddy P et al. Predictors and outcomes of linezolid-resistant vancomycin-resistant Enterococcus: A case-case-control study. American Journal of Infection Control. 2012;40:261-263

➤ Introduction en 2004 au CHU



➤ Coût traitement journalier : 120 à 128 € / jour

## Contexte

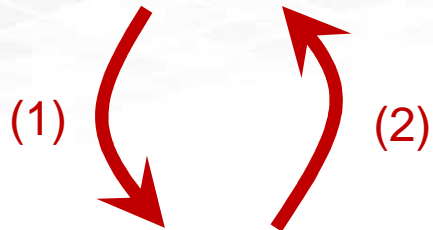
- Antibiotique suivi : soumis à une prescription nominative **séniorisée** conditionnant sa dispensation après analyse pharmaceutique
- Etude rétrospective sur 2009 :
  - 140 prescriptions
  - 29% de séniorisation, pas d'identification du prescripteur dans 38% des cas
  - Prescription de 1<sup>ère</sup> intention dans 51% des cas, le plus souvent dans le cadre d'un traitement empirique à large spectre (28%)
  - Documentation : 66% bactéries G+ (16% SASM, 7% SARM), 17% bactéries G-, 17% pas de pathogène



Quelles actions mener pour le bon usage du linézolide ?

Inclusion: Toutes les prescriptions de linézolide

PHARMACIE



EQUIPE

TRANSVERSALE

D'INFECTIOLOGIE

**Pharmacie :**

- UF :
- Patient :
- Date de la prescription :
- Qualité du prescripteur :
- Nom du prescripteur :
- Voie d'administration :

**Actions menées par l'Equipe Transversale d'Infectiologie (ETI):**

- Pathologie infectieuse clinique identifiée :
- Documentation bactériologique éventuelle :

**Autres antibiotiques prescrits :**

- Prescriptions dans l'AMM  hors AMM
- Intolérance aux glycopeptides
- Insuffisance rénale
- Absence de voie veineuse centrale

**Mesures prises par l'ETI :**

- Pertinence de la prescription :
  - Oui
  - Non

**Proposition faite par l'Equipe Transversale d'Infectiologie :**

- Poursuite du linézolide
- Remplacement du linézolide , préciser produit : .....
- Arrêt simple de l'antibiothérapie

## Méthode

- Etude prospective interventionnelle en 3 étapes de 3 mois avec actions d'amélioration

1<sup>er</sup> tour entre le  
1/03/2011 et  
31/05/2011

Rappel aux prescripteurs : séniorisation, respect de l'AMM, posologies, durées de traitement, argumentation des prescriptions hors AMM, réévaluation antibiotique à 72h

2<sup>ème</sup> tour entre le  
1/04/2012 et  
30/06/2012

- Refus de délivrance en cas d'absence de documentation bactériologique en cours, de séniorisation, ou d'indication, et réévaluation par l'ETI
- Stratégie thérapeutique consensuelle de l'antibiothérapie probabiliste en cas de suspicion de PAVM
- Module informatique de réévaluation antibiotique à 72h

3<sup>ème</sup> tour entre le  
3/06/2013 et  
3/09/2013



### ➤ Module de réévaluation de l'antibiothérapie

Prescriptions médicales - HOSPIT SEMAINE RHUMATO - BAVEUX RODOLPHE

PATIENT FICTIF DE LA DSI TEST-PIERRE M 01/12/1950 62 ans 000212461

Chambre : - Lit : Poids : 83,2 Kg / Taille : 183 cm / SC : 2,04 m<sup>2</sup> / IMC : 24,8

Liste des documents de réévaluation  Proposer les traitements terminés ou déjà réévalués

| Document             | Date                | Rédacteur       | Etat     | Antibiotiques                             |
|----------------------|---------------------|-----------------|----------|---|
| REEVALUATION-ATB-72H | 24/05/2013 10:06:16 | BAVEUX RODOLPHE | En cours | DORIBAX 250 mg. pdr pr sol pr perf        |
| REEVALUATION-ATB-72H | 15/05/2013 18:07:43 | BAVEUX RODOLPHE | En cours | INVANZ* 1 G, PDR PR SOL A DILUER PR PERF  |
| REEVALUATION-ATB-72H | 14/05/2013 16:32:57 | BAVEUX RODOLPHE | Validé   | DORIBAX 500 MG, PDR PR SOL PR PERF 177 49 |

**DORIBAX 250 mg. pdr pr sol pr perf**

Saisie de formulaire

**REEVALUATION ANTIBIOTHERAPIE à 72h**

Les antibiotiques ne pourront être dispensés en l'absence de réévaluation à 72h (Décision CAI 16/05/2013 dans le cadre du Bon Usage des ATB)

Réévaluateur

Médecin sénior infectiologue, réanimateur, référent antibiotiques

Autre sénior (CCA, PH, PU)

Si saisie par un interne, nom du sénior consulté :

BAVEUX

RODOLPHE

Action réalisée suite à la réévaluation

Poursuite  Arrêt  Modification

Justification quelle que soit l'action

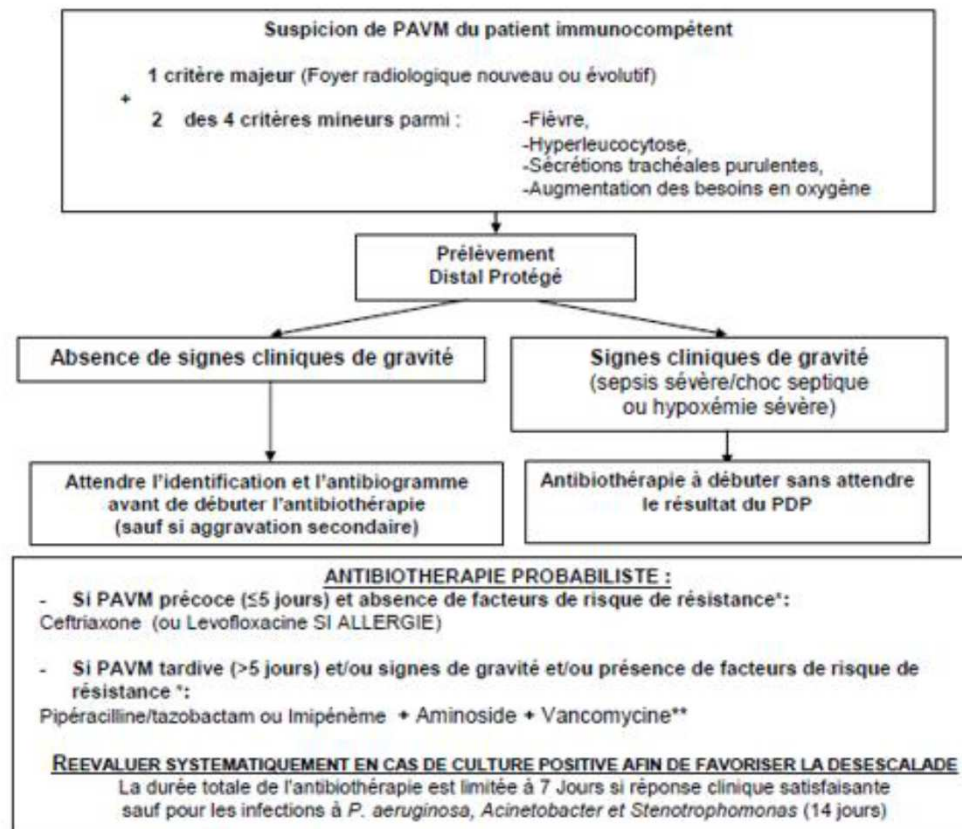
L'antibiothérapie doit être :

- adaptée aux recommandations
- de spectre le plus étroit possible
- précédée d'un prélèvement bactériologique dès que cela est réalisable

L'Equipe Transversale d'Infectiologie est à votre disposition GSM : 07-61-65-75-24 ou 98-7524

Enregistrer Annuler Quitter

- Stratégie thérapeutique consensuelle de l'antibiothérapie probabiliste en cas de suspicion de PAVM



Fiches  
d'antibiothérapie

Commission  
des Anti-infectieux (CAI)  
CHU de Caen

Mai 2016

\*Facteurs de risque de résistance aux antibiotiques : Antibiothérapie dans les 90 jours précédents, Hospitalisation depuis au moins 5 jours ou remontant à moins de 3 mois, vie en SLD, Patient dialysé chronique, Portage antérieur connu de SARM, immunodépression ou traitement immunosuppresseur. Tenir compte de l'écologie du Service.

\*\* Le Linézolide qui n'a pas démontré sa supériorité en termes de mortalité peut être une alternative proposée si Cl<sub>creat</sub> < 30 ml/min).



- Indicateurs de suivi : services, nature du prescripteur, durée de prescription

|  |                         | Étude rétrospective | EPP 1 <sup>er</sup> tour | EPP 2 <sup>ème</sup> tour | EPP 3 <sup>ème</sup> tour |
|--|-------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
| <i>Services prescripteurs % (n)</i>          | Services de réanimation | 56,2 (73)           | 41,7 (15)                | 36,7 (11)                 | 30,2 (13)                 |
|  | Services de chirurgie   | 21,5 (28)           | 19,4 (7)                 | 30 (9)                    | 27,9 (12)                 |
|  | Service de médecine     | 22,3 (29)           | 36,1 (13)                | 23,3 (7)                  | 34,9 (15)                 |
|  | Urgences                | 0,0                 | 2,8 (1)                  | 10 (3)                    | 7 (3)                     |
| <i>Nature du prescripteur (%)</i>            | Sénior                  | 28,6                | 61                       | 43,3                      | 72,1                      |
|  | Interne                 | 33,6                | 39                       | 43,3                      | 25,6                      |
|  | Non identifié           | 37,8                | 0                        | 13,3                      | 2,3                       |
| <b>Total de prescriptions analysés (n)</b>   |                         | <b>130</b>          | <b>36</b>                | <b>30</b>                 | <b>43</b>                 |
| <i>Durée moyenne de prescription (jours)</i> |                         | 8,5                 | 6,5                      | 8                         | 6                         |
| <i>[Min-Max]</i>                             |                         | [1-45]              | [1-17]                   | [1-49]                    | [0,5-20]                  |
| <b>Total de prescriptions (n)</b>            |                         | <b>140</b>          | <b>43</b>                | <b>54</b>                 | <b>49</b>                 |

➤ Indications AMM / hors AMM, motifs de prescription

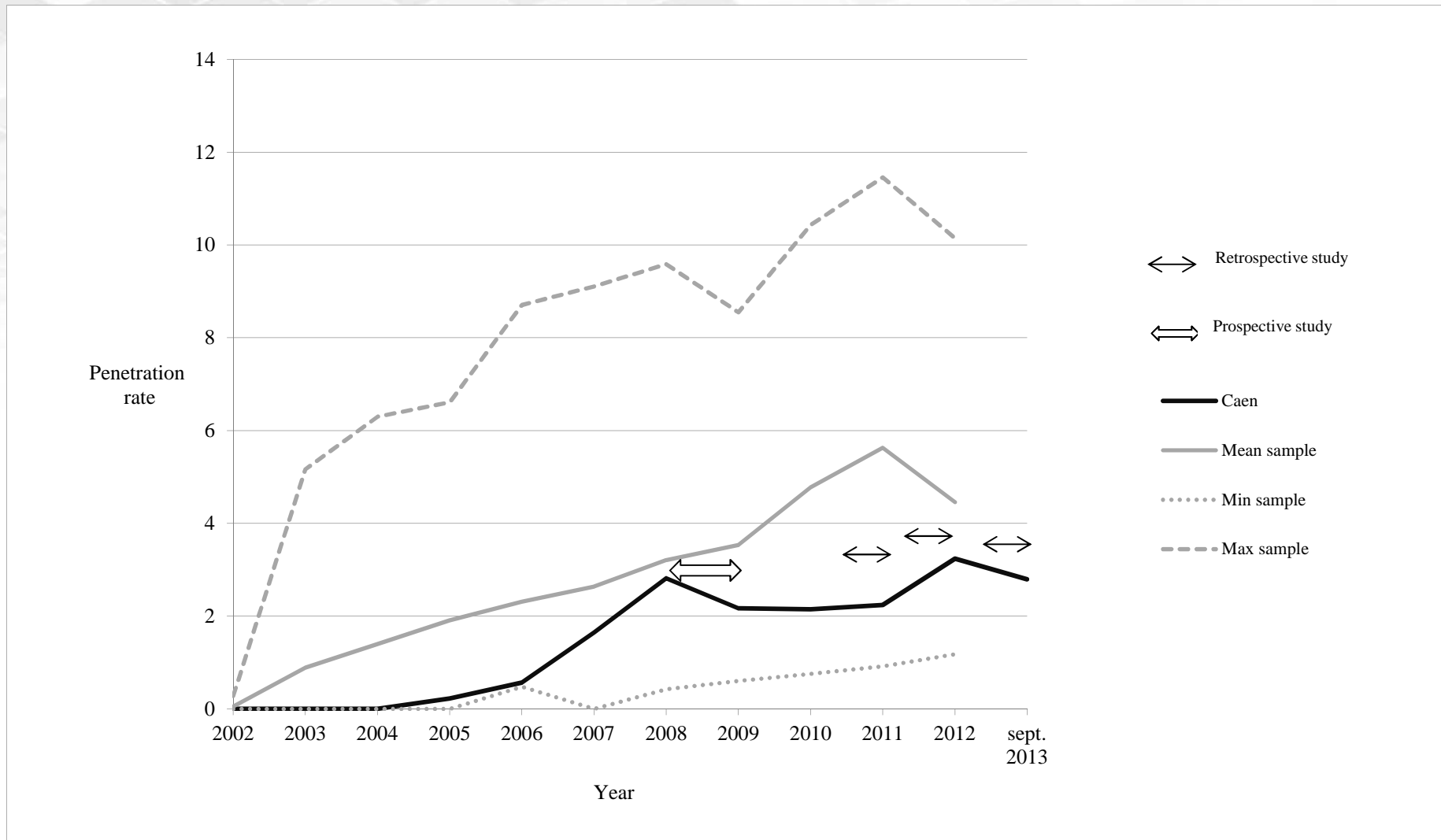
|  | Retrospective study 2009 | Prospective study 2011 | Prospective study 2012 | Prospective study 2013 |
|--|--------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| NDA (%)  | 90 (69)                  | 12 (33)                | 15 (50)                | 21 (49)                |
| Pneumonia with identified Gram-positive pathogen       | 51 (56.7)                | 9 (75)                 | 5 (33.3)               | 8 (38.1)               |
| Pneumonia with suspected Gram-positive pathogen        | 22 (24.4)                | 2 (16.7)               | 4 (26.7)               | 5 (23.8)               |
| Complicated skin and skin structure infections (CSSSI) | 17 (18.9)                | 1 (8.3)                | 6 (40)                 | 8 (38.1)               |
| Off-label use (%)                                      | 40 (31)                  | 24 (67)                | 15 (50)                | 22 (51)                |
| Endocarditis   | 4 (10)                   | 0                      | 0                      | 0                      |
| Intra-abdominal infections                             | 11 (27.5)                | 3 (12.5)               | 1 (6.7)                | 1 (4.5)                |
| Device-related infections                              | 10 (25)                  | 0                      | 1 (6.7)                | 3 (13.6)               |
| Febrile neutropaenia                                   | 2 (5)                    | 2 (8.3)                | 1 (6.7)                | 1 (4.5)                |
| Bone joint infection                                   | 11 (27.5)                | 2 (8.3)                | 1 (6.7)                | 1 (4.5)                |
| Sepsis   | 0                        | 2 (8.3)                | 3 (20)                 | 6 (27.3)               |
| Bronchopulmonary infections                            | 0                        | 13 (54.2)              | 6 (40)                 | 4 (18.2)               |
| Meningitis   | 0                        | 1 (4.2)                | 0                      | 2 (9.1)                |
| Localized infections                                   | 0                        | 1 (4.2)                | 1 (6.7)                | 2 (9.1)                |
| Antibiotic prophylaxis                                 | 0                        | 0                      | 0                      | 1 (4.5)                |
| Unidentified   | 2 (5)                    | 0                      | 1 (6.7)                | 1 (4.5)                |

➤ Contexte et pertinence des prescriptions

|  | Retrospective study 2009 | Prospective study 2011  | Prospective study 2012 | Prospective study 2013 |
|--|--------------------------|---|------------------------|------------------------|
| Factors associated with prescription (%) |                          |   |                        |                        |
| Glycopeptide intolerance                 | 19 (14.6)                | 1 (3.5)   | 2 (6)                  | 3 (7.5)                |
| Renal failure                            | 48 (36.9)                | 12 (33)   | 11 (36)                | 19 (44)                |
| No central venous catheter               | 6 (4.6)                  | 9 (26)  | 11 (36)                | 14 (33.5)              |
| Inapplicable                             | 57 (43.8)                | 14 (37.5)   | 6 (20)                 | 7 (15)                 |
| Pertinent prescriptions (%)              | –                        | 26 (72)   | 18 (60)                | 26 (60)                |
| Unsuitable prescriptions                 | –                        | 10 (28)    | 12 (40)                | 17 (40)                |
| Treatment outcome                        |                          |   |                        |                        |
| Continued                                | –                        | 19 (53)   | 15 (50)                | 18 (42)                |
| Modified                                 | –                        | 10 (28)  | 10 (34)                | 15 (35)                |
| Discontinued                             | –                        | 7 (19)  | 4 (13)                 | 7 (16)                 |
| Inapplicable                             | –                        | 0   | 1 (3)                  | 3 (7)                  |

|                                   | Aubin et al. [18]                 | Megne Wabo et al. [19]           | Duhalde et al. [20] | Caen study   |
|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|---------------------|--|
| <i>Study</i>                      | Retrospective observational study | Professional Practice Evaluation | Prospective study   | Retrospective study and prospective interventional study |
| <i>Year</i>                       | 2008                              | 2010                             | 2005–2006           | 2009–2013  |
| <i>Population</i>                 |                                   |                                  |                     |  |
| <i>n</i>                          | 179                               | 59                               | 50                  | 218  |
| <i>Mean duration of treatment</i> | 14 days                           | 11 days                          | 11 days             | 8 days   |
| <i>[Min–Max]</i>                  |                                   | [1–42]                           | [1–36]              | [0.5–49]   |

➤ Taux de pénétration CHU de Caen vs différents CHU (n=12)



## Conclusion

- Enjeu en termes d'écologie bactérienne
  - Problème des SARL en thérapeutique
  - Développement des nouvelles oxazolidinones
- Importance des actions de bon usage et de leur suivi
  - Pérenniser les actions d'évaluation
  - Renforcer la coopération entre les différents acteurs : infectiologues, microbiologistes, pharmaciens
  - Développer l'analyse de la pertinence des prescriptions



**Int J Clin Pharm**

2014; 36(5):1059-68

---

RESEARCH ARTICLE

## **Antimicrobial stewardship and linezolid**

**Pauline Guillard • Arnaud de La Blanchardière •  
Vincent Cattoir • Marc-Olivier Fischer •  
Renaud Verdon • Guillaume Saint-Lorant**