



numéro 15
mars 2001

Notes sur les technologies de la santé en émergence

Le linezolid dans le traitement d'infections à gram positif graves

Sommaire

- ✓ Au cours de la dernière décennie, le taux de résistance chez les trois pathogènes gram positifs les plus fréquents a considérablement augmenté. Aux États-Unis, la proportion d'entérocoques résistants à la vancomycine est passée de moins de 1 % à 18 %¹.
- ✓ L'avantage du linezolid tient à sa capacité démontrée de juguler de graves infections contre lesquelles les traitements actuels sont d'efficacité limitée (p. ex., infections causées par un entérocoque résistant à la vancomycine ou un staphylocoque résistant à la méthicilline); toutefois, son efficacité dans le traitement de nombreuses infections bactériennes gram positives de gravité moindre est la même que celle des antibiotiques comparatifs.
- ✓ Le linezolid constitue une solution de rechange aux antibiotiques actuels dans le traitement d'infections à gram positif graves. À noter que l'expérience d'utilisation de cet antibiotique se limite à des périodes de 28 jours, principalement dans le cadre d'essais de l'industrie et d'utilisation à des fins humanitaires.
- ✓ À l'heure actuelle se dessine un vaste courant de mise au point d'antibiotiques destinés au traitement d'infections à gram positif graves. Ce n'est qu'avec le temps que l'on connaîtra la place du linezolid parmi ces options nouvelles et émergentes.

La technologie

Le linezolid (Zyvox® de Pharmacia) est le premier antibiotique d'une nouvelle classe de médicaments, les oxazolidinones². Produits de synthèse, les oxazolidinones ont une structure distincte de celle des antibiotiques existants. Leur mécanisme d'action est également original : ils

inhibent la synthèse des protéines en empêchant la formation du complexe d'initiation de la synthèse³. Ces médicaments font preuve d'une efficacité uniforme contre de nombreux pathogènes néfastes, dont des formes coccoïdes gram positives. Ce spectre antimicrobien constitue un atout dans le traitement d'infections causées par des staphylocoques, streptocoques ou entérocoques multirésistants². Les oxazolidinones sont bactériostatiques, c'est-à-dire qu'ils limitent la croissance et l'activité de la plupart des types de bactéries sans les détruire³. Toutefois, le linezolid exerce une activité bactéricide contre certains microbes (p. ex., *B. Fragilis*, *C. perfringens*, *S. pneumoniae*)³.

Comme la suspension orale de linezolid contient de la phénylalanine, elle est contre-indiquée en présence de phénylcétonurie.

Vu que le linezolid est un inhibiteur non sélectif de la monoamine oxydase (MAO), des interactions sont possibles avec les produits adrénergiques et sérotonergiques. Les personnes prenant de tels médicaments doivent user de prudence devant la nécessité d'utiliser le linezolid.

Le comportement pharmacocinétique de l'antibiotique n'est pas altéré par l'insuffisance rénale ou le dysfonctionnement hépatique léger ou modéré⁴. Étant donné qu'environ 30 % de la dose est évacué par l'hémodialyse, le médicament doit être administré après la dialyse⁵.

Stade de la réglementation

Le 18 avril 2000, la Food and Drug Administration des États-Unis a autorisé la commercialisation de Zyvox® dans le traitement d'infections provoquées par des bactéries gram positives⁶. En octobre 2000, Pharmacia & Upjohn a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché du médicament, sous l'appellation commerciale Zyvox®, au Royaume-Uni. En février 2001, le Canada n'avait toujours pas autorisé l'utilisation du linezolid⁷. La documentation révèle l'existence de programmes d'utilisation du médicament à des fins humanitaires, sans en préciser la portée géographique⁸.

Groupe cible

Le linezolid est précisément indiqué chez les adultes dans le traitement :

- d'infections causées par *Enterococcus faecium* résistant à la vancomycine, dont les bactériémies;
- de la pneumonie nosocomiale causée par *Staphylococcus aureus*, que la souche soit résistante à la méthicilline ou non, ou par *Streptococcus pneumoniae* pénicillinosensible;
- d'infections cutanées ou des structures cutanées compliquées et causées par *Staphylococcus aureus*, que la souche soit résistante à la méthicilline ou méthicillinosensible, ou par *Streptococcus pyogenes* ou *Streptococcus agalactiae*;
- d'infections cutanées ou des structures cutanées non compliquées et causées par des souches méthicillinosensibles de *Staphylococcus aureus* ou de *Streptococcus pyogenes* ;
- de la pneumonie acquise dans la collectivité et causée par des souches pénicillinosensibles de *Streptococcus pneumoniae*, notamment les infections accompagnées de bactériémie, ou par des souches méthicillinosensibles de *Staphylococcus aureus*⁹.

Au vu du risque d'émergence de souches bactériennes résistantes, Pharmacia & Upjohn propose que le linezolid ne soit utilisé qu'en dernier recours, principalement dans les services des consultations externes¹⁰.

D'après les renseignements provenant de Pharmacia & Upjohn, l'administration concomitante d'aztreonam ou de gentamicine ne modifie pas le comportement pharmacocinétique du linezolid. L'antibiothérapie multiple peut se révéler nécessaire en cas d'infections causées par une combinaison de pathogènes gram positifs et gram négatifs.

Traitements actuels

L'utilisation de l'association quinupristine/dalfopristine (Q/D) est autorisée dans le traitement d'infections causées par des bactéries gram positives résistantes aux antibiotiques, particulièrement par *Enterococcus faecium* résistant à la vancomycine, *Staphylococcus* résistant à la méthicilline et les souches de *Streptococcus* résistantes à l'érythromycine et à la pénicilline. Le médicament ne peut s'attaquer à *Enterococcus faecalis*¹¹, comme il est inefficace contre les souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à l'érythromycine¹². Son utilisation est limitée du fait que beaucoup de souches de *Staphylococcus aureus*, méthicillinosensibles ou résistantes à la

méthicilline, font preuve d'une résistance innée à l'érythromycine¹².

L'association Q/D est contre-indiquée chez les malades prenant Tacrolimus¹³ (un immunosuppresseur) ou des médicaments métabolisés sous forme de cytochrome P450 3A4 puisqu'elle peut inhiber cette voie métabolique et entraîner une néphrotoxicité ou une neurotoxicité.

À l'heure actuelle, il n'y a pas d'autres options thérapeutiques efficaces contre certaines infections graves à gram positif car beaucoup des pathogènes en cause sont résistants aux antibiotiques d'usage courant.

Posologie et coût potentiel

Le linezolid est disponible sous forme de comprimés, de suspension orale et de préparation injectable. Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie au passage de l'administration intraveineuse à l'administration orale. La biodisponibilité du médicament est de 100 %, quelle que soit sa forme¹⁴. Le médicament peut être pris avec des aliments; ceux-ci retardent l'absorption mais ne modifient pas les concentrations plasmatiques de pointe¹⁵. La posologie suggérée est de 400 - 600 mg deux fois par jour selon le type d'infections^{14,16}. Le traitement s'échelonne sur 10-28 jours, selon le type d'infections⁵. Par comparaison à d'autres préparations injectables, le linezolid serait moins cher que l'association Q/D mais plus dispendieux que la vancomycine, selon des estimations du coût de base de la dose quotidienne¹⁷. Quant à la préparation orale, elle est moins coûteuse que la préparation injectable, mais plus dispendieuse que la vancomycine (disponible exclusivement sous forme injectable)¹⁷. À noter que si le malade est autorisé à sortir de l'hôpital dès qu'il passe à l'une ou l'autre des préparations orales, les coûts hospitaliers s'en trouveront réduits.

Taux prévu d'utilisation

Les pathogènes gram positifs sont fréquemment en cause dans les infections nosocomiales et la résistance s'accroît au fil du temps. Par conséquent, l'incidence de ce médicament, dans le traitement d'infections causées par des pathogènes multirésistants, sur la prestation des soins et l'évolution de l'état de santé des malades pourrait être importante.

Il est recommandé que le linezolid soit réservé au traitement d'infections réfractaires aux antibiotiques disponibles ou causées par des souches bactériennes résistantes à ces antibiotiques. Cela donne à penser que l'utilisation du médicament pourrait être répandue dans certains groupes, plus particulièrement en cas d'infections causées par des souches de *Staphylococcus* résistantes à

la méthicilline (SRM) ou d'Enterococcus résistantes à la vancomycine (ERV), ou chez des malades qui manifestent une intolérance à l'égard d'autres médicaments.

Activités dans le domaine

L'association quinupristine/dalfopristine (30/70) [Synercid[®] de Aventis Pharma] représente le plus récent antibiotique destiné au traitement des infections à gram positif résistants. C'est un antibiotique streptogramine sous forme injectable. La combinaison des deux antibiotiques forme une synergie; la dalfopristine inhibe la phase initiale de la synthèse protéique, alors que la quinupristine bloque la phase tardive de ce processus¹⁸. Le Canada a autorisé son utilisation en avril 2000⁷.

La mise au point d'antibiotiques capables de juguler les infections à gram positif est un secteur d'activités en plein essor. C'est ainsi que Eli Lilly poursuit la recherche sur LY333328, un dérivé glycopeptidique qui fait preuve d'une activité bactéricide contre les souches d'entérocoques résistantes aux glycopeptides et d'une efficacité contre la plupart des autres bactéries gram positives pathogènes. Le produit est mis à l'épreuve dans des essais cliniques de phase II¹⁹.

De son côté, Aventis Pharma a mis au point la teicoplanine (Targocid[®]), un glycopeptide dont l'activité s'apparente à celle de la vancomycine. Toutefois, on a relevé des souches d'entérocoques et de Staphylococcus aureus résistantes à cet antibiotique²⁰. Le médicament, disponible au Canada en vertu d'un programme de médicaments d'urgence, a été retiré du marché en mars 2000 à l'arrivée de Synercid dont l'indication est la même (entretien personnel du 6 décembre 2000 avec un représentant d'Aventis Pharma).

Schering-Plough a mis un terme à la recherche sur evernimicine (Ziracin[®]), un oligopeptide prometteur aux phases préliminaires, pour des motifs de déséquilibre entre l'efficacité et l'innocuité²¹.

Mentionnons également la daptomycine (Cidecinä de Cubist), lipopéptide cyclique représentant une nouvelle classe d'antibiotiques dotés d'un mécanisme d'action inédit²². La préparation intraveineuse est mise à l'épreuve dans le cadre d'essais cliniques de phase III²³.

Enfin, la ramoplanine (IntraBiotics), produit naturel formulé en préparation orale, exerce une activité contre des bactéries gram positives multirésistantes (ERV et SARM); il est présentement mis à l'épreuve dans des essais cliniques de phase III²⁴.

Évaluation des données

La plupart des faits démontrant l'efficacité du linezolid proviennent de rapports non publiés de Pharmacia (dont deux ont été publiés après la rédaction de la présente note^{25,26}). La société pharmaceutique a mené huit essais cliniques contrôlés et randomisés (ECR) de phase III comptant plus de 4 000 personnes (2 191 personnes traitées par le linezolid). Les renseignements transmis par Pharmacia (Pharmacia : données non publiées, 2000) décrivent les essais évaluant l'efficacité du linezolid dans le traitement de la pneumonie, d'infections cutanées et des tissus mous, et d'infections causées par des pathogènes résistants (SARM et ERV). Tant la préparation injectable que les préparations orales de linezolid sont comparées au traitement courant. Selon les rapports, cinq ECR sur huit sont à double insu, tandis que l'un d'eux est à simple insu. Les deux autres sont des essais ouverts. Tous les rapports décrivent précisément les malades sélectionnés, et les critères d'inclusion et d'exclusion. Ils n'offrent aucune précision concernant les malades non évalués, mais font état des caractéristiques des malades qui ont abandonné les essais par suite d'effets indésirables. Dans tous les cas, le linezolid est aussi efficace sur le plan clinique que sur le plan microbiologique. Les essais ne révèlent aucun écart statistiquement significatif dans l'ensemble entre le linezolid et les médicaments comparatifs en termes de guérison clinique ou microbiologique. S'agissant du linezolid, la guérison microbiologique va de ~60 % - 90 %.

Dans deux des huit études, les infections seraient causées par des micro-organismes résistants. L'une d'elles compare le linezolid à dose élevée (600 mg aux 12 heures) au linezolid à dose faible (200 mg aux 12 heures) dans le traitement d'infections causées par ERV. Le traitement à dose élevée se révèle beaucoup plus efficace que celui à dose faible (guérison microbiologique : 85,7 % à la dose élevée contre 58,6 % à la dose faible). L'autre étude compare le linezolid (en administration IV d'abord, puis en administration orale) et la vancomycine dans le traitement d'une infection supposément causée par SARM. Le taux de guérison microbiologique ne diffère pas de façon significative d'un groupe à l'autre (59,4 % dans le groupe du linezolid contre 64,2 % dans le groupe de la vancomycine).

Deux études, l'une comparant le linezolid aux céphalosporines (ceftriaxone IV suivi de cefpodoxime oral) dans le traitement de la pneumonie, l'autre comparant le linezolid à l'oxacilline dans le traitement d'une infection cutanée et des tissus mous compliquée²⁶, mettent en évidence la supériorité du linezolid dans l'éradication de la bactériémie (efficacité du linezolid de 93,3 % par rapport à une efficacité de 69,6 % s'agissant des céphalosporines; efficacité du linezolid de 85,7 % contre une efficacité de 77,8 % en ce qui a trait à l'oxacilline).

Les exposés de cas publiés et les recueils de cas d'utilisation à des fins humanitaires indiquent que le linezolid a une place dans le traitement des infections graves. Un rapport sur 17 malades (15 atteints d'une infection à ERV et 2 d'une infection causée par un pathogène sensible à la vancomycine) traités par le linezolid fait état d'une guérison microbiologique chez 12 malades, les cinq autres étant décédés avant la fin du traitement. À noter que les décès ne sont pas imputables au traitement²⁷. Un autre essai non comparatif du linezolid utilisé à des fins humanitaires, portant sur 65 personnes, indique un taux de guérison microbiologique de 83,3 %²⁸. Dans cette étude, six personnes ont cessé leur participation avant la fin en raison d'effets indésirables. Un exposé de cas décrit l'efficacité du linezolid dans le traitement d'une bactériémie due à une infection par ERV à la suite de l'échec du traitement par Synercid²⁹.

L'innocuité et l'efficacité de l'antibiotique ne sont pas encore démontrés chez les enfants de moins de 18 ans. Même si le linezolid a été utilisé chez un certain nombre d'enfants, la dose appropriée dans ce groupe de la population n'est pas établie¹⁷. Des essais pédiatriques sont en cours (entretien personnel du 5 mars 2001 avec un représentant d'Aventis Pharma).

Effets indésirables

Dans les huit études cliniques effectuées par Pharmacia, le linezolid est bien toléré en général. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont la diarrhée (3 % - 11 %), la nausée (4 % - 10 %) et la céphalée (3 % - 11 %).

Dans quatre études sur sept, les effets indésirables sont plus nombreux dans le groupe traité par le linezolid que dans le groupe traité par le médicament comparatif. Par contre, dans un essai regroupant des personnes atteintes d'infections cutanées et des tissus mous compliquées, le taux d'effets indésirables est le même dans le groupe traité par le linezolid et dans le groupe de la clarithromycine. Deux essais, l'un comparant la vancomycine et le linezolid dans le traitement d'une pneumonie nosocomiale et l'autre comparant le linezolid et l'oxacilline chez des malades hospitalisés pour cause d'infections cutanées et des tissus mous compliquées, indiquent que le taux d'abandon par suite d'effets indésirables est plus bas dans le groupe du linezolid que dans le groupe comparatif.

Bien que les effets indésirables attribuables au médicament soient plus nombreux dans le groupe traité par le linezolid dans une étude comparant cet antibiotique à la vancomycine dans le traitement d'une infection à SARV, le nombre de malades interrompant le traitement par suite d'effets indésirables est le même dans les deux groupes. Dans cette étude, les malades du groupe traité

par le linezolid amorcent le traitement par la préparation IV avant de passer à l'une des préparations orales. La vancomycine, pour sa part, n'est disponible que sous forme de préparation IV. L'on suppose que le taux élevé d'effets indésirables est imputable à la forme orale du linezolid, car la diarrhée et la nausée sont assez fréquentes en antibiothérapie orale.

L'essai sur le linezolid à dose élevée et à dose faible dans le traitement d'infections à ERV révèle que le profil d'effets indésirables du médicament est plus lourd dans le groupe traité par le médicament à faible dose que dans l'autre groupe. Le seul effet indésirable proportionnel à la dose administrée est la thrombocytopénie.

En effet, une thrombocytopénie réversible (faible numération plaquettaire), proportionnelle à la durée du traitement (> 2 semaines), se manifeste chez 2,4 % des malades traités par le linezolid, alors qu'elle est présente en moyenne chez 1,5 % des malades dans les groupes comparatifs. Comme c'est le cas avec presque tous les antibiotiques, on doit envisager la possibilité d'un diagnostic de colite pseudomembraneuse (d'intensité légère à la forme mettant la vie du patient en péril) chez les personnes souffrant de diarrhée par suite d'antibiothérapie.

Dans le cadre des essais cliniques, aucune inhibition de MAO-B n'a été mise en évidence.

Questions d'implantation

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie au passage de la préparation IV à l'une ou l'autre des préparations orales de linezolid. La disponibilité des préparations pour administration orale devrait faciliter et peut-être hâter la sortie de l'hôpital, d'où la réduction possible des coûts hospitaliers. Par contre, la possibilité de poursuivre le traitement avec une préparation orale peut être la source d'une utilisation inappropriée du médicament dans les cas où un antibiotique existant, probablement moins dispendieux, pourrait être utilisé³⁰.

Références

1. Jones RN, Low DE, Pfaller MA. Epidemiologic trends in nosocomial and community-acquired infections due to antibiotic-resistant gram-positive bacteria: the role of streptogramins and other newer compounds. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;33(2):101-12.
2. Dresser LD, Rybak MJ. The pharmacologic and bacteriologic properties of oxazolidinones, a new class of synthetic antimicrobials. *Pharmacotherapy* 1998;18(3):456-62.
3. Diekema DI, Jones RN. Oxazolidinones: a review. *Drugs* 2000;59(1):7-16.
4. Clemett D, Markham A. Linezolid. *Drugs* 2000;59(4):815-27.

5. Cupo-Abbott J, Louie SG, Rho JP. Linezolid: a synthetic oxazolidinone antimicrobial for treatment of serious gram-positive infections. *Formulary* 2000;35:483-97.
6. FDA approves ZYVOX™ - the first antibiotic in a completely new class in 35 years [press release]. Peapack (NJ): Pharmacia; 2000. Available: http://www.zyvox.com/press_media/index.htm (accessed 2000 Oct 18).
7. Therapeutic Products Programme, Health Canada. Notices of Compliance (NOC): Drugs [database online]. Available: http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/htmleng/noc_drugs.html (accessed 2001 Feb 26).
8. Anderson S. Linezolid, new antibiotic studies for MRSA, available for compassionate use. *AIDS Treatment News* [serial online] 1997 Oct 17;281. Available: <http://www.critpath.org/newsletters/atn/a-281-05.html> (accessed 2001 Mar 5).
9. Linezolid approval brings new treatment option for resistant bacteria [news]. *Am J Health Syst Pharm* 2000;57(11):1018.
10. Zyvox™: linezolid injection, tables, and for oral suspension: indications. Peapack (NJ): Pharmacia; 2001. Available: <http://www.zyvox.com/utility/indications.htm> (accessed 2001 Feb 23).
11. Jones RN. Perspectives on the development of new antimicrobial agents for resistant gram-positive pathogens. *Braz J Infect Dis* 2000;4(1):1-8.
12. Xiong YQ, Yeaman MR, Bayer AS. New approaches to the prevention and treatment of severe *S. aureus* infections. *Drugs Today* 2000;36(8):529-39.
13. Adverse antibiotic interactions with tacrolimus described. *Reuters Health* [serial online] 1998 Jan 5. Available: <http://www.reutershealth.com/archive/1998/01/05/mednews/links/19980105clin004.html> (accessed 2000 Jul 7).
14. Livermore DM. Quinupristin/dalfopristin and linezolid: where, when, which and whether to use? *J Antimicrob Chemother* 2000;46(3):347-50.
15. Batts DH. Linezolid--a new option for treating gram-positive infections. *Oncology (Huntingt)* 2000;14(8 Suppl 6):23-9.
16. New drug in development for treatment of gram-positive bacteria. *Infect Dis News* [serial online] 1999 Jan. Available: <http://www.slackinc.com/general/idn/199901/newdrug.asp> (accessed 2000 Aug 25).
17. Linezolid, Alosetron, Levetiracetam. *Am J Health Syst Pharm* 2000;57(16):1480-4.
18. Dalfopristin; Quinupristin. *Clin Pharm Online* [database online]. Available: <http://cp.gsm.com/fromcpo.asp> (accessed 2000 Jul 7).
19. Moellering RC, Jr. A novel antimicrobial agent joins the battle against resistant bacteria [editorial]. *Ann Intern Med* 1999;130(2):155-7.
20. Lundstrom TS, Sobel JD. Antibiotics for gram-positive bacterial infections: vancomycin, teicoplanin, quinupristin/dalfopristin, and linezolid. *Infect Dis Clin North Am* 2000;14(2):463-74.
21. Schering-Plough discontinues Ziracin(TM) clinical development. *PR Newswire* [serial online] 2000 May 5. Available: http://www.findarticles.com/m4PRN/2000_May_5/61905099/pl/article.jhtml (accessed 2000 Nov 27).
22. Daptomycin backgrounder. Cambridge (MA): Cubist Pharmaceuticals; 2000. Available: http://www.cubist.com/v2/html/sci_dapto.html (accessed 2000 Nov 30).
23. Bush K, Macielag M. New approaches in the treatment of bacterial infections. *Curr Opin Chem Biol* 2000;4(4):433-9.
24. Drug watch: antibacterial agents. *Formulary* 2000;35(11):928.
25. Rubinstein E, Cammarata SK, Oliphant TH, Wunderink RG, and the Linezolid Nosocomial Pneumonia Study Group. Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind, multicenter study. *Clin Infect Dis* 2001;32(3):402-12.
26. Stevens DL, Smith LG, Bruss JB, McConnell-Martin MA, Duvall SE, Todd WM, et al. Randomized comparison of linezolid (PNU-100766) versus oxacillin-dicloxacillin for treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(12):3408-13.
27. Chien JW, Kucia ML, Salata RA. Use of linezolid, an oxazolidinone, in the treatment of multidrug-resistant gram-positive bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2000;30(1):146-51.
28. Smith PF, Birmingham MC, Zimmer GS. Clinical outcomes (CO), safety and tolerance of linezolid (LZD) for resistant gram-positive infections in patients with neutropenia (NPS) [abstract]. *Clin Infect Dis* 1999;29:960.
29. McNeil SA, Clark NM, Chandrasekar PH, Kauffman CA. Successful treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia with linezolid after failure of treatment with synercid (quinupristin/dalfopristin). *Clin Infect Dis* 2000;30(2):403-4.
30. Nathwani D, Malek M. Cost considerations in the evaluation of new therapies for gram-positive bacteria. *Int J Antimicrob Agents* 1999;13(2):71-8.

Ce résumé a été préparé par Laura McAuley de l'OCCETS, et a été critiqué par des pairs. Le contenu est à jour au mois de mars 2001.

Pour connaître les mises à jour à la réglementation de cette technologie, vérifiez les sites dans la section des Liens (Stade de la réglementation) de notre site Web :

www.ccohta.ca

ISSN 1488-6332