

Expérience de l'utilisation du linézolide dans la prise en charge des infections à staphylocoques multirésistants au CHU d'Angré (Abidjan, Côte d'Ivoire) de 2022 à 2025. A propos d'une série de 8 cas

Experience with the use of linezolid in the management of multi-resistant staphylococcal infections at Angré University Hospital (Abidjan, Ivory Coast) from 2022 to 2025. Based on a series of 8 cases

Kacou A. A.^{1,2*}, Yapi A.¹, Yapi A.D.³, Coulibaly S.¹, N'Guessan D.U.¹, Doumbia A.⁴, Sika-Diakité A.J.¹, Dje I.S.⁵, Tah Bi D.W.⁶, Traoré A.⁶, Ouattara M.¹, Kacou N'Douba A.³

1. Laboratoire 3SMAP, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université Félix Houphouët-Boigny, Abidjan, Côte d'Ivoire
2. Service de Pharmacie, CHU d'Angré, Abidjan, Côte d'Ivoire
3. Service de Biologie médicale, CHU d'Angré, Abidjan, Côte d'Ivoire
4. Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire
5. Service de Pédiatrie Médicale et Spécialités, CHU d'Angré, Abidjan, Côte d'Ivoire
6. Service d'Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie Plastique, CHU d'Angré, Abidjan, Côte d'Ivoire

Auteur correspondant : Kacou A. A : akakacou@gmail.com tel 00225 07

Résumé

La vancomycine est le traitement de référence des infections à staphylocoques multirésistants. Toutefois, en cas d'impossibilité le linézolide, chef de file de la classe des oxazolidinones et mis sur le marché au début des années 2000 constitue une alternative de choix. En Côte d'Ivoire, il n'est utilisé depuis 2024 que dans la prise en charge de la tuberculose multirésistante, il a été possible de recevoir du linézolide sous forme de solution pour perfusion. Ainsi, 9 patients ont pu en bénéficier. Il s'agissait de patients atteints d'infections à staphylocoques multirésistants, pour lesquels il y avait peu d'alternatives. Les situations étaient variées, tant en termes d'âge (aussi bien des enfants que des patients de gériatrie), que de localisation du foyer infectieux (infections orostoarticulaires, pleuropulmonaires, septicémies). Mais tous les cas ont été traités avec succès. Cette série de cas confirme ainsi l'intérêt de l'introduction du linézolide dans l'arsenal thérapeutique, à condition qu'il soit utilisé comme antibiotique de réserve pour préserver son efficacité.

Mots clés : linézolide, oxazolidinones, bactéries multirésistantes, staphylocoques.

Abstract

Vancomycin is the standard treatment for multi-resistant staphylococcal infections. However, if this is not possible, linezolid, the leading member of the oxazolidinone class, which came onto the market in the early 2000s, is the alternative of choice. In Côte d'Ivoire, where it has only been used since 2024 to treat multi-drug-resistant tuberculosis, it has been possible to receive linezolid in the form of an infusion solution. As a result, 9 patients were able to benefit. These were patients with multi-resistant staphylococcal infections, for whom there were few alternatives. The situations varied, both in terms of age (children as well as geriatric patients) and location of the source of infection (orosteoarticular infections, pleuropulmonary infections, septicemia). But all cases were treated successfully. This series of cases confirms the value of introducing linezolid into the therapeutic armoury, provided that it is used as a reserve antibiotic to preserve its efficacy. **Key words:** linezolid, oxazolidinones, multi-resistant bacteria, staphylococci

Introduction Les staphylocoques, particulièrement *Staphylococcus aureus* sont à la fois des bactéries commensales, mais également des pathogènes humains majeurs. Ils sont ainsi impliqués entre aussi bien dans des bactériémies que des infections de la peau et des tissus mous, d'atteintes ostéo-articulaires ou encore pleuropulmonaires (1). Leur multirésistance va ainsi poser un problème majeur de prise en charge, avec un impact négatif tant sur la morbidité que la mortalité. *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM) fait ainsi partie des bactéries classées comme étant à priorité élevée par l'OMS

(2). En cas de résistances associées, l'option thérapeutique de référence reste la vancomycine. Toutefois, son utilisation se heurte à certaines limites, notamment sa toxicité, des réactions lors de son administration chez certains patients et l'émergence de résistances (3,4). Ainsi, l'une des alternatives à l'utilisation de la vancomycine est le linézolide. Le linézolide est le chef de file des oxazolidinones. Introduite en thérapeutique aux Etats Unis en 2000, cette classe d'antibiotiques fut la première après 40 ans (5,6).

Le linézolide agit sur le ribosome au niveau des sous unités 30S et 50S selon un mécanisme d'action différent des autres antibiotiques agissant à ce niveau, d'où l'absence de résistance croisée. Son spectre d'action couvre les cocci GRAM + même multirésistants (SARM, Entérocoques résistants à la vancomycine, etc.) mais aussi *Mycobacterium tuberculosis* MULTIDRUG RESISTANT (MDR). Relativement bien toléré, il voit ainsi son utilisation s'étendre. Aujourd'hui, le linézolide est utilisé dans des infections à cocci GRAM + multirésistants dans des manifestations diverses (pleuropulmonaires, ostéoarticulaires etc.) en cas de TB-MDR (7). En Côte d'Ivoire, le linézolide n'a été introduit qu'en 2024, uniquement pour le traitement de la tuberculose multi-résistante, adoptant ainsi les recommandations de l'OMS de 2022 (8,9). Or, les infections à cocci GRAM+ multirésistants sont une réalité dans ce pays (10). De plus, si la vancomycine, possède une autorisation de mise sur le marché en Côte d'Ivoire, il existe une discontinuité de la disponibilité. Cette difficulté s'ajoute aux limites de l'utilisation de ce glycopeptide évoquées plus haut. L'introduction d'un nouvel antistaphylococcique de dernier recours dans l'arsenal thérapeutique ivoirien constituerait ainsi un avantage pour les patients. A la suite d'un essai clinique, le programme PAC-CI a rétrocedé des doses de linézolide injectable au CHU

d'Angré en 2022. Il a ainsi été possible de l'utiliser comme antibiotique de réserve pour la prise en charge de patients avec des infections à staphylocoques multi-résistants permettant aux praticiens de se familiariser à l'utilisation de cet antibiotique. Il est ici rapporté l'utilisation du linézolide comme antibiotique dans la prise en charge d'infections à staphylocoques multi-résistants chez 8 patients du CHU d'Angré. **Patients et méthode** Les patients provenaient des services du CHU d'Angré. Il s'agissait de patients pris en charge dans ce centre entre 2022 et 2025. Le linézolide a été administré qu'en ultime recours, après avis conjoint d'un pharmacien, d'un bactériologiste, du médecin clinicien traitant et d'un infectiologue. Ainsi, le choix du linézolide nécessitait la réalisation préalable d'un examen bactériologique, avec identification du germe et antibiogramme pour confirmation de sa sensibilité au linézolide et de la multi-résistance. Les données démographiques des patients, leur service d'origine, le type d'infection, la bactérie identifiée et son profil de résistance, les modalités d'administration du linézolide et le devenir des patients sont mentionnés dans le tableau I. **Résultats** Les données concernant les patients et leurs renseignements cliniques sont regroupées dans le **tableau I**.

N° patient	Sexe	Age	Service	Antécédents	Diagnostic	Examen bactériologique avant traitement	Antibiothérapie initiale
1	M	63	Chir	Ostéosynthèse pour fracture ouverte de jambe	Pseudarthrose septique	NON	CRO+METRO
2	M	77	Med	HTA + VIH	Septicémie à porte d'entrée cutanée	NON	AMC+METRO
3	M	37	Med	Polypes gastriques	Septicémie	NON	CRO+GE
4	F	59	Med	HTA + Diabète	Sepsis	Oui	CRO+GE
5	F	13	Ped	Invagination intestinale aiguë	Pleurésie purulente	Oui	AMC
6	M	2	Ped	Rougeole antérieure	Pleuropneumonie		AMC+GE+AZ
7	M	8	Ped		Pneumonie subaiguë		CRO+AZ
8	F	68	Chir	HTA+arthropasstie pour fracture col du fémur	Suppuration sur prothèse totale de hanche	Oui	Non

Tableau III : Caractéristiques des patients sous linézolide

Chir : chirurgie ; HTA : hypertension artérielle ; VIH : infection à VIH ; CRO : ceftriaxone ; METRO : métronidazole ; AMC : amoxicilline + acide clavulanique ; GE : Gentamycine ; AZ : azithromycine

Les services d'origine des patients étaient le service de médecine interne et gériatrie (3), celui d'orthopédie traumatologie et chirurgie plastique (2) et celui de pédiatrie médicale et spécialités (3). Il y a eu (3) femmes pour (5) hommes. 2 patients étaient

des nourrissons, et 3 patients avaient plus de 60 ans. Les cas de médecine interne étaient tous des sepsis. En traumatologie, il s'agissait d'infections ostéo-articulaires. Les 3 cas de pédiatrie étaient des pleuropneumopathies.

N° patient	Bactérie identifiée	Résistance à la méticilline	Résistances associées	Raison d'administration linézolide	Durée de traitement	Modalités
1	<i>S. aureus</i>	Oui	Aminosides+FQ+Cyclines+CTX	Persistance des signes, résistance	10 jours	Monothérapie
2	<i>S. saprophyticus</i>	Oui	Aminosides+FQ+Cyclines+CTX		10 jours	Monothérapie
3	<i>S. aureus</i>	Oui	Aminosides+FQ+Cyclines+CTX		10 jours	Monothérapie
4	SCN	Oui	Aminosides+FQ+Cyclines+CTX		10 jours	Monothérapie
5	<i>S. haemolyticus</i>	Oui	Aminosides+FQ+Cyclines+CTX	Réaction à l'administration de vancomycine	10 jours	Monothérapie + Relai
6	<i>S. aureus</i>	Oui	Aminosides+FQ+Cyclines+CTX		10 jours	pristinamycine Monothérapie
7	<i>S. aureus</i>	Oui	Aminosides+FQ+Cyclines+CTX		10 jours	Monothérapie
8	<i>S. aureus</i>	Oui	Aminosides+FQ+Cyclines+CTX+glyco		14 jours	Association à vancomycine localement + relai clindamycine

SCN : staphylocoque à coagulase négative ; FQ : fluoroquinolones ; CTX : cotrimoxazole

Le tableau II décrit les modalités d'utilisation du linézolide. Les germes responsables étaient des staphylocoques, dont *S. aureus* dans 5 cas. Les bactéries présentaient toutes une méticillino-résistance associée à des résistances à la plupart des antibiotiques utilisés dans les protocoles antistaphylococciques (aminosides, fluoroquinolones, notamment). Un des malades de pédiatrie avait présenté une réaction à l'injection de vancomycine. Le linézolide a été administré dans la plupart des cas en monothérapie, à une posologie de 600 mg toutes les 12 heures chez les adultes et 10 mg/KG chez les nourrissons. Chez la malade n°8, à une administration par voie générale a été associée une administration intra-osseuse de vancomycine, à raison de 500 mg toutes les 48 H. A la fin du traitement, l'amendement des signes a été constaté pour tous les patients. Pour les malades n°5, 6 et 8, un relai par voie orale a été décidé, avec de la clindamycine (malade n°5) ou de la pristinaamycine (n°6 et 8). **Discussion** L'utilisation du linézolide en dehors de la prise en charge de la tuberculose était une première en Côte d'Ivoire. Le nombre de patients mis sous traitement a été ainsi seulement de 8 en trois ans. Si ce nombre peut paraître faible, il importe de rappeler que le linézolide est un antibiotique dit de réserve selon la classification AWARe de l'OMS (7). Ainsi, son utilisation ne peut être envisagée qu'en dernier recours, face à des infections à bactéries multi-résistantes, où les options thérapeutiques sont limitées, voire en l'absence d'alternatives. Les cas d'utilisation du linézolide étaient des infections à staphylocoques multirésistants. Le linézolide, en dehors de la

tuberculose est aujourd'hui un traitement de référence des infections à staphylocoques dans leurs manifestations diverses et ce, qu'il s'agisse de *S. aureus* ou de staphylococques à coagulase négative (SCN) et particulièrement des infections à SARM (11). L'utilisation dans ces circonstances est donc justifiée. Toutefois, si certains auteurs le suggèrent comme traitement de première intention des infections à SARM, les conditions de disponibilité (ATU) et les règles de bon usage liées à l'environnement microbiologique font que ce traitement doit, dans le contexte ivoirien, être limité à un usage en dernier recours. Ceci permettra à cet antibiotique de maintenir son potentiel. Cette série incluait des patients d'âges variables, depuis les nourrissons jusqu'aux patients de gériatrie. La relative bonne tolérance du linézolide comparée notamment à la vancomycine offre une plus grande facilité d'utilisation. L'absence de néphrotoxicité s'avère notamment être un avantage chez le sujet. Dans cette étude, trois des patients étaient des enfants, notamment 2 nourrissons. Si le linézolide est approuvé en pédiatrie aux Etats Unis, ce n'est pas le cas dans certains pays d'Europe (12,13). Cependant, il existe suffisamment de données sur son usage, son efficacité et sa sécurité d'emploi en population pédiatrique (13–15). Les études montrent en effet que les paramètres pharmacocinétiques sont différents chez l'enfant jusqu'à 12 ans, conduisant ainsi à une posologie recommandée de 10 mg/kg toutes les 8H, plutôt qu'un rythme de 12H à partir de 12 ans. La diffusion tissulaire du linézolide est large, et lui permettent d'atteindre de nombreux sites anatomiques sous forme active.

Ainsi, les indications du linézolide sont nombreuses, ce qui justifie son utilisation dans les cas de sepsis et d'infections pleuropulmonaires telles que décrites dans cette série de cas, y compris chez les enfants (11). Il y a 3 cas d'infections ostéo-articulaires retrouvés dans cette série. Si les Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) ne mentionnent pas cette indication, le linézolide est largement utilisé dans les ostéomyélites hors AMM comme ce fut le cas ici. Cela se justifie par le fait que les staphylocoques font partie des principales causes d'infections ostéo-articulaires alors que le linézolide est actif contre ces bactéries et possède de plus une bonne diffusion au niveau de l'os, tissu habituellement peu propice à la diffusion optimale des antibiotiques (16–18). Il faut noter que chez l'une des patientes, l'utilisation du linézolide par voie parentérale a été combinée avec de la vancomycine injectée localement au travers d'un cathéter. Cette méthode permet en effet d'avoir une concentration importante de l'antibiotique, la vancomycine ayant une moins bonne diffusion locale que le linézolide, conduisant *in fine* à un effet synergique local (19). Du fait de la disponibilité du

linézolide uniquement par voie parentérale, tous les patients ont été traités par perfusion intraveineuse et n'ont pas bénéficié de traitement par voie orale. Ainsi, lorsqu'il a été nécessaire de réaliser un relai par voie orale, il a fallu envisager d'autres médicaments, notamment la pristinamycine ou la clindamycine. Disposer de linézolide par voie orale aurait constitué un avantage, vue la bonne biodisponibilité par voie orale de cette molécule, proche de 100% (11). **Conclusion** Cette série de cas d'infections à staphylocoques multirésistants traités par linézolide permet de mettre en évidence l'intérêt de ce traitement dans la prise en charge de ces infections. Ces cas confirment l'efficacité et la tolérance de ce médicament dans le contexte ivoirien quels que soient l'âge ou la pathologie, comme cela a été mis en évidence dans des travaux ailleurs dans le monde. L'introduction du linézolide dans l'arsenal thérapeutique, au-delà de la prise en charge de la tuberculose multirésistante se justifierait parfaitement. Toutefois, il importe que cet antibiotique soit traité comme antibiotique de réserve et utilisé avec les précautions qui sont liées à ce statut.

Références

1. **Staphylococcus aureus Infections: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management** | Clinical Microbiology Reviews [Internet]. [cité 22 janv 2025]. Disponible sur: https://journals.asm.org/doi/10.1128/cmr.00134-14?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rft_dat=cr_pub++0pubmed
2. **L'OMS met à jour la liste des bactéries résistantes aux médicaments qui représentent la plus grande menace pour la santé humaine** [Internet]. [cité 27 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/17-05-2024-who-updates-list-of-drug-resistant-bacteria-most-threatening-to-human-health>
3. **Lin SK, Mulieri KM, Ishmael FT.** Characterization of Vancomycin Reactions and Linezolid Utilization in the Pediatric Population. *J Allergy Clin Immunol Pract.* mai 2017;5(3):750-6.
4. **Tong MC, Wisniewski CS, Wolf B, Bosso JA.** Comparison of Linezolid and Vancomycin for Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Pneumonia: Institutional Implications. *Pharmacotherapy.* juill 2016;36(7):731-9.
5. **Bozdogan B, Appelbaum PC.** Oxazolidinones: activity, mode of action, and mechanism of resistance. *Int J Antimicrob Agents.* févr 2004;23(2):113-9.
6. **Foti C, Piperno A, Scala A, Giuffrè O.** Oxazolidinone Antibiotics: Chemical, Biological and Analytical Aspects. *Molecules.* janv 2021;26(14):4280.
7. **Zanichelli V, Sharland M, Cappello B, Moja L, Getahun H, Pessoa-Silva C, et al.** The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book and prevention of antimicrobial resistance. *Bull World Health Organ.* 1 avr 2023;101(4):290-6.
8. **Programme National de Lutte Contre la Tuberculose.** GUIDE TECHNIQUE DE LA TUBERCULOSE. Ministère de la Santé, de l'Hygiène Publique et de la Couverture Maladie Universelle; 2024.
9. **Manuel opérationnel de l'OMS sur la tuberculose, Module 4: Traitement - Traitement de la tuberculose pharmacorésistante** [Internet]. [cité 7 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/publications/i/item/9789240006997>
10. **Bactériémies néonatales et antibiorésistance** au Centre Hospitalier et Universitaire d'Angré, *Rev int sc méd Abj* 2024;26,1:15-23.
11. **Hashemian SMR, Farhadi T, Ganjparvar M.** Linezolid: a review of its properties, function, and use in critical care. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:1759-67.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021130s032,021131s026,021132s031lbl.pdf [Internet]. [cité 30 janv 2025]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021130s032,021131s026,021132s031lbl.pdf

12. **Chiappini E, Conti C, Galli L, De Martino M.** Clinical efficacy and tolerability of linezolid in pediatric patients: A systematic review. *Clin Ther.* janv 2010;32(1):66-88.
13. **Garazzino S, Krzysztofiak A, Esposito S, Castagnola E, Plebani A, Galli L, et al.** Use of linezolid in infants and children: a retrospective multicentre study of the Italian Society for Paediatric Infectious Diseases. *J Antimicrob Chemother.* 1 oct 2011;66(10):2393-7.
14. **Jungbluth GL, Welshman IR, Hopkins NK.** Linezolid pharmacokinetics in pediatric patients: an overview. *Pediatr Infect Dis J.* sept 2003;22(9 Suppl):S153-157.
15. **Rana B.** Linezolid penetration into osteo-articular tissues. *J Antimicrob Chemother.* 1 nov 2002;50(5):747-50.
16. **Rao N, Hamilton CW.** Efficacy and safety of linezolid for Gram-positive orthopedic infections: a prospective case series. *Diagn Microbiol Infect Dis.* oct 2007;59(2):173-9.
17. **Veerman K, Goosen J, Spijkers K, Jager N, Heesterbeek P, Telgt D.** Prolonged use of linezolid in bone and joint infections: a retrospective analysis of adverse effects. *J Antimicrob Chemother.* 1 nov 2023;78(11):2660-6.
18. **Burns AWR, Chao T, Tsai N, Lynch JT, Smith PN.** The use of intra-articular vancomycin is safe in primary hip and knee arthroplasty. *J Orthop.* 1 déc 2023;46:161-3.