

# Le linézolide : activité antibactérienne, intérêts cliniques et résistance

## *Linezolid: antibacterial activity, clinical efficacy and resistance*

N. Bourgeois-Nicolaos<sup>1,2</sup>

O. Piriou<sup>1</sup>

M.J. Butel<sup>1</sup>

F. Doucet-Populaire<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> EA 4065, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques, Université René Descartes-Paris 5

<sup>2</sup> Laboratoire de bactériologie, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris

<sup>3</sup> Laboratoire de microbiologie, Centre Hospitalier de Versailles, Le Chesnay  
<florence.doucet-populaire@univ-paris5.fr>

**Résumé.** Le linézolide est un antibiotique synthétique, le premier représentant développé de la famille des oxazolidinones, dont le mode d'action est l'inhibition de la synthèse protéique en empêchant la formation du complexe d'initiation. Le linézolide est actif *in vitro* et *in vivo* sur les staphylocoques, les streptocoques, les entérocoques, les corynébactéries et certaines bactéries anaérobies (*Peptostreptococcus*, *Clostridium* et *Fusobacterium*). Les premiers résultats thérapeutiques ont été très encourageants, aboutissant à la mise sur le marché du produit en France en 2002. Le linézolide est indiqué dans le traitement des pneumopathies et des infections compliquées de la peau et des tissus mous lorsqu'elles sont documentées ou suspectées à bactéries à Gram positif. Du point de vue pharmacocinétique, le linézolide a une excellente biodisponibilité permettant un relais rapide par voie orale. Cependant, des échecs sporadiques de traitement ont été rapidement rapportés sous traitement au cours d'infections à staphylocoques et entérocoques. Des mutations ponctuelles dans le domaine V de l'ARNr 23S, dont la plus fréquente (G en U) en position 2576 (numération *E. coli*), site de fixation des oxazolidinones, ont été retrouvées. Dans un contexte où les résistances aux traitements classiques chez les entérocoques, pneumocoques et *S. aureus* ne cessent d'augmenter, le linézolide peut être considéré comme une alternative thérapeutique pour traiter les infections à cocci à Gram positif.

**Mots clés :** linézolide, oxazolidinone, résistance

**Abstract.** Linezolid is a synthetic antibiotic, the first available agent in a new class of antibiotic called the oxazolidinones, whose particular mechanism of action consists in inhibiting the initiation of protein synthesis. Its spectrum of *in vitro* and *in vivo* activity includes staphylococci, streptococci, enterococci, corynebacteria and some anaerobic bacteria (*Peptostreptococcus*, *Clostridium*, and *Fusobacterium*). The first therapeutic results were very encouraging, leading to the marketing of the product in France in 2002. Linezolid is indicated in the treatment of pneumonia and the complicated infections of the skin. Pharmacokinetics studies have shown that linezolid has an excellent bioavailability allowing a fast relay *per os*. However, failures of treatment under linezolid were reported and resistant strains of staphylococci and enterococci were obtained *in vitro* and *in vivo* after therapeutic use of this antibiotic. Changes in the domain V of 23S rRNA were found in the site of fixation, the most frequent was (G out of U) in position 2576 (numbering *E. coli*). In a context where resistance to traditional treatments in enterococci, pneumococci and *S. aureus* do not cease to increase, linezolid can be regarded as a therapeutic alternative to treat the infections with Gram-positive cocci.

**Key words:** linezolid, oxazolidinone, resistance

Article reçu le 18 août 2006,  
accepté le 2 octobre 2006

**Tirés à part :** F. Doucet-Populaire

Au cours de ces dernières années, l'accumulation des mécanismes de résistances chez les staphylocoques, pneumocoques et entérocoques a abouti à réduire considérablement les possibilités thérapeutiques. Le développement d'un antibiotique anti-Gram positif résolument nouveau comme le linézolide a été accueilli avec espoir par la communauté scientifique et médicale. Le linézolide est le premier représentant développé de la famille des oxazolidinones.

Les oxazolidinones sont des antibiotiques synthétiques qui ont été découverts et étudiés par DuPont Pharmaceuticals, dans un premier temps comme antidépresseurs inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO), puis en 1978 pour leur activité fongicide vis-à-vis de la tomate, puis vis-à-vis de certains pathogènes humains à la fin des années 1980 (DuP105 et DuP721). Les produits de cette famille n'ont cependant été développés pour commercialisation que dans les années 1990, initialement par Upjohn Corporation. Ces antibiotiques forment une famille non apparentée aux autres familles d'antibiotiques. Deux produits avaient été initialement sélectionnés pour développement, l'éperzolide et le linézolide, mais seul le linézolide a été retenu, notamment du fait de ses propriétés pharmacocinétiques. Il a été mis sur le marché en 2000 aux États-Unis, puis dans plusieurs pays européens, dont la France en 2002. Ses indications sont le traitement des pneumonies nosocomiales et communautaires et les infections compliquées de la peau et des tissus mous à germes sensibles.

Cet article a pour objet de faire le point sur le mécanisme d'action, le spectre d'activité, les mécanismes de résistance, les paramètres pharmacocinétiques, l'efficacité clinique et les effets secondaires du linézolide.

### Mécanisme d'action

Les oxazolidinones sont des molécules cycliques avec un noyau 2-oxazénéca-olidinyle substitué en position 5 par

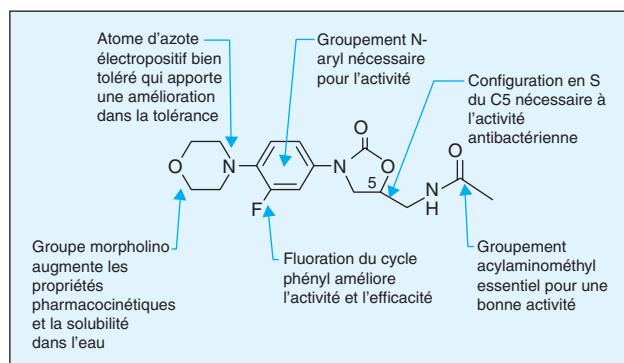


Figure 1. Relation structure-activité du linézolide [1].

une chaîne acétamide et un noyau phényle substitué en position 3 du noyau 2-oxazolidinone. Le linézolide est une 3-(fluorophényl)-2-oxazolidinone, plus précisément le (S)-N-[[3-(3-fluoro-4-morpholonylphényl)-2-oxo-oxazolidinyl]méthyl]acétamide (figure 1). C'est une molécule de petite taille de poids moléculaire de 337 daltons. La substitution en C5 par un groupement acylamino-méthyle et la présence d'un fluor en position 3 du noyau phényl ont amélioré son activité microbiologique comparativement aux premières oxazolidinones [1].

Le linézolide est un inhibiteur de la synthèse protéique, mais il agit par un mécanisme original en bloquant à un stade très précoce la traduction au niveau de la phase d'initiation [2]. Le linézolide se lie au domaine V de l'ARNr 23S de la sous-unité ribosomale 50S, à un site de liaison proche de ceux du chloramphénicol et de la lincomycine. La liaison du linézolide au site P dans le centre peptidyltransférase, au sein de l'ARNr 23S, empêche la fixation du N-formylméthionyl-ARNt. Cette liaison empêche la formation du complexe d'initiation, qui comprend le N-formylméthionyl-ARNt, l'ARNm, les facteurs d'initiation IF2 et IF3 et les sous-unités ribosomales [3, 4] (figure 2). La traduction n'est dès lors plus possible. Plusieurs équipes ont tenté d'identifier le ou les sites de fixation du linézolide. Cet antibiotique entre en compétition avec le chloramphénicol et la lincomycine pour se fixer, bien qu'il n'inhibe pas l'activité peptidyltransférase comme ces antibiotiques. Cependant, son site de fixation reste à préciser. L'adénine 2058, point de liaison essentiel des macrolides, n'apparaît pas impliqué ce qui est cohérent avec l'absence de résistance croisée au linézolide chez les souches possédant un gène *erm* (*erythromycin ribosomal methylase*) codant pour une méthylase de cette adénine responsable du phénotype de résistance MLS<sub>B</sub> [5].

En plus de l'activité antibactérienne intrinsèque de la molécule, le linézolide semble être capable d'inhiber l'expression des facteurs de virulence des cocci à Gram positif. En effet, l'efficacité clinique des antibiotiques n'est pas seulement déterminée par l'activité bactériostatique/bactéricide ou par la pharmacocinétique de la molécule, mais aussi par l'action sur l'expression de certains facteurs de virulence. Classiquement, les antibactériens agissant sur la synthèse protéique peuvent moduler positivement ou négativement la synthèse et l'expression de ces facteurs. Le linézolide est capable de diminuer l'expression de la coagulase et des  $\alpha$  et  $\delta$ -hémolysines de *Staphylococcus aureus*, d'inhiber la streptolysine O et la DNase de *Streptococcus pyogenes* et d'augmenter la sensibilité à la phagocytose à des concentrations sub-inhibitrices [6]. Une autre étude uniquement centrée sur *S. aureus* a mesuré l'influence de concentrations sub-inhibitrices de linézolide sur la sécrétion des exotoxines [7]. Il apparaît que cet antibiotique réduit de façon

concentration-dépendante la sécrétion de facteurs de virulence spécifiques, incluant l'entérotoxine staphylococcique A et B, les autolysines, la protéine A, ainsi que l' $\alpha$  et la  $\beta$ -hémolysine. Il ressort de ces études que l'expression des facteurs de virulence chez ces pathogènes est très sensible à l'inhibition de la synthèse protéique par le linézolide, ce qui peut représenter un avantage certain dans le traitement des infections à cocci à Gram positif.

## Activité antibactérienne

Son spectre d'action comprend principalement les bactéries à Gram positif. Les valeurs critiques proposées en France par le CA-SFM sont reportées dans le *tableau 1*, et sont identiques à celles proposées en Europe par Eucast et aux États-Unis par le CLSI [8].

Les CMI du linézolide vis-à-vis de différents cocci à Gram positif sont reportées dans le *tableau 2*. Le linézolide a une activité comparable à celle de la vancomycine sur les souches de *S. aureus* et de staphylocoques à coagulase négative, quelle que soit leur sensibilité à la métililine. Le linézolide reste actif *in vitro* sur les souches de staphylocoques de sensibilité diminuée aux glycopeptides et sur les souches de *S. aureus* résistantes à la vancomycine isolées récemment aux États-Unis (CMI de 1 à 2 mg/L) (*tableau 2*).

Il a une activité intéressante vis-à-vis des entérocoques. Les CMI à l'égard des souches de *Enterococcus faecalis* et de *Enterococcus faecium* sensibles ou résistantes à la vancomycine sont identiques et varient de 2 à 4 mg/L selon les études (*tableau 2*). Il est très actif sur les diffé-

**Tableau 1.** Concentrations et diamètres critiques pour le linézolide d'après le CA-SFM. (<http://www.sfm.asso.fr/nouv/general.php?pa=2>).

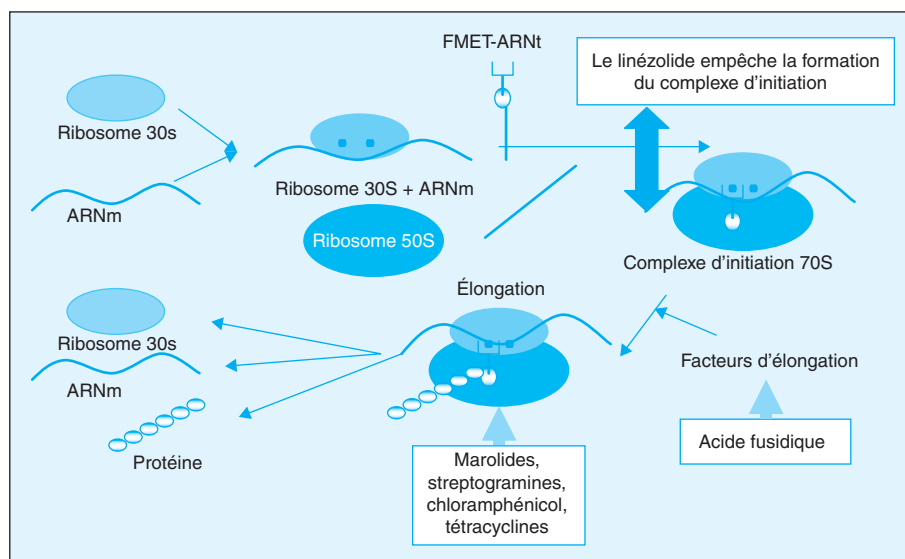
Espèce	Concentrations critiques (mg/L)		Diamètres critiques (mm)	
	S	R	S	R
<i>Enterococcus spp.</i>	≤ 4,0	> 4,0	≥ 24	< 24
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 4,0	> 4,0	≥ 24	< 24
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 2,0	> 4,0	≥ 28	< 24
<i>Streptococcus spp.*</i>	≤ 2,0	> 4,0	≥ 28	< 24

\* excepté *S. pneumoniae*.

rentes espèces de streptocoques [21] sensibles ou résistantes à la pénicilline [19, 22] avec des CMI comprises entre 0,5 et 1 mg/L. À l'égard des souches résistantes aux macrolides, le linézolide reste actif, qu'il s'agisse d'une résistance par un mécanisme d'efflux actif (gène *mefA*) ou par une modification de la cible (gène *erm*) [5].

Les micro-organismes anaérobies font partie du spectre du linézolide comme les *Clostridium*, les *Peptostreptococcus spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Bifidobacterium*, mais aussi des micro-organismes à Gram négatif comme *Prevotella*, *Fusobacterium*. Pour *Bacteroides fragilis*, les CMI du linézolide sont autour de 4 mg/L (*tableau 3*).

Bien que l'utilisation du linézolide soit plutôt orientée vers le traitement des infections à cocci à Gram positif classiques tels que *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. faecium* et *Streptococcus pneumoniae*, des études ont été réalisées sur l'activité de cette molécule sur des germes isolés moins fréquemment à l'hôpital mais posant un réel problème thérapeutique. C'est le cas de bactéries à Gram



**Figure 2.** Mécanisme d'action du linézolide.

**Tableau 2.** Activité *in vitro* (mg/L) sur les cocci à Gram positif d'après [9].

Espèce	Dispersion (mg/L) de			Références
	CMI	CMI50	CMI90	
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,12-4	2	2-4	[10-13]
Sensible à la méticilline	1-4	2	2-4	[10]
Résistant à la méticilline	0,5-4	2	2-4	[10, 14]
Intermédiaire aux glycopeptides	0,5-4	2	2	[15-17]
Résistant à la vancomycine	1-2	NA	NA	[15, 16]
Staphylocoque à coagulase négative	0,06-4	1-2	2-4	[10, 11, 13]
Sensible à la méticilline	≤ 0,5-4	1	2	[18]
Résistant à la méticilline	≤ 0,5-4	0,5-2	2-4	[18]
Intermédiaire aux glycopeptides	1-2	2	2	[15-17]
<i>Enterococcus spp.</i>	0,06-8	1-2	2-4	[11, 13, 17]
Sensible à la vancomycine	0,5-2	1	2	[19]
Résistant à la vancomycine	1-4	2	4	[19]
<i>Enterococcus faecalis</i>	0,5-4	2	2-4	[10, 14]
Sensible à la vancomycine	1-32	2	2	[10]
Résistant à la vancomycine	1-2	1-2	2	[10]
<i>Enterococcus faecium</i>	1-4	2	2-4	[10, 14]
Sensible à la vancomycine	1-4	2	2	[10]
Résistant à la vancomycine	1-4	1-4	2-4	[10]
<i>Enterococcus avium</i>	1-2	1	2	[10]
<i>Enterococcus casseliflavus</i>	2-4	2	4	[10]
<i>Enterococcus gallinarum</i>	2-4	2	4	[10]
<i>Enterococcus raffinosus</i>	1-2	2	2	[10]
Streptocoques bêta-hémolytiques	≤ 0,06-2	0,5-1	1-2	[11, 13]
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0,25-2	1	2	[10, 14]
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,12-2	0,5	1-2	[10, 14]
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,03-4	≤ 0,5-2	1-2	[10, 11, 13, 20]
Sensible à la pénicilline	0,25-1	0,5	1	[10]
Intermédiaire à la pénicilline	0,25-1	0,5	1	[10]
Résistant à la pénicilline	0,12-2	0,5-1	1-2	[10, 12, 14]
Résistant à l'érythromycine	1-2	2	2	[10]
<i>Streptococcus anginosus</i>	0,25-2	1	1	[21]
<i>Streptococcus bovis</i>	0,5-2	1	1	[21]
<i>Streptococcus constellatus</i>	≤ 0,12-1	1	1	[21]
<i>Streptococcus intermedius</i>	≤ 0,12-2	1	1	[21]
<i>Streptococcus mitis</i>	≤ 0,12-2	1	1	[21]
<i>Streptococcus mutans</i>	≤ 0,12-2	1	1	[21]
<i>Streptococcus oralis</i>	0,25-16	1	1	[21]
<i>Streptococcus salivarius</i>	0,25-2	1	1	[21]
<i>Streptococcus sanguis</i>	0,25-2	1	1	[21]
<i>Streptococcus viridans</i>	≤ 0,06-2	1	1-2	[11, 13]
Sensible à la pénicilline	0,25-1	1	1	[22]
Intermédiaire à la pénicilline	0,5-2	1	2	[22]
Résistant à la pénicilline	0,5-2	0,5	1	[22]
<i>Abiotrophia spp.</i>	≤ 0,125-2	≤ 0,125	≤ 0,125	[23]
<i>Aerococcus spp.</i>	1	NA	NA	[24]
<i>Gemella morbillorum</i>	≤ 0,125	NA	NA	[24]
<i>Lactococcus cremori</i>	0,5	NA	NA	[23]
<i>Leuconostoc spp.</i>	2	NA	NA	[24]
<i>Micrococcus spp.</i>	0,5-1	1	1	[24]
<i>Pediococcus spp.</i>	0,5-2	NA	NA	[25]
<i>Stomatococcus spp.</i>	≤ 0,125-1	NA	NA	[23, 24]

NA : non applicable (moins de 10 souches étudiées).

Tableau 3. Activité *in vitro* (mg/L) sur les germes anaérobies d'après [9].

Espèces	Dispersion (mg/L) de			Références
	CMI	CMI50	CMI90	
<i>Bacteroides fragilis</i>	2-4	4	4	[26, 27]
<i>Bacteroides thetaioimicon</i>	4	4	4	[27]
<i>Bacteroides distasonis</i>	4	4	4	[27]
<i>Bacteroides vulgatus</i>	2-4	2	2	[27]
<i>Bacteroides ovatus</i>	2-4	4	4	[27]
<i>Bacteroides uniformis</i>	2-4	NA	NA	[27]
<i>Bacteroides</i> groupe <i>fragilis</i> autre que <i>B. fragilis</i>	0,5-4	4	4	[26, 27]
<i>Prevotella</i> spp.	≤ 0,06-8	2	4	[26, 27]
<i>Prevotella bivia</i>	1-4	2	4	[27]
<i>Prevotella intermedia</i>	0,5-1	1	1	[27]
<i>Prevotella melaninogenica</i>	1-2	2	2	[27]
<i>Fusobacterium</i> spp.	≤ 0,06-2	0,5	1	[26, 27]
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	0,5-4	0,5	1	[27]
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	0,25-0,5	NA	NA	[27]
<i>Fusobacterium mortiferum</i>	0,25-0,5	0,25	0,5	[27]
<i>Fusobacterium varium</i>	1-2	1	2	[27]
<i>Porphyromonas</i> spp.	≤ 0,06-1	NA	NA	[26, 27]
<i>Veillonella</i> spp.	≤ 0,06-0,5	NA	NA	[26]
<i>Actinomyces</i> spp.	0,25-8	0,5	1	[27]
<i>Actinomyces israelii</i>	0,125-16	0,5	16	[28]
<i>Actinomyces meyeri/turencis</i>	0,12-1	0,5	0,5	[28]
<i>Actinomyces odontolyticus</i>	0,5-1	0,5	0,5	[28]
<i>Actinomyces viscosus</i>	0,5	0,5	0,5	[28]
<i>Clostridium</i> spp.	≤ 0,06-8	2	4-8	[26, 27]
<i>Clostridium clostridioforme</i>	2-8	2	4-8	[28]
<i>Clostridium difficile</i>	1-16	2	2-8	[26, 27, 29]
<i>Clostridium innocuum</i>	2-4	2	4	[28]
<i>Clostridium perfringens</i>	1-2	2	2	[28]
<i>Clostridium ramosum</i>	4-8	8	8	[28]
<i>Eubacterium</i> spp.	0,25-8	2	2-4	[27, 28]
<i>Eubacterium lentum</i>	1-2	NA	NA	[28]
<i>Eubacterium limosum</i>	1-4	2	4	[28]
<i>Propionibacterium</i> spp.	0,25-1	0,5	0,5-1	[28]
<i>Propionibacterium acnes</i>	0,25-0,5	0,5	0,5	[10, 28]
<i>Propionibacterium avidum</i>	≤ 0,5	≤ 0,5	≤ 0,5	[28]
<i>Propionibacterium granulosum</i>	0,25-0,5	0,25	0,25	[28]
<i>Bifidobacterium</i> spp.	0,125-1	0,5-1	1	[26, 27, 30]
<i>Bifidobacterium longum</i>	0,5-1	1	1	[30]
<i>Bifidobacterium pseudocatenulatum</i>	0,5-1	1	1	[30]
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	0,5-1	NA	NA	[30]
<i>Bifidobacterium animalis/lactis</i>	0,5-1	NA	NA	[30]
<i>Bifidobacterium breve</i>	1	NA	NA	[30]
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	0,5-2	1	2	[26]
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	0,5-8	0,5	8	[26, 28]
<i>Peptoniphilus asacharolyticus</i>	0,5-1	0,5	1	[26, 28]
<i>Fingoldia magna</i>	0,5-2	1	2	[26, 28]
<i>Micromonas micros</i>	0,05-1	0,5	0,5	[26, 28]
<i>Amerococcus prevotii</i>	≤ 0,03-2	0,5	1	[26, 28]

NA : non applicable (moins de 10 souches étudiées).

**Tableau 4.** Activité *in vitro* (mg/L) sur les autres germes d'après [9].

Espèce	Dispersion (mg/L) de			Références
	CMI	CMI50	CMI90	
<i>Bacillus</i> spp.	0,25-2	1	2	[24]
<i>Corynebacterium</i> spp.	0,12-4	0,25	0,5-4	[24, 37]
<i>Corynebacterium amycolatum</i>	≤ 0,06-2	0,25-0,5	0,5-2	[37,38]
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	0,25-1	0,5-1	0,5-1	[37,38]
<i>Corynebacterium urealyticum</i>	0,5-1	0,5	1	[37,38]
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	≤ 0,125	NA	NA	[23]
<i>Lactobacillus</i> spp.	1-8	4	8	[27, 28, 37]
<i>Lactobacillus casei</i>	4	NA	NA	[28, 37]
<i>Lactobacillus plantarum</i>	4-8	8	8	[28, 37]
<i>Listeria</i> spp.	2	2	2	[28, 37]
<i>Mycobacterium marinum</i>	1-2	2	2	[39]
<i>Mycobacterium abscessus</i>	0,5-128	8	16	[40]
<i>Mycobacterium avium</i> complex	≤ 2-≥ 32	32	64	[39]
<i>Mycobacterium chelonae</i>	1-64	8	16	[40]
<i>Mycobacterium fortuitum</i> (groupe)	1-32	4	16	[40]
<i>Mycobacterium kansasii</i>	0,125-4	0,5-≤ 2	1-≤ 2	[39, 41]
<i>Mycobacterium szulgai</i>	≤ 0,2-4	≤ 2	4	[39]
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	≤ 0,125-1	0,5	0,5-1	[35, 42]
<i>Mycobacterium ulcerans</i>	0,25-4	0,5	2	[43]
<i>Mycobacterium smegmatis</i> (groupe)	0,5-4	NA	NA	[40]
<i>Nocardia asteroides</i>	1-4	2	4	[44]
<i>Nocardia brasiliensis</i>	0,5-4	1	2	[31, 44, 45]
<i>Nocardia farcinica</i>	1-8	4	4	[44]
<i>Nocardia nova</i>	0,5-2	2	2	[44]
Autres <i>Nocardia</i>	1-4	4	4	[44]
<i>Rhodococcus equi</i>	0,5-2	2	2	[46]
<i>Rhodococcus</i> spp.	1	NA	NA	[24]
<i>Bordetella pertussis</i>	4	4	4	[47]
<i>Brahamamella catarrhalis</i>	4-8	8	8	[19]
<i>Brucella melitensis</i>	16	16	16	[48]
<i>Coxiella burnetti</i>	2-4	4	4	[49]
<i>Escherichia coli</i>	> 8	NA	NA	[20]
<i>Eickenella corrodens</i>	8-16	8	8	[50]
<i>Haemophilus influenzae</i>	2-32	16	16	[19]
<i>Helicobacter pylori</i>	4-64	8-16	8-32	[51, 52]
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	> 8	NA	NA	[20]
<i>Legionella</i> spp.	1-8	2-4	4-8	[53]
<i>Mycoplasma hominis</i>	2-8	8	8	[54]
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	> 64	> 64	> 64	[54]
<i>Pasteurella multocida</i>	1-2	2	2	[50]
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	> 64	> 64	> 64	[54]

NA : non applicable (moins de 10 souches étudiées).

positif telles que *Bacillus*, *Corynebacterium*, *Rhodococcus*, *Listeria*, *Actinomyces* et *Nocardia* sp. ou de bactéries à Gram négatif comme *Legionella* sp. (tableau 4). Le linézolide apparaît comme le seul antibiotique actif contre

toutes les espèces de *Nocardia* [31]. Cette activité sur les *Nocardia* est corrélée avec les succès cliniques, notamment dans des abcès du cerveau [32, 33]. Le linézolide démontre également une bonne activité *in vitro* sur *Mycobacterium*

*bacterium tuberculosis*, y compris sur les souches résistantes à l'isoniazide et à la rifampicine [34, 35]. *In vivo*, une étude clinique ayant inclus 5 patients infectés par des souches multi-résistantes de *M. tuberculosis*, a montré que dans les 5 cas les prélèvements étaient stériles après 6 semaines de traitement par le linézolide. Cette étude a mis en évidence l'efficacité du linézolide dans le traitement de la tuberculose [36]. Par ailleurs, cet antibiotique est actif *in vitro* sur d'autres mycobactéries comme *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium kansasii* et *Mycobacterium szulgai*. Cependant, l'activité sur des souches de mycobactéries atypiques comme *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium abscessus* et *Mycobacterium chelonae* est discutée, les CMI *in vitro* du linézolide étant plus élevées (tableau 4).

En revanche, le linézolide est inactif vis-à-vis de certaines bactéries à Gram négatif aérobies dont les entérobactéries, *Pseudomonas*, *Neisseria*, ainsi que vis-à-vis des *Mycoplasma* et *Chlamydia*.

## La résistance naturelle et acquise

Les bacilles à Gram négatif sont résistants naturellement au linézolide par un mécanisme d'efflux membranaire, mis en évidence en inactivant la pompe transmembranaire AcrAB de *E. coli* par mutagenèse dirigée [55].

### *In vitro*

L'ARNr 23S, site de fixation du linézolide, constitue la base moléculaire de la résistance au linézolide. Divers mutants ribosomiaux résistants ont été sélectionnés au laboratoire, notamment chez *E. coli* [56], *S. aureus* [57], *E. faecalis* [58, 59], *E. faecium* [58], *S. pneumoniae* [60] *Mycobacterium smegmatis* [61], *Halobacterium habium* [62]. Plusieurs types de mutations dans le domaine V de l'ARNr 23S ont été retrouvées, dont la plus fréquente (G en U) est en position 2576 (numération *E. coli*) (tableau 5).

La sélection de mutants résistants est difficile à obtenir au laboratoire. Des sub-cultures pendant 3 semaines de souches de SARM et d'entérocoques sur des milieux contenant des concentrations égales à 2 fois la CMI du linézolide ont permis de sélectionner des mutants avec des fréquences faibles (de  $10^{-9}$  à  $10^{-11}$ ) [58, 63, 64]. La sélection de souches de *E. faecalis* résistantes apparaît plus facile que pour des souches de *E. faecium* [58]. Ces observations sont probablement liées au fait que d'une part, ces espèces comportent plusieurs gènes *rrn* codant l'ARNr 23S (7 chez *E. coli*, 4 chez *E. faecalis*, 6 chez *E. faecium*, 5 à 6 chez *S. aureus*, 4 chez *S. pneumoniae*, 2 chez *M. smegmatis*) et que, d'autre part, il est nécessaire que plusieurs copies soient mutées pour obtenir la résistance.

Tableau 5. Résistance acquise : types de mutations ponctuelles.

Espèces	Mutations* <i>In vitro</i>	Mutations* <i>In vivo</i>
<i>S. aureus</i>	C2192U	T2500A
	G2447U	-
	T2500A	-
	A2503G	-
	T2504C	-
	G2505A	-
	G2576U	G2576U
<i>S. epidermidis</i>	-	G2576U+C2534U
<i>E. faecalis</i>	G2576U	G2576U
	G2576U+G2512U+G2513U+C2610G	-
	G2505A	G2505A
<i>E. faecium</i>	G2505A	-
	-	G2576U
	-	U2357A
<i>S. pneumoniae</i>	-	A2059G + G2057A
	-	A2160G
	C2571G	-
	C2571G + A2503G G2576U	-
	G2576U + C2610U	-
	C2612A	-
<i>S. oralis</i>	G2576U+U2132A+U2211G+U2357A	
<i>E. coli</i>	G2032A	-
<i>M. smegmatis</i>	G2447U	-
<i>H. halobium</i>	A2062C	-
	C2452U	-
	A2453C	-
	A2453G	-
	C2499U	-
	U2500C	-
	U2504C	-

\* Selon la numérotation de ARN ribosomale d'*Escherichia coli*.

La résistance peut émerger par mutations successives des copies ou par recombinaison homologue consécutive à la mutation d'une copie [59]. L'accumulation de mutations dans les différentes copies du gène codant l'ARNr 23S confère des niveaux de résistance croissants. Ce phénomène a été montré chez *S. aureus* et les entérocoques [59, 65, 66].

Chez *M. smegmatis*, il a été isolé et caractérisé des mutants résistants au linézolide pour lesquels aucune mutation n'a été retrouvée dans l'ARNr 23S. L'absence de co-résistance à d'autres antibiotiques suggère un mécanisme de résistance autre que l'activation d'un transporteur multidrogues de large spectre [61].

### La résistance en clinique

Les études précliniques d'efficacité n'avaient pas permis d'isoler de souches résistantes à cet antibiotique. Dans les études de surveillance de la résistance chez les cocci à Gram positif, celle-ci est rare [13]. Cependant, des sou-

ches résistantes ont émergé dès l'utilisation en thérapeutique de cet antibiotique. Celles-ci restent sporadiques et ont été rapportées surtout aux États-Unis, dans quelques pays d'Europe (Grèce, Royaume-Uni, Irlande, Allemagne, Autriche, Pologne, Italie) [67], à Taiwan [68] et récemment au Brésil [69]. Ces souches ont été isolées chez des patients ayant reçu du linézolide pendant une période prolongée (> 20 jours de traitement). Cependant quelques cas ont été rapportés chez des patients n'ayant pas reçu de linézolide [70, 71] et notamment au cours d'une épidémie hospitalière à entérocoques résistants à la vancomycine et au linézolide [72]. Les espèces pour lesquelles ont été rapportées une résistance sont surtout *E. faecium*, *E. faecalis*, plus rarement *S. aureus*, *S. epidermis*, *Streptococcus oralis* et *S. pneumoniae* [67].

Le développement de la résistance en clinique est dû à des mutations ribosomales. Chez les entérocoques et les staphylocoques, c'est essentiellement la mutation G2576U dans l'ARNr 23S, déjà observée *in vitro*, mais d'autres mutations dans le domaine V ont été identifiées (tableau 5). Ce mécanisme n'est pas responsable de résistance croisée à d'autres familles d'antibiotiques, et notamment ceux agissant également sur la synthèse protéique (chloramphénicol, macrolides, lincosamides, streptogramines, tétracyclines et aminosides). Les CMI du linézolide vis-à-vis des mutants résistants s'étalent de 16 (parfois 8) à 128 mg/L. Récemment, deux souches de *S. pneumoniae* résistantes aux macrolides et au chloramphénicol ont été rapportées. Celles-ci avaient acquis une délétion de 6 paires de bases dans le gène *rplD* codant pour la protéine ribosomale L4, la CMI du linézolide pour ces souches est à la limite de la sensibilité (4 mg/L). La transformation d'une souche de pneumocoque sensible par le gène *rplD* muté a entraîné une augmentation de la CMI de 1 à 4 mg/L [73].

## Paramètres pharmacocinétiques

### Pharmacocinétique

Le linézolide existe sous trois formes galéniques : une solution pour usage intraveineux, une suspension pour usage oral ainsi que des comprimés pour voie orale. Les données précliniques obtenues à partir de modèles chez l'animal montrent qu'après administration orale, le linézolide est complètement absorbé avec une biodisponibilité comprise entre 95 % et 100 % [74]. Le tableau 6 récapitule ses principales caractéristiques pharmacocinétiques. Son volume de distribution est important, avec une valeur située entre 40 et 50 litres, suggérant une distribution importante à travers le compartiment extracellulaire. En ce qui concerne la liaison aux protéines plasmatiques, environ 31 % du linézolide est lié. Il n'y a pas de variation

significative de l'aire sous la courbe (AUC) lorsque la fonction rénale et/ou la fonction hépatique sont modifiées. Bien qu'il existe des différences de pharmacocinétique selon le sexe, aucun ajustement de posologie n'est à effectuer en raison de la bonne tolérance de cette molécule [75]. Sa pénétration dans le tissu pulmonaire, cutané, dans le système nerveux central, dans l'os, la graisse et le muscle a été démontrée [74].

Le linézolide est métabolisé par oxydation non enzymatique du noyau morpholine et donne deux principaux métabolites inactifs. Sa principale voie d'élimination est la voie urinaire (84 %), avec 10 % dans les fèces. Il n'interfère pas avec le cytochrome P450. En revanche, il inhibe de manière compétitive la mono-amine-oxydase A [76].

### Pharmacodynamique

Comme la plupart des inhibiteurs de la synthèse protéique, les oxazolidinones possèdent une activité bactériostatique contre la plupart des germes sensibles. Cependant, son activité peut être bactéricide *in vitro* sur certaines espèces de streptocoques telle *S. pneumoniae* ainsi que quelques bactéries anaérobies (*B. fragilis* et *Clostridium perfringens*) [64]. Bien que l'ensemble des situations d'utilisation clinique du linézolide reste à établir, il semble qu'en raison de cette activité bactéricide, il pourrait être intéressant dans le traitement des endocardites infectieuses à streptocoques. Des concentrations plus élevées *in vitro* n'entraînent pas d'augmentation de l'activité antibactérienne en terme de vitesse de bactéricidie, montrant ainsi son caractère temps-dépendant [64]. Dans des études *in vivo*, son activité bactéricide sur des souches de *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM) était observée lors d'une administration en perfusion continue [77]. Le paramètre pharmacodynamique le plus révélateur de son efficacité est la durée passée au-dessus de la CMI. Il a été montré que cette dernière était au moins être égale à 40-50 % de l'intervalle entre les prises [78]. Des modèles chez l'animal de pneumonie [79] et d'otite moyenne aiguë [80] à *S. pneumoniae* ont renforcé ces données.

**Tableau 6.** Paramètres pharmacocinétiques du linézolide après administration de 600 mg toutes les 12 heures orale ou intraveineuse [81].

	Administration	
	Orale	Intraveineuse
C <sub>max</sub> (mg/L)	21,2 ± 5,78	15,1 ± 2,52
C <sub>min</sub> (mg/L)	6,2 ± 2,94	3,68 ± 2,36
T <sub>max</sub> (h)	1 ± 0,62	0,51 ± 0,03
AUC (mg h/L)	138 ± 42,1	89,7 ± 31,0
T <sub>1/2</sub> (h)	5,4 ± 2,06	4,8 ± 1,70
Clairance (mL/min)	80 ± 29	123 ± 40

AUC : aire sous courbe ; C<sub>max</sub> : concentration plasmatique maximale ; C<sub>min</sub> : concentration plasmatique minimale ; T<sub>max</sub> : temps pour atteindre la C<sub>max</sub> ; T<sub>1/2</sub> : demie-vie d'élimination.



*In vitro*, le linézolide a un effet post-antibiotique variant de 1,8 à 4,0 heures en fonction de l'espèce bactérienne en cause [81, 82]. *In vivo*, un effet post-antibiotique de 3 à 4 heures a été observé chez la souris à l'égard de *S. pneumoniae* sensible à la pénicilline G et de *S. aureus* sensible à la méticilline [78]. Vis-à-vis de souches résistantes comme *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM) et *E. faecium* résistant aux glycopeptides, l'effet post-antibiotique observé *in vitro* était faible (d'environ 1 heure) [63].

Devant l'activité temps-dépendante et l'activité bactéricide lente du linézolide, une association apparaît indispensable pour pouvoir stériliser un foyer infectieux et aura essentiellement pour but de : 1) augmenter son activité bactéricide et notamment la phase de bactéricidie précoce ; 2) limiter le risque d'émergence de mutants résistants en cours de traitement. Son association à d'autres antibiotiques est mal connue en clinique. De nombreuses études *in vitro* ont été publiées sur ce sujet mais peu d'études *in vivo* sont rapportées. La synergie a été observée *in vitro* avec l'amoxicilline, l'érythromycine, les tétracyclines [20], la quinupristine-dalfopritistine [83], l'imipénème avec des concentrations sub-inhibitrices [84] et l'ertapénème [85]. Dans un modèle expérimental d'endocardite chez le lapin, cette synergie a été confirmée pour l'imipénème [84] et l'ertapénème [85]. L'association du linézolide avec la rifampicine inhibe la sélection de populations résistantes à la rifampicine, mais ne montre pas d'augmentation de l'activité bactéricide par rapport à l'activité du linézolide seul sur les souches de SARM [86]. Elle serait indifférente *in vitro* avec l'acide fusidique [87], la fosfomycine [88] et la gentamicine [86]. Cependant, dans le modèle expérimental d'endocardite chez le lapin, l'activité du linézolide associé à la gentamicine a montré une activité bactéricide sur les souches de SARM [89]. Enfin, son association à la vancomycine ou la ciprofloxacin serait antagoniste [86, 87].

## Efficacité clinique

Les premiers résultats thérapeutiques ont été très encourageants, aboutissant à la mise sur le marché du produit aux États-Unis en 2000 et en France en 2002. Le linézolide est indiqué dans les traitements des pneumopathies nosocomiales et communautaires et des infections compliquées de la peau et des tissus mous lorsqu'elles sont documentées ou suspectées à bactéries à Gram positif.

Il se prescrit à la posologie de 600 mg deux fois par jour par voie orale ou veineuse chez l'adulte de plus de 18 ans. En France, les données de pharmacocinétique, de tolérance et d'efficacité chez l'enfant et l'adolescent (< 18 ans) ont été jugées insuffisantes pour pouvoir établir

des recommandations posologiques. L'utilisation de cet antibiotique dans cette population n'est pas recommandée. Cependant aux États-Unis, le linézolide est utilisé à la posologie de 600 mg deux fois par jour chez l'adolescent de plus de 12 ans et à la posologie de 10 mg/kg toutes les huit heures chez l'enfant de moins de 12 ans. Du fait d'une biodisponibilité excellente de la forme orale, cette forme galénique peut être prescrite d'emblée ou permettre un relais précoce. La prescription est hospitalière. La durée de traitement, en dehors de cas particuliers, ne doit pas excéder 28 jours.

Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité au produit ou à l'un de ses excipients, chez les patients traités par IMAO A ou B ou ayant reçu l'un de ces produits dans les deux semaines précédentes, chez les patients traités par l'un des médicaments suivants : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, antidépresseurs tricycliques, agonistes des récepteurs 5HT<sub>1</sub>, sérotoninergiques, sympathomimétiques, vasopresseurs, médicaments dopaminergiques. Le linézolide ne doit pas être administré pendant la grossesse et l'allaitement doit être interrompu avant et pendant le traitement par celui-ci.

### Infections à bactéries à Gram positif multirésistantes

Son efficacité dans le traitement des infections à bactéries à Gram positif multirésistantes a été démontrée dans des infections à SARM ou à entérocoque résistant à la vancomycine [74]. Concernant les infections à staphylocoques, il s'agit d'études comparant l'efficacité du linézolide par rapport à celle de la vancomycine. Les résultats en intention de traiter montrent une même efficacité des deux molécules, sans effet secondaire supplémentaire du linézolide par rapport au glycopeptide [90]. Le linézolide permet de traiter avec succès les bactériémies à *E. faecalis* ou *E. faecium* résistant à la vancomycine [74].

### Infections pulmonaires

Un essai multicentrique a été réalisé dans 27 pays comparant l'efficacité d'un traitement par linézolide intraveineux, puis oral à un traitement par une céphalosporine de 3<sup>e</sup> génération intraveineux, suivi de cefpodoxime pour traiter des patients avec une pneumonie communautaire. Le linézolide n'a pas montré sa supériorité par rapport aux céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération chez les patients infectés par *S. pneumoniae*, malgré un taux de guérison supérieur (93,5 % versus 68,2 %) chez les patients bactériémiques [91]. Il a également été utilisé avec succès au cours des pneumopathies communautaires de l'enfant à *S. pneumoniae*, streptocoques du groupe A ou SARM [92]. Si le linézolide est proposé comme traitement des pneumopathies communautaires à bactéries à Gram posi-

tif, il ne doit cependant pas être considéré comme l'antibiotique de choix dans cette indication.

Dans les pneumopathies nosocomiales, son efficacité a été établie dans deux essais multicentriques randomisés en double insu chez des adultes. Les patients étaient traités avec soit du linézolide à la posologie de 600 mg en intraveineuse toutes les 12 heures, soit de la vancomycine par intraveineuse à la dose de 1 g toutes les 12 heures pendant 7 à 21 jours. Ces deux molécules, associées à l'aztréonam dans l'hypothèse d'une infection mixte avec des bacilles à Gram négatif, ont montré une efficacité équivalente [93, 94]. Cependant, l'analyse rétrospective des données mentionnées dans les études prospectives précédentes a montré que le linézolide avait une activité supérieure à la vancomycine dans le traitement des pneumonies nosocomiales à SARM [95]. Sa bonne efficacité dans le traitement des pneumonies à SARM peut être corrélée à la haute concentration de cette molécule dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire [96].

### *Infection de la peau et des tissus mous*

Les infections cutanées constituent la troisième indication dans la mesure où *S. aureus* et *S. pyogenes* représentent les deux étiologies les plus fréquentes. Dans l'étude multicentrique, randomisée, en double insu de Stevens, le linézolide a été comparé à l'oxacilline. Les patients recevaient soit du linézolide à la posologie de 600 mg deux fois par jour par voie intraveineuse, soit de l'oxacilline à la posologie de 2 g toutes les six heures par voie intraveineuse. Secondairement, un relais par la voie orale avec la même molécule était proposé dans les deux bras de traitement. Que ce soit en intention de traiter ou en *per* protocole, l'efficacité clinique, microbiologique et la tolérance du linézolide a été identique à celle de l'oxacilline [97]. Il a été aussi comparé à la vancomycine dans le traitement des infections de la peau et des tissus mous à SARM. Il s'est montré plus efficace que la vancomycine pour une même tolérance [98]. De plus, son utilisation réduit la durée d'administration par voie intraveineuse et donc la durée d'hospitalisation de ces patients [99]. La comparaison du linézolide avec le cefadroxil au cours d'infections cutanées à *S. aureus* ou à *S. pyogenes* chez l'enfant a abouti à l'équivalence entre les deux molécules, que ce soit en efficacité ou en tolérance [100].

Enfin, au cours d'infections cutanées à bactéries aérobies et anaérobies (*Fusobacterium*, *Prevotella*, *Peptostreptococcus*) après morsures d'animaux, le linézolide a montré une efficacité comparable à celle des macrolides. Il peut donc être proposé après documentation bactériologique. Il est également actif sur les pasteurelles [50].

### *Efficacité du linézolide dans des indications hors autorisation de mise sur le marché (AMM)*

Bien que n'ayant pas l'AMM dans ces indications thérapeutiques, le linézolide a été utilisé avec succès dans des observations ponctuelles.

#### **Endocardites bactériennes**

Plusieurs publications relatent l'efficacité de cette molécule dans un modèle expérimental d'endocardite à *S. aureus* sensible ou résistant à la méticilline chez le lapin [77, 101, 102]. Il a été démontré une efficacité équivalente du linézolide (à la posologie de 50 ou 75 mg/kg de masse corporelle) avec la vancomycine (à la posologie de 25 mg/kg deux fois par jour) [102]. Cependant, dans un autre cas expérimental identique (lapins affectés d'une endocardite aortique à SARM), il a été rapporté que la vancomycine (à la posologie de 30 mg/kg deux fois par jour) restait supérieure au linézolide (à la posologie de 75 mg/kg trois fois par jour le premier jour puis deux fois par jour les quatre jours suivants) ou à l'association des deux molécules (aux posologies indiquées ci-dessus) [103]. Enfin, lors d'une endocardite à *E. faecium* résistant à la vancomycine chez le rat, le linézolide (à la posologie de 25 mg/kg de masse corporelle, administré toutes les huit heures par voie intrapéritonéale) s'est montré plus efficace que la vancomycine [104].

Chez l'homme, utilisé en monothérapie, il a permis la guérison d'endocardites à cocci à Gram positif [105]. Mais des échecs ont été rapportés, notamment dans des cas d'endocardite sur valve native à *E. faecalis* ou à SARM ou sur prothèse à SARM intermédiaire aux glycopeptides [106]. Cependant, aucune souche résistante n'a été isolée dans ces échecs de traitement par le linézolide. Enfin, ce dernier a récemment montré une activité supérieure à l'ampicilline dans la prophylaxie des endocardites à *S. oralis* ou *E. faecalis* [107].

#### **Infection du système nerveux central**

Le linézolide pénètre bien dans les méninges. Chez des volontaires sains, sans inflammation des méninges, les concentrations de cet antibiotique dans le liquide céphalorachidien (LCR) correspondaient à 70 % des concentrations obtenues dans le sérum [108]. Dans un modèle expérimental de méningite à *S. pneumoniae* chez le lapin, les concentrations de linézolide dans le LCR correspondaient à 38 % des concentrations obtenues dans le sérum, soit entre 1,8 mg/L à 9,5 mg/L, et donc bien au-dessus de sa CMI pour la souche étudiée (CMI = 0,5 mg/L) [109]. Des résultats similaires ont été obtenus chez l'homme après l'administration de 600 mg 2 fois par jour de linézolide par voie intraveineuse avec des concentrations dans le LCR comprises entre 2 et 7,0 mg/L, généralement au-dessus des CMI pour les bactéries infectant les méninges [110].

Le linézolide a été utilisé dans des infections nosocomiales du système nerveux central chez l'homme (méningite, ventriculite et abcès). Plusieurs cas de méningites à *E. faecium* résistant à la vancomycine [111], à *S. epidermidis* résistant à la méticilline [112] et à SARM [113] ont été traités efficacement par le linézolide en monothérapie ou en association avec un autre antibiotique. Il a aussi montré son efficacité au cours du traitement de ventriculite à SARM de sensibilité intermédiaire aux glycopeptides [114], à *E. faecium* résistant à la vancomycine, chez un adulte de 67 ans [115] et chez un enfant de sept mois, (à la posologie de 10 mg/kg toutes les huit heures) [116]. Enfin, au cours d'un abcès cérébral à *Peptostreptococcus* [117], cet antibiotique a été prescrit avec succès.

### Infections osseuses

De façon expérimentale, il a été montré que le linézolide n'était pas supérieur au placebo pour traiter une ostéomyélite à *S. aureus* chez le rat [118]. En revanche, sa pénétration dans le tissu osseux apparaît comparable à celle de la vancomycine chez 11 patients recevant l'une ou l'autre de ces molécules 20 minutes avant ou 12 heures avant une chirurgie de l'épaule [119]. D'autres études font état de sa bonne pénétration dans l'os et l'articulation à l'occasion de remplacement de prothèse de hanche ou de genou lors d'ostéoarthrite ou arthrite rhumatoïde [120], le linézolide étant utilisé en prophylaxie de l'intervention chirurgicale. Il a été utilisé à la posologie de 600 mg, 2 fois par jour pendant 6 à 10 semaines pour traiter des infections sur prothèse totale de hanche ou de genou. Dans une étude récente sur 20 cas, l'évolution a été favorable pour 16 d'entre eux [121].

Dans un cas de spondylodiscite secondaire à une bactériémie à SARM et entérocoque résistant à la vancomycine, il a été utilisé en monothérapie sur une période de six semaines avec une prise en charge chirurgicale au terme des trois premières semaines. L'évolution a été favorable [122]. Plusieurs études font état de la prescription de linézolide au cours d'infections ostéoarticulaires superficielles ou profondes, où l'évolution a été favorable dans 55 % à 90 % des cas selon les études [123-126]. Cependant, une étude récente rapporte un taux élevé d'effets secondaires comparé aux autres études, 19 % des patients ayant dû arrêter le traitement [125]. Enfin, le linézolide semble pouvoir être utilisé avec succès au cours de l'infection du pied chez le patient diabétique où il a été comparé à l'association ampicilline-sulbactam ou amoxicilline-acide clavulanique au cours d'une étude multicentrique randomisée [127].

### Effets secondaires

La tolérance du linézolide est bonne, des effets secondaires mineurs ont été rapportés lors des essais cliniques avec

par ordre de fréquence, des diarrhées (4,3%), des nausées (3,4%) et des maux de tête (2,2%) [128]. Des effets secondaires majeurs ont été rapportés chez 0,4% des patients (thrombopénies, hypertension, vomissements sévères, attaque ischémique transitoire, des anomalies des fonctions hépatiques, pancréatites et insuffisance rénale). Plusieurs publications font état d'autres anomalies cliniques comme des cas de neuropathies périphériques [129, 130] ou de névrites optiques [131], observées essentiellement après une utilisation prolongée de cet antibiotique (entre 1 à 10 mois selon les cas). Sur le plan biologique, les principaux effets secondaires rapportés sont hématologiques avec une thrombopénie réversible, essentiellement lorsque le traitement excède 15 jours [132], qui serait due à la destruction des plaquettes par un mécanisme auto-immun [133]. Les risques de thrombopénies varient de 2,4% à 47% selon les études [74, 134]. L'anémie semble moins fréquente. Dans une étude après l'AMM du linézolide sur ses effets hématologiques, 72 désordres hématologiques ont été recensés. Cela conduit à un taux de 1/750 patients traités. Par ordre de fréquence, on observe des thrombopénies (n = 32), des anémies (n = 19), des pancytopenies (n = 13) et des bicytopenies (n = 5). L'anémie serait due à l'inhibition de la respiration mitochondriale [135]. Ces effets secondaires hématologiques sont réversibles à l'arrêt du traitement. La toxicité du traitement est liée à la durée du traitement. La plupart des effets indésirables graves ont été observés pour des durées de traitement de plus de 28 jours. Une surveillance étroite de la formule sanguine est donc recommandée pour les traitements se prolongeant au-delà de 10 à 14 jours.

### Conclusion

Le linézolide est venu renforcer la gamme des antibiotiques disponibles, notamment pour le traitement des infections dues aux bactéries à Gram positif multirésistantes. La biodisponibilité de sa forme orale en rend sa prescription facile. Si ses indications princeps sont limitées (infections pulmonaires et compliquées de la peau et des tissus mous), diverses publications font état de son efficacité dans d'autres situations cliniques telles que les endocardites, infections du système nerveux central et infections osseuses. Des études plus complètes devraient permettre de confirmer l'intérêt de ces indications. D'ailleurs d'autres oxazolidinones verront probablement le jour. Dès la commercialisation de cet antibiotique aux États-Unis et dans quelques pays européens, des mutants résistants chez les entérocoques et les staphylocoques ont été isolés, mais ils restent peu nombreux. La première épidémie hospitalière à entérocoques résistant à la vancomycine et au linézolide a, cependant, été rapportée [72]. Actuellement,

aucune association synergique ne permet de prévenir la sélection de populations résistantes au linézolide. Il convient donc de l'utiliser à bon escient.

### Références

1. Barbachyn MR, Ford CW. Oxazolidinone structure-activity relationships leading to linezolid. *Angew Chem Int Ed Engl* 2003 ; 42 : 2010-23.
2. Swaney SM, Aoki H, Ganoza MC, Shinabarger DL. The oxazolidinone linezolid inhibits initiation of protein synthesis in bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1998 ; 42 : 3251-5.
3. Aoki H, Ke L, Poppe SM, et al. Oxazolidinone antibiotics target the P site on *Escherichia coli* ribosomes. *Antimicrob Agents Chemother* 2002 ; 46 : 1080-5.
4. Shinabarger DL, Marotti KR, Murray RW, et al. Mechanism of action of oxazolidinones : effects of linezolid and eprezolid on translation reactions. *Antimicrob Agents Chemother* 1997 ; 41 : 2132-6.
5. Betriu C, Redondo M, Palau ML, et al. Comparative *in vitro* activities of linezolid, quinupristin-dalfopristin, moxifloxacin, and trovafloxacin against erythromycin-susceptible and -resistant streptococci. *Antimicrob Agents Chemother* 2000 ; 44 : 1838-41.
6. Gemmell CG, Ford CW. Virulence factor expression by Gram-positive cocci exposed to subinhibitory concentrations of linezolid. *J Antimicrob Chemother* 2002 ; 50 : 665-72.
7. Bernardo K, Pakulat N, Fleer S, et al. Subinhibitory concentrations of linezolid reduce *Staphylococcus aureus* virulence factor expression. *Antimicrob Agents Chemother* 2004 ; 48 : 444-546.
8. CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing : approved standard [M100-S16]. 16th Informational Supplement Wayne.. PA : CLSI, 2006.
9. Leclercq R. Oxazolidinones. In : Courvalin P, Leclercq R, Bingen E, eds. *Antibiogramme*. Deuxième édition. Paris : Eska, 2006 : 335-40.
10. Marchese A, Schito GC. The oxazolidinones as a new family of antimicrobial agent. *Clin Microbiol Infect* 2001 ; 7(Suppl. 4) : 66-74.
11. Anderegg TR, Sader HS, Fritsche TR, Ross JE, Jones RN. Trends in linezolid susceptibility patterns : report from the 2002-2003 worldwide Zyvox Annual Appraisal of Potency and Spectrum (ZAAPS) Program. *Int J Antimicrob Agents* 2005 ; 26 : 13-21.
12. Bouchillon SK, Hoban DJ, Johnson BM, et al. *In vitro* activity of tigecycline against 3989 Gram-negative and Gram-positive clinical isolates from the United States Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST Program ; 2004). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005 ; 52 : 173-9.
13. Jones RN, Ross JE, Fritsche TR, Sader HS. Oxazolidinone susceptibility patterns in 2004 : report from the Zyvox(R) Annual Appraisal of Potency and Spectrum (ZAAPS) program assessing isolates from 16 nations. *J Antimicrob Chemother* 2006 ; 57 : 279-87.
14. Hoban DJ, Bouchillon SK, Johnson BM, Johnson JL, Dowzicky MJ. *In vitro* activity of tigecycline against 6792 Gram-negative and Gram-positive clinical isolates from the global Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST Program, 2004). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005 ; 52 : 215-27.
15. Huang V, Brown WJ, Rybak MJ. *In vitro* activities of a novel cephalosporin, CB-181963 (CAB-175), against methicillin-susceptible or -resistant *Staphylococcus aureus* and glycopeptide-intermediate susceptible staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother* 2004 ; 48 : 2719-23.
16. Leuthner KD, Cheung CM, Rybak MJ. Comparative activity of the new lipoglycopeptide telavancin in the presence and absence of serum against 50 glycopeptide non-susceptible staphylococci and three vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 2006 ; 58 : 338-43.
17. Jevitt LA, Smith AJ, Williams PP, et al. *In vitro* activities of daptomycin, linezolid, and quinupristin-dalfopristin against a challenge panel of staphylococci and enterococci, including vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Microbial Drug Resistance* 2003 ; 9 : 389-93.
18. Bogdanovich T, Ednie LM, Shapiro S, Appelbaum PC. Antistaphylococcal activity of ceftobiprole, a new broad-spectrum cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 2005 ; 49 : 4210-9.
19. Tubau F, Fernandez-Roblas R, Linares J, Martin R, Soriano F. *In vitro* activity of linezolid and 11 other antimicrobials against 566 clinical isolates and comparison between NCCLS microdilution and Etest methods. *J Antimicrob Chemother* 2001 ; 47 : 675-80.
20. Sweeney MT, Zurenko GE. *In vitro* activities of linezolid combined with other antimicrobial agents against staphylococci, enterococci, pneumococci, and selected Gram-negative organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 2003 ; 47 : 1902-6.
21. Streit JM, Steenbergen JN, Thorne GM, Alder J, Jones RN. Daptomycin tested against 915 bloodstream isolates of viridans group streptococci (eight species) and *Streptococcus bovis*. *J Antimicrob Chemother* 2005 ; 55 : 574-8.
22. Cercenado E, Garcia-Garrote F, Bouza E. *In vitro* activity of linezolid against multiply resistant Gram-positive clinical isolates. *J Antimicrob Chemother* 2001 ; 47 : 77-81.
23. Piper KE, Steckelberg JM, Patel R. *In vitro* activity of daptomycin against clinical isolates of Gram-positive bacteria. *J Infect Chemother* 2005 ; 11 : 207-9.
24. Jones RN, Biedenbach DJ, Anderegg TR. *In vitro* evaluation of AZD2563, a new oxazolidinone, tested against unusual gram-positive species. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002 ; 42 : 119-22.
25. Luh KT, Hsueh PR, Teng LJ, et al. Quinupristin-dalfopristin resistance among Gram-positive bacteria in Taiwan. *Antimicrob Agents Chemother* 2000 ; 44 : 3374-80.
26. Behra-Mielllet J, Calvet L, Dubreuil L. Activity of linezolid against anaerobic bacteria. *Int J Antimicrob Agents* 2003 ; 22 : 28-34.
27. Ednie LM, Rattan A, Jacobs MR, Appelbaum PC. Antianaerobe activity of RBX 7644 (Ranbezolid), a new oxazolidinone, compared with those of eight other agents. *Antimicrob Agents Chemother* 2003 ; 47 : 1143-7.
28. Goldstein EJC, Citron DM, Merriam CV, et al. Comparative *in vitro* activities of XRP 2868, pristinamycin, quinupristin-dalfopristin, vancomycin, daptomycin, linezolid, clarithromycin, telithromycin, clindamycin, and ampicillin against anaerobic Gram-positive species, *Actinomyces*, and *Lactobacilli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005 ; 49 : 408-13.
29. Ackermann G, Adler D, Rodloff AC. *In vitro* activity of linezolid against *Clostridium difficile*. *J Antimicrob Chemother* 2003 ; 51 : 743-5.
30. Moubareck C, Gavini F, Vaugien L, Butel MJ, Doucet-Populaire F. Antimicrobial susceptibility of *bifidobacteria*. *J Antimicrob Chemother* 2005 ; 55 : 38-44.
31. Gomez-Flores A, Welsh O, Said-Fernandez S, et al. *In vitro* and *in vivo* activities of antimicrobials against *Nocardia brasiliensis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004 ; 48 : 832-7.

32. Moylett EH, Pacheco SE, Brown-Elliott BA, *et al.* Clinical experience with linezolid for the treatment of *Nocardia* infection. *Clin Infect Dis* 2003 ; 36 : 313-8.
33. Vigano SM, Edefonti A, Ferrareso M, *et al.* Successful medical treatment of multiple brain abscesses due to *Nocardia farcinica* in a paediatric renal transplant recipient. *Pediatr Nephrol* 2005 ; 20 : 1186-8.
34. Rodriguez JC, Ruiz M, Lopez M, Royo G. *In vitro* activity of moxifloxacin, levofloxacin, gatifloxacin and linezolid against *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Antimicrob Agents* 2002 ; 20 : 464-7.
35. Alcalá L, Ruiz-Serrano MJ, Perez-Fernandez Turegano C, *et al.* *In vitro* activities of linezolid against clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* that are susceptible or resistant to first-line antituberculous drugs. *Antimicrob Agents Chemother* 2003 ; 47 : 416-7.
36. Fortun J, Martin-Davila P, Navas E, *et al.* Linezolid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *J Antimicrob Chemother* 2005 ; 56 : 180-5.
37. Goldstein EJC, Citron DM, Merriam CV, *et al.* *In vitro* activities of daptomycin, vancomycin, quinupristin-dalfopristin, linezolid, and five other antimicrobials against 307 Gram-positive anaerobic and 31 *Corynebacterium* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2003 ; 47 : 337-41.
38. Sanchez Hernandez J, Mora Peris B, Yague Guirao G, *et al.* *In vitro* activity of newer antibiotics against *Corynebacterium jeikeium*, *Corynebacterium amycolatum* and *Corynebacterium urealyticum*. *Int J Antimicrob Agents* 2003 ; 22 : 492-6.
39. Brown-Elliott BA, Crist CJ, Mann LB, Wilson RW, Wallace Jr RJ. *In vitro* activity of linezolid against slowly growing nontuberculous *Mycobacteria*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003 ; 47 : 1736-8.
40. Wallace Jr RJ, Brown-Elliott BA, Ward SC, *et al.* Activities of linezolid against rapidly growing *Mycobacteria*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001 ; 45 : 764-7.
41. Guna R, Munoz C, Dominguez V, *et al.* *In vitro* activity of linezolid, clarithromycin and moxifloxacin against clinical isolates of *Mycobacterium kansasii*. *J Antimicrob Chemother* 2005 ; 55 : 950-3.
42. Tato M, de la Pedrosa EG, Canton R, *et al.* *In vitro* activity of linezolid against *Mycobacterium tuberculosis* complex, including multidrug-resistant *Mycobacterium bovis* isolates. *Int J Antimicrob Agents* 2006 ; 28 : 75-8.
43. Ji B, Lefrancois S, Robert J, *et al.* *In vitro* and *in vivo* activities of rifampin, streptomycin, amikacin, moxifloxacin, R207910, linezolid, and PA-824 against *Mycobacterium ulcerans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006 ; 50 : 1921-6.
44. Brown-Elliott BA, Ward SC, Crist CJ, *et al.* *In vitro* activities of linezolid against multiple *Nocardia* species. *Antimicrob Agents Chemother* 2001 ; 45 : 1295-7.
45. Vera-Cabrera L, Gomez-Flores A, Escalante-Fuentes WG, Welsh O. *In vitro* activity of PNU-100766 (linezolid), a new oxazolidinone antimicrobial, against *Nocardia brasiliensis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001 ; 45 : 3629-30.
46. Bowersock TL, Salmon SA, Portis ES, *et al.* MICs of oxazolidinones for *Rhodococcus equi* strains isolated from humans and animals. *Antimicrob Agents Chemother* 2000 ; 44 : 1367-9.
47. Hoppe JE. *In vitro* susceptibilities of *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* to the novel oxazolidinones eperzolid (PNU-100592) and linezolid (PNU-100766). *J Chemother* 1999 ; 11 : 220-1.
48. Trujillano-Martin I, Garcia-Sanchez E, Fresnadillo MJ, *et al.* *In vitro* activities of five new antimicrobial agents against *Brucella melitensis*. *Int J Antimicrob Agents* 1999 ; 12 : 185-6.
49. Gikas A, Spyridaki I, Scoulica E, Psaroulaki A, Tselentis Y. *In vitro* susceptibility of *Coxiella burnetii* to linezolid in comparison with its susceptibilities to quinolones, doxycycline, and clarithromycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2001 ; 45 : 3276-8.
50. Goldstein EJ, Citron DM, Merriam CV. Linezolid activity compared to those of selected macrolides and other agents against aerobic and anaerobic pathogens isolated from soft tissue bite infections in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1999 ; 43 : 1469-74.
51. Sanchez JEG, Saenz NG, Rincon MR, *et al.* Susceptibility of *Helicobacter pylori* to mupirocin, oxazolidinones, quinupristin/dalfopristin and new quinolones. *J Antimicrob Chemother* 2000 ; 46 : 283-5.
52. Hirschl AM, Apfalter P, Makrithathis A, Rotter ML, Wimmer M. *In vitro* activities of linezolid alone and in combination with amoxicillin, clarithromycin, and metronidazole against *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000 ; 44 : 1977-9.
53. Schulin T, Wennersten CB, Ferraro MJ, Moellering Jr RC, Eliopoulos GM. Susceptibilities of *Legionella* spp. to newer antimicrobials *in vitro*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998 ; 42 : 1520-3.
54. Kenny GE, Cartwright FD. Susceptibilities of *Mycoplasma hominis*, *M. pneumoniae*, and *Ureaplasma urealyticum* to GAR-936, dalfopristin, dirithromycin, evernimicin, gatifloxacin, linezolid, moxifloxacin, quinupristin-dalfopristin, and telithromycin compared to their susceptibilities to reference macrolides, tetracyclines, and quinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 2001 ; 45 : 2604-8.
55. Ford CW, Zurenko GE, Barbachyn MR. The discovery of linezolid, the first oxazolidinone antibacterial agent. *Curr Drug Targets Infect Disord* 2001 ; 1 : 181-99.
56. Xiong L, Kloss P, Douthwaite S, *et al.* Oxazolidinone resistance mutations in 23S rRNA of *Escherichia coli* reveal the central region of domain V as the primary site of drug action. *J Bacteriol* 2000 ; 182 : 5325-31.
57. Swaney S, Shinabarger DL, Schaadt RD, *et al.* Oxazolidinone resistance is associated with a mutation in the peptidyl transferase region of 23S rRNA. In : Program and abstract of the 38th interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy. États-Unis : San Diego, 24-27 septembre 1998.
58. Prystowsky J, Siddiqui F, Chosay J, *et al.* Resistance to linezolid : characterization of mutations in rRNA and comparison of their occurrences in vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 2001 ; 45 : 2154-6.
59. Lobritz M, Hutton-Thomas R, Marshall S, Rice LB. Recombination proficiency influences frequency and locus of mutational resistance to linezolid in *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003 ; 47 : 3318-20.
60. Carsenti-Dellamonica H, Galimand M, Vandenbos F, *et al.* *In vitro* selection of mutants of *Streptococcus pneumoniae* resistant to macrolides and linezolid : relationship with susceptibility to penicillin G or macrolides. *J Antimicrob Chemother* 2005 ; 56 : 633-42.
61. Sander P, Belova L, Kidan YG, *et al.* Ribosomal and non-ribosomal resistance to oxazolidinones : species-specific idiosyncrasy of ribosomal alterations. *Mol Microbiol* 2002 ; 46 : 1295-304.
62. Kloss P, Xiong L, Shinabarger DL, Mankin AS. Resistance mutations in 23 S rRNA identify the site of action of the protein synthesis inhibitor linezolid in the ribosomal peptidyl transferase center. *J Mol Biol* 1999 ; 294 : 93-101.

63. Rybak MJ, Cappelletty DM, Moldovan T, Aeschlimann JR, Kaatz GW. Comparative *in vitro* activities and postantibiotic effects of the oxazolidinone compounds eperzolid (PNU-100592) and linezolid (PNU-100766) versus vancomycin against *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative staphylococci, *Enterococcus faecalis*, and *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998 ; 42 : 721-4.
64. Zurenko GE, Yagi BH, Schaadt RD, *et al.* *In vitro* activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1996 ; 40 : 839-45.
65. Marshall SH, Donskey CJ, Hutton-Thomas R, Salata RA, Rice LB. Gene dosage and linezolid resistance in *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002 ; 46 : 3334-6.
66. Bourgeois-Nicolaos N, Couson B, Massias L, Andremont A, Doucet-Populaire F. Experimental dose regimen modelling of intestinal emergence of *Enterococcus faecalis* resistant to linezolid in gnotobiotic mice. 16th European congress of clinical microbiology and infectious diseases (ECCMID). Nice, 1-4 avril 2006.
67. Meka VG, Gold HS. Antimicrobial resistance to linezolid. *Clin Infect Dis* 2004 ; 39 : 1010-5.
68. Liao CH, Tseng SP, Fang CT, Teng LJ, Hsueh PR. First linezolid- and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* strain in Taiwan. *J Antimicrob Chemother* 2005 ; 55 : 598-9.
69. Gales AC, Sader HS, Andrade SS, *et al.* Emergence of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* during treatment of pulmonary infection in a patient with cystic fibrosis. *Int J Antimicrob Agents* 2006 ; 27 : 300-2.
70. Bonora MG, Ligozzi M, Luzzani A, *et al.* Emergence of linezolid resistance in *Enterococcus faecium* not dependent on linezolid treatment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006 ; 25 : 197-8.
71. Rahim S, Pillai SK, Gold HS, *et al.* Linezolid-resistant, vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infection in patients without prior exposure to linezolid. *Clin Infect Dis* 2003 ; 36 : E146-E148.
72. Herrero IA, Issa NC, Patel R. Nosocomial spread of linezolid-resistant, vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 867-9.
73. Wolter N, Smith AM, Farrell DJ, *et al.* Novel mechanism of resistance to oxazolidinones, macrolides, and chloramphenicol in ribosomal protein L4 of the *Pneumococcus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005 ; 49 : 3554-7.
74. Bouza E, Munoz P. Linezolid : pharmacokinetic characteristics and clinical studies. *Clin Microbiol Infect* 2001 ; 7(Suppl. 4) : 75-82.
75. Sisson TL, Jungbluth GL, Hopkins NK. Age and sex effects on the pharmacokinetics of linezolid. *Eur J Clin Pharmacol* 2002 ; 57 : 793-7.
76. Slatter JG, Stalker DJ, Feenstra KL, *et al.* Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of linezolid following an oral dose of [(14C)]linezolid to healthy human subjects. *Drug Metab Dispos* 2001 ; 29 : 1136-45.
77. Jacqueline C, Batard E, Perez L, *et al.* *In vivo* efficacy of continuous infusion versus intermittent dosing of linezolid compared to vancomycin in a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* rabbit endocarditis model. *Antimicrob Agents Chemother* 2002 ; 46 : 3706-11.
78. MacGowan AP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of linezolid in healthy volunteers and patients with Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother* 2003 ; 51 : ii17-ii25.
79. Gentry-Nielsen MJ, Olsen KM, Preheim LC. Pharmacodynamic activity and efficacy of linezolid in a rat model of pneumococcal pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2002 ; 46 : 1345-51.
80. Humphrey WR, Shattuck MH, Zielinski RJ, *et al.* Pharmacokinetics and efficacy of linezolid in a gerbil model of *Streptococcus pneumoniae*-induced acute otitis media. *Antimicrob Agents Chemother* 2003 ; 47 : 1355-63.
81. Clemett D, Markham A. Linezolid. *Drugs* 2000 ; 59 : 815-27.
82. Munckhof WJ, Giles C, Turnidge JD. Post-antibiotic growth suppression of linezolid against Gram-positive bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2001 ; 47 : 879-83.
83. Allen GP, Cha R, Rybak MJ. *In vitro* activities of quinupristin-dalfopristin and cefepime, alone and in combination with various antimicrobials, against multidrug-resistant staphylococci and enterococci in and *in vitro* pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 2002 ; 46 : 2606-12.
84. Jacqueline C, Navas D, Batard E, *et al.* *In vitro* and *in vivo* synergistic activities of linezolid combined with subinhibitory concentrations of imipenem against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005 ; 49 : 45-51.
85. Jacqueline C, Caillon J, Grossi O, *et al.* *In vitro* and *in vivo* assessment of linezolid combined with ertapenem : a highly synergistic combination against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006 ; 50 : 2547-9.
86. Jacqueline C, Caillon J, Le Mabecque V, *et al.* *In vitro* activity of linezolid alone and in combination with gentamicin, vancomycin or rifampicin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by time-kill curve methods. *J Antimicrob Chemother* 2003 ; 51 : 857-64.
87. Grohs P, Kitzis MD, Gutmann L. *In vitro* bactericidal activities of linezolid in combination with vancomycin, gentamicin, ciprofloxacin, fusidic acid, and rifampin against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003 ; 47 : 418-20.
88. Grif K, Dierich MP, Pfaller K, Miglioli PA, Allerberger F. *In vitro* activity of fosfomicin in combination with various antistaphylococcal substances. *J Antimicrob Chemother* 2001 ; 48 : 209-17.
89. Jacqueline C, Asseray N, Batard E, *et al.* *In vivo* efficacy of linezolid in combination with gentamicin for the treatment of experimental endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents* 2004 ; 24 : 393-6.
90. Stevens DL, Herr D, Lampiris H, *et al.* Linezolid versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Infect Dis* 2002 ; 34 : 1481-90.
91. San Pedro GS, Cammarata SK, Oliphant TH, Todisco T. Linezolid versus ceftriaxone/cefepime in patients hospitalized for the treatment of *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *Scand J Infect Dis* 2002 ; 34 : 720-8.
92. Kaplan SL, Patterson L, Edwards KM, *et al.* Linezolid for the treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized children. Linezolid Pediatric Pneumonia Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 2001 ; 20 : 488-94.
93. Rubinstein E, Cammarata S, Oliphant T, Wunderink R. 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 : 402-12.
94. Wunderink RG, Cammarata SK, Oliphant TH, Kollef MH. Continuation of a randomized, double-blind, multicenter study of linezolid versus vancomycin in the treatment of patients with nosocomial pneumonia. *Clin Ther* 2003 ; 25 : 980-92.

95. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Kollef MH. Linezolid versus vancomycin : analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest* 2003 ; 124 : 1789-97.
96. Conte Jr JE, Golden JA, Kipps J, Zurlinden E. Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid. *Antimicrob Agents Chemother* 2002 ; 46 : 1475-80.
97. Stevens DL, Smith LG, Bruss JB, 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 : 3408-13.
98. Weigelt J, Itani K, Stevens D, et al. Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2005 ; 49 : 2260-6.
99. Itani KMF, Weigelt J, Li JZ, Duttagupta S. Linezolid reduces length of stay and duration of intravenous treatment compared with vancomycin for complicated skin and soft tissue infections due to suspected or proven methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Int J Antimicrob Agents* 2005 ; 26 : 442-8.
100. Wible K, Tregnaghi M, Bruss J, et al. Linezolid versus cefadroxil in the treatment of skin and skin structure infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003 ; 22 : 315-23.
101. Oramas-Shirey MP, Buchanan LV, Dileto-Fang CL, et al. Efficacy of linezolid in a staphylococcal endocarditis rabbit model. *J Antimicrob Chemother* 2001 ; 47 : 349-52.
102. Dailey CF, Dileto-Fang CL, Buchanan LV, et al. Efficacy of linezolid in treatment of experimental endocarditis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001 ; 45 : 2304-8.
103. Chiang FY, Climo M. Efficacy of linezolid alone or in combination with vancomycin for treatment of experimental endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003 ; 47 : 3002-4.
104. Patel R, Rouse MS, Piper KE, Steckelberg JM. Linezolid therapy of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2001 ; 45 : 621-3.
105. Wareham DW, Abbas H, Karcher AM, Das SS. Treatment of prosthetic valve infective endocarditis due to multi-resistant Gram-positive bacteria with linezolid. *J Infect* 2006 ; 52 : 300-4.
106. Hill E, Herijgers P, Herregods MC, Peetermans W. Infective endocarditis treated with linezolid : case report and literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006 ; 25 : 202-4.
107. Athanassopoulos G, Pefanis A, Sakka V, et al. Linezolid in prophylaxis against experimental aortic valve endocarditis due to *Streptococcus oralis* or *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006 ; 50 : 654-7.
108. Zeana C, Kubin CJ, Della-Latta P, Hammer SM. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* meningitis successfully managed with linezolid : case report and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001 ; 33 : 477-82.
109. Cottagnoud P, Gerber CM, Acosta F, et al. Linezolid against penicillin-sensitive and -resistant pneumococci in the rabbit meningitis model. *J Antimicrob Chemother* 2000 ; 46 : 981-5.
110. Villani P, Regazzi B, Marubbi F, et al. Cerebrospinal fluid linezolid concentrations in postneurosurgical central nervous system infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2002 ; 46 : 936-7.
111. Shaikh ZH, Peloquin CA, Ericsson CD. Successful treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* meningitis with linezolid : case report and literature review. *Scand J Infect Dis* 2001 ; 33 : 375-9.
112. Rupprecht TA, Pfister HW. Clinical experience with linezolid for the treatment of central nervous system infections. *Eur J Neurol* 2005 ; 12 : 536-42.
113. Pistella E, Campanile F, Bongiorno D, et al. Successful treatment of disseminated cerebritis complicating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis unresponsive to vancomycin therapy with linezolid. *Scand J Infect Dis* 2004 ; 36 : 222-5.
114. Amod F, Moodley I, Peer AKC, et al. Ventriculitis due to a hetero strain of vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus* (hVISA) : successful treatment with linezolid in combination with intraventricular vancomycin. *J Infect* 2005 ; 50 : 252-7.
115. Kanchanapoom T, Koirala J, Goodrich J, Agamah E, Khardori N. Treatment of central nervous system infection by vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003 ; 45 : 213-5.
116. Graham PL, Ampofo K, Saiman L. Linezolid treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* ventriculitis. *Pediatr Infect Dis J* 2002 ; 21 : 798-800.
117. Salin F, Vianello F, Manara R, et al. Linezolid in the treatment of brain abscess due to *Peptostreptococcus*. *Scand J Infect Dis* 2006 ; 38 : 203-5.
118. Patel R, Piper KE, Rouse MS, Steckelberg JM. Linezolid therapy of *Staphylococcus aureus* experimental osteomyelitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2000 ; 44 : 3438-40.
119. Lovering AM, Bamnister GC, MacGowan AP. A comparison of the penetration of vancomycin and linezolid into bone. 44th Interscience Conference on antimicrobial Agents and Chemotherapy. États-Unis : Washington, 30 octobre-2 novembre 2004.
120. Barberan J. Management of infections of osteoarticular prosthesis. *Clin Microbiol Infect* 2006 ; 12 (Suppl. 3) : 93-101.
121. Bassetti M, Vitale F, Melica G, et al. Linezolid in the treatment of Gram-positive prosthetic joint infections. *J Antimicrob Chemother* 2005 ; 55 : 387-90.
122. Melzer M, Goldsmith D, Gransden W. Successful treatment of vertebral osteomyelitis with linezolid in a patient receiving hemodialysis and with persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *Enterococcus bacteremias*. *Clin Infect Dis* 2000 ; 31 : 208-9.
123. Aneziokoro CO, Cannon JP, Pachucki CT, Lentino JR. The effectiveness and safety of oral linezolid for the primary and secondary treatment of osteomyelitis. *J Chemother* 2005 ; 17 : 643-50.
124. Rayner CR, Baddour LM, Birmingham MC, et al. Linezolid in the treatment of osteomyelitis : results of compassionate use experience. *Infection* 2004 ; 32 : 8-14.
125. Harwood PJ, Talbot C, Dimoutsos M, et al. Early experience with linezolid for infections in orthopaedics. *Injury* 2006 ; sous presse.
126. Broder KW, Moise PA, Schultz RO, Forrest A, Schentag JJ. Clinical experience with linezolid in conjunction with wound coverage techniques for skin and soft-tissue infections and postoperative osteomyelitis. *Ann Plast Surg* 2004 ; 52 : 385-90.
127. Lipsky BA, Itani K, Norden C. Treating foot infections in diabetic patients : a randomized, multicenter, open-label trial of linezolid versus ampicillin-sulbactam/amoxicillin-clavulanate. *Clin Infect Dis* 2004 ; 38 : 17-24.

- 128.** French G. Safety and tolerability of linezolid. *J Antimicrob Chemother* 2003 ; 51 : ii45-ii53.
- 129.** Ferry T, Ponceau B, Simon M, *et al.* Possibly linezolid-induced peripheral and central neurotoxicity : report of four cases. *Infection* 2005 ; 33 : 151-4.
- 130.** Birmingham MC, Rayner CR, Meagher AK, *et al.* Linezolid for the treatment of multidrug-resistant, gram-positive infections : experience from a compassionate-use program. *Clin Infect Dis* 2003 ; 36 : 159-68.
- 131.** Lee E, Burger S, Shah J, *et al.* Linezolid-associated toxic optic neuropathy : a report of 2 cases. *Clin Infect Dis* 2003 ; 37 : 1389-91.
- 132.** Gerson SL, Kaplan SL, Bruss JB, *et al.* Hematologic effects of linezolid : summary of clinical experience. *Antimicrob Agents Chemother* 2002 ; 46 : 2723-6.
- 133.** Bernstein WB, Trotta RF, Rector JT, Tjaden JA, Barile AJ. Mechanisms for linezolid-induced anemia and thrombocytopenia. *Ann Pharmacother* 2003 ; 37 : 517-20.
- 134.** Attassi K, Hershberger E, Alam R, Zervos MJ. Thrombocytopenia associated with linezolid therapy. *Clin Infect Dis* 2002 ; 34 : 695-8.
- 135.** Stein GE. Safety of newer parenteral antibiotics. *Clin Infect Dis* 2005 ; 41 : S293-S302.