

Revue générale

Le linézolide, premier antibiotique de la famille des oxazolidinones

Linezolid, the first oxazolidinone antibiotic

H. Dutronc *, F. Bocquentin, T. Galpérine, S. Lafarie-Castet, M. Dupon

Fédération de maladies infectieuses, groupe hospitalier Pellegrin, place Amélie-Raba-Léon, 33076 Bordeaux cedex, France

Reçu le 23 mars 2005 ; accepté le 12 septembre 2005

Disponible sur internet le 16 novembre 2005

Résumé

La dissémination de souches de staphylocoques et d'entérocoques multirésistants aux antibiotiques a conduit à l'élaboration de nouvelles molécules. Le linézolide, premier représentant de la famille des oxazolidinones, répond à cette attente par un mécanisme d'action original. Nous évoquerons dans cette revue son activité antibactérienne, ses caractéristiques pharmacologiques, ses indications dans le cadre des infections sévères à Gram positif multirésistantes, des pneumopathies, des infections de la peau et des tissus mous mais aussi lors de situations cliniques particulières. Enfin, nous aborderons ses modalités de prescription et ses effets secondaires.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

The spread of multiresistant *Staphylococcus* and *Enterococcus* strains required the development of new drugs. Linezolid is the first molecule of a new antibiotic family, oxazolidinones, with an original mechanism of action. In this general review, the authors first present its antibacterial activity, its pharmacokinetic properties, its therapeutic uses in serious Gram-positive infections, pneumonia, skin and soft tissue infections, and also in other indications. They then explain the rules for administration and tolerability.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Linézolide ; Activité antibactérienne ; Pharmacocinétique

Keywords: Linezolid; Antibacterial activity; Pharmacokinetics

1. Introduction

La dissémination de souches de staphylocoques et d'entérocoques multirésistants aux antibiotiques est rapportée depuis quelques années, nécessitant le recours à de nouvelles molécules. Le linézolide, premier représentant d'une nouvelle famille d'antibiotiques, les oxazolidinones, a l'intérêt de répondre à cette demande. Ses indications thérapeutiques sont actuellement limitées au traitement des infections sévères à Gram positif multirésistant, particulièrement lors d'infections pulmonaire ou cutanée. Nous proposons dans cette revue de faire le point sur cette nouvelle molécule.

2. Généralités—mécanisme d'action

Le linézolide est le premier agent d'une nouvelle classe d'antibiotiques, les oxazolidinones. Il s'agit d'une molécule synthétique. Son mécanisme d'action est l'inhibition de la synthèse protéique bactérienne. Celle-ci débute par l'assemblage des deux sous-unités ribosomales 30 S et 50 S. Le linézolide se fixerait sur le site P de la sous-unité 50 S empêchant ainsi son attache à la sous-unité 30 S, elle-même associée à l'ARN messager et à l'ARN de transfert transportant le premier acide aminé, la méthionine. Cela aboutit au défaut de formation du ribosome 70 S et donc à l'interruption de l'initiation de la synthèse protéique bactérienne. Le site de fixation du linézolide au niveau de la sous-unité 50 S est également celui du chloramphénicol et de la lincomycine. En revanche, le linézolide n'inhibe pas l'activité peptidyl transférase. Ce mécanisme d'action

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : herve.dutronc@chu-bordeaux.fr (H. Dutronc).

étant unique, il n'existe pas de résistance croisée avec d'autres familles d'antibiotiques [1–3] Fig. 1.

3. Spectre antibactérien in vitro

Le spectre d'action du linézolide couvre essentiellement les bactéries à Gram positif. S'il est bactéricide vis-à-vis de *Streptococcus pneumoniae*, il n'est que bactériostatique sur les staphylocoques et les entérocoques [1]. L'activité du linézolide est indépendante de la sensibilité des souches de staphylocoques à la méticilline [1]. Sur les souches de staphylocoque doré, la CMI 50 comme la CMI 90 du linézolide est égale à 2 mg/l. Sur les souches de staphylocoque à coagulase négative, la CMI 50 est comprise entre 0,5 et 2 mg/l. Pour les souches de staphylocoque doré intermédiaires à la vancomycine (VISA), la CMI 50 du linézolide reste entre 0,5 et 2 mg/l [4].

L'activité sur les différentes espèces de streptocoques est comprise entre 0,5 et 1 mg/l. Pour *S. pneumoniae*, la CMI 50 est également comprise entre 0,5 et 1 mg/l quelle que soit sa sensibilité à la pénicilline G ou à la ceftriaxone [1].

Concernant les souches d'entérocoques, la CMI du linézolide est à 2 mg/l qu'il s'agisse d'*Enterococcus faecalis* ou d'*Enterococcus faecium* et que la souche soit sensible ou résistante à la vancomycine (phénotype de résistance van-A ou van-B). En revanche, sur les souches sensibles, la vancomycine est deux à quatre fois plus active que le linézolide [1].

Le linézolide est actif sur d'autres bactéries à Gram positif telles que *Bacillus*, *Corynebacterium*, *Rhodococcus*, *Listeria*. Le linézolide est également actif sur des bactéries anaérobies comme *Clostridium*, *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium*, *Propionibacterium acnes*, *Prevotella*. Pour *Bacteroides fragilis*, la CMI du linézolide est estimée à 4 mg/l. Enfin, le linézolide est actif sur *Actinomyces sp.* et *Nocardia sp.* [5,6]. Le linézolide garde une activité plus faible sur *Mycoplasma pneumoniae* (CMI à 4 mg/l) et sur *Légionella sp.* [1]. Le linézolide est actif sur *Mycobacterium tuberculosis* avec une CMI de 1 mg/l pouvant aller jusqu'à 2 mg/l pour les souches multi-résistantes [7,8]. Il apparaît comme alternative intéressante dans cette dernière indication [9,10] Son activité sur les souches de mycobactéries atypiques est discutée comme l'ont montré certaines publications [1,11,12].

4. Mécanisme de résistance

Il est difficile d'induire une résistance au linézolide in vitro. Lorsqu'il y a une mutation, celle-ci se fait en une étape. Cependant, la fréquence est faible, de l'ordre de 10^{-9} [1]. Les points de mutation à l'origine de cette résistance sont situés dans le domaine V du gène de l'ARN ribosomal 23 S [1,13–16]. Il semble que ces mutations puissent apparaître chez les patients ayant reçu du linézolide pendant une période prolongée [17–19]. Ce mécanisme de résistance a été rapporté pour

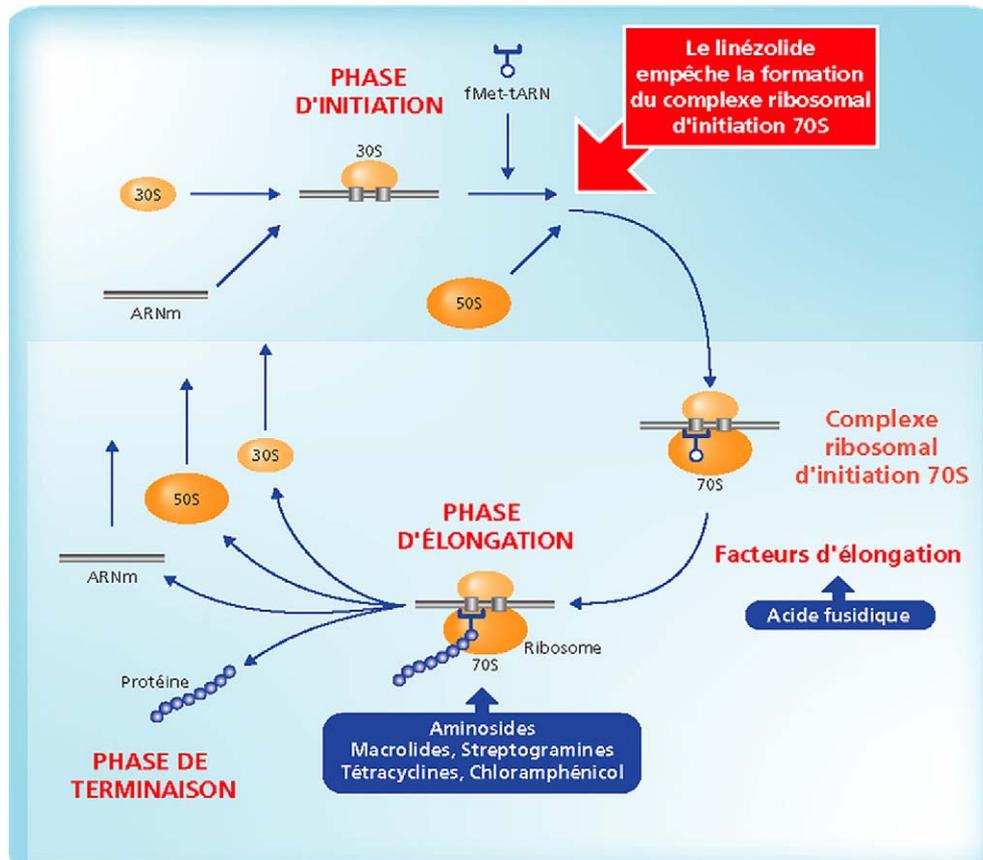


Fig. 1. Mécanisme d'action du linézolide.
Fig. 1. Mechanism of action of linezolid.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/9281925>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/9281925>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)