

Tédizolide et infections ostéoarticulaires

Dr Olivier Grossi

Infectiologie

Hôpital Privé du Confluent

SMIT CHU

Nantes

Avons-nous besoin de nouveaux antibiotiques pour traiter les infections ostéoarticulaires?

Avons-nous besoin de nouveaux antibiotiques pour traiter les infections ostéoarticulaires?

- β -lactamines
- Fluoroquinolones
- Rifampicine
- Clindamycine
- Acide fucidique
- Cotrimoxazole
- Cyclines
- Vancomycine
- Daptomycine
- Linézolide

Avons-nous besoin de nouveaux antibiotiques pour traiter les infections ostéoarticulaires?

- β -lactamines
- Fluoroquinolones
- Rifampicine
- Clindamycine
- Acide fucidique
- Cotrimoxazole
- Cyclines
- Vancomycine
- Daptomycine
- Linézolide

- Population âgée, polypathologique, polymédicamentée
- Traitement prolongé, en association
- Physiopatho des IOA
- Polymicrobisme
- Emergence de résistance
- Nombreuses interactions entre les antibiotiques, avec les médicaments du patients
- Effets indésirables/contre-indications
- Warning box FDA/AMSM (FQ, cotrimoxazole...)

Avons-nous besoin de nouveaux antibiotiques pour traiter les infections ostéoarticulaires?

- β -lactamines
- Fluoroquinolones
- Rifampicine
- Clindamycine
- Acide fucidique
- Cotrimoxazole
- Cyclines
- Vancomycine
- Daptomycine
- Linézolide

- Population âgée, polypathologique, polymédicamentée
- Traitement prolongé, en association
- Physiopatho des IOA

Oui !

- Résistance
- Interactions entre les médicaments
- Effets indésirables, contre-indications
- Warning box FDA/AMSM (FQ, cotrimoxazole...)

Candidat idéal ?

- Activité naturelle sur les bactéries en cause
- Pénétration osseuse
- Activité sur le biofilm
- Activité intra-cellulaire (ostéoblastique)
- Activité sur les variants métaboliques
- Biodisponibilité orale (traitement prolongé)
- Profil de tolérance/interactions médicamenteuses
- Faire ses preuves dans les études cliniques et la vraie vie
- Coût limité

Tédizolide (SIVEXTRO®)

- 2^{ème} agent de la classe des oxazolidinones après le linézolide
- Même spectre d'activité que le Linézolide
- AMM: infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous d'étiologie staphylococcique avec résistance à la méticilline prouvées ou suspectées, durée ≤6j
- Rétrocession hospitalière
- Liste en sus pour les SSR
- Coût journalier (165,45€)



Linézolide et infections ostéoarticulaires

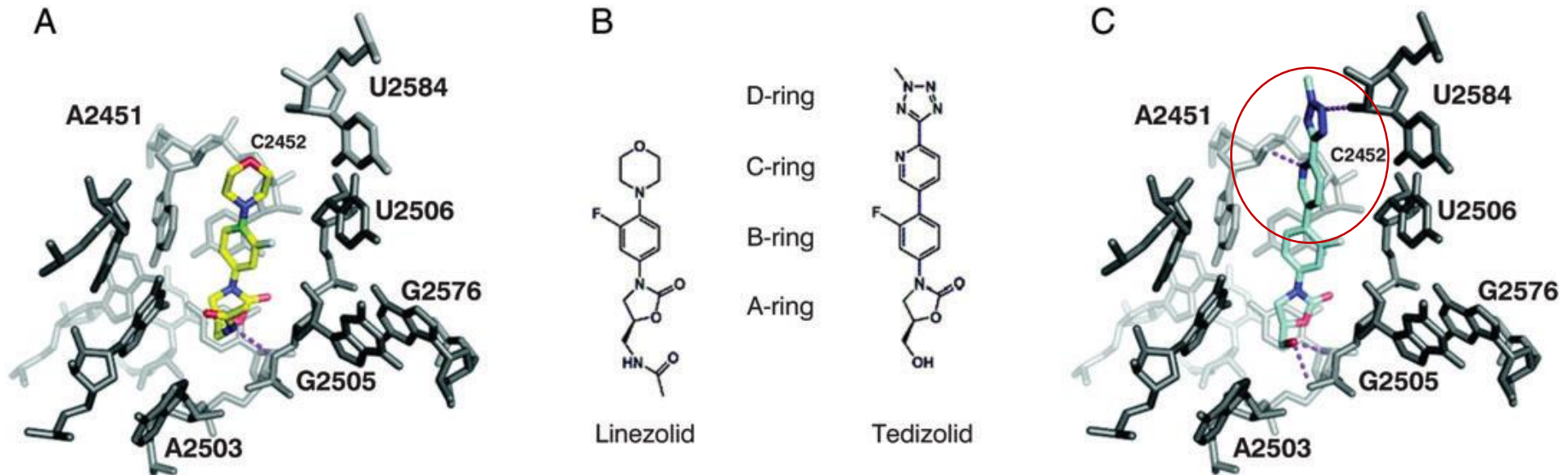
✓ Pour

- Activité anti staph méti-R, *Enterococcus* sp., certains anaérobies, *Cutibacterium acnes*...
- Bonne diffusion osseuse
 - Landersdorfer CB et al. Clin Pharmacokinet. 2009; 48 : 89-124
- Efficacité de l'association linézolide/rifampicine (**bon compagnon**) dans les modèles expérimentaux (moins avec le Linézolide seul)
 - Vergidis C et al. Antimicrob Agents Chemother. 2011; 55: 1182-6
- Succès thérapeutique \approx 80% (revue systématique de 16 études incluant 372 patients)
 - Theil C et al. J Bone Jt Infect. 2020; 6: 7-16
- Biodisponibilité orale 100%
- Coût 12€ /UCD

✓ Contre

- Tolérance moyen/long terme (Vinh DC and Rubinstein E. J Infect. 2009; 59: S59-S74)
 - Myélotoxicité (\geq 14j)
 - Thrombopénie
 - Anémie
 - Neurotoxicité pfs irréversible (\geq 28j, souvent 3-6 mois)
 - Inhibition du métabolisme mitochondrial, toxicité directe
 - Neuropathies optiques et périphériques
 - Acidose lactique (40-50 jours)
 - Toxicité mitochondriale (léthalité 25%)
 - Syndrome sérotoninergique
 - IMAO, tricycliques, IRS, tramadol, aliments contenant de la tyramine....
- Diminution de l'AUC plasmatique du Linézolide (induction glycoprotéine P ?) avec rifampicine (Pea F et al. J Antimicrob Chemother. 2012, 67, 2034-2042)
- Faible activité dans le biofilm mature ?
 - Abad L et al. J Antimicrob Chemother 2019; 74: 625-632
- Emergence de souches bactériennes résistantes (transmission plasmidique gène cfr+++)

Mécanisme d'action



- **Inhibition de la synthèse des protéines** par fixation à la **sous unité 50S (partie 23S)** du ribosome bactérien
 - Blocage de l'ancrage de l'ARNt sur la peptidyl-transférase (complexe d'initiation qui catalyse l'élongation de la chaîne peptidique)

Activité *in vitro* contre bactéries à Gram positif responsables d'infections de prothèses articulaires

Espèce/ATB	CMI 90 (mg/l)	Extrêmes	Breakpoints EUCAST	% sensibilité
<i>S. aureus</i> (n= 104)				
Tédizolide	0.25	0.06-1	≤0.5	99
Linézolide	2	0.5-4	≤4	100
SCN (n = 102)				
Tédizolide	0.5	0.12-2	≤0.5	92
Linézolide	2	0.06-4	≤4	100
<i>Enterococcus spp.</i> (n = 52)				
Tédizolide	0.5	0.12-1	–	–
Linézolide	2	0.5-2	≤4	100
<i>Cutibacterium spp.</i> (n = 51)				
Tédizolide	0.5	0.06-0.5	–	–
Linézolide	1	0.12-2	–	–

Activité *in vitro* contre bactéries à Gram positif responsables d'infections de prothèses articulaires

Espèce/ATB	CMI 90 (mg/l)	Extrêmes	Breakpoints EUCAST	% sensibilité
<i>S. aureus</i> (n= 104)				
Tédizolide	0.25	0.06-1	≤0.5	99
Linézolide	2	0.5-4	≤4	100
SCN (n = 102)				
Tédizolide	0.5	0.12-2	≤0.5	92
Linézolide	2	0.06-4	≤4	100
<i>Enterococcus spp.</i> (n = 52)				
Tédizolide	0.5	0.12-1	–	–
Linézolide	2	0.5-2	≤4	100
<i>Cutibacterium spp.</i> (n = 51)				
Tédizolide	0.5	0.06-0.5	–	–
Linézolide	1	0.12-2	–	–

Activité *in vitro* contre bactéries à Gram positif responsables d'infections de prothèses articulaires

Espèce/ATB	CMI 90 (mg/l)	Extrêmes	Breakpoints EUCAST	% sensibilité
<i>S. aureus</i> (n= 104)		4 à 16 fois plus actif		
Tédizolide	0.25	0.06-1	≤0.5	99
Linézolide	2	0.5-4	≤4	100
SCN (n = 102)				
Tédizolide	0.5	0.12-2	≤0.5	92
Linézolide	2	0.06-4	≤4	100
<i>Enterococcus spp.</i> (n = 52)				
Tédizolide	0.5	0.12-1	–	–
Linézolide	2	0.5-2	≤4	100
<i>Cutibacterium spp.</i> (n = 51)				
Tédizolide	0.5	0.06-0.5	–	–
Linézolide	1	0.12-2	–	–

Pharmacocinétique

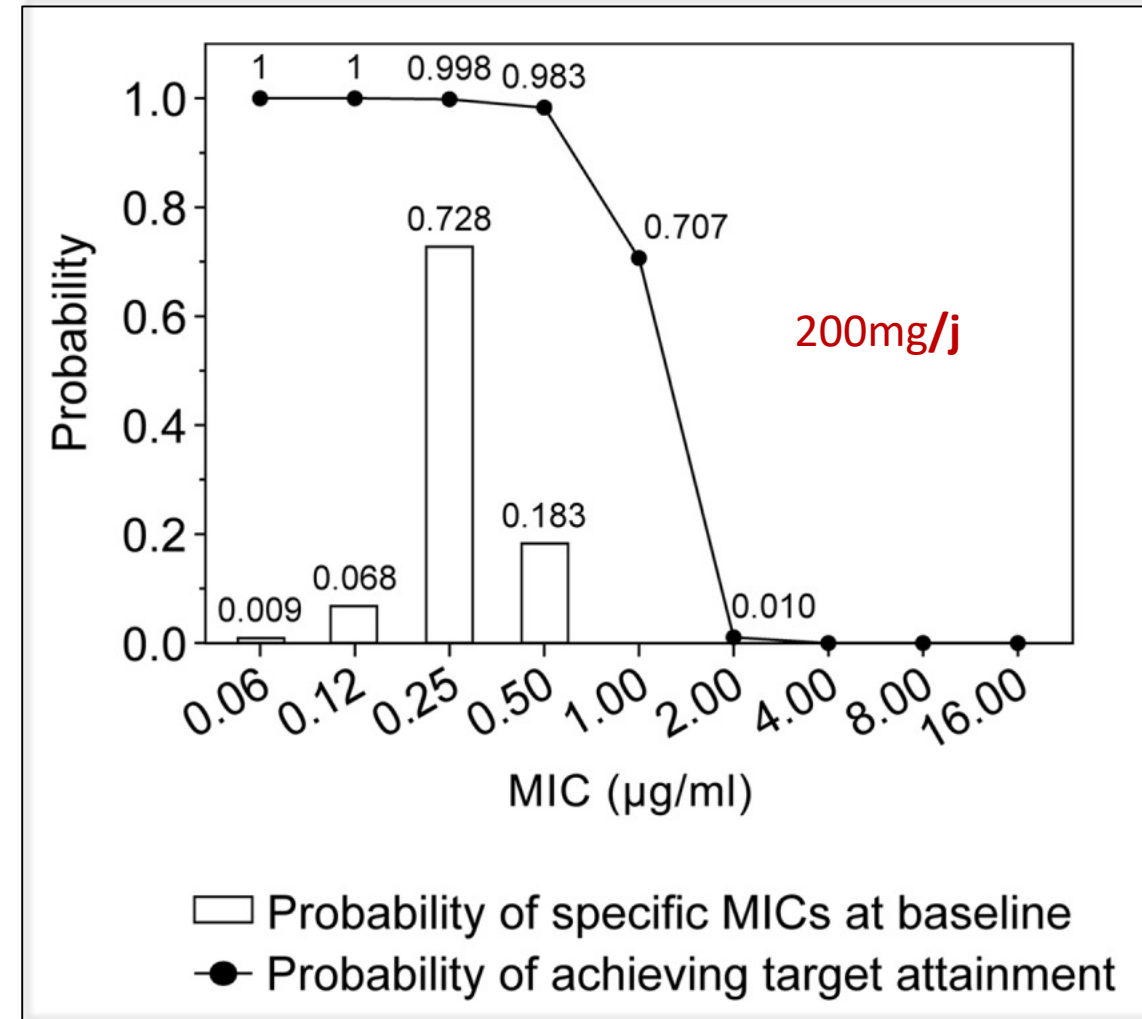
Paramètres	Tédizolide	Linézolide
Dose	200 mg/j	600 mg x 2/j
Biodisponibilité orale (T)	90% (3h)	100% (2h)
Cmax (mg/L)	1.6-2.8	15-20
Cmin (mg/L)	0.24-0.58	6
Clairance totale (Lh)	6.3-10.5	4.5-8.5
T1/2 vie (h)	12	4.5-5.5
AUC24h (mg.h/L)	17-34	200-275
Fraction libre f (%)	10-30	69
Vd (L/kg)	0.14-0.18	0.7-0.8
Elimination	Sulfatases (féces)	Oxydation non enzymatique (urines)
Substrat cytochromes P450	Non	Non

PK/PD

- Comme le linézolide, le paramètre PK/PD qui prédit le mieux l'activité est le fAUC/CMI (f = fraction libre)
 - Linézolide: fAUC/CMI ≥ 100
 - **Tédizolide: fAUC/CMI ≥ 3**

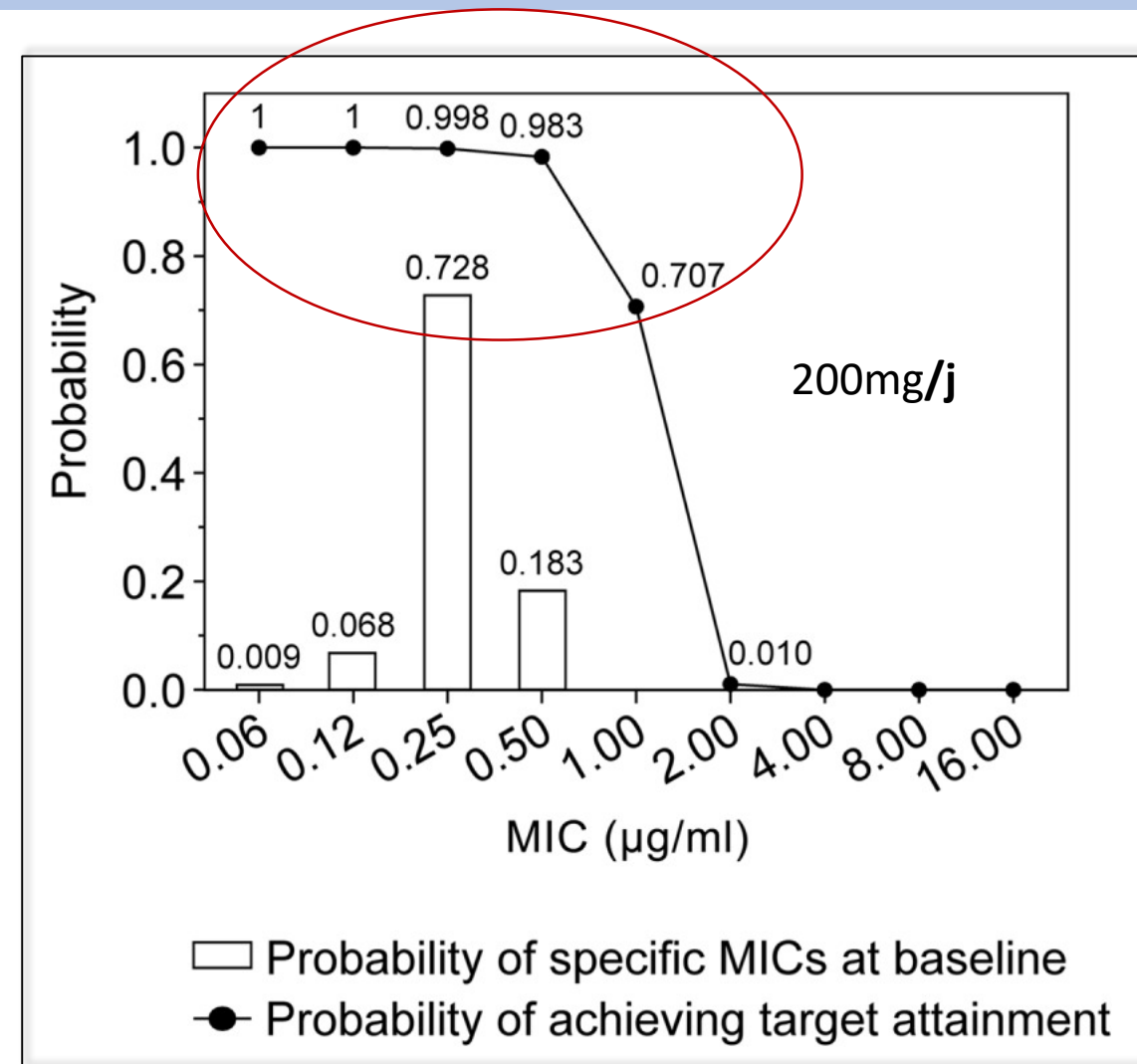
PK/PD

- Comme le linézolide, le paramètre PK/PD qui prédit le mieux l'activité est le fAUC/CMI (f = fraction libre)
 - Linézolide: fAUC/CMI ≥ 100
 - **Tédizolide: fAUC/CMI ≥ 3**



PK/PD

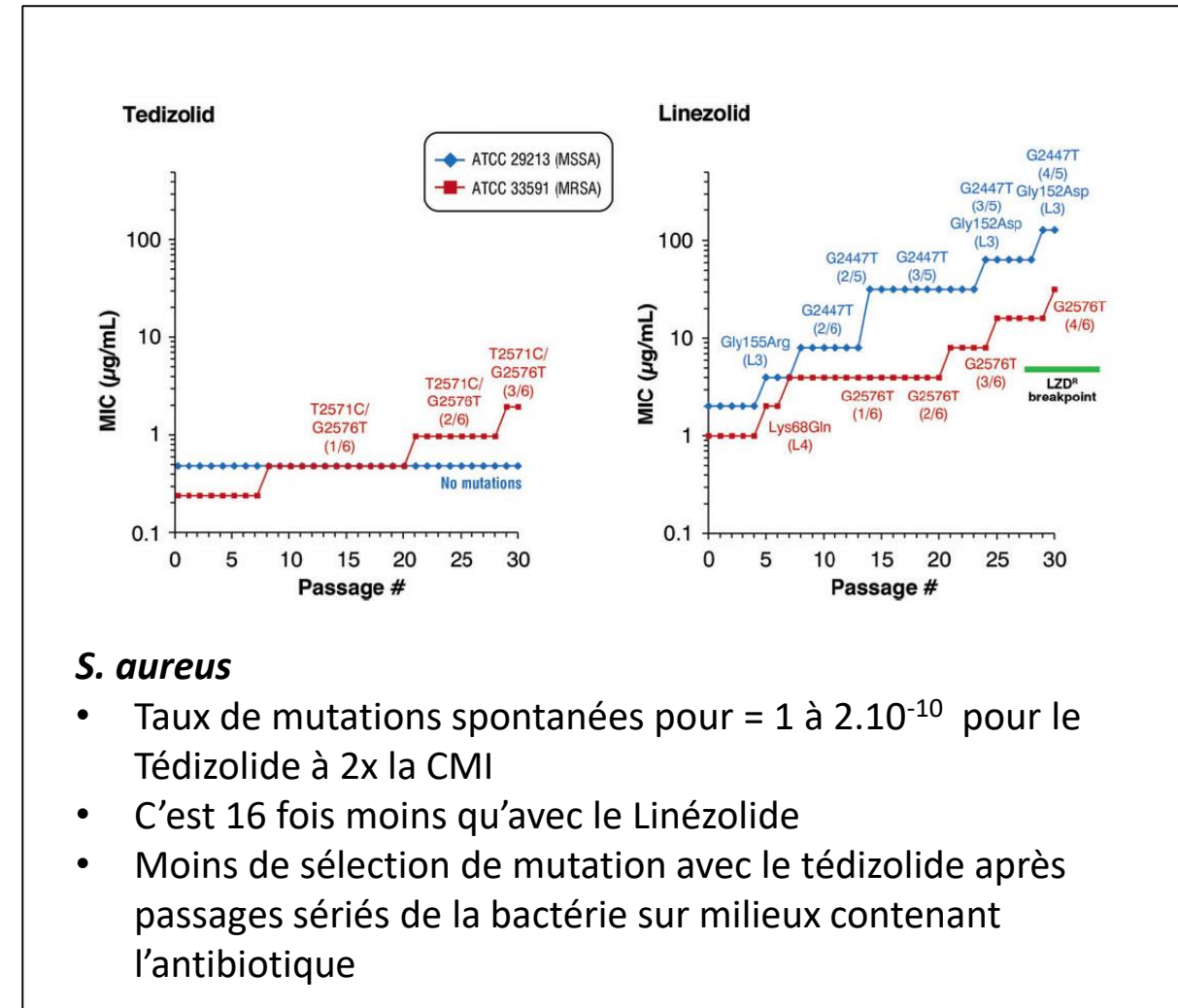
- Comme le linézolide, le paramètre PK/PD qui prédit le mieux l'activité est le fAUC/CMI (f = fraction libre)
 - Linézolide: fAUC/CMI ≥ 100
 - **Tédizolide: fAUC/CMI ≥ 3**



Oxazolidinone

Mécanismes de résistance

- <1%
- Décrites pour *Enterococcus* sp, *S. aureus* **mais surtout sur SCN**
 - Mutations ponctuelles sur les allèles (5 à 6) du gène codant pour l'ARNr 23S (CMI croit avec l'accumulation des mutations)
 - Mutations ponctuelles sur le gène des protéines ribosomiales L3 et L4
 - Acquisition horizontale du gène *cfr* plasmidique codant une méthyltransferase qui modifie l'ARNr 23S



Oxazolidinone

Mécanismes de résistance

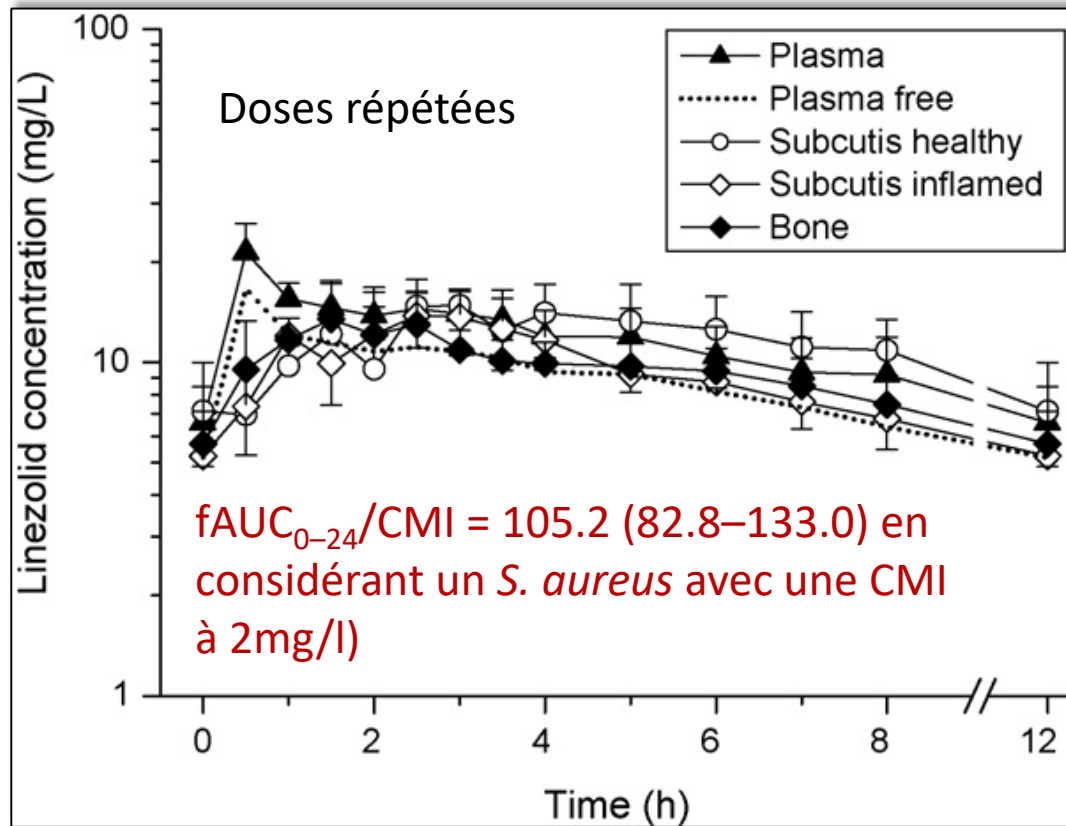
- <1%
- Décrites pour *Enterococcus* sp, *S. aureus* **mais surtout sur SCN**
 - Mutations ponctuelles sur les allèles (5 à 6) du gène codant pour l'ARNr 23S (CMI croit avec l'accumulation des mutations)
 - Mutations ponctuelles sur le gène des protéines ribosomiales L3 et L4
 - Acquisition horizontale du gène *cfr* plasmidique codant une méthyltransferase qui modifie l'ARNr 23S → **sensibilité souvent conservée pour le Tedizolide**

Table 2 Comparative activity of oxazolidinones against *Staphylococcus aureus* with identified mechanisms of reduced susceptibility [29, 34, 36, 57]

Mechanism (n)	Number of isolates with MIC (% inhibited at specified concentration)									Susceptible (%)
	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	
23S rRNA mutations (17)										
Tedizolid	-	1 (6)	9 (59)	4 (82)	2 (94)	1 (100)	-	-	-	0
Linezolid	-	-	-	1 (6)	1 (12)	7 (53)	4 (77)	4 (100)	-	0
L3 or L4 modifications (6)										
Tedizolid	1 (17)	2 (50)	3 (100)	-	-	-	-	-	-	17
Linezolid	-	-	1 (17)	1 (33)	4 (100)	-	-	-	-	0
<i>cfr</i> positive (13)										
Tedizolid	11 (85)	2 (100)	-	-	-	-	-	-	-	85
Linezolid	-	-	-	-	3 (23)	9 (92)	1 (100)	-	-	0
Multiple mechanisms (5)										
Tedizolid	-	2 (40)	3 (100)	-	-	-	-	-	-	0
Linezolid	-	-	-	-	-	-	2 (40)	3 (100)	-	0

Diffusion osseuse

- Peu de données
- Extrapolation à partir des data du linézolide
 - Ostéomyélite/pied diabétique (3 patients)



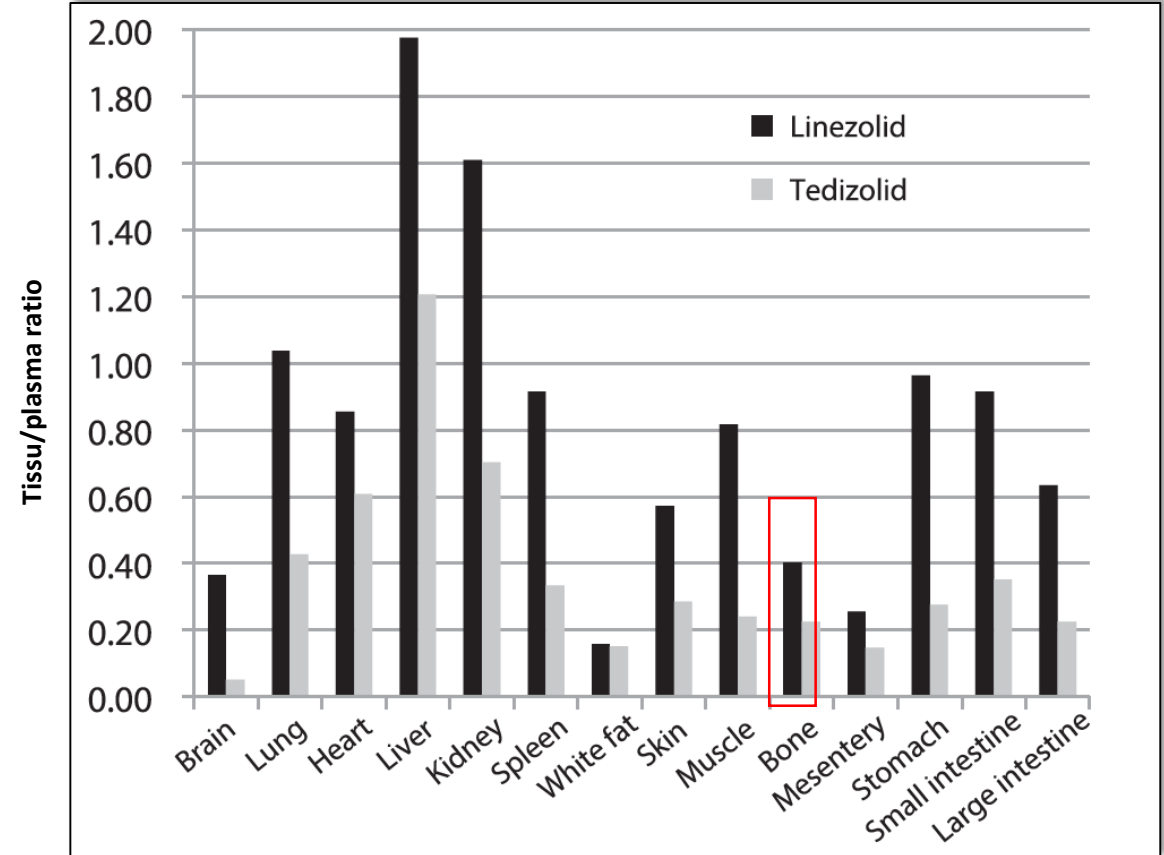
Traunmüller F et al. Int J Antimicrob Agents. 2010. 36 ; 84-86

Donnés issues des modèles pharmacocinétiques murins des phases précliniques

Ratio os/plasma

- Linézolide 40%

- Tédizolide 20%

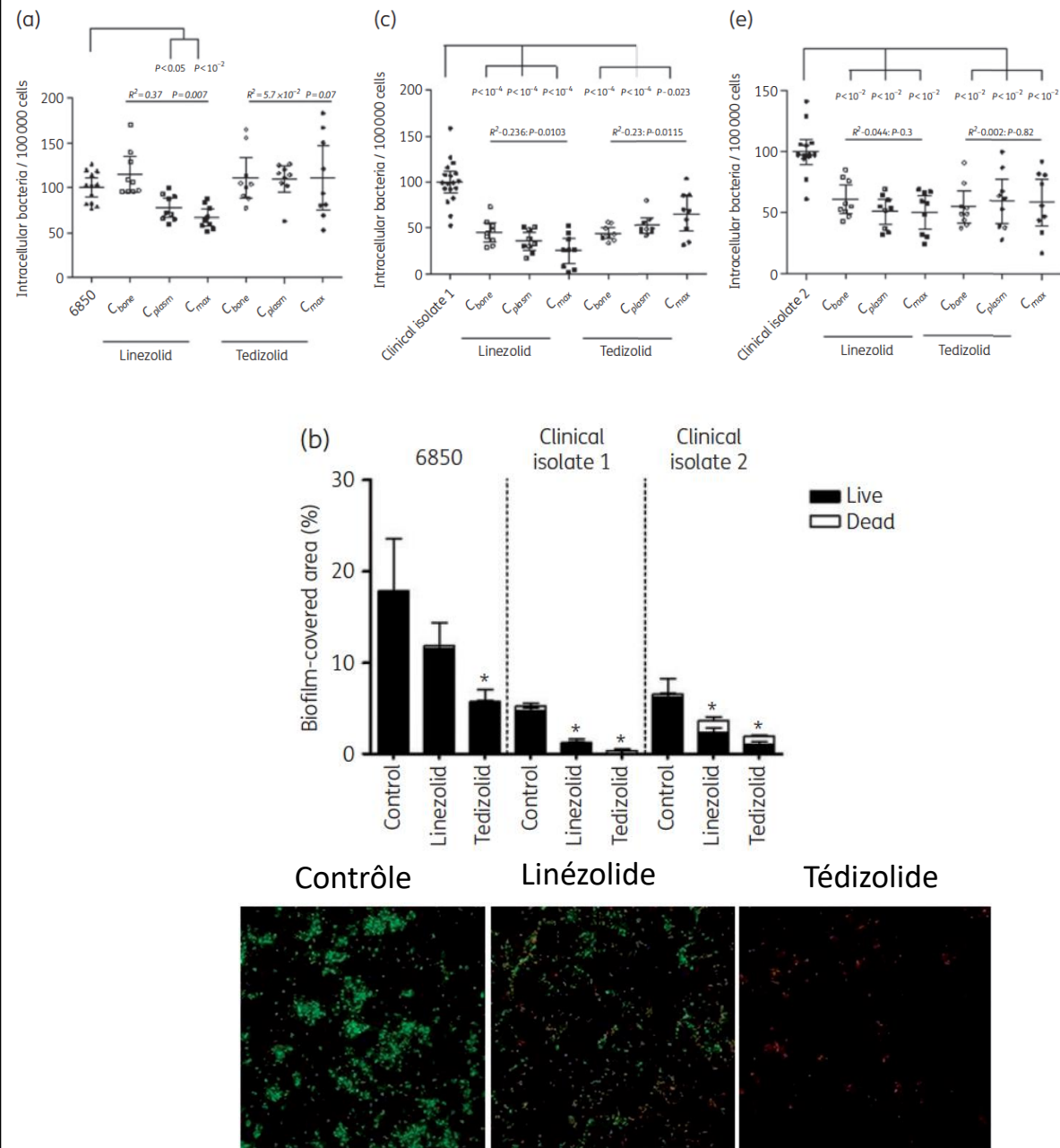


Ong V et al. Drug Metab Dispos 2014; 42:1275-1284

Evaluation de l'activité intraostéoblastiques et antibiofilm in vitro de TED et LIN sur SASM (2 souches clinique d'IOA et 1 souche référence)

Abad L et al. J Antimicrob Chemother 2019; 74: 625–632

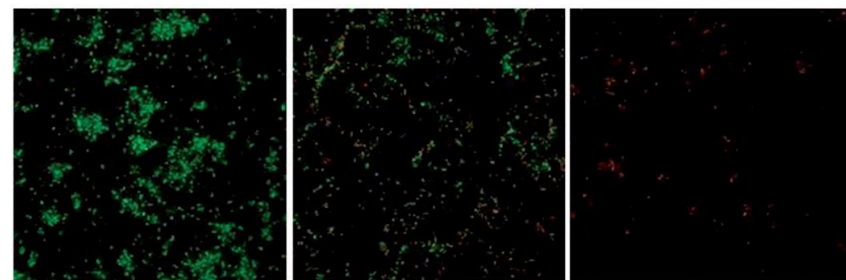
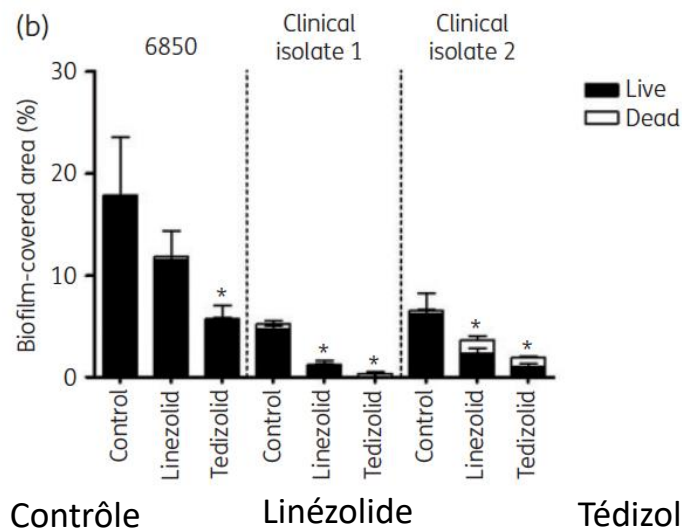
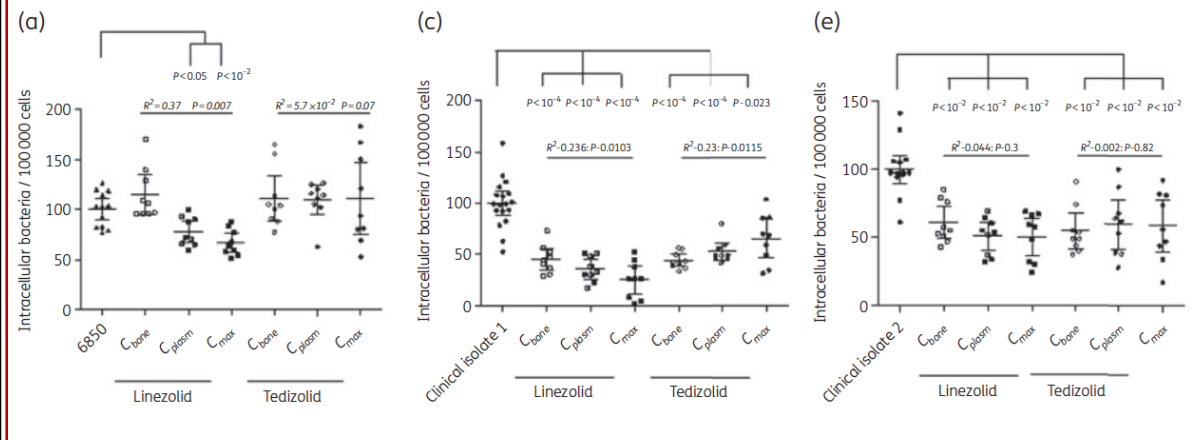
- Activité sur un modèle d'infection intra ostéoblastique avec plusieurs concentration d'ATB
 - Mesure de la CMI biofilm (bMIC) par méthode Antibiofilmogram[®]
 - Microscopie confocale (CLSM)
 - Mesure de la concentration minimale d'éradication d'un biofilm mature (MBEC)
- ↘ Qté de SASM intraostablastiques avec LIN et TED (-30%) pour les souches cliniques à conc osseuse mais pas pour la souche de référence
- ↘ cytotoxicité induite par l'infection pour LIN et TED à toute les concentrations
- Prévention de la formation de biofilm par les 3 souches pour les 2 ATB
- Peu d'activité sur du biofilm mature



Evaluation de l'activité intraostéoblastiques et antibiofilm in vitro de TED et LIN sur SASM (2 souches clinique d'IOA et 1 souche référence)

Abad L et al. J Antimicrob Chemother 2019; 74: 625–632

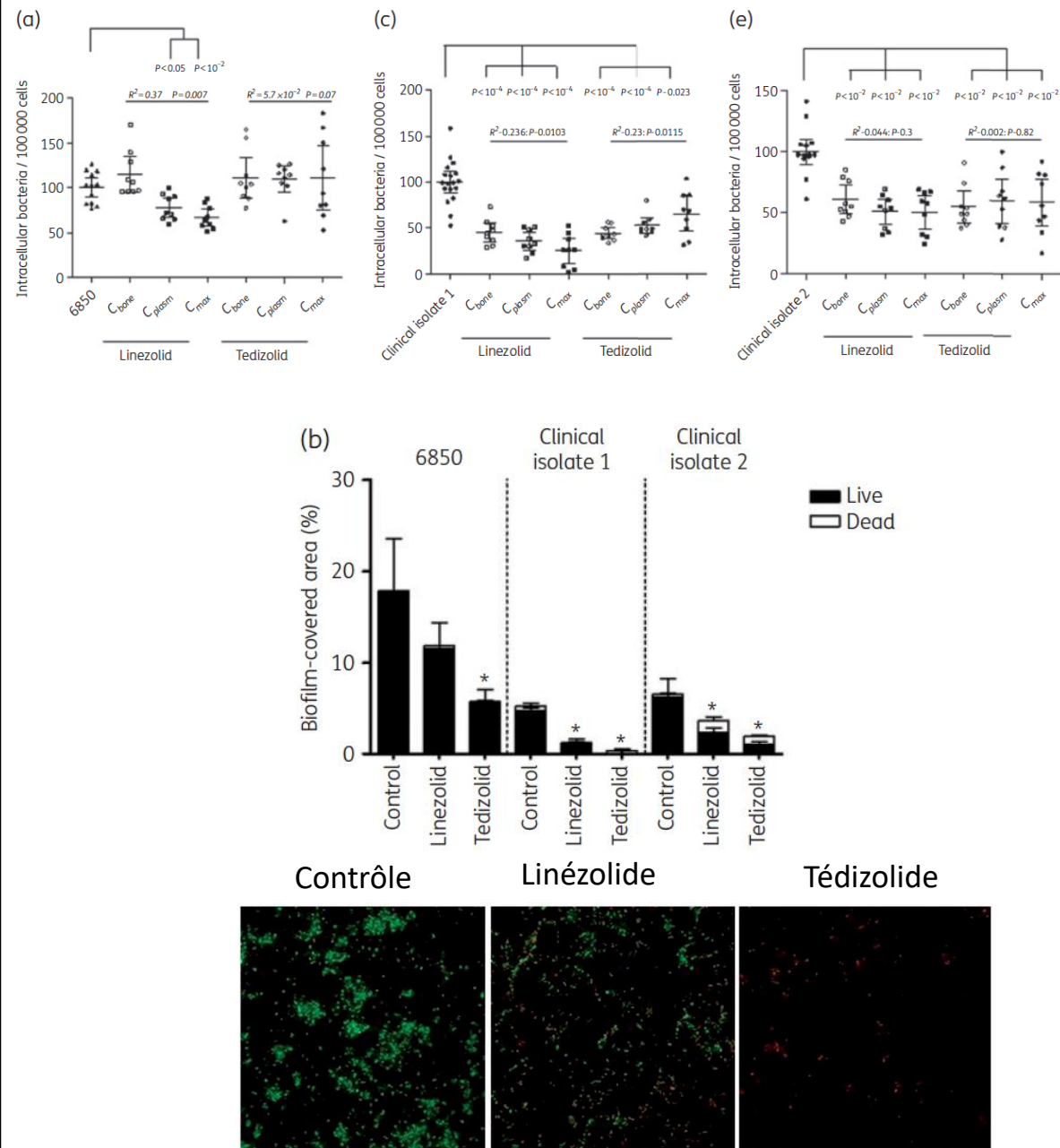
- Activité sur un modèle d'infection intra ostéoblastique avec plusieurs concentration d'ATB
 - Mesure de la CMI biofilm (bMIC) par méthode Antibiofilmogram[®]
 - Microscopie confocale (CLSM)
 - Mesure de la concentration minimale d'éradication d'un biofilm mature (MBEC)
- ↘ Qté de SASM intraostablastiques avec LIN et TED (-30%) pour les souches cliniques à conc osseuse mais pas pour la souche de référence
- ↘ cytotoxicité induite par l'infection pour LIN et TED à toute les concentrations
- Prévention de la formation de biofilm par les 3 souches pour les 2 ATB
- Peu d'activité sur du biofilm mature



Evaluation de l'activité intraostéoblastiques et antibiofilm in vitro de TED et LIN sur SASM (2 souches clinique d'IOA et 1 souche référence)

Abad L et al. J Antimicrob Chemother 2019; 74: 625–632

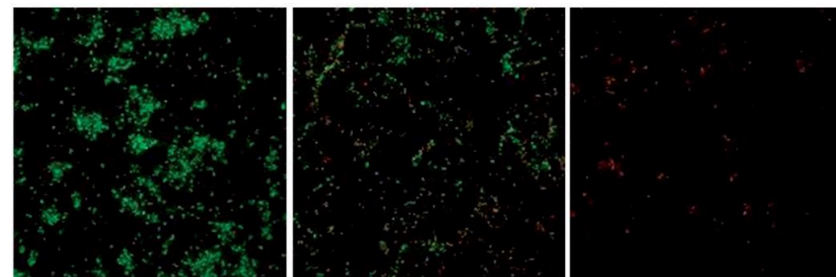
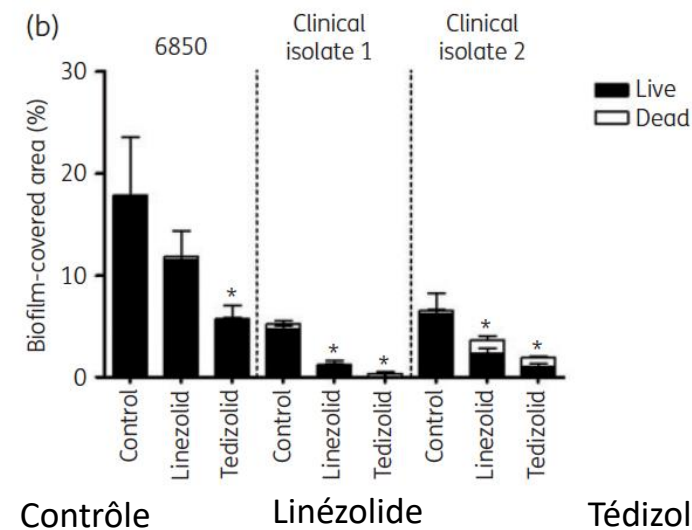
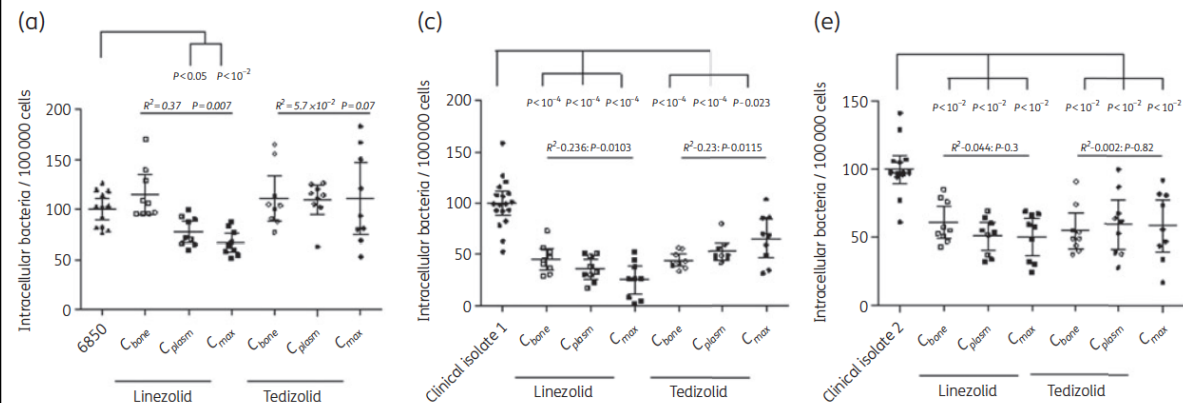
- Activité sur un modèle d'infection intra ostéoblastique avec plusieurs concentration d'ATB
 - Mesure de la CMI biofilm (bMIC) par méthode Antibiofilmogram[®]
 - Microscopie confocale (CLSM)
 - Mesure de la concentration minimale d'éradication d'un biofilm mature (MBEC)
- ↘ Qté de SASM intraostablastiques avec LIN et TED (-30%) pour les souches cliniques à conc osseuse mais pas pour la souche de référence
- ↘ **cytotoxicité induite par l'infection pour LIN et TED à toute les concentrations**
- Prévention de la formation de biofilm par les 3 souches pour les 2 ATB
- Peu d'activité sur du biofilm mature



Evaluation de l'activité intraostéoblastiques et antibiofilm in vitro de TED et LIN sur SASM (2 souches clinique d'IOA et 1 souche référence)

Abad L et al. J Antimicrob Chemother 2019; 74: 625–632

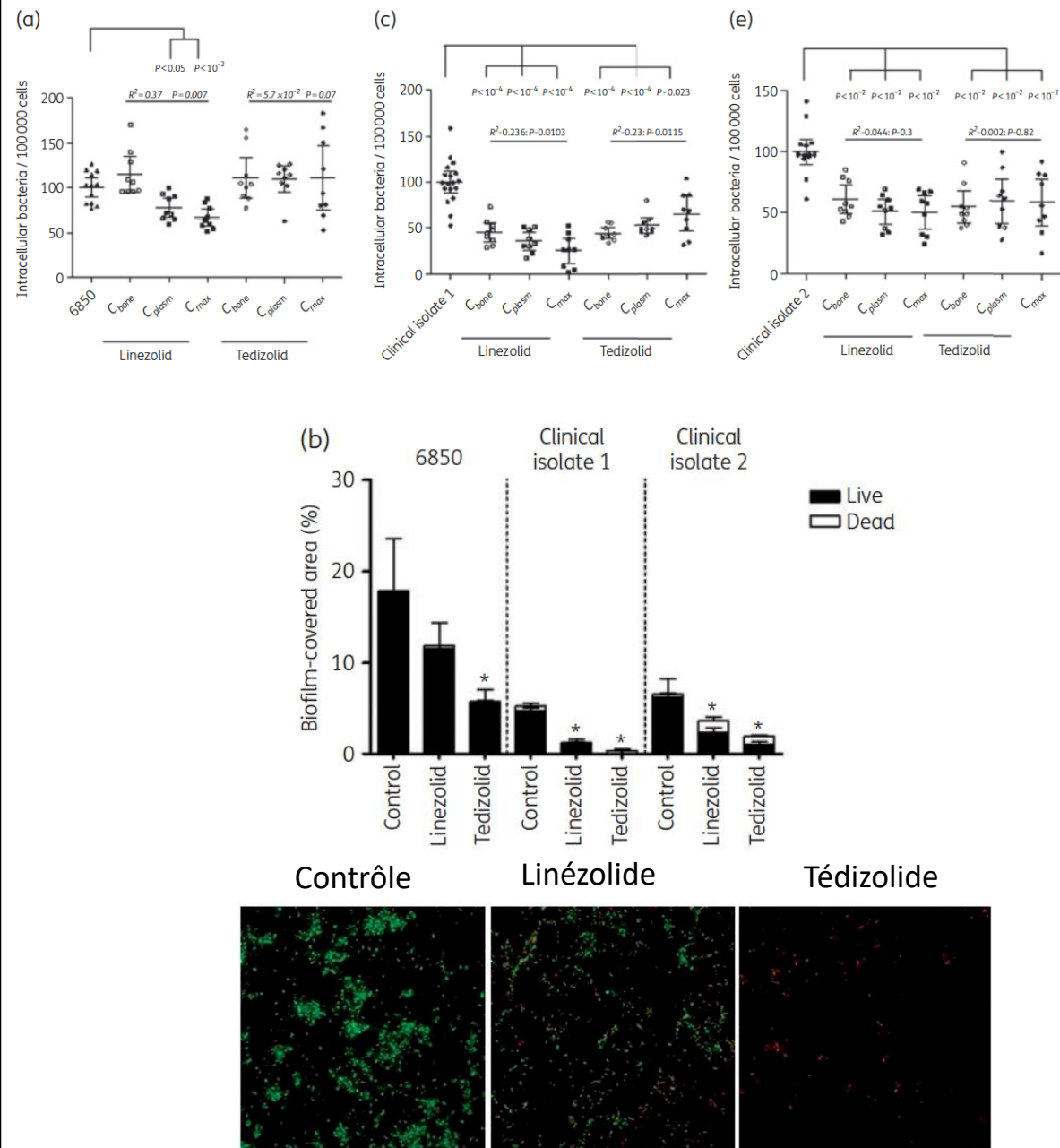
- Activité sur un modèle d'infection intra ostéoblastique avec plusieurs concentration d'ATB
 - Mesure de la CMI biofilm (bMIC) par méthode Antibiofilmogram[®]
 - Microscopie confocale (CLSM)
 - Mesure de la concentration minimale d'éradication d'un biofilm mature (MBEC)
- ↘ Qté de SASM intraostablastiques avec LIN et TED (-30%) pour les souches cliniques à conc osseuse mais pas pour la souche de référence
- ↘ cytotoxicité induite par l'infection pour LIN et TED à toute les concentrations
- **Prévention de la formation de biofilm par les 3 souches pour les 2 ATB**
- Peu d'activité sur du biofilm mature



Evaluation de l'activité intraostéoblastiques et antibiofilm in vitro de TED et LIN sur SASM (2 souches clinique d'IOA et 1 souche référence)

Abad L et al. J Antimicrob Chemother 2019; 74: 625–632

- Activité sur un modèle d'infection intraostéoblastique avec plusieurs concentration d'ATB
 - Mesure de la CMI biofilm (bMIC) par méthode Antibiofilmogram[®]
 - Microscopie confocale (CLSM)
 - Mesure de la concentration minimale d'éradication d'un biofilm mature (MBEC)
- ↘ Qté de SASM intraostablastiques avec LIN et TED (-30%) pour les souches cliniques à conc osseuse mais pas pour la souche de référence
- ↘ cytotoxicité induite par l'infection pour LIN et TED à toute les concentrations
- Prévention de la formation de biofilm par les 3 souches pour les 2 ATB
- **Peu d'activité sur du biofilm mature**



- **Activité in vitro de l'association TED/RIF sur SASM ATCC 6538, SARM ATCC 43300 et 3 souches cliniques dans un biofilm mature**

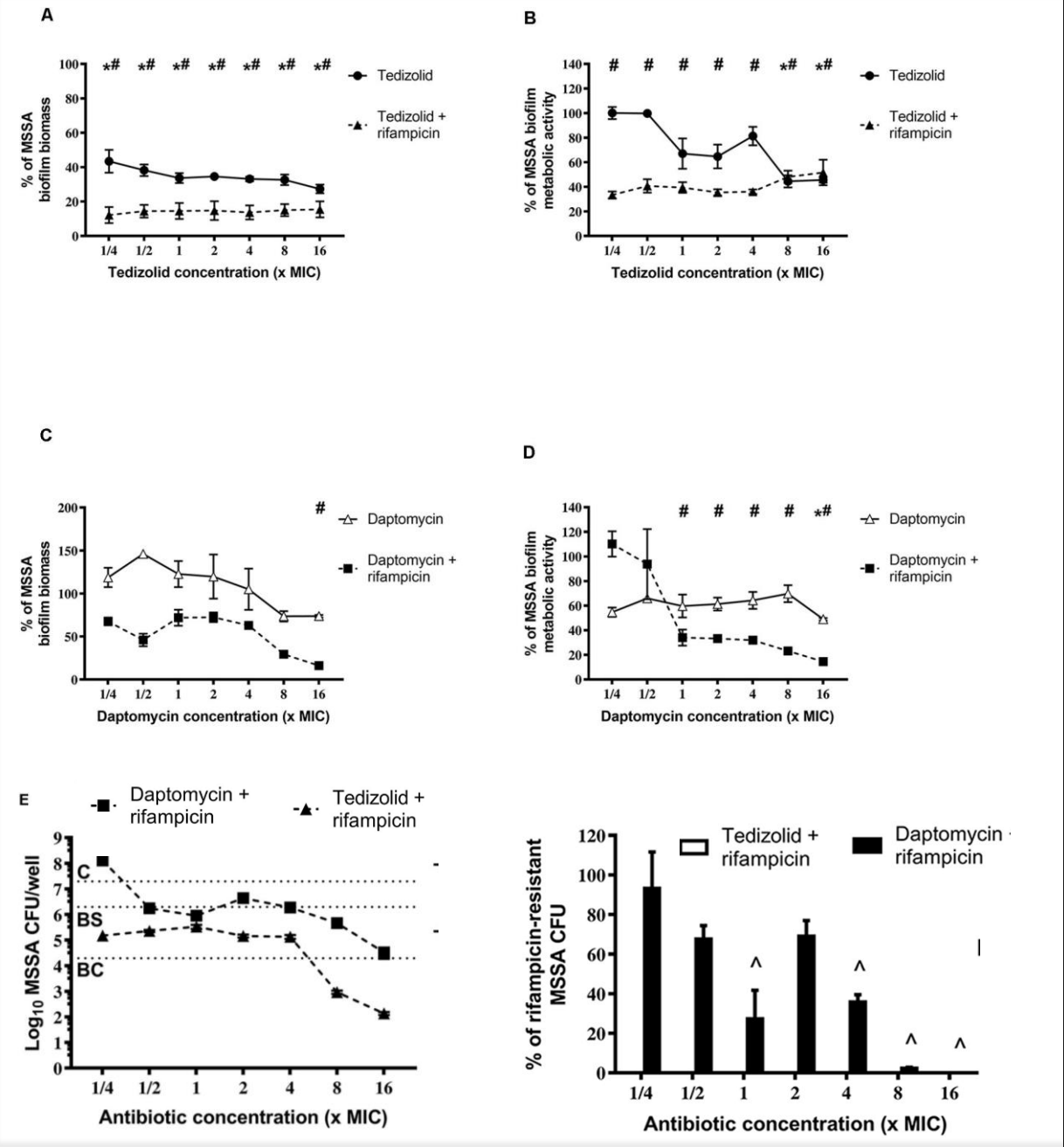
- ATB testés: TED et DAP à concentration croissante (1/4 à 16X CMI) +/- RIF
- Concentration fixe de RIF (0,06mg/l) qui sélectionne 100% de mutants rifampicine R en monothérapie

- Critère d'évaluation:

- Réduction de la biomasse
- Réduction de la viabilité bactérienne (méthode colorimétrique)
- Réduction de la quantité de bactérie (en UFC)
- Prévention de la sélection de mutants RIF R

- L'association TED/RIF permet de

- → Désagréger le biofilm mature
- → Réduire l'activité métabolique bactérienne
- → Exercer une bactéricide (Δ -3Log CFU) à des concentrations cliniques
- → Prévenir l'émergence de résistance à la RIF



- **Activité in vitro de l'association TED/RIF sur SASM ATCC 6538, SARM ATCC 43300 et 3 souches cliniques dans un biofilm mature**

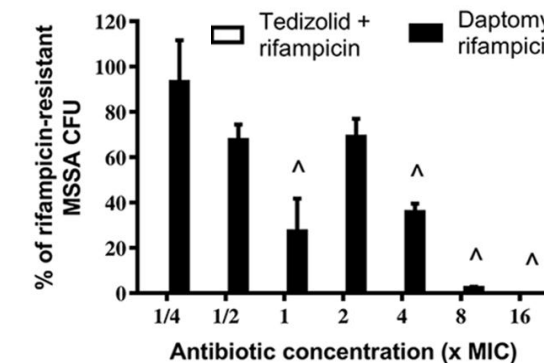
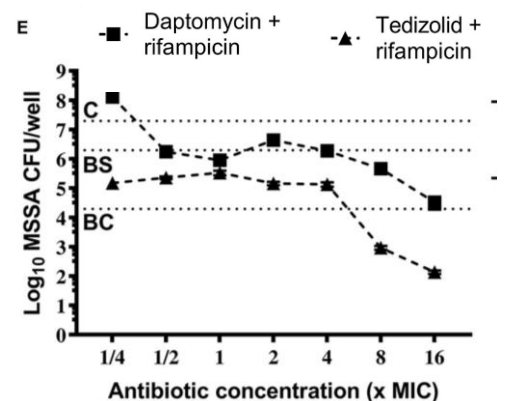
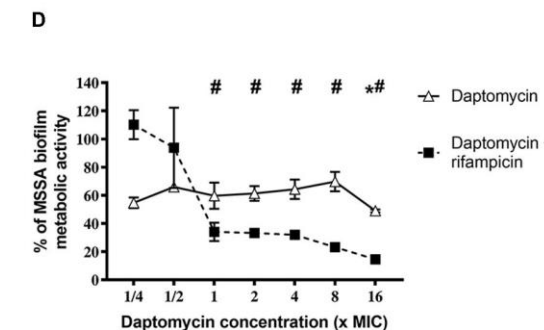
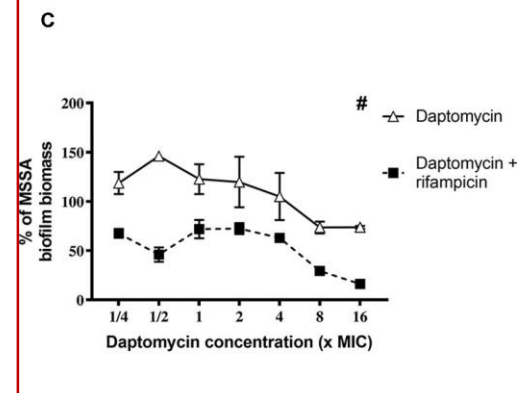
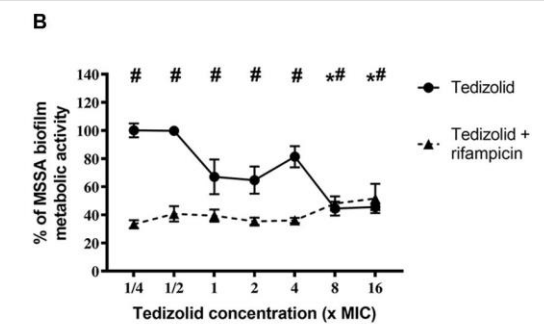
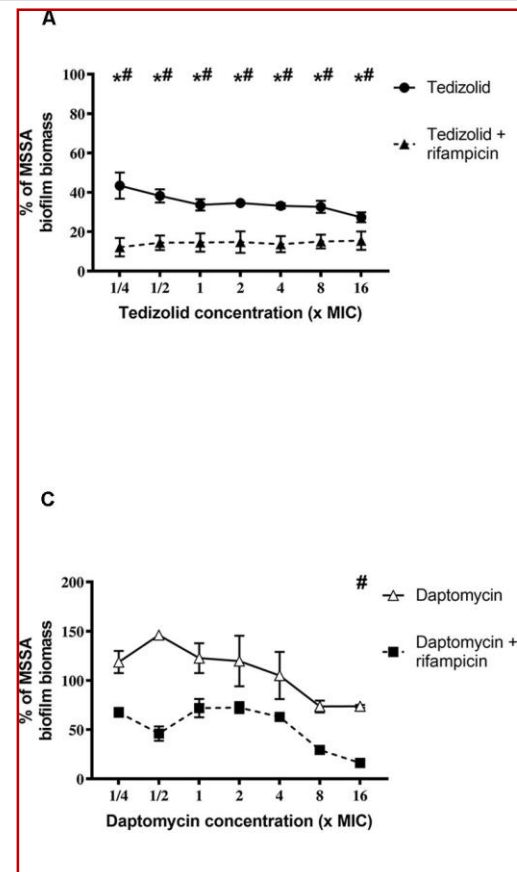
- ATB testés: TED et DAP à concentration croissante (1/4 à 16X CMI) +/- RIF
- Concentration fixe de RIF (0,06mg/l) qui sélectionne 100% de mutants rifampicine R en monothérapie

- Critère d'évaluation:

- Réduction de la biomasse
- Réduction de la viabilité bactérienne (méthode colorimétrique)
- Réduction de la quantité de bactérie (en UFC)
- Prévention de la sélection de mutants RIF R

- L'association TED/RIF permet de

- → Désagréger le biofilm mature
- → Réduire l'activité métabolique bactérienne
- → Exercer une bactéricide (Δ -3Log CFU) à des concentrations cliniques
- → Prévenir l'émergence de résistance à la RIF



- **Activité in vitro de l'association TED/RIF sur SASM ATCC 6538, SARM ATCC 43300 et 3 souches cliniques dans un biofilm mature**

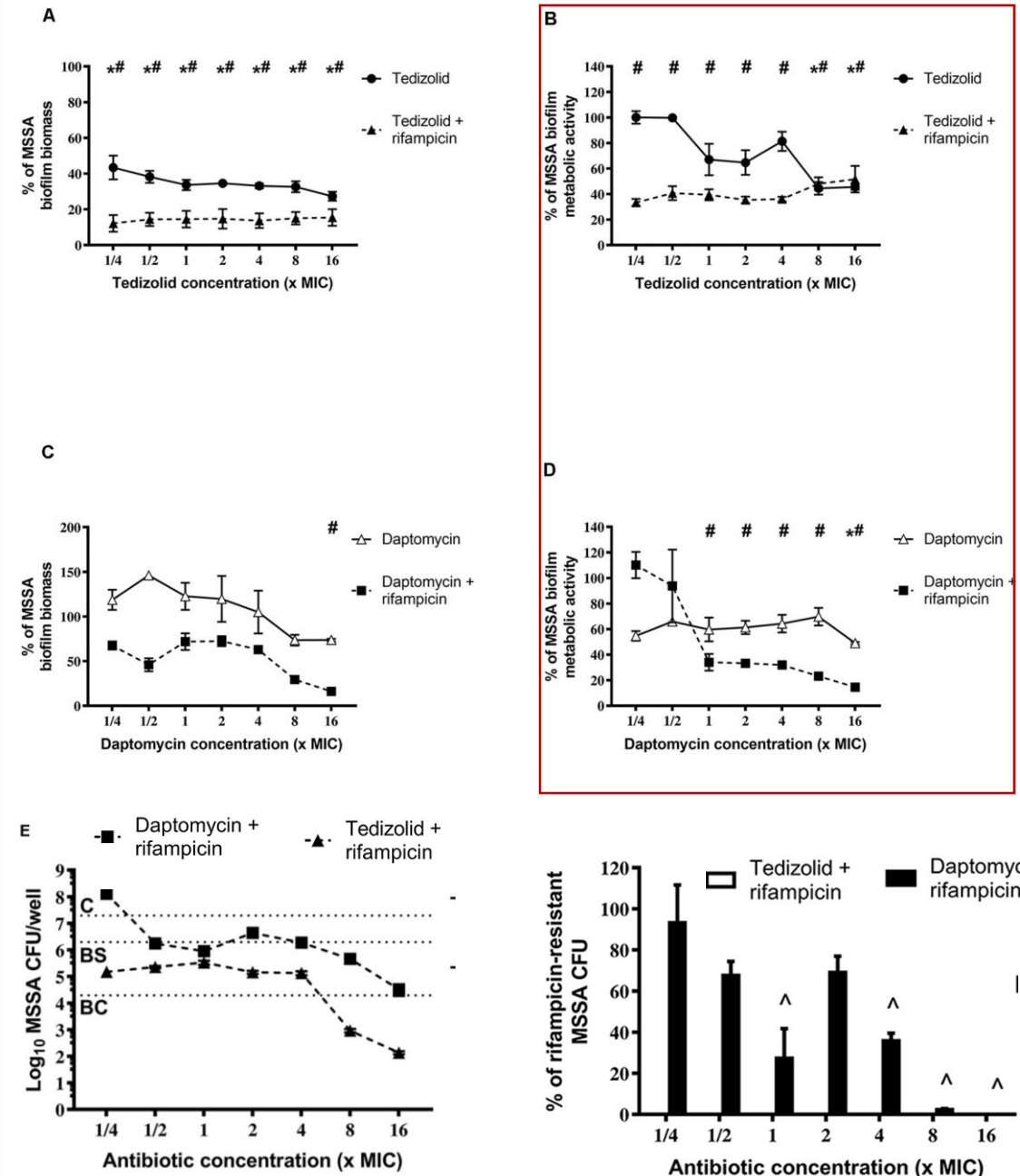
- ATB testés: TED et DAP à concentration croissante (1/4 à 16X CMI) +/- RIF
- Concentration fixe de RIF (0,06mg/l) qui sélectionne 100% de mutants rifampicine R en monothérapie

- Critère d'évaluation:

- Réduction de la biomasse
- Réduction de la viabilité bactérienne (méthode colorimétrique)
- Réduction de la quantité de bactérie (en UFC)
- Prévention de la sélection de mutants RIF R

- L'association TED/RIF permet de

- → Désagréger le biofilm mature
- → Réduire l'activité métabolique bactérienne
- → Exercer une bactéricide (Δ -3Log CFU) à des concentrations cliniques
- → Prévenir l'émergence de résistance à la RIF



- **Activité in vitro de l'association TED/RIF sur SASM ATCC 6538, SARM ATCC 43300 et 3 souches cliniques dans un biofilm mature**

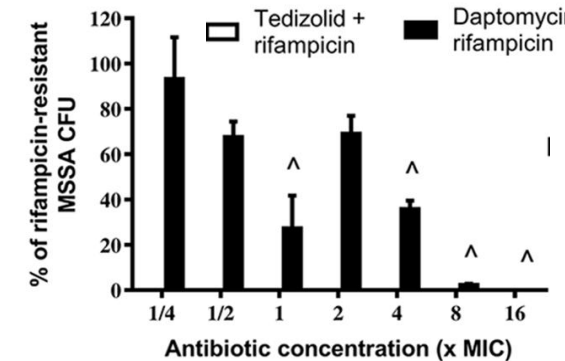
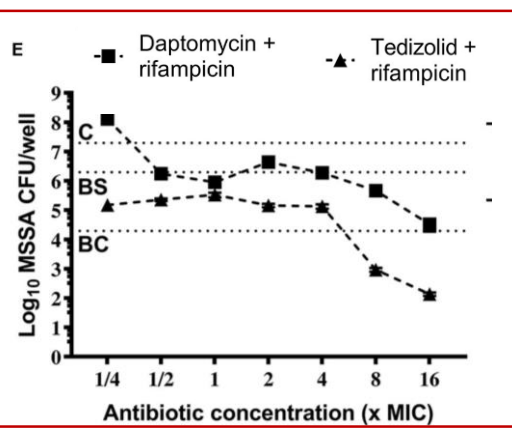
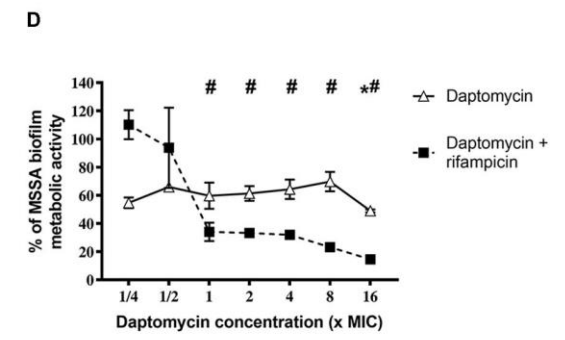
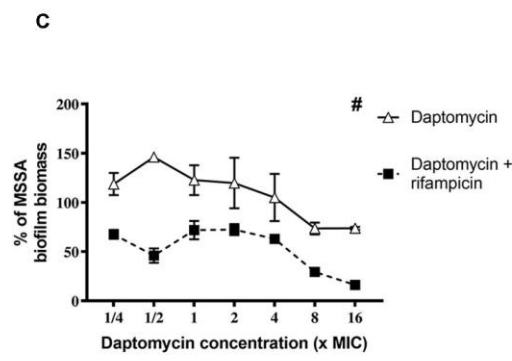
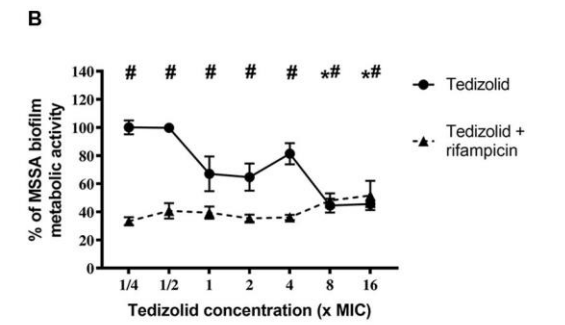
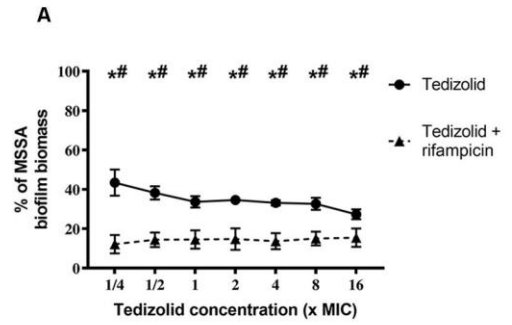
- ATB testés: TED et DAP à concentration croissante (1/4 à 16X CMI) +/- RIF
- Concentration fixe de RIF (0,06mg/l) qui sélectionne 100% de mutants rifampicine R en monothérapie

- Critère d'évaluation:

- Réduction de la biomasse
- Réduction de la viabilité bactérienne (méthode colorimétrique)
- Réduction de la quantité de bactérie (en UFC)
- Prévention de la sélection de mutants RIF R

- L'association TED/RIF permet de

- → Désagréger le biofilm mature
- → Réduire l'activité métabolique bactérienne
- → **Exercer une bactéricide (Δ -3Log CFU) à des concentrations cliniques**
- → Prévenir l'émergence de résistance à la RIF



- **Activité in vitro de l'association TED/RIF sur SASM ATCC 6538, SARM ATCC 43300 et 3 souches cliniques dans un biofilm mature**

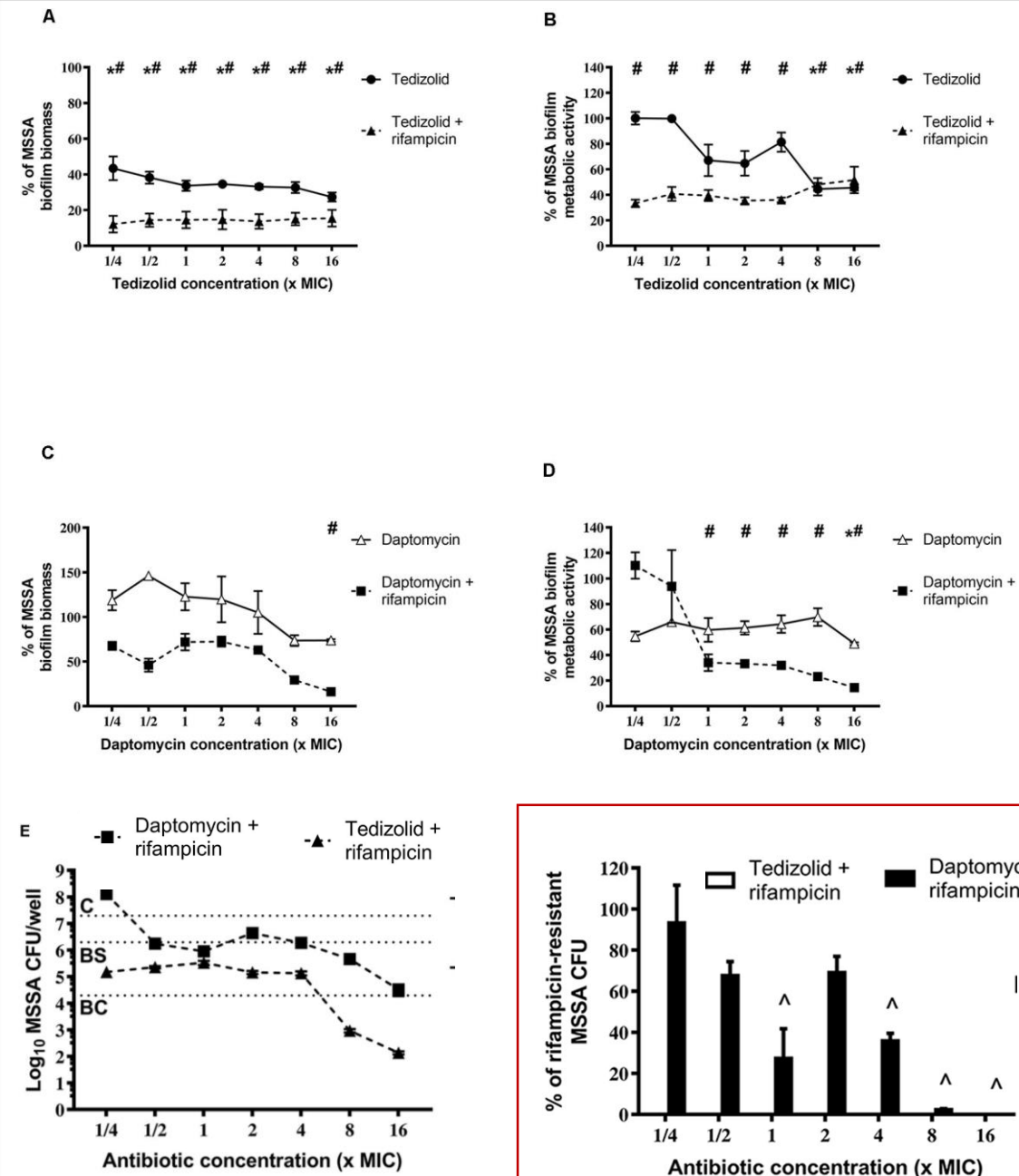
- ATB testés: TED et DAP à concentration croissante (1/4 à 16X CMI) +/- RIF
- Concentration fixe de RIF (0,06mg/l) qui sélectionne 100% de mutants rifampicine R en monothérapie

- Critère d'évaluation:

- Réduction de la biomasse
- Réduction de la viabilité bactérienne (méthode colorimétrique)
- Réduction de la quantité de bactérie (en UFC)
- Prévention de la sélection de mutants RIF R

- L'association TED/RIF permet de

- → Désagréger le biofilm mature
- → Réduire l'activité métabolique bactérienne
- → Exercer une bactéricide (Δ -3Log CFU) à des concentrations cliniques
- → **Prévenir l'émergence de résistance à la RIF**



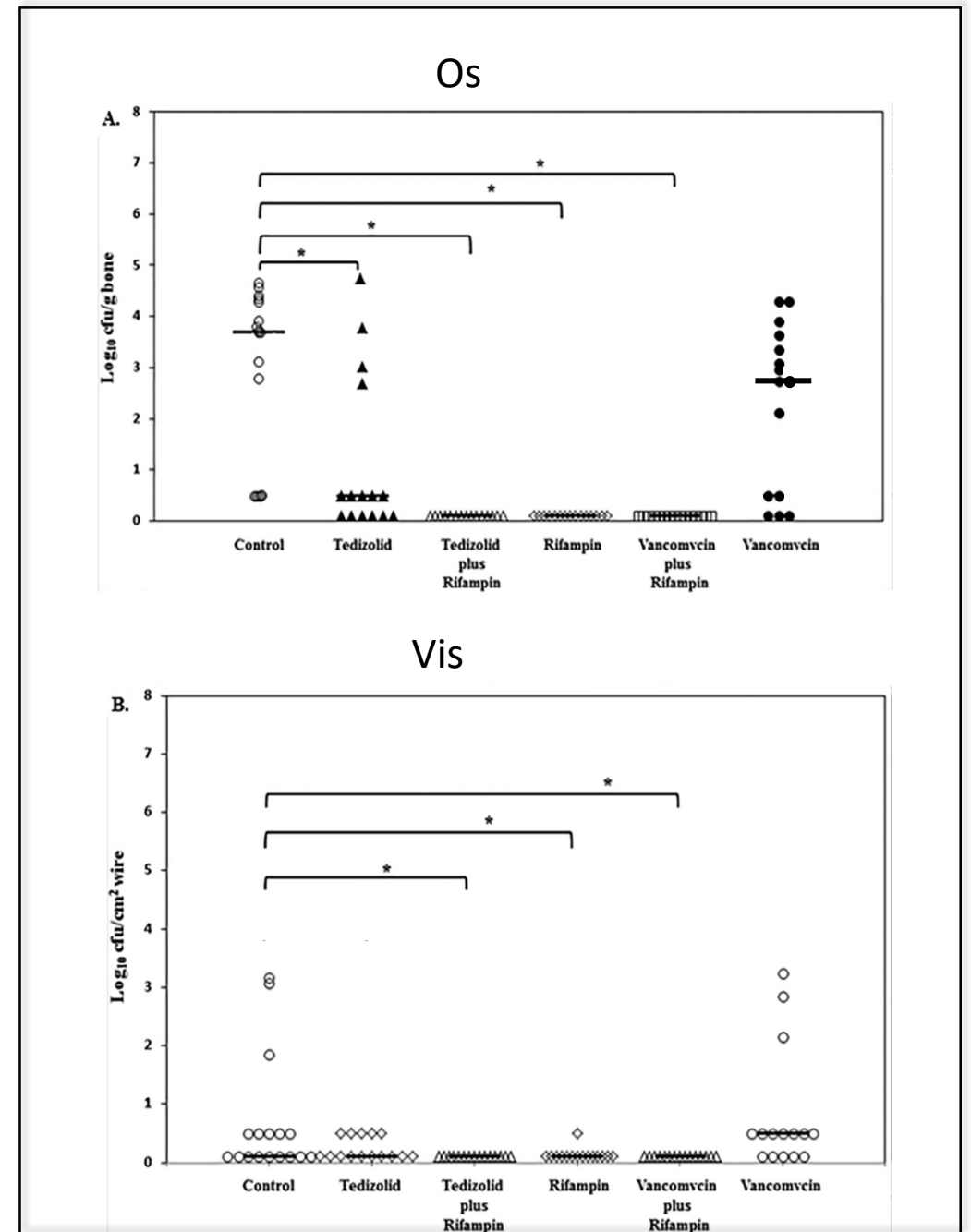
Modèles expérimentaux animaux

Modèle d'ostéomyélite à SERM/matériel (vis en acier intramédullaire) chez le rat

- Evaluation de l'activité de TED et VAN +/- RIF
- Critère d'évaluation
 - Quantité de bactéries dans l'os et sur les vis
 - Nb de rats non stérilisés sur l'os ou les vis
 - après 14j de ttt
 - vs rats contrôles non traités

→ Différence significative vs contrôles sauf pour VAN et TED en monothérapie sur les vis
→ Pas de développement de résistance

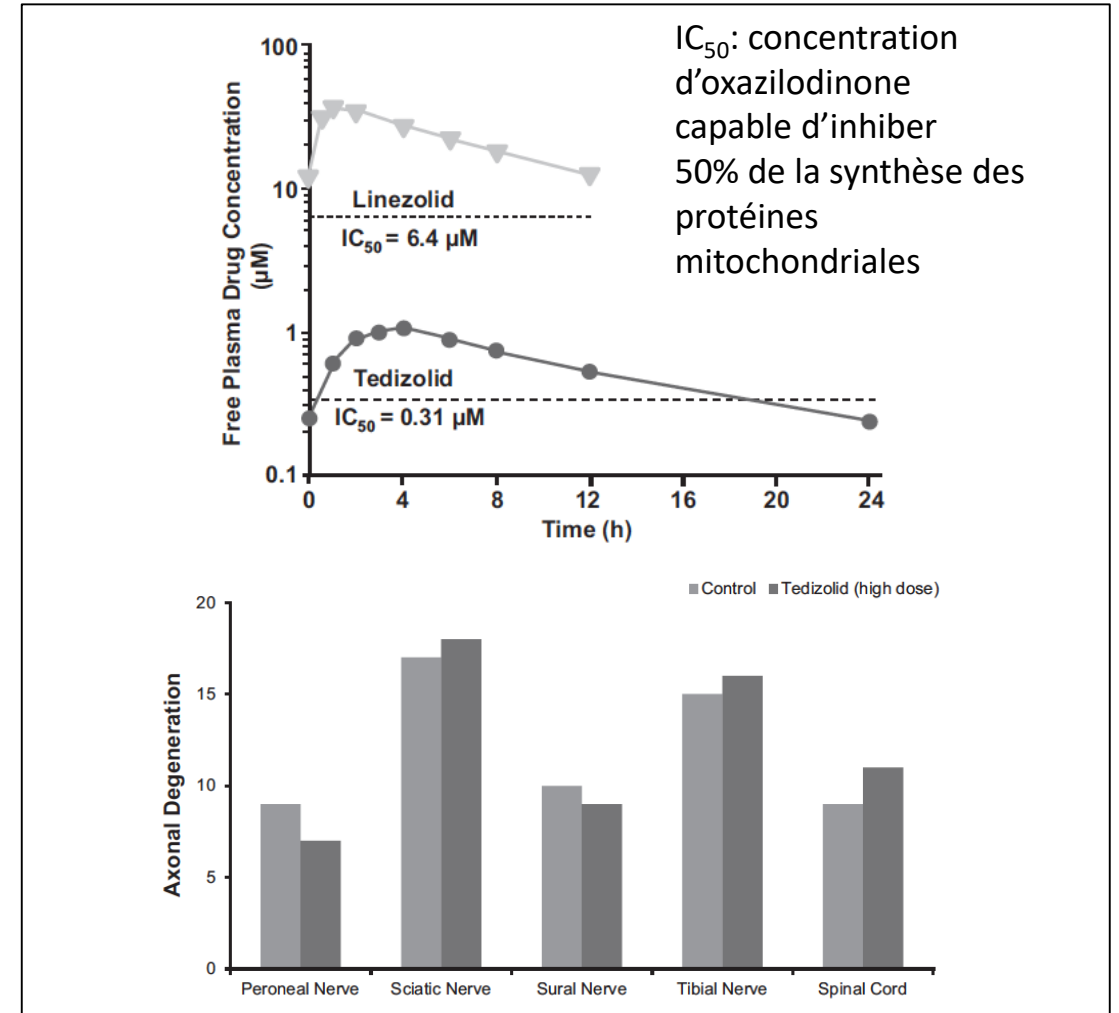
Park K-H et al. Antimicrob Agents Chemother. 2017: 61; e01644-16



Tédizolide

Effets indésirables/linézolide

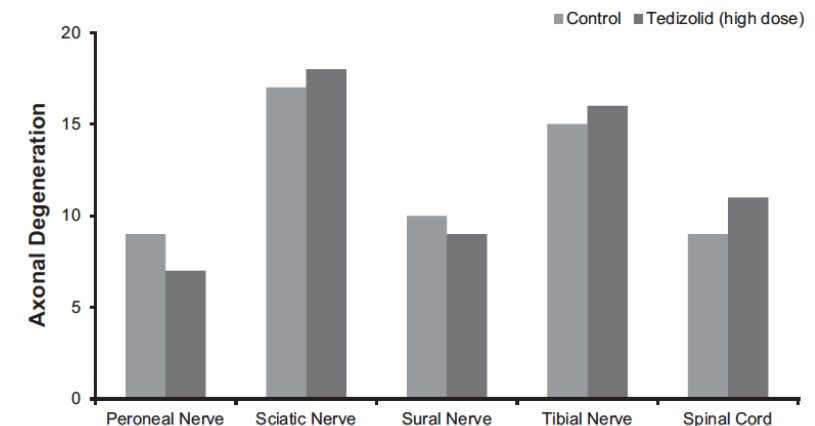
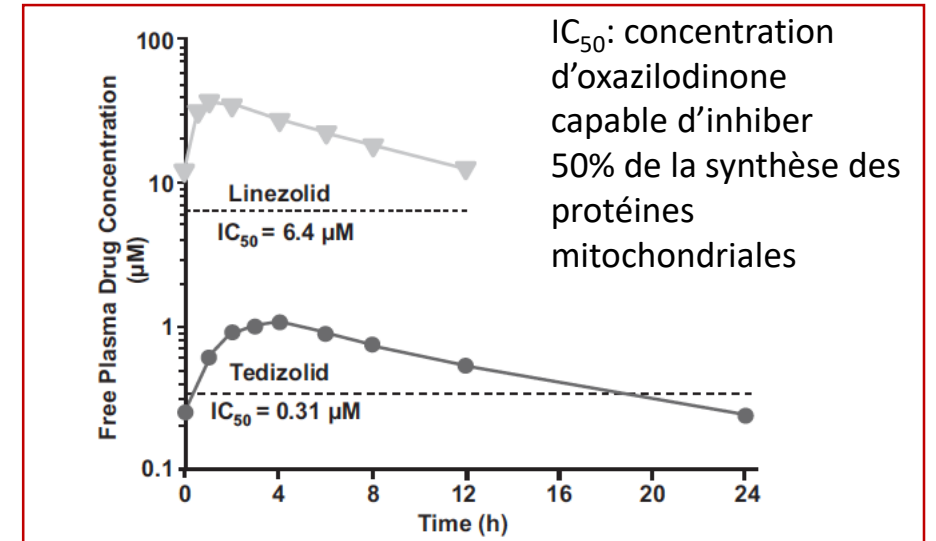
- Faible effet Inhibiteur des MAO A et B in vitro et absence d'effet sérotoninergique à forte dose vs Linézolide dans un modèle expérimental murin → risque faible de syndrome sérotoninergique en association à d'autres agents sérotoninergiques (Flanagan S et al Antimicrob Agents Chemother. 2013;57:3060–6)
- Moindre altération des fonctions mitochondriales (synthèse des protéines mitochondriales) en cause dans la myélotoxicité, neurotoxicité, et l'acidose lactique (Flanagan S et al Antimicrob Agents Chemother 59:178–185, Rybak JM, Roberts K. Infect Dis Ther. 2015. 24;4:1–14)
 - Instabilité de la fixation du tédezolide aux mitochondries In vitro
 - Temps passé au-delà de l' IC_{50} entre 2 doses d'antibiotiques est >> pour le linézolide
 - Pas de développement de neuropathie chez le rat après 9 mois d'exposition au Tédizolide (neuropathie à 6 mois avec le Linézolide)



Tédizolide

Effets indésirables/linézolide

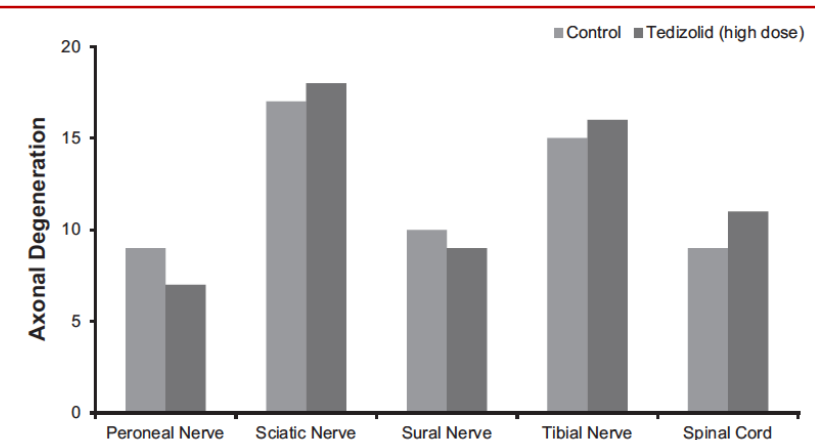
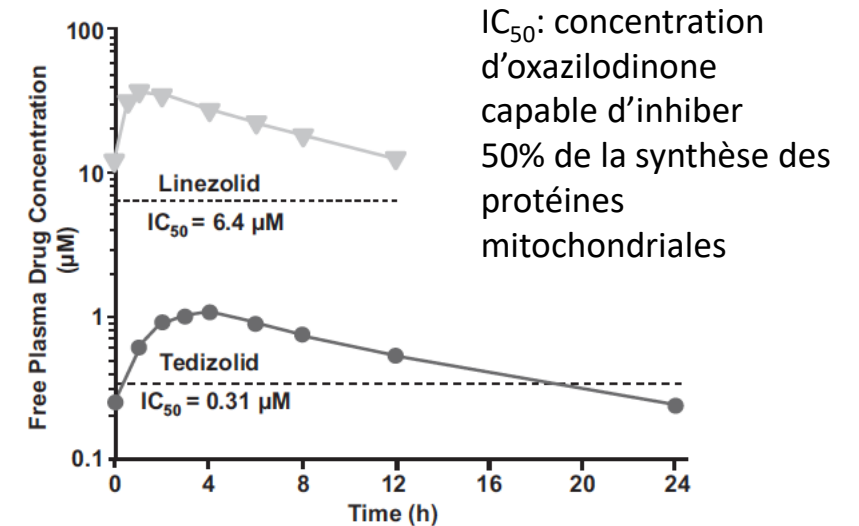
- Faible effet Inhibiteur des MAO A et B in vitro et absence d'effet sérotoninergique à forte dose vs Linézolide dans un modèle expérimental murin → risque faible de syndrome sérotoninergique en association à d'autres agents sérotoninergiques (Flanagan S et al Antimicrob Agents Chemother. 2013;57:3060–6)
- Moindre altération des fonctions mitochondriales (synthèse des protéines mitochondriales) en cause dans la myélotoxicité, neurotoxicité, et l'acidose lactique (Flanagan S et al Antimicrob Agents Chemother 59:178–185, Rybak JM, Roberts K. Infect Dis Ther. 2015. 24;4:1–14)
 - Instabilité de la fixation du tédezolide aux mitochondries In vitro
 - Temps passé au-delà de l' IC_{50} entre 2 doses d'antibiotiques est >> pour le linézolide
 - Pas de développement de neuropathie chez le rat après 9 mois d'exposition au Tédizolide (neuropathie à 6 mois avec le Linézolide)



Tédizolide

Effets indésirables/linézolide

- Faible effet Inhibiteur des MAO A et B in vitro et absence d'effet sérotoninergique à forte dose vs Linézolide dans un modèle expérimental murin → risque faible de syndrome sérotoninergique en association à d'autres agents sérotoninergiques (Flanagan S et al Antimicrob Agents Chemother. 2013;57:3060–6)
- Moindre altération des fonctions mitochondriales (synthèse des protéines mitochondriales) en cause dans la myélotoxicité, neurotoxicité, et l'acidose lactique (Flanagan S et al Antimicrob Agents Chemother 59:178–185, Rybak JM, Roberts K. Infect Dis Ther. 2015. 24:4:1–14)
 - Instabilité de la fixation du tédezolide aux mitochondries In vitro
 - Temps passé au-delà de l' IC_{50} entre 2 doses d'antibiotiques est >> pour le linézolide
 - Pas de développement de neuropathie chez le rat après 9 mois d'exposition au Tédizolide (neuropathie à 6 mois avec le Linézolide)



Et dans la vraie vie?

Tédizolide dans la vraie vie

Effets indésirables/linézolide

- Hôpital universitaire anglais
- Tédizolide 2016-2018
- 60 patients
 - Age moyen 62 ans
 - Ratio H/F: 29/31
 - Comorbidité +++
- Majorité d'infection ostéoarticulaires (70%)
- Durée moyenne 27j
- 82% en relai immédiat de Linézolide pour effet secondaire
 - 22% cytopénies

York JA et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2021;40:397-405.

Paramètres hématologiques: différence moyenne entre début et fin de traitement [IC95%]

Paramètres	Linézolide	Tédizolide
Hémoglobine g/l	-3 [-7 à 1]	5 [2 à 8]
Leucocytes x10 ⁹ /L	-1,8 [-2,4 à 1,2]	-0,5 [-1,4 à 0,51]
Plaquettes x10 ⁹ /L	-131 [-166 à -96]	5 [-23 à 33]

Principaux effets secondaires attribuable au traitement par Tédizolide

- Selles molles
- Asthénie
- Nausées

Traitement terminé pour 72% des patients
Aucun effet secondaire grave

Tédizolide

Effets indésirables en traitement prolongé

- Multicentrique Espagne
- Tédizolide 2015-2019
- 81 patients
 - Age médian 66 ans (IIQ 56-77)
 - Homme 59%
 - Comorbidité +++ (IS 40%)
- Staph 43,2%
- Infection ostéoarticulaires (47%)
- Durée médiane 28j (IIQ 14-59)
- 44% en relai immédiat de Linézolide pour effet secondaire
 - 13% cytopénies

Succès thérapeutique: 75%
 Effets indésirables, n = 9
 4 arrêts

Patient no.	Age, sex	CKD	Tedizolid indication	Previous linezolid use and toxicity	Tedizolid treatment duration (days)	Adverse event	Baseline value	Final value (day no.)	Stopped due to AE
1	60, M	N	Osteomyelitis	Y (GI disorder)	25	GI disorder (severe diarrhea)	NA	NA	Y
2	62, M	Y ^b	Prosthetic joint infection	N	270	GI disorder (nausea and vomiting)	NA	NA	N
3	76, M	Y	Pulmonary mycobacteria infection	Y (GI and anemia)	52	Anemia	Hb, 116 g/liter	Hb, 96 g/liter (52)	Y
4	47, M	Y ^b	Osteomyelitis	NK/NA	30	Thrombocytopenia	PLT, 253,000 cells/ μ l	PLT, 123,000 cells/ μ l (30)	N
5 ^c	57, M	N	Osteomyelitis	Y (None)	98	Thrombocytopenia	PLT, 250,000 cells/ μ l	PLT, 142,000 cells/ μ l (95)	N
6 ^d	67, M	Y	ABSSSI	Y (GI disorder)	14	Thrombocytopenia	PLT, 212,000 cells/ μ l	PLT, 118,000 cells/ μ l (15)	N
7	64, F	N	Prosthetic joint infection	N	23	Thrombocytopenia	PLT, 347,000 cells/ μ l	PLT, 124,000 cells/ μ l (25)	N
8 ^e	73, M	Y	Disseminated mycobacteria infection	N	68	Thrombocytopenia	PLT, 150,000 cells/ μ l	PLT, 37,000 cells/ μ l (68)	Y
9	53, M	N	Osteomyelitis	Y (GI disorder)	15	Thrombocytopenia Leukopenia Lymphopenia	PLT, 412,000 cells/ μ l LKC, 6,490 cells/ μ l ALC, 1,100 cells/ μ l	PLT, 125,000 cells/ μ l (15) LKC, 3,700 cells/ μ l (15) ALC, 800 cells/ μ l (15)	Y

Tédizolide

Expérience dans les infections ostéoarticulaires

- Multicentrique France 2018–2019
- 33 pts avec infection de prothèse articulaire
 - 25 chroniques, 11 DAIR
- Age 73 +/- 10 ans, ratio H/F 0,5, comorbidités sévères 57%, obésité 51%
- Staph 58%
- CMI Linézolide
 - Staph 1.24 +/- 0.83 mg/L
 - Strepto 1.5 +/- 0.7 mg/L
 - Entérocoque 1.64 +/- 0.48 mg/L
- Tédidolide pour prévenir EI avec Linézolide 48,5% ou EI préalable 9,1%
- Durée ATB: 8 +/- 3,3 semaines
- Association 54,5%, Rif 48,8%

- 6 échecs (18,2%) à 1 an
- 28 effets indésirables chez 20 patients avec 4 arrêts du à l'EI
- Pas de différence selon les associations et la durée de traitement

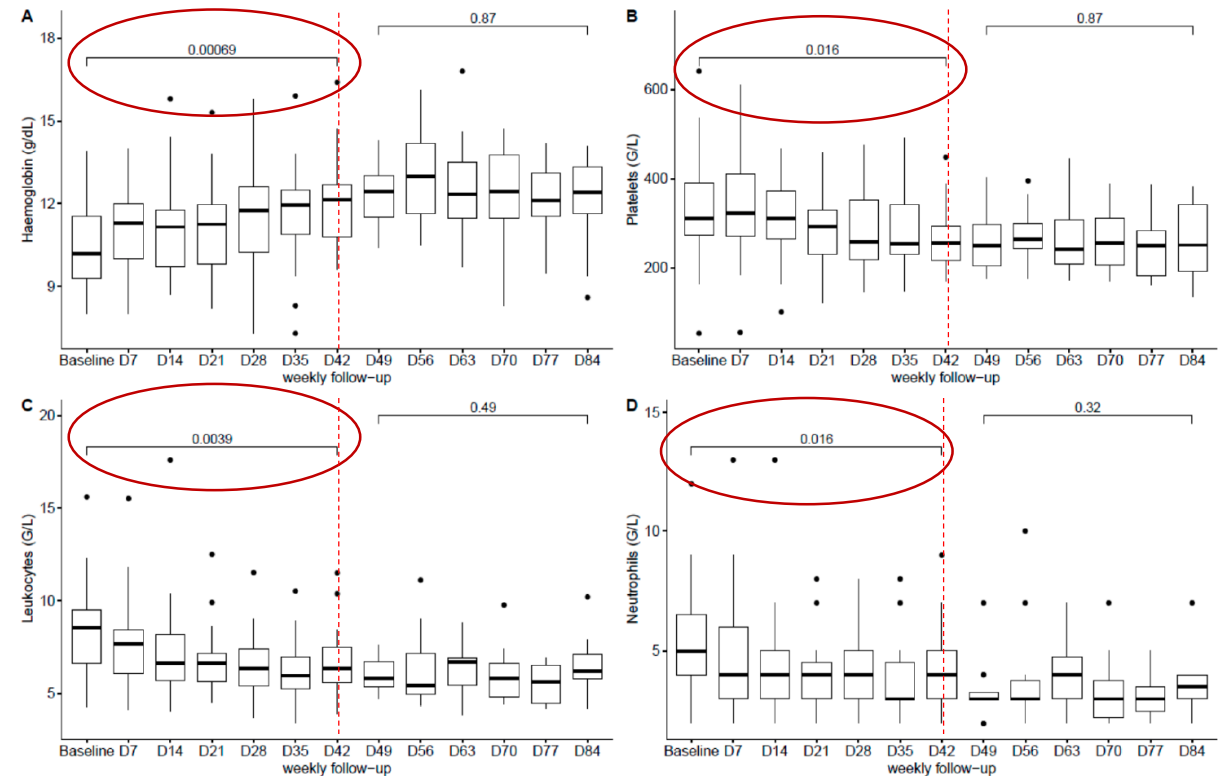
Adverse Event (N° of Discontinuation of Tedizolid Therapy)	N° of Episodes of Adverse Effects *
anemia (2)	4
asthenia	1
leukopenia	2
thrombocytopenia	2
headache	2
pruritus	4
abdominal pain	1
nausea/vomiting (1)	2
vertigo	1
xerosis	1
dysgeusia	1
epistaxis	1
arthralgia (1)	2
thrush	1
insomnia	2
intermittent blurred vision	1
Total	28

* Five patients had more than one episode of adverse effects.

Tédizolide

Expérience dans les infections ostéoarticulaires

- Multicentrique France 2018–2019
- 33 pts avec infection de prothèse articulaire
 - 25 chroniques, 11 DAIR
- Age 73 +/- 10 ans, ratio H/F 0,5, comorbidités sévères 57%, obésité 51%
- Staph 58%
- CMI Linézolide
 - Staph 1.24 +/- 0.83 mg/L
 - Strepto 1.5 +/- 0.7 mg/L
 - Entérocoque 1.64 +/- 0.48 mg/L
- Tédidolide pour prévenir EI avec Linézolide 48,5% ou EI préalable 9,1%
- Durée ATB: 8 +/- 3,3 semaines
- Association 54,5%, Rif 48,8%

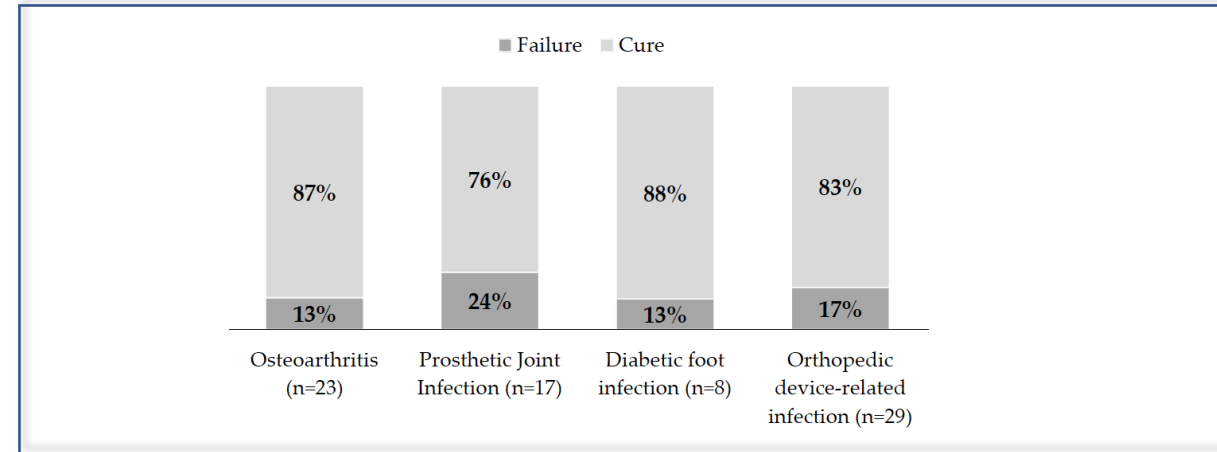


- Modification hématologiques dans les 6 premières semaines
- Deux arrêts pour anémie hémorragiques
- Pas de neurotoxicité ni acidose lactique rapportées

Tédizolide

Expérience dans les infections ostéoarticulaires

- Multicentrique Espagne 2017–2019
- 51 pts avec infection ostéoarticulaire
 - 27 ostéoarthrites, 17 prothèses, 9 pieds diabétiques
 - Sur matériel: 59%
- Age 64,8 +/- 14,3 ans, Femmes 59%, Charlson médian 4 (IIQ 3-7), obèses 33%, diabétiques 41%
- Staph 65%
- Tédidolide pour prévenir interaction (63%) ou cytopénie préalable (55%)
- Chir 80%. Ablation de matériel 57%
- Durée ATB: 29j (IIQ 15-44)
- Association 47%, Rif 23,5%



Hematological Parameters	N	At the Beginning of Treatment with Tedizolid (mean, SD)	At the End of Treatment with Tedizolid (mean, SD)	p Value	Use of Rifampicin	Days with Tedizolid (Median, IQR)
Hemoglobin (g/L)	45	108.6 ± 20.3	116.3 ± 18.4	0.079	-	29 (15–44)
No anemia *	10	137.5 ± 15.5	141.5 ± 11.8	0.596	30%	29 (17–42)
Mild anemia *	10	114.2 ± 4.4	116.4 ± 11.9	0.586	10%	20.5 (15–29)
Moderate and severe anemia *	25	94.7 ± 2	105.4 ± 3.2	0.004	28%	31 (14–44)
Platelet count (×10 ⁹ /L)	45	240.6 ± 114.6	238.9 ± 92.3	0.942	-	29 (15–44)
>150 × 10 ⁹ /L	33	290.7 ± 15.6	252 ± 20.7	0.134	30.3%	29 (17–42)
<150 × 10 ⁹ /L	12	102.7 ± 8.3	196.5 ± 17.5	0.001	8.3%	37 (9–100)
Leucocytes (×10 ⁹ /L)	45	6.42	6.51	0.887	-	29 (15–44)

El 6%: nausées, quelques vomissements
Aucun arrêt de traitement

Conclusions

Caractéristiques	Linézolide	Tédizolide
Activité naturelle	✓	↗
Diffusion ostéoarticulaire	✓	20% ?
Barrière de résistance	cfr	↗
Activité au sein du biofilm	Faible Prévient sa formation	Faible Prévient la formation
Activité intraostéoblastique	✓	✓
Tolérance/interaction	✗	✓
Biodisponibilité orale	✓	✓
Données cliniques	✓	Prometteuses?
Coût journalier	24€	165€

Merci pour votre attention!