

Utilisation des anti-SARM chez le sujet âgé

Dr Patrick MIALHES, **Infectiologie**, Centre hospitalier de Bourg en Bresse

Pr Florent VALOUR, **Infectiologie**, Hospices Civils de Lyon



The global prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in residents of elderly care centers: a systematic review and meta-analysis

Amir Hossein Hasanpour¹, Mahdi Sepidarkish², Abolfazl Mollalo³, Ali Ardekani⁴, Mustafa Almukhtar⁵, Amal Mechaal⁶, Seyed Reza Hosseini⁷, Masoumeh Bayani⁷, Mostafa Javanian⁸ and Ali Rostami^{8*}

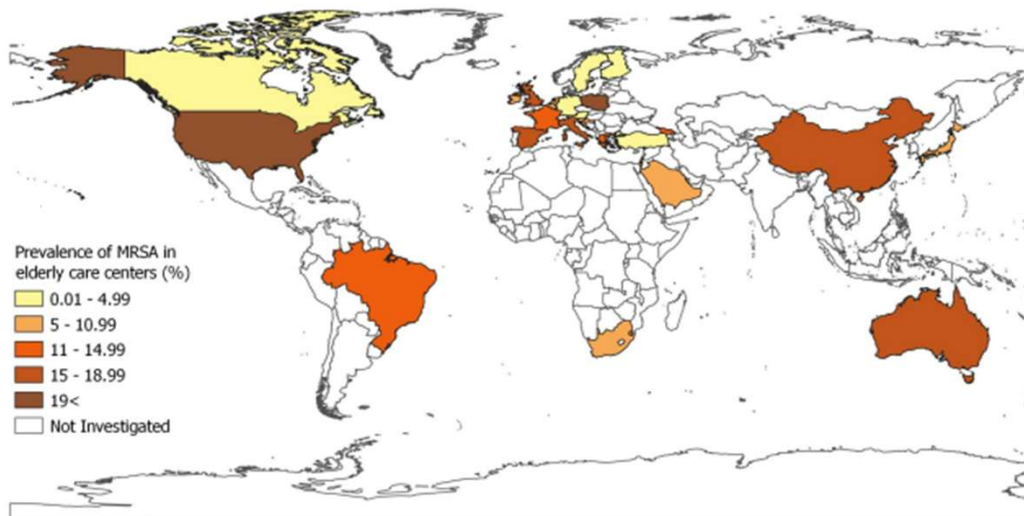


Fig. 2 Worldwide distribution of MRSA colonization in ECCs

Regions Country	Number of datasets	Number of individuals screened	Pooled MRSA prevalence % (95% CI)
Global	119	164 717	14.69 (12.39-17.15)
USA	31	21 457	23.78 (19.12-28.77)
Europe	65	62 893	10.93 (8.56-13.55)
France	3	1 500	13.89 (3.70–29.01)

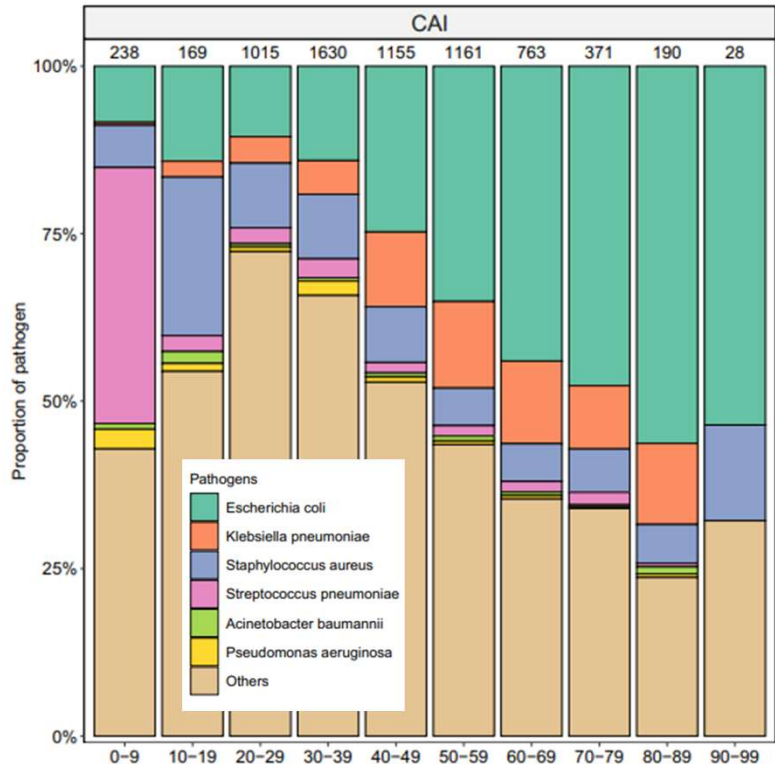
Risk factor	Prevalence ratio (95%CI)
Male sex	1.55 (1.47–1.64)
Prior ATB use	1.97 (1.83–2.12)
Prior MRSA infection	3.71 (3.44–4.01)
Hospitalization in the past year	1.32 (1.20–1.45)
Any wound	2.38 (2.23–2.55)
Urinary catheter	2.24 (2.06–2.43)
Any device	1.78 (1.66–1.91)
Diabetes	1.55 (1.43–1.67)

**AUGMENTATION DE LA COLONISATION A SARM
FORTE PREVALENCE EN USLD/EHPAD**

Changing epidemiology and antimicrobial susceptibility of bloodstream infections at a Vietnamese infectious diseases hospital (2010–2020)

Hoang Thu Trang Nguyen^{1,5}, Vinh Chau^{1,4}, Phu Huong Lan Nguyen², Hong Duc Du¹, Luong Nha Phuong Nguyen², Thi Quynh Ngan Le², Phuong Thao Huynh², Thi Nguyen To Nguyen¹, Thi Ngoc Dung Tran¹, Vinh Phat Voong¹, Thanh Tuyen Ha¹, Pham Nhu Quynh Nguyen¹, Stephen Baker³, Guy Thwaites^{1,4}, Maia Rabaa^{1,4} & Duy Thanh Pham^{1,4}✉

Check for updates



Age-Related Trends in Adults with Community-Onset Bacteremia

Ching-Chi Lee^{a,b,c,d}, Jiun-Ling Wang^{c,e}, Chung-Hsun Lee^{d,e}, Yuan-Pin Hung^{c,e,f}, Ming-Yuan Hong^{d,e}, Chia-Ming Chang^{c,e}, Wen-Chien Ko^{c,e}

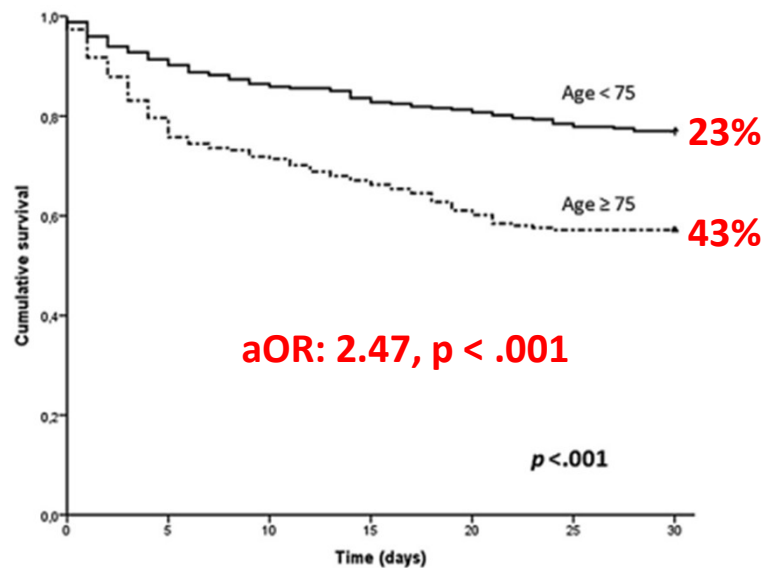
TABLE 2 Age-related trends in species distribution of major pathogens in adults with community-onset bacteremia (Table view)

Microorganism (n)	No. (%) of isolates				P value ^a
	Young adults (18–44 yr; n = 215)	Adults (45–64 yr; n = 779)	Elderly (65–84 yr; n = 1,245)	Oldest old (≥85 yr; n = 416)	
<i>Escherichia coli</i> (968)	62 (28.8)	264 (33.9)	494 (39.7)	148 (35.6)	0.251
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (354)	17 (7.9)	123 (15.8)	164 (13.2)	50 (12.0)	0.619
<i>Staphylococcus aureus</i> (312)	30 (14.0)	114 (14.6)	124 (10.0)	44 (10.6)	0.182
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (84)	9 (4.2)	16 (2.1)	46 (3.7)	13 (3.1)	0.757
<i>Proteus mirabilis</i> (62)	2 (0.9)	16 (2.1)	28 (2.2)	16 (3.8)	0.046
<i>Salmonella enteritidis</i> (54)	12 (5.6)	18 (2.3)	20 (1.6)	4 (1.0)	0.095
<i>Enterococcus faecalis</i> (54)	5 (2.3)	7 (0.9)	30 (2.4)	12 (2.9)	0.503
<i>Viridians streptococci</i> (53)	6 (2.8)	21 (2.7)	19 (1.5)	7 (1.7)	0.133
<i>Streptococcus agalactiae</i> (52)	3 (1.4)	22 (2.8)	19 (1.5)	8 (1.9)	0.960
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (22)	5 (2.3)	8 (1.0)	12 (1.0)	2 (0.5)	0.095
<i>Staphylococcus aureus</i>	n = 30	n = 114	n = 124	n = 44	
Methicillin-R	6.9	31.6	37.9	59.1	0.021

INFECTIONS INVASIVES (BACTERIEMIES) A *S. AUREUS*
GLOBALEMENT STABLE AVEC L'AGE

Clinical characteristics, treatment and outcomes of MRSA bacteraemia in the elderly

Guillermo Cuervo^{a,*}, Oriol Gasch^b, Evelyn Shaw^a, Mariana Camoez^c, María Ángeles Domínguez^c, Belén Padilla^d, Vicente Pintado^e, Benito Almirante^f, José A. Lepe^g, Francisco López-Medrano^h, Enrique Ruiz de Gopeguiⁱ, José A. Martínez^j, José Miguel Montejo^k, Elena Perez-Nadales^l, Ana Arnáiz^m, Miguel Ángel Goenagaⁿ, Natividad Benito^o, Juan Pablo Horcajada^p, Jesús Rodríguez-Baño^q, Miquel Pujol^a,
On behalf of the REIPI/GEIH study group



MORTALITE PLUS ELEVEE

Etude prospective – 21 centres

579 bactériémies à SARM

231 (39.9%) chez patients > 75 ans

- Plus comorbidities
- Traitement identique



	Age ≥75 n = 231	Age <75 n = 348	p
Male sex	154 (66.7)	231 (66.4)	.943
Non-nosocomial acquisition	105 (45.4)	133 (38.2)	.085
Health care-related	100 (43.3)	118 (33.9)	.023
High-risk source			
Endocarditis	6 (2.6)	11 (3.2)	.694
Pneumonia	28 (12.1)	42 (12)	.984
Unknown source	46 (19.9)	48 (13.8)	.050
Charlson score >4	122 (52.8)	153 (44)	.037
McCabe scale >1	143 (61.9)	151 (43.4)	<.001
Pitt score ≥3	72 (31.2)	96 (27.6)	.352
Microbiology			
agr type ^a I	54 (23.4)	69 (19.8)	.082
II	169 (73.1)	249 (71.6)	.354
III	1 (.4)	10 (2.9)	.057
PFGE type ^a 2	150 (64.9)	221 (63.5)	.725
4	18 (7.8)	30 (8.6)	.723
5	15 (6.5)	17 (4.9)	.407
Other	41 (17.7)	60 (17.2)	.875
Clonal complex ^b 5	170 (73.6)	247 (70.9)	.492
8	20 (8.7)	24 (6.9)	.433
22	18 (7.8)	29 (8.3)	.815
Other	13 (5.6)	21 (6)	.838
PVL	6 (2.6)	9 (2.6)	.963
Microdilution vancomycin MIC ≥ 1.5 mg/L	(3.5)	10 (2.9)	.363
E-test vancomycin MIC ≥ 1.5 mg/L	95 (41.1)	142 (40.8)	.837

Exemple du linézolide

Mr H... 81 ans: infection peau et tissu mou du membre inf. gauche (1)

- **ATCD** : Parkinson, Diabète 2 (Hb glyquée =9,6%), FA sous Eliquis®, dermatose prurigineuse étiquetée « pemphigoïde bulleuse »(→ dermocorticoïdes depuis 3 mois), Obésité (IMC=30,1)
- **Admis pour « Erysipèle » du membre inf. gauche: subfébrile(37,9°), 87 kg.**
 - GB =21000, PNN = 19200, CRP 189 mg/l, créatinine=129μmol (DFG =45 ml/min)
 - Amoxicilline 2gX3/j: GB et CRP en forte baisse (22 mg/l) mais persistance aspect érythémateux de la malléole G + douleur empêchant la marche (reste alité...)
 - introduction Linézolide (600mg/12h) le 7/03
 - Hématurie sur thrombopénie (J10) : 211000 (J3) → 104000 (J10)
 - Stop Eliquis et réalisation lavage vésical
 - Stop Linézolide dès J11 (18/03)
 - créatinine = 122 μmol (DFG=48 ml/min) à J10
 - Cmin Linézolide (J10) : 18,90 mg/l
 - Dysgueusie avec langue décapillée, anorexie et épisodes d'hypoglycémie (0,48g/l) avec confusion
 - Cure de Dalbavancine (1500 mg): 18/3
 - guérison complète de l'infection résiduelle de la malléole G.

Mr H... 81 ans: infection peau et tissu mou du membre inf. gauche (2)

Glossite et papillite => différent de « Black hairy tongue »

Case Report

Linezolid-Induced Glossitis and Papillitis in Orthopedic Patients With Postoperative Infection: A Case Report

Blake RJ et al. 2025

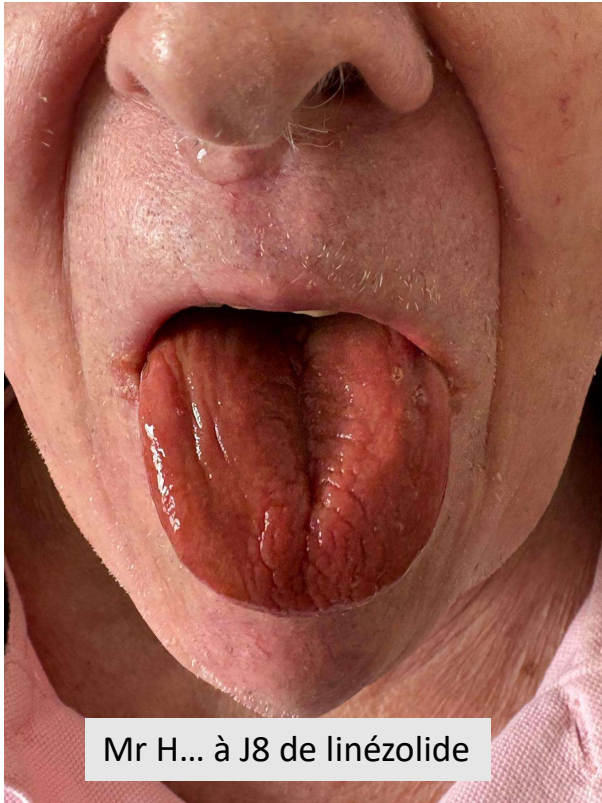
Douleur et gonflement de la langue avec dysgueusie

Fréquence ?? ...seul cases report : 3 pts

Amélioration en qqes jours d'arrêt du linezolide

- Stop dysgueusie
- Reprise d'alimentation
- Stop hypoglycémie (adaptation doses insuline)

Mr H... à J8 de linézolide



D'après Sethi Y et al.



Après 5 jours de linézolide : femme de 28 ans

Hypertrophie et coloration des papilles

- ⇒ Effet rare associé au linézolide (≈0,2%)...
- ⇒ **Coloration noire, brune, verte ou bleue !!**
- ⇒ Régression après stop AB (7 à 30 jours)

Sethi Y et al. Ann Med Surg 2023

Des données initiales rassurantes... (1)

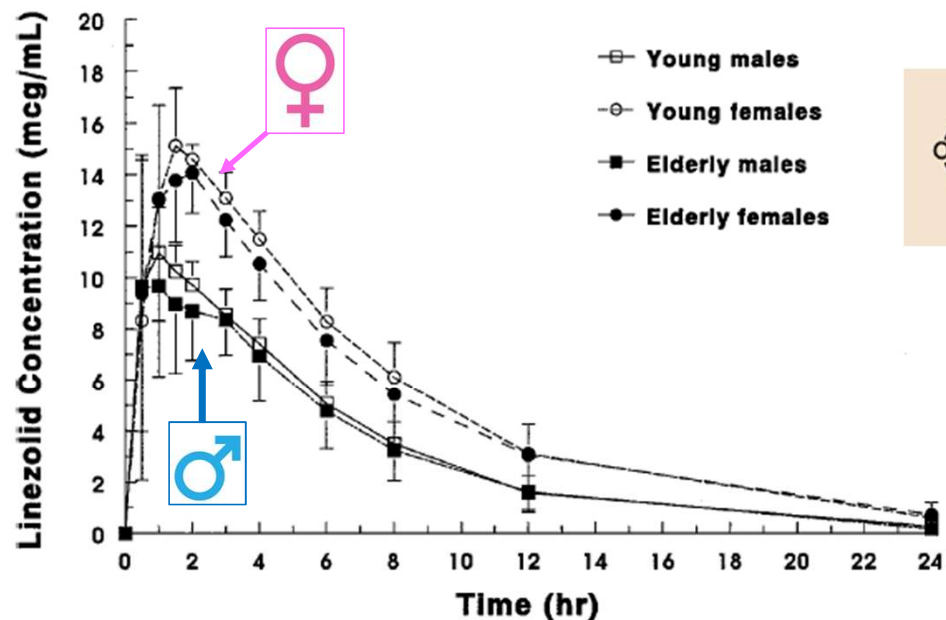


Fig. 2 Linezolid plasma concentrations following a single 600-mg oral dose (mean \pm SD). Young males (*open squares*), young females (*open circles*), elderly males (*closed squares*), elderly females (*closed circles*)

Pas de différence selon âge !!!!!

différence selon sexe : (lié à la différence de poids?)

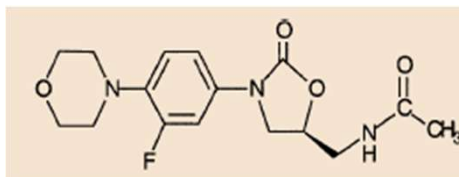
Linézolide = 9-10 mg/kg si femmes

Linézolide = 7-8 mg/k si hommes

T. Lasher Sisson · G.L. Jungbluth · N.K. Hopkins

Eur J Clin Pharmacol. 2002

Age and sex effects on the pharmacokinetics of linezolid



T_{1/2} = 5-7h

Seult 31% fixation protéique

Elimination : 35% forme inchangée ds urine

⇒ Clairance non-rénale et non liée au CypA4

⇒ Métabolisation oxydative

PK après 1 seule dose de Linézolide : 4 groupes

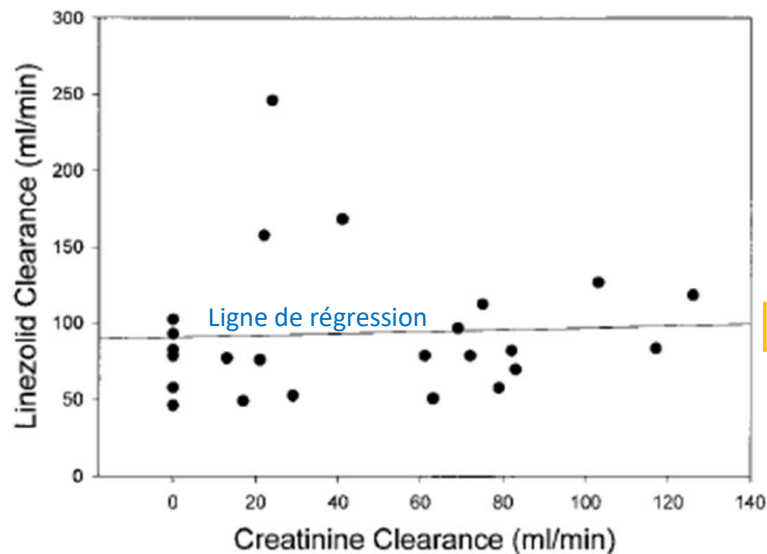
	Age (years)	Weight (kg)	Height (cm)
Young males (n=8)			
Mean \pm SD	29.6 \pm 7.1	77.9 \pm 9.9	177.3 \pm 4.3
Range	21.6–38.2	65.3–93.9	168.9–184.1
Young females (n=7)			
Mean \pm SD	29.5 \pm 6.0	61.4 \pm 6.8	163.6 \pm 6.9
Range	21.2–38.2	54.5–71.2	154.9–171.4
Elderly males (n=6)			
Mean \pm SD	70.1 \pm 3.4	87.3 \pm 5.3	179.5 \pm 4.5
Range	65.1–74.7	78.0–93.9	174.0–185.4
Elderly females (n=8)			
Mean \pm SD	69.9 \pm 3.4	69.5 \pm 8.3	163.5 \pm 5.0
Range	65.6–75.1	59.0–82.6	157.5–170.2

Des données initiales rassurantes... (2)

Pharmacokinetics of Linezolid in Subjects with Renal Dysfunction

Parameter	Group 1 (healthy) (CL _{CR} > 80 ml/min)	Group 2 (moderately impaired) (40 < CL _{CR} < 80 ml/min)	Group 3 (severely impaired) (10 < CL _{CR} < 40 ml/min)	Group 4 (ESRD)
Wt (kg)	75 ± 10 (63–92)	75 ± 25 (51–109)	78 ± 8 (65–100)	78 ± 26 (47–120)
Urine CL _{CR} (ml/min)	93 ± 26 (61–126)	68 ± 15 (41–83)	21 ± 6 (13–29)	0
Age (yr)	33.8 ± 8.8 (22–43)	44.7 ± 7.3 (36–55)	47.3 ± 14.0 (35–71)	41.8 ± 4.6 (38–51)
Sex (no. of males/no. of females)	3/3	3/3	5/1	6/0

^a The values are means ± standard deviations (ranges). CL_{CR}s were as follows: group 1, >80 ml/min; group 2, >40 and <80 ml/min; group 3, >10 and <40 ml/min.



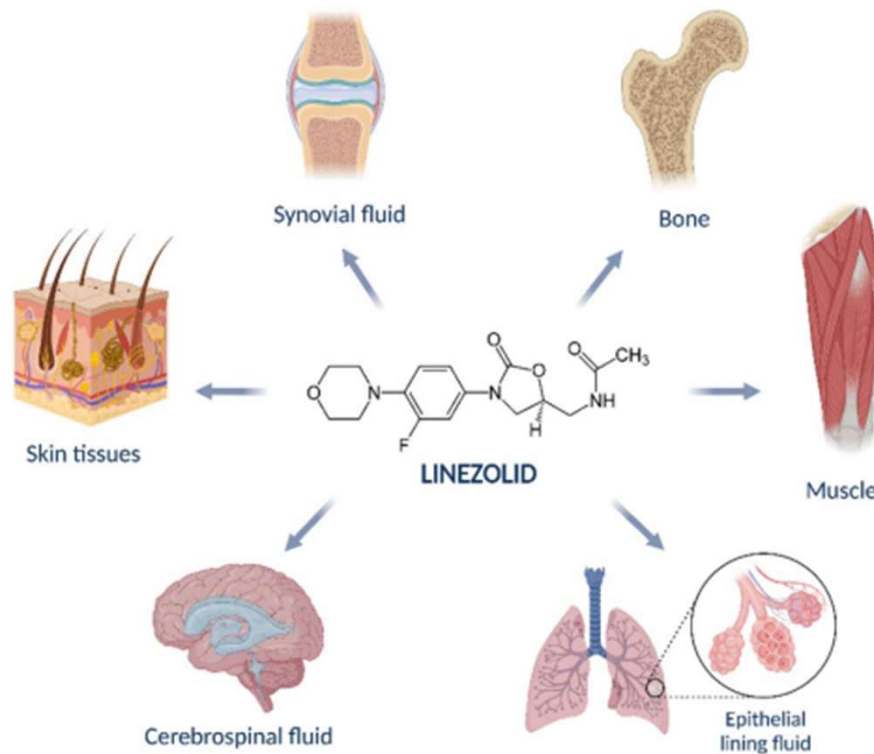
24 sujets avec différents niveaux de DFG
> 80, 80-40, < 40ml/min et hemodialysés

Pas d'effet de la fonction rénale sur la clairance du linézolide

FIG. 3. Regression plot of the oral linezolid clearance versus the measured CL_{CR} at the time of dosing for all subjects in the study. The line represents the regression line of those data.

“We conclude that no adjustment of the linezolid dosage is needed in subjects with renal dysfunction or subjects on hemodialysis !!”

Rappel : propriétés du linézolide



- ❖ Activité bactériostatique* vis-à-vis
 - Staphylocoque (SA, SCN)
 - Entérocoque
- ❖ Biodisponibilité ≈ 100% voie orale
- ❖ Dose AMM unique : 600mg/12h
- ❖ Très bonne diffusion
 - Peau et tissu mou (AMM)
 - Poumon (AMM)
 - Os et synovie (hors AMM)
 - Muscle (Hors AMM)
 - SNC (Hors AMM)
 - Prostate (Hors AMM)

* Bactéricide sur le Streptocoque *spp*

Première alerte ! (1)



Probabilité d'arrêt du linézolide associée au risque d'anémie !!

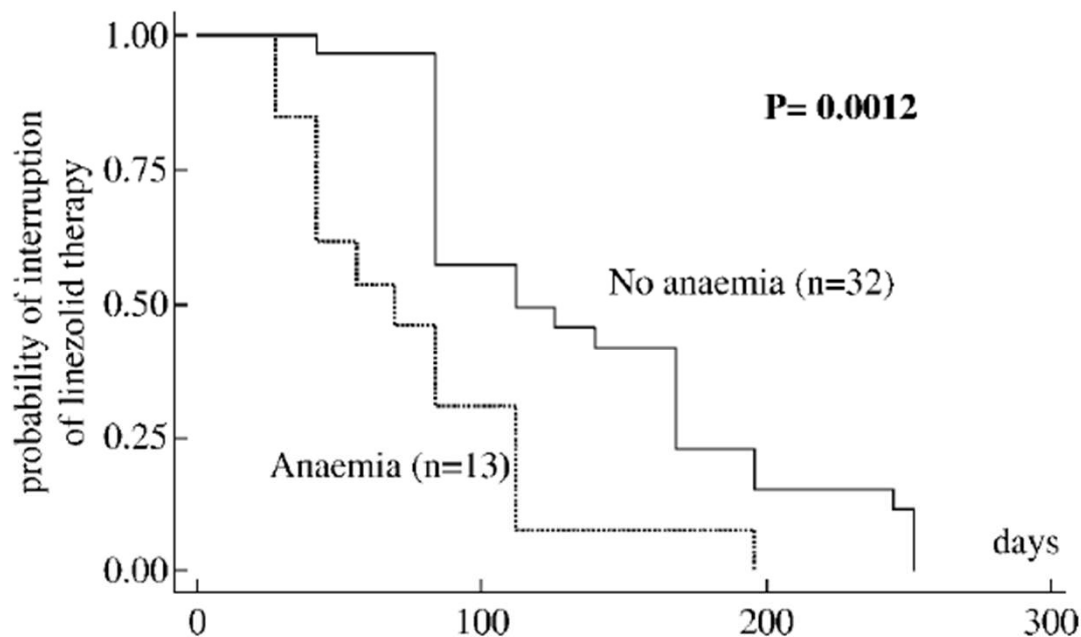


Figure 1. Kaplan–Meier curves for 45 patients with chronic osteomyelitis, with or without anaemia.

Etude rétrospective (oct. 1999-déc 2002):

- 45 IOA dont 20 avec prothèses (12 PTH, 8 PTG)
- Pt avec Linézolide 600 mgX2/j (> 4 sem...)

-Âge moyen (écart) : 54 ans (25-82)

-Durée moyenne linézolide (écart): 15,9 sem. (6-36)

Causes d'arrêt prématuré du linézolide

- Anémie: 13/45 (28,9%)...**toute <8 g/dl → Transfusion**
- Neuropathie périph. (sans anémie): 3/45 (6,7%)
- 1 seul épisode de thrombopénie associée alcoolisme aiguë

Durée médiane linézolide avt anémie: 7,4 sem [4-16]

Senneville E. et al. JAC 2004;54:798-802

Première alerte ! (2)



Etude rétrospective (oct. 1999-déc 2002):
- 45 IOA dont 20 avec prothèses (12 PTH, 8 PTG)
- Pt avec Linézolide 600 mgX2/j (> 4 sem...)
-Âge moyen (écart) : 54 ans (25-82)

Facteurs de risque d'anémie si traitement prolongé par linézolide (analyse multivariée)

Variable	OR (95% CI)	P value
Age >58 years ^a	20.5 (0.69–599)	0.0001
Surgery with bleeding	5.23 (0.43–63)	0.19
Pretreatment haemoglobin (<10.5 g/dL) ^a	16.49 (1.06–255)	0.04
Diabetes mellitus	19.56 (0.65–586)	0.08

Quid du rôle de la fonction rénale ?

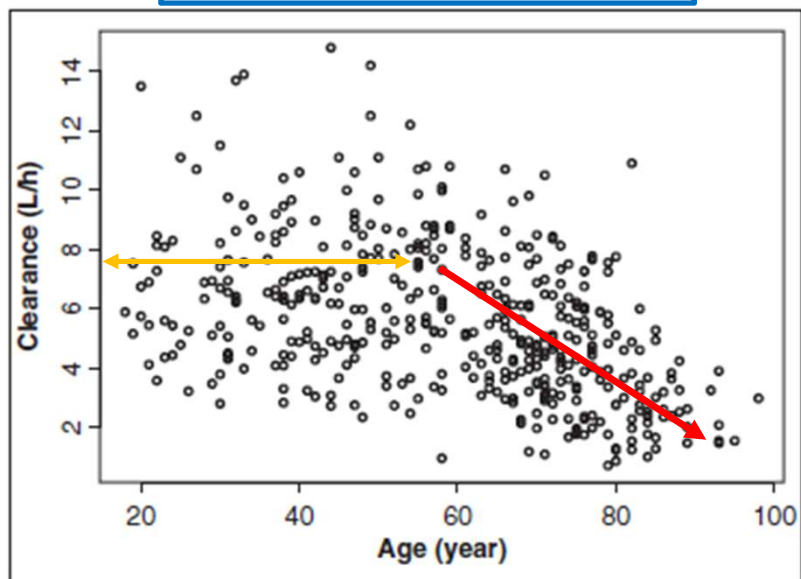
^aCut-off point determined by ROC analysis.

Senneville E. et al. JAC 2004;54:798-802

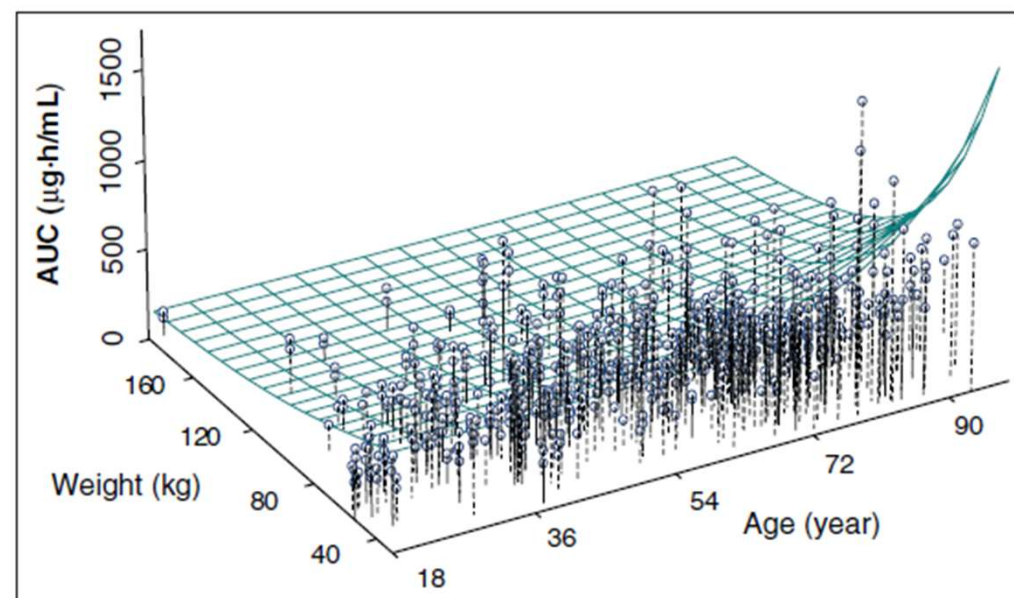
Nouvelles données PK (Caucasien et Japonais) du linézolide...en 2009 !

A partir de 2539 dosages chez **455 pts** (études de Phase II/III) dont 42% de femmes et 91 (20%) japonais

Relation clairance selon âge.



Baisse de la clairance du linézolide à partir de 58 ans !!



2 covariables impactent les valeurs d'AUC de linézolide

- poids : faible poids \uparrow l'AUC \rightarrow différence homme/femme
- Âge : âge avancé \uparrow l'AUC



Facteurs de risque de taux élevés de linézolide en pratique clinique: interactions médicamenteuses

% surexposition linézolide (TR ≥ 10 mg/l)

Parameter	No. (%) of cases by linezolid C_{min} :		<i>P</i> value
	≥ 10 mg/liter (<i>n</i> = 33)	<10 mg/liter (<i>n</i> = 247)	
Linezolid administration route			
Intravenous	21 (63.6)	157 (63.6)	0.847
Oral	12 (36.4)	90 (36.4)	0.845
Linezolid dosage, median (IQ range) (mg/kg/q12h)			
Overall	9.3 (7.5–10.2)	8.0 (7.1–10.0)	0.067
Intravenous	10.0 (7.9–10.0)	8.0 (7.1–10.0)	0.071
Oral	7.9 (7.9–10.3)	8.5 (7.1–10.0)	0.876
Cotreatments			
Omeprazole	26 (78.8)	68 (27.5)	<0.001
Amiodarone	7 (21.2)	6 (2.4)	<0.001
Amlodipine	7 (21.1)	13 (5.2)	0.003

Etude rétrospective (2003-2009):

- 280 « TR » linézolide chez 92 pts
- Âge moyen = 57 ans.
- DFG médian = **85 ml/min** (Cockcroft)
- Surexposition: **> 10 mg/l**
→ **12% des dosages**

1. Pas de corrélation TR et DFG (Cockcroft) mais DFG médian haut

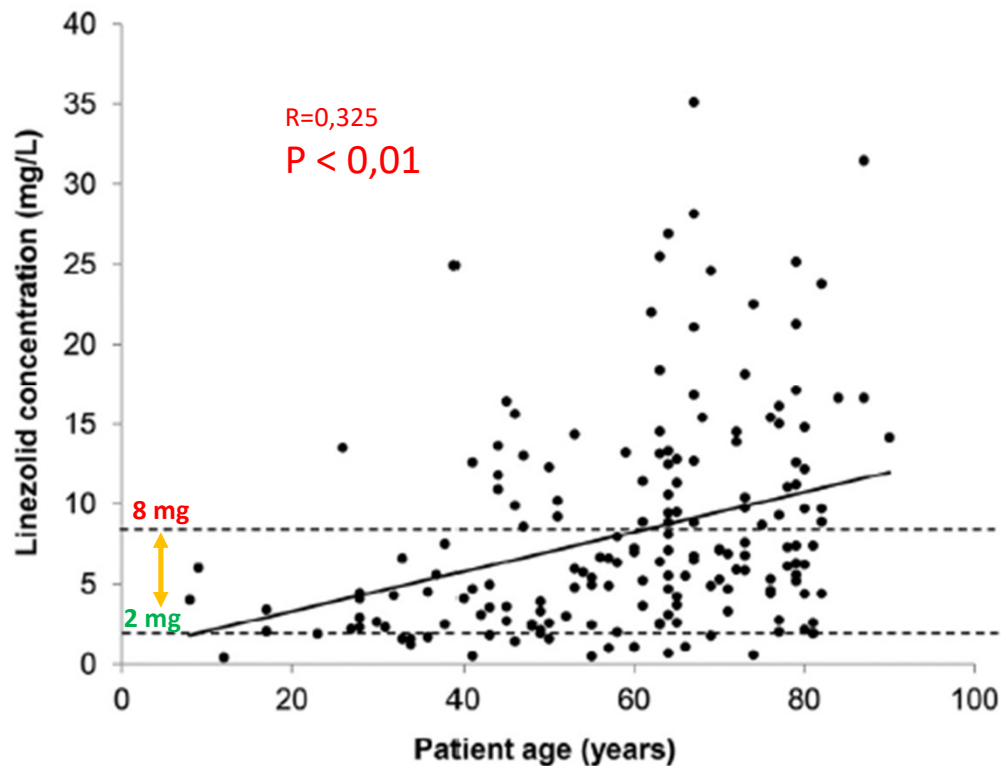
2. Médicament inhibiteur PgP (Oméprazole, amiodarone, amlodipine)
→ ↑ C_{min} de linézolide

NB : 4 pts co-trt avec rifampicine:
 C_{min} médiane = 1,21 mg/l (0,68-1,73)

C_{min} considérée efficace ≥ 2 mg/l
Rifampicine = inducteur PgP



Variabilité des taux résiduels de linézolide selon l'âge.



Etude rétrospective sur 6 ans (Nov 2009-Fev 2016):

- « TR » de Linézolide : 400 dosages chez 220 pts
- TR réalisé au moins après 72h00 de linézolide
- âge médian [IQR]= 62 ans [45-73]
- 60% d'Hommes.
- TR médian [IQR] =5,9 mg/l [3,0-10,2]
- Pas de différence significative selon sexe
F=6,7 mg/l vs H= 5,5mg/l ; $p=0,181$

- ➔ Corrélation significative entre TR linézolide et l'âge:
- ➔ TR plus élevée dès 60 ans vs âge inférieur
- ➔ TR x3 si pt ≥ 80 ans vs < 40 ans:
9,3mg/l [4,0-16,6] vs 3,2 mg/l [2,1-4,5]; $p<0,01$

Également corrélation significative TR et valeur de Créatinine sanguine
(indépendamment de l'âge en analyse multivariée)

Facteurs de risque de taux élevés de linézolide en pratique clinique: exemple des IOA (1).



Table 1. Characteristics of patients according to have the trough plasma concentration of linezolid ≤ 8 mg/L or > 8 mg/L.

	Linezolid $C_{min} \leq 8$ mg/L, n = 68	Linezolid $C_{min} > 8$ mg/L, n = 36	P
Age, mean years (SD)	59.5 (17.2)	70.8 (13.5)	0.001
Male gender (%)	35 (51.5)	15 (41.7)	0.341
Comorbidity			
Diabetes mellitus (%)	13 (19.1)	12 (33.3)	
Acute renal failure (%)	5 (7.4)	9 (25)	0.017
Chronic renal failure (%)	8 (11.8)	14 (38.9)	0.001
Liver cirrhosis (%)	1 (1.5)	1 (2.8)	1
Hemodialysis (%)	3 (4.4)	3 (8.3)	0.415
Admitted in ICU (%)	20 (29.4)	8 (22.2)	0.432
<i>S. aureus</i> vs. others (%)	25 (36.8)	10 (27.8)	0.356
Days on linezolid (IQR)	3.5 (2–6)	5 (3–6.8)	0.073
Oral administration (%)	31 (45.6)	21 (58.3)	0.216
Other treatment coadministered			
Proton-pump inhibitors (%)	54 (79.4)	27 (75)	0.606
Rifampin (%)	11 (16.2)	1 (2.8)	0.053
Amiodarone (%)	0	2 (5.6)	0.118
Amlodipine (%)	12 (17.6)	11 (30.6)	0.131
Ciclosporin (%)	1 (1.5)	2 (5.6)	0.274
Source of infection (%)			
Bone and joint	23 (33.8)	11 (30.6)	0.735
Skin and soft tissue	14 (20.6)	10 (27.8)	0.408
Pneumonia	8 (11.8)	5 (13.9)	0.763
Central nervous system	6 (8.8)	4 (11.1)	0.735
Endovascular	4 (5.9)	0	0.296
Bacteraemia	3 (4.4)	0	0.550
Abdominal	2 (2.9)	4 (11.1)	0.179
Mean (SD) of eGF (mL/min)	87.6 (37.8)	63.8 (37.5)	0.003
eGF < 40 mL/min	9 (13.2)	11 (30.6)	0.033
Median (IQR) of SCr (mg/dL)	0.80 (0.62–0.99)	0.92 (0.71–2.17)	0.024
Median (IQR) of LC (cells/mm ³)	7.250 (5.925–10.050)	8.160 (6.542–12.000)	0.304
Mean (SD) of Plt (cells/mm ³)	355.544 (170.646)	291.777 (158.140)	0.066
Mean (SD) of Hb (g/dL)	10.4 (1.8)	10.8 (1.9)	0.329

C_{min} : Trough plasma concentration; SD: standard deviation; eGF: estimated glomerular filtration; IQR: interquartile range; SCr: serum creatinine; LC: leukocyte count; Plt: platelets count; Hb: hemoglobin.

Etude rétrospective:

104 pts avec infection à CG+

- IOA (n=34)
- IPTM (n=24)
- Pneumonie (n=13)...

TR efficace de linézolide:
TR ≥ 2 à ≤ 8 mg/l

Facteurs de risque de taux élevés de linézolide en pratique clinique: exemple des IOA (2).



Analyse Multivariée : facteurs associés à une Cmin >8 mg/l de Linézolide

Factors	OR (95% CI)	P
Rifampin	0.165 (0.020–1.362)	0.094
eGF		
>80 mL/min	Ref.	
40–80 mL/min	2.109 (0.778–5.714)	0.142
<40 mL/min	4.273 (1.359–13.433)	0.013
Days under linezolid > 4	2.273 (0.932–5.548)	0.071

eGF: Estimated glomerular filtration.

Etude rétrospective:

104 pts avec infection à CG+

- IOA (n=34)
- IPTM (n=24)
- Pneumonie (n=13)...

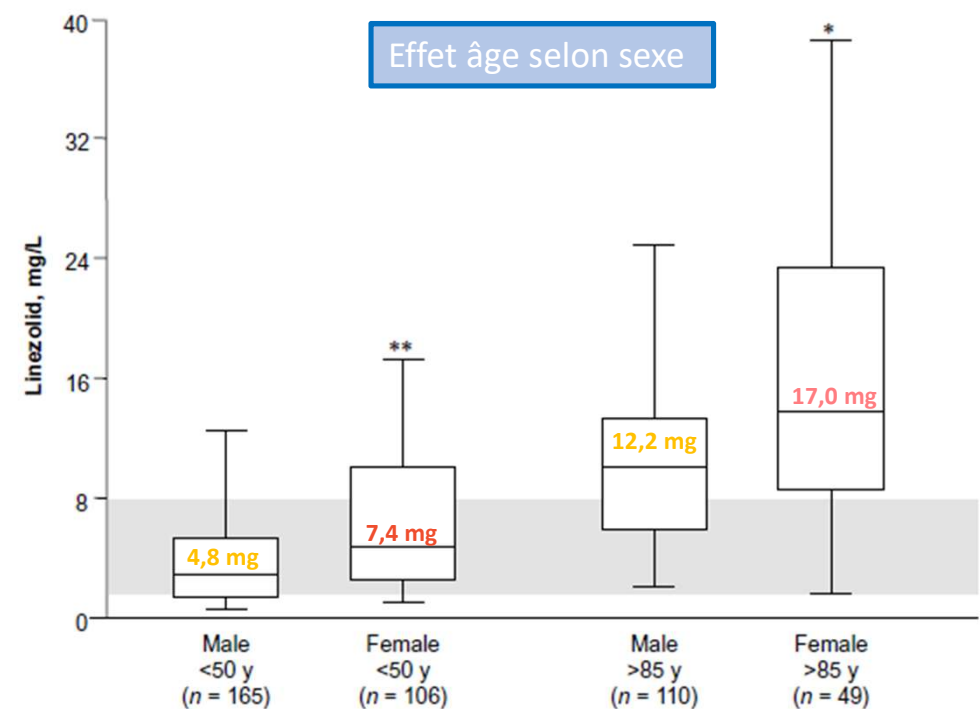
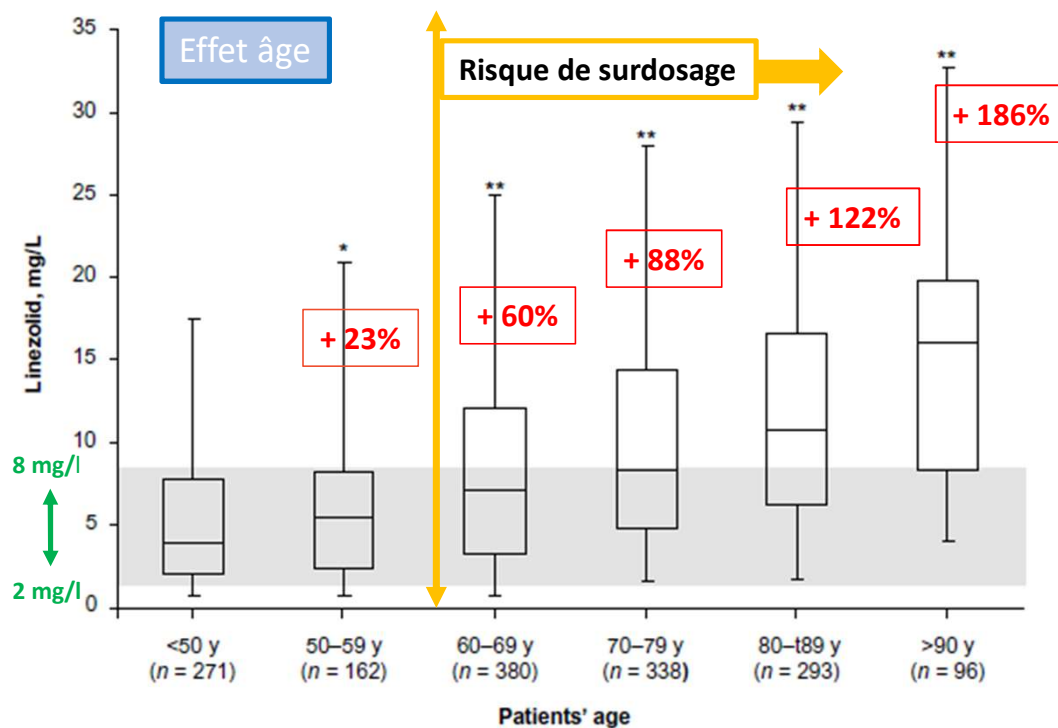
→ OR X 4,3 !!

Surdosage résiduel de linézolide associé à un âge avancé



Etude **rétrospective** (2016-2020): 1^{er} dosage = TR(dès J3) chez 1540 pts
Âge moyen=65ans; 41% de femmes...

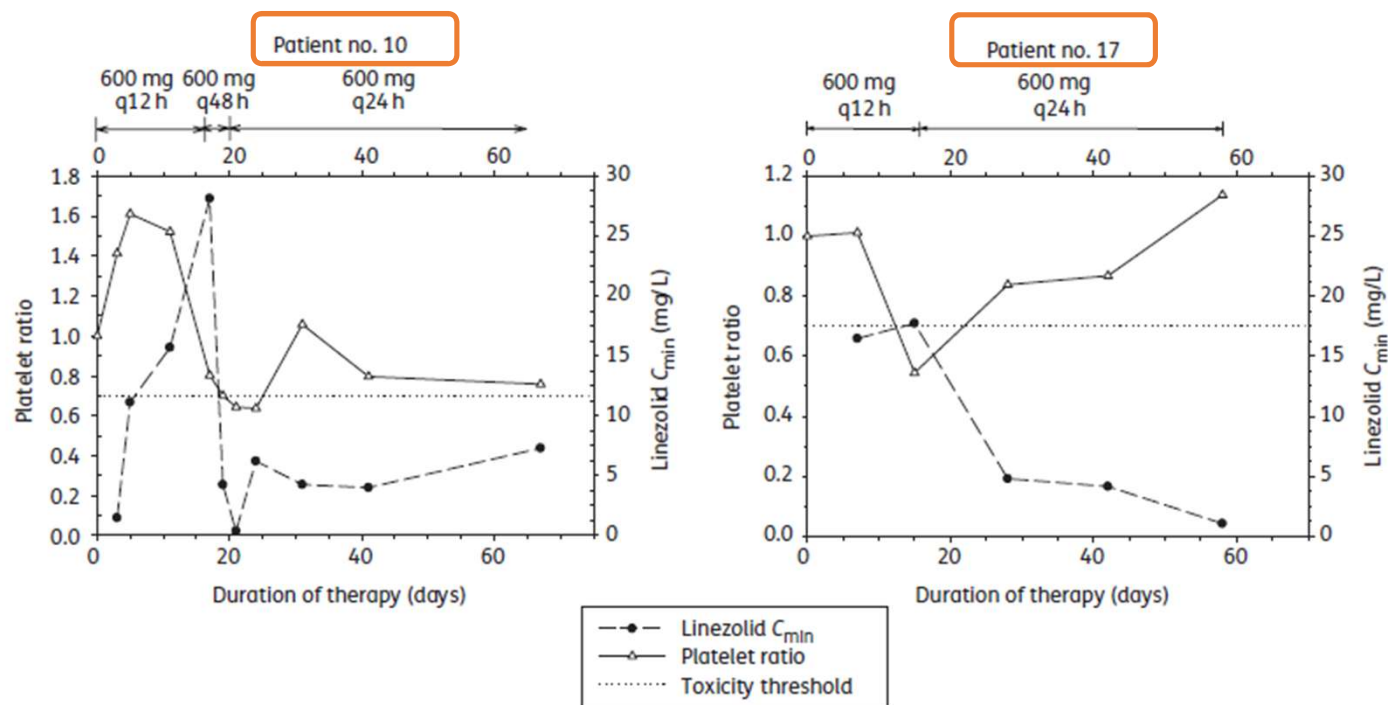
* $P < 0,05$, ** $P < 0,01$



Cmin linézolide → + 30%/10 ans au-delà de 50 ans !!

Limites : pas de données sur Fct rénale...

CAT...baisser la dose journalière selon PK



Etude rétrospective (IOA, EI, Inf. SNC, TB...)
 35 pts avec linézolide « seul »...(L)
 10 pts avec Linézolide + rifampicine (L-R)
Cmin Linézolide:
 3,71 mg/l (L) vs 1,37mg/l (L-R)*, $p < 0,001$
Thrombopénie : 18/35 (51%) si (L) vs 0% si (L-R)

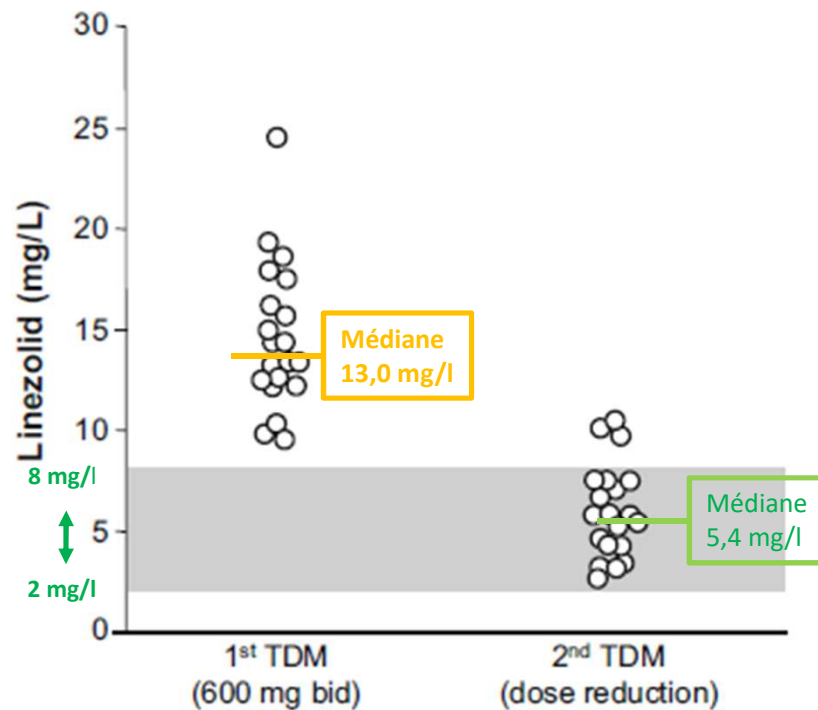
Réduction posologie linézolide: 14/35 (40%)

Suivi PK pour Cmin entre 2 et 8 mg/l

Poursuite linézolide et remontée des plq

* Cmin < 1 mg/l chez 4 pts

En pratique : intérêt suivi PK chez patients âgés



20 patients ≥ 70 ans :

Âge médian[écart] = 79 ans[70-92]

50% homme

DFG = 63 ml/min (MDRD)

IOA =8, pneumonie noso =6, IPTM=3, Bacteriémie=2, IU =1

1^{er} dosage linézolide (TR) fait à J5[3-6]: **20/20 > 8 mg/l**

➔ Réduction dose :

- 300mg /12h chez 19 pts
- 450mg/12h chez un pt obèse

➔ Nouveau dosage « 4,6 jours après »

- **17/20 dans la zone thérapeutique**
- **Aucun < 2 mg/l**
- **Tous ont un trt complet sans arrêt pour hématotoxicité**



Stratégie induction-maintenance si DFG < 60 ml/min (1)

N= 108 pts (japonais); étude rétrospective : 38 pts avec DFG altéré (Cockroft < 60 ml) vs 83 pts (DFG nl)
Dosage TR linézolide (Steady-state: ≥ 72 h00 trt) et risque de thrombopénie...

Table 4 Uni- and multivariate linear regression analysis of variables associated with linezolid C_{min} at standard dose of 600 mg every 12 h

Variables	Univariate analysis		Multivariate analysis ^a	
	Unstandardized β coefficient (95%CI)	P-value	Unstandardized β coefficient (95%CI)	P-value
Male	-2.81 (-6.95 to 1.34)	0.18		
Age (years) (per 1-year increment)	0.285 (0.173 to 0.396)	< 0.0001		
Height (m) (per 1-m increment)	-33.71 (-51.35 to -16.07)	0.0003		
Body weight (kg) (per 1-kg increment)	-0.294 (-0.427 to -0.160)	< 0.0001	-0.208 (-0.335 to 0.081)	0.0016
$CL_{CR-G} \leq 60$ mL/min	11.37 (7.397 to 15.345)	< 0.0001	4.777 (2.793 to 6.760)	< 0.0001
Total bilirubin > 1.2 mg/dL	1.111 (-2.960 to 5.199)	0.59		
Co-treatment				
Omeprazole	-1.097 (-7.273 to 5.079)	0.73		
Amiodarone	4.676 (-1.243 to 10.595)	0.12		
Amlodipine	1.037 (-13.885 to 15.960)	0.89		
Rifampicin	2.236 (-5.028 to 9.501)	0.54		
Dexamethasone	0.426 (-14.450 to 15.350)	0.96		

^a $R^2 = 0.301$

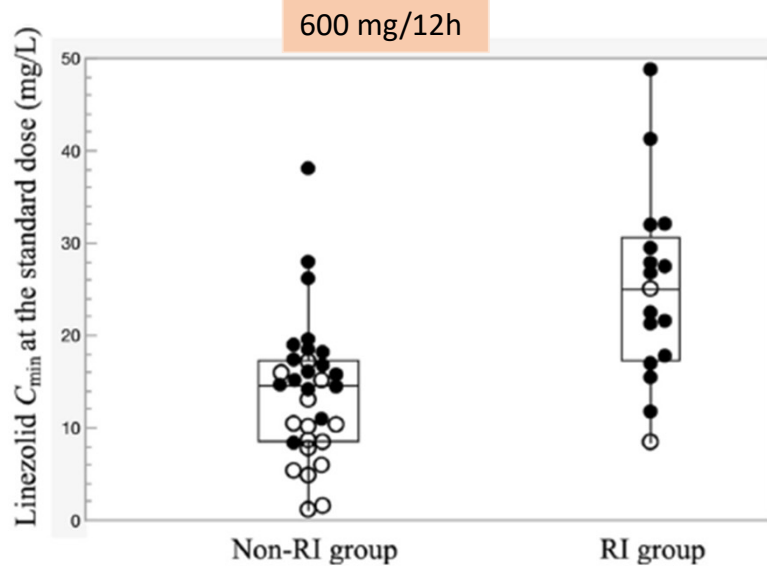
Abbreviation: CL_{CR-G} creatinine clearance calculated using the Cockcroft-Gault formula

Si TR linezolide >10 mg/l et thrombopénie
→ Conseil de baisser dose de linézolide
→ 300 mg/12h
→ Cible : TR entre 2-8 mg/l

Stratégie induction-maintenance si DFG < 60 ml/min (2)

N= 108 pts (japonais); étude rétrospective : 38 pts avec DFG altéré= « RI » (Cockroft < 60 ml) vs 83 pts (DFG nl)

RI = « renal impairment »



DFG médian

94ml/min

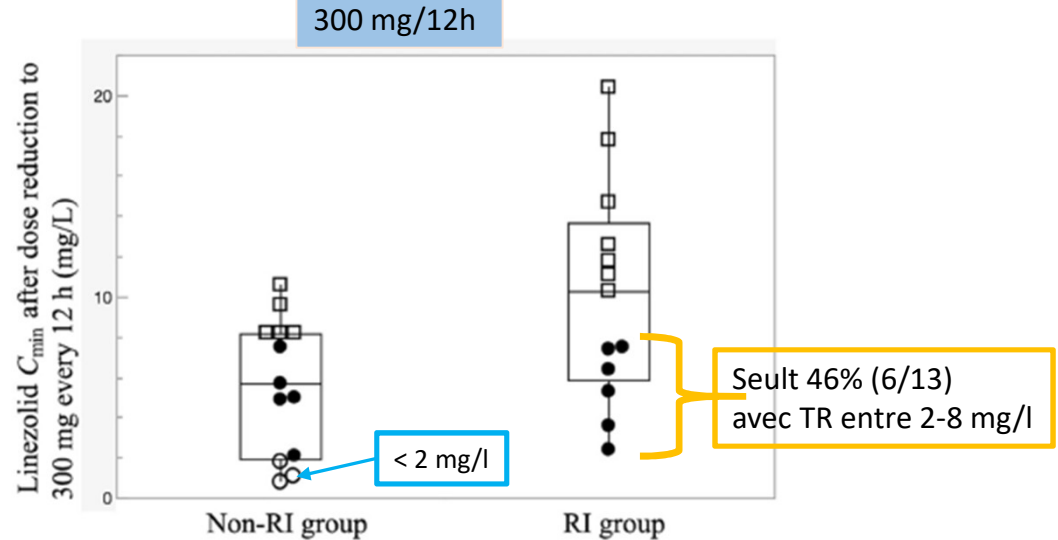
36 ml/min

% dosage modifié
Suite TR linézolide*

63%

91%

* TR entrainant une modification du dosage = cercle plein



Modélisation : Si DFG < 60 ml/min

- Induction 48h00 à 600 mg X2
- puis 300 mg/12h

Et chez des patients caucasiens ?



Linezolid dosage regimen (mg)	Trough level (mg/liter)	% probability at an eGFR (ml/min) of ^a :			
		<30	30-59	60-89	≥90
600 q8h	>2	100	100	99	97
	>8	90	84	75	52
	2-8	10	16	24	45
450 q8h	>2	100	99	98	93
	>8	80	71	60	35
	2-8	20	28	38	58
600 q12h	>2	98	86	92	79
	>8	>50% 65	53	40	19
	2-8	33	33	52	60
300g q8h	>2	99	97	94	83
	>8	58	47	36	15
	2-8	41	50	58	68
450 q12h	>2	96	93	87	69
	>8	49	37	26	10
	2-8	47	56	61	59
300 q12h	>2	90	83	74	50
	>8	26	18	10	3
	2-8	64	65	64	47
600 q24h	>2	68	54 ??	40	19
	>8	13	8	3	1
	2-8	55	46	37	18
300 q24h	>2	38	26	16	5
	>8	2	1	0	0
	2-8	36	25	16	5

^aThe eGFR was calculated using the CKDEPI equation.

Etude rétrospective italienne, modélisation à partir de 1309 dosages (Cmin) chez 603 pts : âge médian= 62 ans (+/-15)

Probabilité selon DFG (CKD-EPI)

→ Obtenir Cmin >2mg/l

→ Cmin entre 2-8 mg/l

→ Cmin > 8 mg

Meilleure option si DFG < 60 et trt AB ≥14 jours

Risque de sous dosage résiduel pour 30- 40% des pts

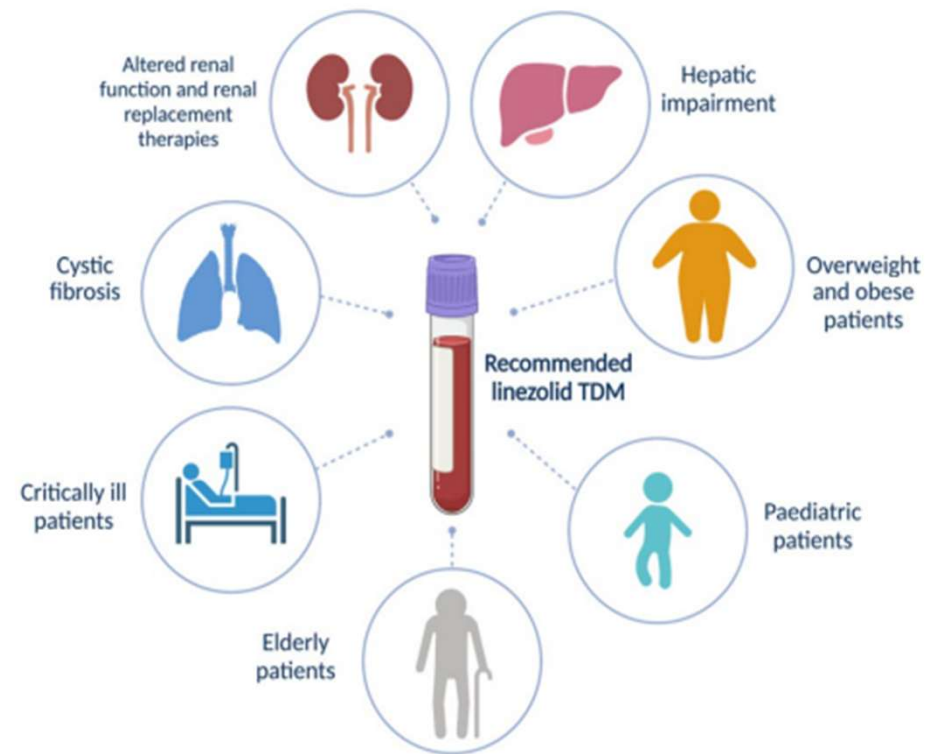
Conclusion en pratique (1): Linézolide et sujets âgés

Cmin entre 2 et 8 mg/l

Penser à doser : Cmin de linézolide

- Si durée trt AB ≥ 10 jours
- Si âge ≥ 80 ans (y penser si >60 ans)
- Si Fct rénale < 60 ml/min
- Si petit poids (≤ 50 kg) (ou IMC >30 kg/m²)
- Si médicament Inhibiteur P-gp: → **surdosage**
 - Oméprazole
 - Amiodarone, amlodipine
 - Lévothyrox
- Si médicament inducteur P-gp: → **sous dosage**
 - Rifampicine
 - Venlafaxine

Plus largement doser si



Alternatives

Tédizolide

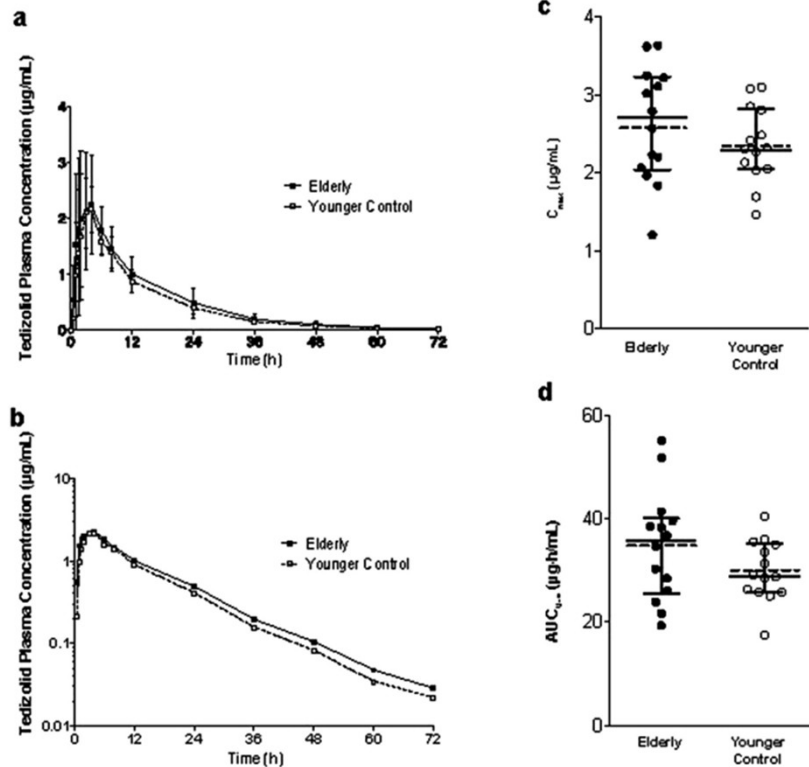
Toxicité théorique moindre

Données en relais d'une toxicité hématologique du linézolide rassurantes

Tédizolide

Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Tedizolid Phosphate in Elderly Subjects

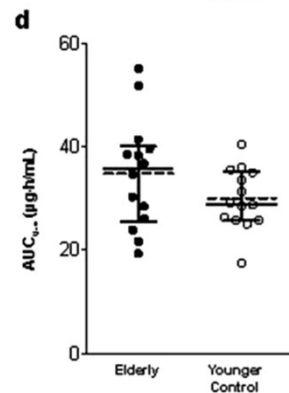
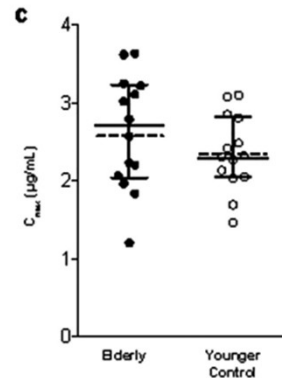
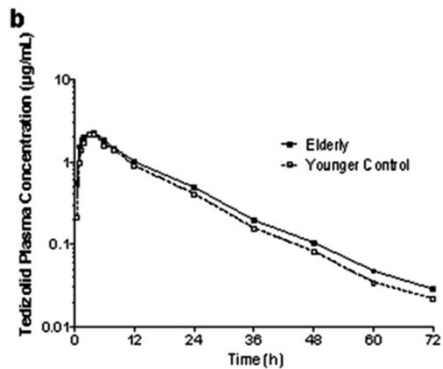
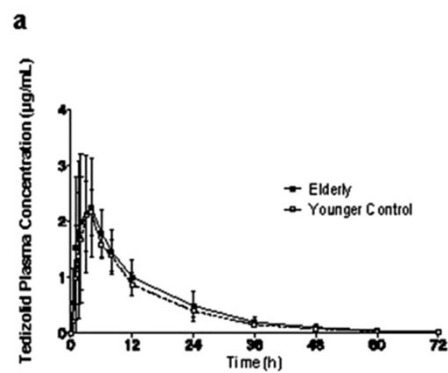
Shawn D. Flanagan¹, Sonia L. Minassian², and Philippe Prokocimer¹



Tédizolide

Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Tedizolid Phosphate in Elderly Subjects

Shawn D. Flanagan¹, Sonia L. Minassian², and Philippe Prokocimer¹



Safety of Tedizolid as Suppressive Antimicrobial Therapy for Patients With Complex Implant-Associated Bone and Joint Infection due to Multidrug-Resistant Gram-Positive Pathogens: Results From the TediSAT Cohort Study

Tristan Ferry,^{1,2,3} Anne Conrad,^{1,2,3} Eric Senneville,^{4,5,6} Sandrine Roux,^{1,2} Céline Dupieux-Chabert,^{1,2,3} Aurélien Dinh,^{7,8} Sébastien Lustig,^{2,9} Sylvain Goutelle,^{1,2,10} Thomas Briot,^{1,2} Truong-Thanh Pham,^{1,2,11} Florent Valour^{1,2,3}

17 patients

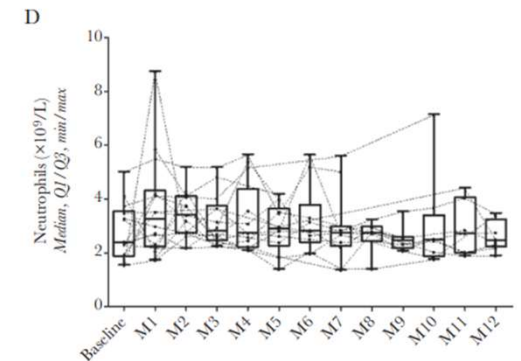
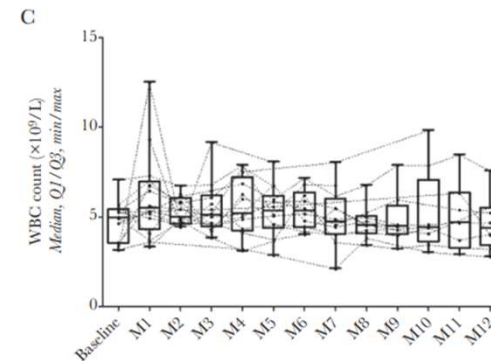
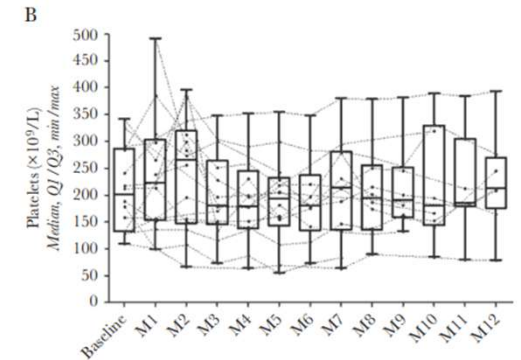
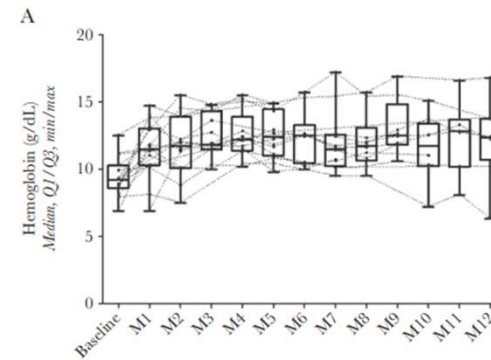
Age médian : 73 ans
(IQR, 69–81 years)

Durée médiane 6 mois

Range 1-31 mois

Pas d'EIG

4 échecs (23,5%)



Conclusion en pratique : Tédizolide même risque ??

Risque thrombopénie(< 150000) LZD vs TDZ, étude Phase 3 (durée =10j):
4,9% vs 10,8%; **p=0,0003**

Pas d'alerte mais peu de données !!

caractéristiques	Linezolide (LZD): 600 mg/12h	Tédizolide (TDZ): 200 mg/24h	
Biodisponibilité (%)	100%	91%	
Cmin (mg/l)	2-8	0,4	
AUC _{0-∞} (mg*h/L)	80-140	20-30	
Volume de distribution (L)	42,9	117	→ Accumulation tissu adipeux...
T1/2 (h)	4-7	11	1 fois/jour
« Time to steady-state » (h)	20-35	55	→ Dosage à J3
Fixation protéique	30%	70-90%	→ Impact si Hypoalbuminémie ?
Métabolisation	Oxidative hépatique	Oxidative hépatique	
Elimination	Urine : - forme inchangé (30%) - métabolites « inactifs » (50%) Fèces : 9% (métabolites)	Urine : - forme inchangé (≈ 20%) - métabolites « inactifs » (20%) Fèces : métabolites (80%)	

thrombopénie sous TDZ:
6/81 pts (7,4%)
Médiane : 26.5 (17 -58) jours

Mensa-Vendrell M et al. AAC 2020

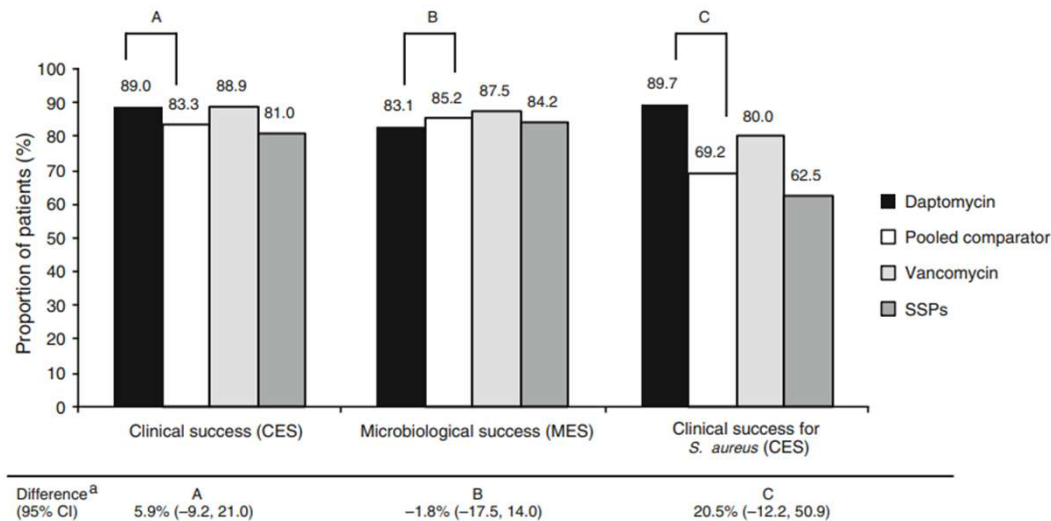
D'après Cattaneo D et al. 2016

P. Miaillhes_Nov 2025

Daptomycin

Safety and Efficacy of Daptomycin as First-Line Treatment for Complicated Skin and Soft Tissue Infections in Elderly Patients: An Open-Label, Multicentre, Randomized Phase IIIb Trial

Alexander Konychev · Markus Heep · Rose K. C. Moritz · Alexander Kreuter · Alexander Shulutko · Gerhard Fierlbeck · Kamel Bouylout · Rashidkhan Pathan · Uwe Trostmann · Ricardo L. Chaves



120 patients > 65 ans
IPTM +/- bactériémique
Efficacité similaire
Peu d'effets secondaires

AE	Daptomycin (N = 80), n (%) ^a	Pooled comparator (N = 40), n (%) ^a
Patients with AEs	50 (62.5)	26 (65.0)
Patients with treatment-related AEs	11 (13.8)	5 (12.5)
Patients with serious AEs	7 (8.8)	4 (10.0)
Deaths	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinuations owing to AEs	3 (3.8)	4 (10.0)
AEs of interest ^b	4 (5.0)	5 (12.5)
Treatment-emergent AEs reported in ≥5 % patients		
Hyperthermia	11 (13.8)	3 (7.5)
Blood creatine phosphokinase concentrations increased	6 (7.5)	1 (2.5)
Hypertension	6 (7.5)	5 (12.5)
Blood pressure increased	5 (6.3)	2 (5.0)
Nausea	5 (6.3)	2 (5.0)
Cough	4 (5.0)	1 (2.5)
Blood creatinine concentrations increased	1 (1.3)	2 (5.0)
Hypoglycaemia	0 (0.0)	2 (5.0)

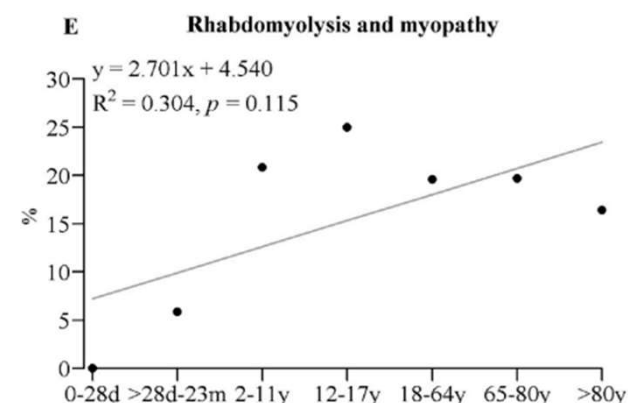
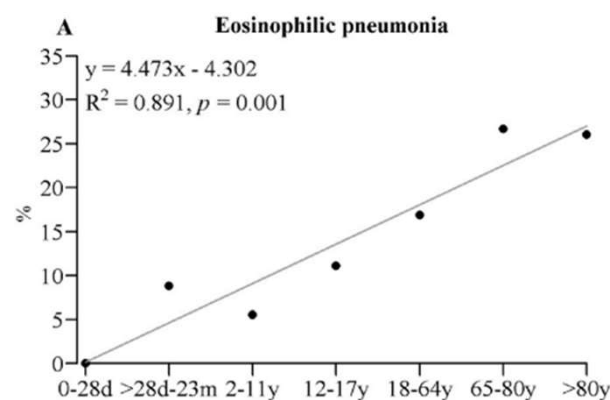
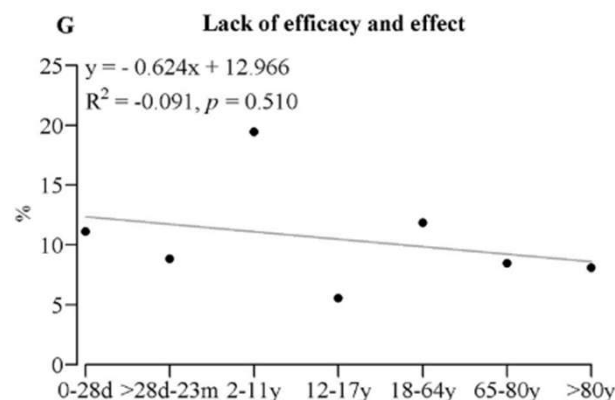
Association between age and onset of daptomycin-induced adverse events using the U.S. food and drug administration adverse event reporting system

Chihiro Shiraishi ^{a,b}, Hideo Kato ^{a,b,*}, Toru Ogura ^c, Takuya Iwamoto ^{a,b}

Journal of Infection and Chemotherapy 31 (2025) 102501

7307 reports of patients treated with daptomycin

SMQ	Total	0–28 days n = 9	>28days–23 months n = 34	2–11 years n = 72	12–17 years n = 72	18–64 years n = 3633	65–80 years n = 2781	>80 years n = 706
Eosinophilic pneumonia	1555	0 (0.0)	3 (8.8)	4 (5.6)	8 (11.1)	614 (16.9)	742 (26.7)	184 (26.1)
Anaphylactic reaction	1038	0 (0.0)	7 (20.6)	12 (16.7)	18 (25.0)	546 (15.0)	380 (13.7)	75 (10.6)
Pseudomembranous colitis	121	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.4)	4 (5.6)	69 (1.9)	41 (1.5)	5 (0.7)
Peripheral neuropathy	141	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	84 (2.3)	53 (1.9)	4 (0.6)
Rhabdomyolysis and myopathy	1410	0 (0.0)	2 (5.9)	15 (20.8)	18 (25.0)	712 (19.6)	547 (19.7)	116 (16.4)
Acute renal failure	803	0 (0.0)	2 (5.9)	12 (16.7)	6 (8.3)	377 (10.4)	335 (12.0)	71 (10.1)
Lack of efficacy and effect	744	1 (11.1)	3 (8.8)	14 (19.4)	4 (5.6)	430 (11.8)	235 (8.5)	57 (8.1)



Risk factors of daptomycin overexposure: a case-control study

Clotilde Vellat,^{1,2} Romain Garreau,^{1,2,3} Aurélien Millet,⁴ Catherine Piron,² Laurent Bourguignon,^{1,2,3} Sandrine Roux,⁵ Tristan Ferry,^{1,3,5} Sylvain Goutelle,^{1,2,3} on behalf of the Lyon Bone and Joint Infection Study Group

Characteristics	Case patients <i>n</i> = 26	Control patients <i>n</i> = 78	<i>P</i> value ^a	Corrected <i>P</i> value ^b
Sex			>0.9	>0.9
Female	11 (42%)	32 (41%)		
Male	15 (58%)	46 (59%)		
Age (years)	75 (68, 81)	62 (52, 73)	<0.001	0.009
Height (cm)	165 (158, 172)	172 (162, 176)	0.039	0.2
Weight (kg)	76 (68, 99)	78 (64, 96)	0.6	>0.9
BMI (kg/m ²)	28 (24, 35)	27 (23, 31)	0.2	0.6
CRP (mg/L)	26 (14, 54)	11 (5, 29)	0.005	0.04
Serum protein (g/L)	70 (65, 74)	72 (68, 76)	0.086	0.3
Serum creatinine (μmol/L)	124 (92, 151)	68 (51, 93)	<0.001	<0.001
Creatinine clearance (mL/min) ^c	52 (39, 63)	103 (69, 137)	<0.001	<0.001
Daptomycin dose (mg/kg total body weight)	8.33 (7.74, 9.76)	8.24 (7.28, 9.31)	0.3	0.8
TDM occasion/subject (mean)	1.08	1.83		
Measured daptomycin concentration (n)	55	345		
Peak (n) ^d	14	116		
Concentration (mg/L)	152.5 (131, 173)	78 (65, 91)		
Trough (n) ^d	28	125		
Concentration (mg/L)	68 (64, 76)	16.5 (12, 26)		
Others (n)	13	104		
Concentration (mg/L)	121 (111, 127)	50 (41, 64)		
AUC over 24 h (mg.h/L)	2,460 (2,333, 2,931)	993 (805, 1,296)		

Patients plus âgés plus hyperexposés
Non significatif en multivarié (créatinine, BMI, ibesartan)

Variabilité inter-individuelle
Intérêt du TDM +++

Ceftaroline / ceftobiprole

Profil de tolérance des bêtalactamines

Alerte principalement hématologique à posologie élevée / durée prolongée

High Incidence of Discontinuations Due to Adverse Events in Patients Treated with Ceftaroline

Rupali Jain,^{1,2,*} Jeannie D. Chan,^{2,3} Lisa Rogers,¹ Timothy H. Dellit,^{4,5} John B. Lynch,^{4,5} and Paul S. Pottinger^{5,6}

(Pharmacotherapy 2014;34(7):758–763) doi: 10.1002/phar.1435

Neutropenia Associated with Long Term Ceftaroline Use

Katherine W. LaVie, M.D.,^{*,*} Scott W. Anderson, M.D.,^{*,*} Hollis R. O'Neal Jr., M.D., M.Sc.,^{*,#} Todd W. Rice, M.D., M.Sc.,^{*,d} Tatiana C. Saavedra, M.D.^{*,b}, Catherine S. O'Neal, M.D.^{*,b}

39 patients, durée médiane 27 jours

NEUTROPENIE : 18%

Efficacy and safety of ceftobiprole in patients aged 65 years or older: a *post hoc* analysis of three Phase III studies

Tobias Welte¹, Thomas WL Scheeren², J Scott Overcash³, Mikael Saulay⁴, Marc Engelhardt⁴ & Kamal Hamed^{*,4} 

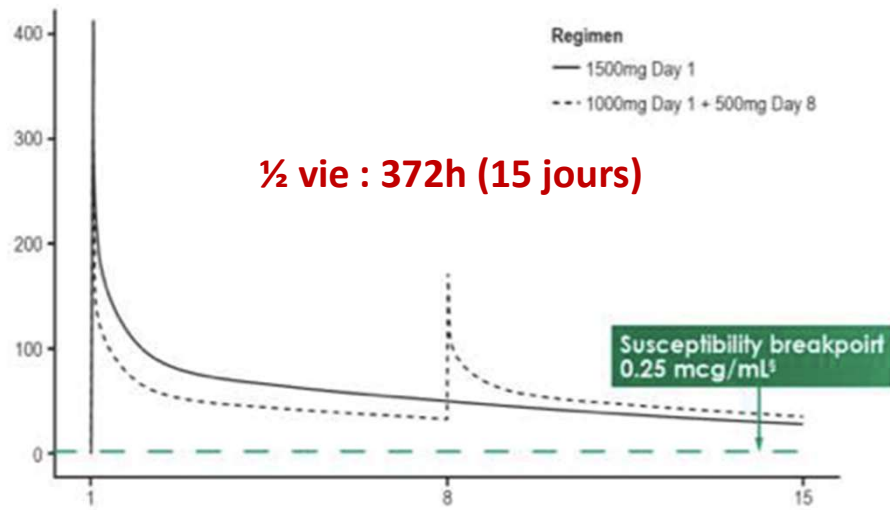
Ceftaroline Fosamil for the Treatment of Community-Acquired Bacterial Pneumonia in Elderly Patients

George Udeani , PharmD, DSc, FCCP, John Evans, PharmD, MBA, Phillip Cole, MD & H. David Friedland, MD, MBA

Pages 109-115 | Published online: 13 Mar 2015

Profils d'efficacité et de tolérance similaire au groupe comparateur

Dalbavancine

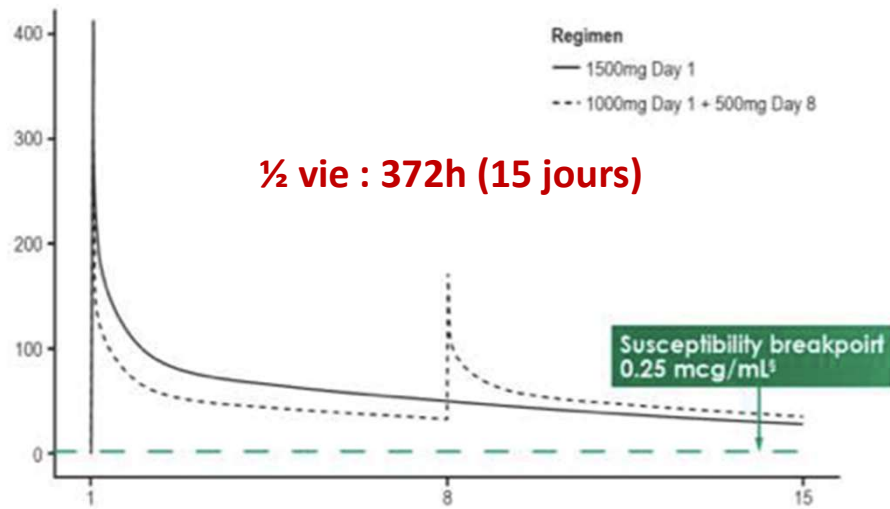


AMM : IPTM

1500 mg en 1 ou 2 injections

Vraie vie : traitements prolongés voire suppressifs – TDM +++

Dalbavancine



AMM : IPTM

1500 mg en 1 ou 2 injections

Vraie vie : traitements prolongés voire suppressifs – TDM +++

Dalbavancin in clinical practice: a particular place for the elderly?

Chloé Wackenheim¹ · Marion Le Maréchal^{2,3} · Hélène Pluchart⁴ · Gaëtan Gavazzi^{3,5} · Myriam Blanc² · Yvan Caspar^{3,6} · Patricia Pavese^{2,3} · GRIC

65 patients

Age median : 67 (60-84) ans

33 > 75 ans

EI, IOA

Dalbavancin as Consolidation Therapy in Elderly Patients

© Lucia Corral Sastre¹, © Anna Gallotti², © Belén Loeches-Yagüe³, © Francisco Moreno-Ramos⁴, © Alicia Rico-Nieto³

25 patients

Age moyen : 87 ans

EI, IOA

Conclusions

PEU DE DONNEES SPECIFIQUES

INTERÊT DU SUIVI PHARMACOLOGIQUE +++ POUR INDIVIDUALISATION POSOLOGIQUE

Linézolide : toxicité potentiellement marquée chez le sujet âgé, lié à une surexposition potentielle

Tédizolide : alternative pour les traitements courts ou en relais – peu de données en traitement prolongé – coût ++

Daptomycine : données plutôt rassurantes – surexposition – sur risque de pneumopathie à éosinophiles ?

Ceftaroline et ceftobiprole : peu de données spécifiques – plus large spectre – coût

Dalbavancine : une piste à explorer pour les traitements prolongés – peu de données spécifiques – coût



Merci pour votre attention

Des questions ?

4ème Journée Régionale Annuelle – 27 novembre 2025