

Dosage plasmatique du linézolide
Annexes complémentaires

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction de l'évaluation des médicaments et
des technologies à des fins de remboursement

Le présent document contient les annexes complémentaires à l'avis ayant pour titre *Dosage plasmatique du linézolide*. Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Ces annexes et le rapport final sont accessibles en ligne dans la section [Publications](#) de notre site *Web*.

Renseignements

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
Téléphone : 418 643-1339
Télécopieur : 418 646-8349

2021, avenue Union, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
Téléphone : 514 873-2563
Télécopieur : 514 873-1369

inesss@inesss.qc.ca
www.inesss.qc.ca

Responsabilité

L'Institut rend accessibles les principales informations qui ont servi à la préparation du rapport *Dosage plasmatique du linézolide* aux lecteurs qui désirent plus de détails sur sa démarche scientifique.

Ce document n'a pas fait l'objet d'une révision linguistique. Il ne reflète pas forcément les opinions des autres personnes consultées aux fins du présent dossier.

TABLE DES MATIÈRES

ANNEXE A.....	1
Stratégie de repérage de l'information scientifique	1
ANNEXE B.....	3
Repérage de l'information de la littérature grise.....	3
ANNEXE C.....	4
Critères de sélection des publications.....	4
ANNEXE D.....	5
Sélection des études	5
ANNEXE E.....	6
Synthèse des résultats, conclusions et informations d'intérêt extraits des études d'utilité clinique sélectionnées	6
ANNEXE F.....	31
Questionnaire destiné aux laboratoires de la province du Québec.....	31
ANNEXE G	32
Évaluation de la qualité méthodologique des études sélectionnées.....	32
RÉFÉRENCES	35

LISTE DES TABLEAUX

Tableau A-1	Bases de données bibliographiques.....	1
Tableau B-1	Moteurs de recherche, sites Web de sociétés savantes et autres sources consultés.....	3
Tableau C-1	Critères de sélection des publications sur dosage du linézolide	4
Tableau E-1	Caractéristiques et principaux résultats d'intérêt des études retenues sur la pertinence du suivi thérapeutique du linézolide.....	6
Tableau E-2	Caractéristiques et principaux résultats des organisations d'intérêt repérées ayant émis des lignes directrices sur la pertinence clinique du dosage du linézolide par HPLC-DAD.....	26
Tableau G-1	Évaluation de la qualité de l'étude monocentrique interventionnelle repérée selon la grille ROBINS-I	32
Tableau G-2	Évaluation de la qualité des études rétrospectives observationnelles repérées selon la grille ROBINS-E	33
Tableau G-3	Évaluation de la qualité du consensus d'experts et l'article de position repérés selon la grille AGREE-REX	34

LISTE DES FIGURES

Figure D-1	Diagramme de flux des articles sélectionnés.....	5
------------	--	---

ANNEXE A

Stratégie de repérage de l'information scientifique

Tableau A-1 Bases de données bibliographiques

MEDLINE (Ovid)	
Segment : ALL 1946 to August 18, 2023	
Date de la recherche : 21 août 2023	
Limites : 2015- ; anglais, français	
#	Requêtes
1	Linezolid/
2	(linezolid* OR u 100766 OR u100766 OR zyvox*).ti,ab,kf,bt
3	1 OR 2
4	*Linezolid/ad,ae,bl,pk,pd
5	Drug Monitoring/
6	((((dose OR doses OR dosage* OR drug* OR medication*) ADJ2 monitor*) OR TDM).ti,ab,kf,bt
7	((((blood* OR plasma* OR serum*) ADJ5 (concentration* OR level OR levels)) OR dosage* OR pharmacokinetic*).ti,ab,kf,bt AND (linezolid* OR u 100766 OR u100766 OR zyvox*).ti,ab,kf,bt
8	((dose OR doses OR dosing) ADJ2 (linezolid* OR u 100766 OR u100766 OR zyvox*).ti,ab,kf,bt
9	4 OR (3 AND (5 OR 6)) OR 7 OR 8
10	(exp Animals/ NOT (exp Animals/ and exp Humans/)) OR ((animal* OR boar* OR calf OR calves OR canine* OR cat OR cats OR cattle OR cow OR cows OR dog OR dogs OR equine OR feline* OR goat* OR hamster* OR lamb OR lambs OR mice OR monkey* OR mosquito* OR mouse OR murine* OR pig OR piglet* OR pigs OR porcin* OR primate* OR rabbit* OR rat OR rats OR rodent* OR sheep* OR swine* OR veterinar*).ti,ab,kf NOT (human* OR patient*).ti,ab)
11	9 NOT 10

Embase (Ovid)	
Segment : 1974 to 2023 August 18	
Date de la recherche : 21 août 2023	
Limites : 2015- ; anglais, français	
#	Requêtes
1	Linezolid/
2	(linezolid* OR u 100766 OR u100766 OR zyvox*).ti,ab,kf,bt
3	1 OR 2
4	*Linezolid/ae,ad,cr,do,pk,pd
5	Drug Monitoring/
6	((((dose OR doses OR dosage* OR drug* OR medication*) ADJ2 monitor*) OR TDM).ti,ab,kf,bt
7	((((blood* OR plasma* OR serum*) ADJ5 (concentration* OR level OR levels)) OR dosage* OR pharmacokinetic*).ti,ab,kf,bt AND (linezolid* OR u 100766 OR u100766 OR zyvox*).ti,ab,kf,bt
8	((dose OR doses OR dosing) ADJ2 (linezolid* OR u 100766 OR u100766 OR zyvox*).ti,ab,kf,bt
9	4 OR (3 AND (5 OR 6)) OR 7 OR 8
10	((((exp Animal/ OR Nonhuman/) NOT exp Human/) OR ((animal* OR rat OR rats OR mouse OR mice OR rodent* OR murine* OR hamster* OR cat OR cats OR feline* OR dog OR dogs OR canine* OR rabbit* OR pig OR pigs OR piglet* OR boar* OR porcin* OR swine* OR sheep* OR lamb OR lambs OR goat* OR monkey* OR cow OR cows OR calf OR calves OR cattle OR veterinar*).ti,ab,kw,hw) NOT (human* OR patient*).ti,ab
11	9 NOT 10

EBM Reviews – Cochrane Database of Systematic Reviews (Ovid)	
Segment : 2005 to August 16, 2023	
Date de la recherche : 21 août 2023	
Limites : 2015- ; anglais, français	
#	Requêtes
1	(linezolid* OR u 100766 OR u100766 OR zyvox*).ti,ab,kw
2	((((dose OR doses OR dosage* OR drug* OR medication*) ADJ2 monitor*) OR TDM).ti,ab,kw
3	((((blood* OR plasma* OR serum*) ADJ5 (concentration* OR level OR levels)) OR dosage* OR pharmacokinetic*).ti,ab,kw AND (linezolid* OR u 100766 OR u100766 OR zyvox*).ti,ab,kw
4	((dosage OR dose OR doses OR dosing) ADJ2 (linezolid* OR u 100766 OR u100766 OR zyvox*).ti,ab,kw
5	(1 AND 2) OR 3 OR 4

EBM Reviews – Health Technology Assessment (Ovid)	
Segment : 4 th Quarter 2016	
Date de la recherche : 21 août 2023	
Limites : 2015- ; anglais, français	
#	Requêtes
1	Linezolid/
2	(linezolid* OR u 100766 OR u100766 OR zyvox*).tw
3	1 OR 2
4	Drug Monitoring/
5	((((dose OR doses OR dosage* OR drug* OR medication*) ADJ2 monitor*) OR TDM).ti,tw
6	((((blood* OR plasma* OR serum*) ADJ5 (concentration* OR level OR levels)) OR dosage* OR pharmacokinetic*).tw AND (linezolid* OR u 100766 OR u100766 OR zyvox*).tw
7	((dosage OR dose OR doses OR dosing) ADJ2 (linezolid* OR u 100766 OR u100766 OR zyvox*).tw
8	(3 AND (4 OR 5)) OR 6 OR 7

EBM Reviews – NHS Economic Evaluation Database (Ovid)	
Segment : 1 st Quarter 2016	
Date de la recherche : 21 août 2023	
Limites : 2015- ; anglais, français	
#	Requêtes
1	Linezolid/
2	(linezolid* OR u 100766 OR u100766 OR zyvox*).tw
3	1 OR 2
4	Drug Monitoring/
5	((((dose OR doses OR dosage* OR drug* OR medication*) ADJ2 monitor*) OR TDM).tw
6	((((blood* OR plasma* OR serum*) ADJ5 (concentration* OR level OR levels)) OR dosage* OR pharmacokinetic*).tw AND (linezolid* OR u 100766 OR u100766 OR zyvox*).tw
7	((dosage OR dose OR doses OR dosing) ADJ2 (linezolid* OR u 100766 OR u100766 OR zyvox*).tw
8	(3 AND (4 OR 5)) OR 6 OR 7

ANNEXE B

Repérage de l'information de la littérature grise

Tableau B-1 Moteurs de recherche, sites Web de sociétés savantes et autres sources consultés

Liste de contrôle pour la recherche de la littérature grise Sujet : Dosage du linézolide par HPLC-DAD Date de consultation : 07/2023
<i>Évaluation des technologies de santé – Guides de pratique</i>
INESSS (Institut national d'excellence en santé et en services sociaux) www.inesss.qc.ca
INSPQ (Institut national de santé publique du Québec) www.inspq.qc.ca
Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS/CADTH) www.cadth.ca
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) www.ahrq.gov
Australian Clinical Practice Guidelines (NHMRC) www.clinicalguidelines.gov.au
BC Guidelines www.bcguidelines.ca
Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) kce.fgov.be
ECRI Guidelines Trust guidelines.ecri.org
Guidelines International Network (G-I-N) www.g-i-n.net
Haute Autorité de Santé (HAS) www.has-sante.fr
Health Quality Ontario (HQO) www.hqontario.ca
Ontario Epilepsy Guidelines www.ontarioepilepsyguidelines.ca
Infobanque des guides de pratique clinique (AMC/CMA) www.jouleamc.ca
Institute for Clinical Evaluative Sciences (ICES) www.ices.on.ca
Institute of Health Economics (IHE) www.ihe.org
International Network for Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) www.inahta.org
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) www.nice.org.uk
New Zealand Guidelines Group (NZGG) www.health.govt.nz
Organisation mondiale de la Santé (OMS/WHO) www.who.int/fr
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) www.sign.ac.uk
American Society for Microbiology (ASM) https://asm.org/
Comité sur les infections nosocomiales du Québec (CINQ) https://www.inspq.qc.ca/infections-nosocomiales/cinq
Comité central de Surveillance provinciale des infections nosocomiales (SPIN) https://www.inspq.qc.ca/infections-nosocomiales/spin
European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) https://www.ecdc.europa.eu/en
Programme canadien de surveillance des infections nosocomiales (PCSIN) https://www.canada.ca/fr/sante-publique/programmes/programme-canadien-surveillance-infections-nosocomiales.html
The Infectious Diseases Society of America (IDSA) https://www.sccm.org/
The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) https://www.eucast.org/

ANNEXE C

Critères de sélection des publications

Tableau C-1 Critères de sélection des publications sur dosage du linézolide

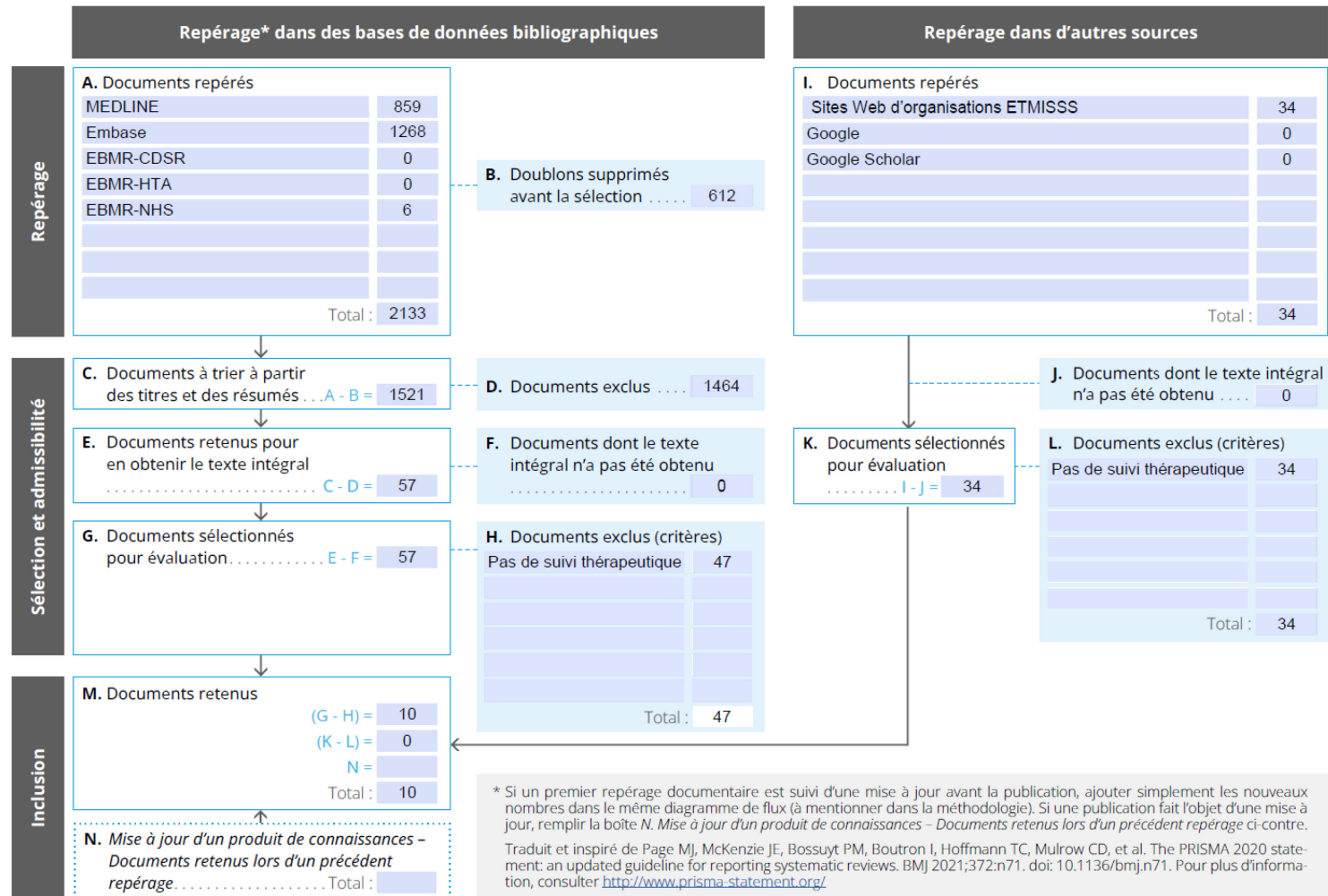
INCLUSIONS	Population	Patients atteints d'une infection résistante à la vancomycine ou à la méthicilline, de <i>streptococcus pneumoniae</i> , de mycobactéries dont la tuberculose résistante aux médicaments, les patients présentant une altération de la fonction rénale et/ou hépatique, les patients atteints de maladies d'ordre hémato-oncologique ou neurologique irréversibles, de mucoviscidose, ou de brûlures graves, les enfants de moins de 12 ans (excluant les nouveau-nés) et sous un traitement prolongé de linézolide.
	Intervention	Le dosage du linézolide par techniques chromatographiques pour effectuer le suivi thérapeutique.
	Comparateur	Suivi clinique sans dosage thérapeutique du linézolide
	Paramètres d'intérêt (outcomes)	Bénéfice de santé pour le patient au niveau de la prise en charge, survie et la qualité de vie notamment dans l'ajustement de la dose du médicament dans l'intervalle optimal, durée du traitement, durée d'hospitalisation, mortalité, effets secondaires (toxicité hématologique : thrombocytopénie; et neurologique), arrêt du traitement.
	Types de publication	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Littérature scientifique primaire ▪ Revues systématiques avec ou sans méta-analyses ▪ Rapports d'évaluation des technologies et des modes d'interventions en santé (ÉTMIS) ▪ Guides de pratique clinique (GPC)
	Langue	Français, anglais
	Période de recherche	2015 à aujourd'hui
EXCLUSIONS	Population	Les données concernant la mise en place du suivi thérapeutique pour d'autres populations.
	Intervention	Technologies autres que la HPLC-DAD et la LC-MS/MS pour effectuer le dosage du linézolide.
	Types de publication	Résumés de conférence, revue narrative

Abréviations : HPLC-DAD : La chromatographie en phase liquide à haute performance couplée à un détecteur UV à barrette de diodes

ANNEXE D

Sélection des études

Figure D-1 Diagramme de flux des articles sélectionnés



ANNEXE E

Synthèse des résultats, conclusions et informations d'intérêt extraits des études d'utilité clinique sélectionnées

Tableau E-1 Caractéristiques et principaux résultats d'intérêt des études retenues sur la pertinence du suivi thérapeutique du linézolide

[AUTEUR, ANNÉE] PAYS	DEVIS POPULATION	MÉTHODES	TITRE, OBJECTIFS, PARAMÈTRES ÉVALUÉS, RÉSULTATS D'INTÉRÊT	AUTRES INFORMATIONS CONCLUSION DES AUTEURS LIMITES ET NOTES DE LECTURE
[Pea <i>et al.</i> , 2017a] Italie	<p>Étude rétrospective 2007-2016</p> <p>Population : 1049 patients adultes (717 hommes/332 femmes), âge médian 65 (52–74). Patients en soins intensifs ou dans les services médicaux/chirurgicaux traités par voie intraveineuse ou orale avec le linézolide à la dose de 600 mg/12 h en raison d'une infection aux bactéries à Gram positif multirésistantes.</p> <p>Dosages : Un total de 2484 concentrations du linézolide a été obtenu.</p>	<p>Le dosage du linézolide a été effectué 3 fois par semaine.</p> <p>Des échantillons de sang pour le suivi thérapeutique ont été prélevés avant le dosage au moins 48 heures après le début du traitement.</p> <p>Les concentrations plasmatiques du linézolide ont été analysées par la méthode HPLC-UV.</p> <p>Un ajustement posologique a été recommandé chaque fois que la concentration minimale du linézolide (C_{\min}) est en dehors de la marge thérapeutique conventionnelle de 2 à 7 mg/L.</p> <p>La clairance de la créatinine (CrCL) a été estimée par la formule de Cockcroft et Gault ($CrCL_c$); la créatinine sérique</p>	<p>Titre : <i>A 10-Year Experience of Therapeutic Drug Monitoring (TDM) of Linezolid in a Hospital-wide Population of Patients Receiving Conventional Dosing: Is there Enough Evidence for Suggesting TDM in the Majority of Patients?</i> https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28419737/</p> <p>Objectif : Le but de l'étude était d'évaluer rétrospectivement 10 années d'expérience du suivi thérapeutique de la C_{\min} du linézolide chez une grande cohorte de patients qui a reçu des doses conventionnelles pour établir si le schéma posologique standard pourrait entraîner une exposition médicamenteuse adéquate ou non chez les patients.</p> <p>Paramètres : Distribution de la C_{\min} du linézolide chez des patients traités avec du linézolide</p> <p>Résultats : L'administration du linézolide par la voie orale et la voie intraveineuse était également répartie dans la population étudiée (50,2 et 49,8 %, respectivement). La C_{\min} médiane du linézolide était de 5,08 mg/L lors de l'administration standard du médicament. La C_{\min} du linézolide se situait dans la marge thérapeutique souhaitée dans environ la moitié des cas</p>	<p>En attendant une meilleure définition des principales causes de la variabilité du linézolide, les données de l'étude devraient renforcer la conviction que le suivi thérapeutique pourrait être une opportunité intéressante de personnaliser le traitement chez la majorité des patients, en particulier lorsqu'il s'agit d'un traitement à long terme et pour prévenir la toxicité chez les patients qui sont surexposés aux médicaments, et dans la prévention de l'échec thérapeutique chez les patients en sous-exposition au médicament.</p> <p>La C_{\min} du linézolide se situait dans la marge souhaitée et ne varie que dans la moitié des cas. Dans l'autre moitié, les résultats indiquent que le risque de surexposition au traitement était plus élevé que celui de la sous-exposition.</p> <p>La distribution de la C_{\min} du linézolide dans la population</p>

[AUTEUR, ANNÉE] PAYS	DEVIS POPULATION	MÉTHODES	TITRE, OBJECTIFS, PARAMÈTRES ÉVALUÉS, RÉSULTATS D'INTÉRÊT	AUTRES INFORMATIONS CONCLUSION DES AUTEURS LIMITES ET NOTES DE LECTURE
		<p>médiane et CrCL_{C-G} estimée étaient de 0,9 mg/dL et 75,7 mL/min, respectivement.</p> <p>Les distributions de la C_{min} du linézolide étaient définies comme suit :</p> <p>La marge thérapeutique souhaitée, la C_{min} entre 2 et 7 mg/L; la sous-exposition, la C_{min} étaient <2 mg/L; la surexposition, la C_{min} étaient > 7 mg/L.</p> <p>La surexposition au linézolide était divisée en trois classes selon la gravité : légère, la C_{min} variait entre 7,01 et 10 mg/L; modérée, la C_{min} variait entre 10,01 et 20 mg/L; sévère, la C_{min} > 20 mg/L.</p>	<p>(1262/2484; 50,8 %). La surexposition (n = 821; 33 %) s'est produite plus fréquemment que la sous-exposition (n = 401; 33 % contre 16,2 %) et elle était sévère dans 3,9 % des cas (98/2484).</p> <p>L'événement de sous-exposition ou de surexposition au linézolide n'était pas lié à la durée du traitement et au type de service d'admission (les services médicaux/chirurgicaux, soins intensifs : (la C_{min} médiane 4,91 mg/L versus 5,16 mg/L versus 5,8 mg/L; p = 0,128 respectivement).</p> <p>Dans les analyses multivariées, la surexposition au linézolide était significativement associée à la CrCL_{C-G} ≤40 mL/min. (OR 1,463; IC à 95 % 1,124–1,904, p = 0,005). La sous-exposition au linézolide était significativement associée avec la CrCL_{C-G} > 100 mL/min. (OR 3,046; IC 95 % 2,234–4,152, p < 0,001). La C_{min} du linézolide n'était corrélée linéairement avec la CrCL_{C-G} (R² = 0,061). Ni l'IMC, ni le poids corporel total n'étaient associés avec le risque de sous ou de surexposition au linézolide.</p>	<p>étudiée n'était pas associée ni à l'IMC ni au poids corporel total.</p> <p>Parmi les variables testées, la CrCL_{C-G} était la seule variable à prédire indépendamment le risque d'exposition inappropriée au linézolide.</p> <p>Les résultats suggèrent que le suivi thérapeutique pourrait être utile pour linézolide, en particulier chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou chez ceux dont la clairance rénale est augmentée.</p> <p>Limites :</p> <p>Le caractère rétrospectif, le manque de données sur les résultats cliniques de la survenue d'événements indésirables et sur la médication concomitante sont les limites les plus pertinentes de cette étude.</p> <p>Dans cette étude, les auteurs n'ont pas pu récupérer des données sur les situations cliniques de la médication concomitante chez les patients.</p> <p>Les auteurs n'ont pas pu vérifier tous les dossiers cliniques, et les données de l'étude ont été extraites des données du suivi thérapeutique des patients conservées seulement dans l'établissement où s'effectuait l'étude.</p>

[AUTEUR, ANNÉE] PAYS	DEVIS POPULATION	MÉTHODES	TITRE, OBJECTIFS, PARAMÈTRES ÉVALUÉS, RÉSULTATS D'INTÉRÊT	AUTRES INFORMATIONS CONCLUSION DES AUTEURS LIMITES ET NOTES DE LECTURE
				<p>Notes :</p> <p>Des études prospectives pourraient clarifier si d'autres conditions physiopathologiques pourraient être impliquées en affectant la clairance du linézolide.</p> <p>Ces futures études pourraient fournir une preuve supplémentaire que le suivi thérapeutique du linézolide peut être utile pour obtenir efficacité thérapeutique tout en prévenant les effets indésirables liés au médicament, même dans les traitements à long terme.</p>
<p>[Fang <i>et al.</i>, 2020a]</p> <p>Chine</p>	<p>Étude observationnelle prospective (de janvier 2019 à octobre 2019)</p> <p>Population : 84 patients adultes (57 hommes/27 femmes), âge moyen 69.6 ± 13.8), traités par linézolide oral et/ou intraveineux à la dose standard de 600 mg/12 h pour des infections bactériennes à Gram positif multirésistantes.</p> <p>Dosages : Un total de 153 concentrations du linézolide a été obtenu.</p>	<p>Les valeurs de la C_{min} du linézolide > 2 mg/L ont été utilisées pour l'évaluation de l'efficacité du traitement. Les valeurs de la C_{min} du linézolide < 2 mg/L ont été définies comme une sous-exposition. La limite supérieure de l'exposition plasmatique normale au linézolide a été définie comme la valeur de la C_{min} associée à un risque ≥ 50 % de thrombocytopénie. Les valeurs de la C_{min} qui dépassent la limite supérieure de l'exposition normale au linézolide ont été définies comme une</p>	<p>Titre : <i>Does the conventional dosage of linezolid necessitate therapeutic drug monitoring?— Experience from a prospective observational study</i> https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7210126/</p> <p>Objectif : Le but de l'étude était de définir la marge souhaitée de la C_{min} pharmacodynamique du linézolide, d'évaluer la variabilité interindividuelle des concentrations de l'exposition sérique au linézolide, d'identifier la prévalence de l'atteinte de la marge souhaitée d'exposition au linézolide et de définir déterminer si le suivi thérapeutique du linézolide pourrait être nécessaire dans certains contextes pour la population chinoise.</p> <p>Paramètres : Toxicité (inclus la thrombocytopénie) et l'efficacité du traitement (marge thérapeutique souhaitée de la C_{min}) chez des patients chinois recevant une dose standard du linézolide.</p>	<p>Le suivi thérapeutique du linézolide peut être utile pour aider à éviter le risque d'échec du traitement et de toxicité dose-dépendante.</p> <p>L'étude suggère que la marge de linézolide souhaitée pour la population chinoise est de 2 à 8 mg/L.</p> <p>Les concentrations plasmatiques de linézolide peuvent varier considérablement chez les patients adultes recevant la dose standard de linézolide à 600 mg/12 h. Cette différence est en partie due à la variabilité de la fonction rénale, mais aussi à d'autres facteurs tels que le poids corporel total et/ou les interactions médicamenteuses</p>

[AUTEUR, ANNÉE] PAYS	DEVIS POPULATION	MÉTHODES	TITRE, OBJECTIFS, PARAMÈTRES ÉVALUÉS, RÉSULTATS D'INTÉRÊT	AUTRES INFORMATIONS CONCLUSION DES AUTEURS LIMITES ET NOTES DE LECTURE
		<p>surexposition.</p> <p>Les concentrations plasmatiques du linézolide ont été analysées par la méthode HPLC-UV.</p> <p>La clairance de la créatinine (CrCL) a été estimée par la formule de Cockcroft et Gault.</p> <p>La médiane estimée de la CrCL_{C-G} et de l'albumine sérique était de 77,4 ml/min et 11,9 g/dL respectivement.</p> <p>La thrombocytopénie a été définie par une numération plaquettaire < 100 × 10³ cellules/μL pendant le traitement par le linézolide pour les patients lorsque le nombre de plaquettes était égal ou supérieur à la limite inférieure de la normale (100 × 10³ cellules/μL) au départ. Pour les patients dont le nombre de plaquettes était inférieur au départ (< 100 × 10³ cellules/μL), la thrombocytopénie était définie lorsqu'une réduction de 30 % était enregistrée par rapport au départ.</p>	<p>Résultats : Une thrombocytopénie s'est produite chez 21,43 % (18/84) des patients traités par une dose conventionnelle du linézolide. La C_{min} médiane du linézolide était de 3,43 mg/L (IQR 1,59–5,93); et seulement 57,52 % (88/153) des patients se situaient dans la marge souhaitée du linézolide (2 à 8 mg/L); 31,37 % (48/153) des patients avaient une C_{min} < 2 mg/L; et une surexposition s'est produite dans 11,11 % (17/153) des patients.</p> <p>La C_{min} du linézolide avait une distribution similaire entre l'administration du linézolide par la voie orale ou la voie intraveineuse (médiane 3,61 vs 3,41 mg/L, <i>p</i> = 0,09).</p> <p>Aucune relation linéaire significative entre l'âge (<i>R</i>² = 0,007) et la C_{min} n'a été observée. Il n'y avait pas de différence significative dans la distribution du linézolide entre les hommes et les femmes (médiane 3,46 contre 3,30 mg/L, <i>p</i> = 0,80). Aucune relation linéaire significative entre le poids corporel (<i>R</i>² = 0,06) ou la CrCL_{C-G} estimée (<i>R</i>² = 0,11) et la C_{min} n'a été détectée.</p> <p>Les résultats ont indiqué que le poids n'était associé ni à la sous-exposition ni à la surexposition au linézolide. L'estimation de CrCL_{C-G} ≥ 100 mL/min était significativement associée au risque de la sous-exposition au linézolide (RC = 4,121; IC à 95 %, 1,945–8,731; <i>p</i> < 0,001). La CrCL_{C-G} estimée ≤ 40 ml/min était significativement associée au risque de la surexposition au linézolide (RC = 3,761; IC à 95 %, 1,324–10,681; <i>p</i> = 0,013).</p>	<p>pourraient également y contribuer.</p> <p>Limites : L'étude présente plusieurs limites, notamment sa nature observationnelle, le manque de données sur l'efficacité clinique et la taille limitée de l'échantillon, ainsi des conclusions définitives ne peuvent être tirées de ces résultats.</p> <p>Notes : L'augmentation de la taille de l'échantillon pourrait clarifier davantage certaines limites critiques concernant le suivi thérapeutique du linézolide à l'avenir. Des travaux supplémentaires sont nécessaires pour élaborer une ligne directrice sur l'ajustement de la dose du linézolide dans des populations spécifiques. Plusieurs études ont en outre soutenu la nécessité du suivi thérapeutique pour le linézolide chez certaines catégories de patients. Ainsi, il serait important de clarifier les facteurs qui pourraient expliquer cette variabilité d'exposition de certains patients.</p>

[AUTEUR, ANNÉE] PAYS	DEVIS POPULATION	MÉTHODES	TITRE, OBJECTIFS, PARAMÈTRES ÉVALUÉS, RÉSULTATS D'INTÉRÊT	AUTRES INFORMATIONS CONCLUSION DES AUTEURS LIMITES ET NOTES DE LECTURE
<p>[Cojutti <i>et al.</i>, 2019a]</p> <p>Italie</p>	<p>Étude monocentrique, prospective, interventionnelle (2015-2017)</p> <p>Population : 61 patients adultes (47 hommes/14 femmes), âge médian 65 (43–73), traités par linézolide par voie orale et/ou intraveineuse à la dose standard de 600 mg /12 h pendant 10 jours pour des infections bactériennes à Gram positif multirésistantes suspectées ou documentées. Une thérapie antimicrobienne combinée a été appliquée chaque fois que cela était cliniquement nécessaire.</p> <p>Dosages : Les dosages de médicaments ont été échelonnés linéairement, avec une modification de dose minimale de 150 mg.</p>	<p>Le protocole du suivi thérapeutique proactif a été établi que chaque patient devait faire évaluer la C_{min} du linézolide pour un ajustement posologique au jour 3 à 5 du traitement, puis une fois par semaine jusqu'à la fin du traitement.</p> <p>La numération plaquettaire, la concentration d'hémoglobine, la protéine C-réactive (CRP) et la créatinine sérique ont été évaluées au départ, puis à chaque suivi thérapeutique, et ce jusqu'à la fin du traitement. La clairance de la créatinine (CrCR) a été estimée par la formule de Cockcroft-Gault.</p> <p>Les ajustements de la dose basés sur le suivi thérapeutique étaient axés sur la C_{min} du linézolide située dans la marge thérapeutique souhaitée de 2 à 8 mg/L.</p> <p>Les concentrations plasmatiques du linézolide ont été analysées par la méthode HPLC-UV.</p> <p>Trois scénarios potentiels d'exposition au linézolide ont été prédits pendant le</p>	<p>Titre : <i>Proactive therapeutic drug monitoring (TDM) may be helpful in managing long-term treatment with linezolid safely: findings from a monocentric, prospective, open-label, interventional study</i> https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31504570/</p> <p>Objectif : Le but de l'étude était d'évaluer si le suivi thérapeutique proactif, par l'optimisation de l'exposition au linézolide pendant le traitement, pourrait être utile pour prévenir et/ou se rétablir de l'apparition de la thrombocytopénie chez les patients adultes recevant un traitement au linézolide à long terme.</p> <p>Paramètres : Exposition au linézolide et apparition de la thrombocytopénie chez les patients adultes recevant une dose standard de linézolide.</p> <p>Résultats : 28 patients sur 61 (45,9 %) avaient une exposition adéquate et stable au linézolide (groupe A); 33 patients (54,1 %) ont été surexposés au linézolide (groupe B) dont 29 ont eu une surexposition transitoire et on atteint par la suite la marge souhaitée de façon stable (sous-groupe B1) et 4 ont eu une surexposition constante pendant le traitement malgré un suivi thérapeutique proactif (sous-groupe B2); aucun patient n'a été sous-exposé au linézolide (groupe C). Aucune différence dans les paramètres hématologiques de base, les types d'infection, types d'isolats microbiologiques et la combinaison des antimicrobiens n'a été observée parmi les groupes.</p> <p><u>Concentration du linézolide en fonction de l'exposition</u> La dose médiane du linézolide était différente entre le groupe A et le groupe B1 (17,9 contre 12,8 mg/kg/jour; $p < 0,001$) et entre le groupe A et le groupe B2 (17,9 contre 13,3 mg/kg/jour; $p = 0,002$) en raison de l'ajustement de</p>	<p>L'étude suggère que le suivi thérapeutique proactif axé sur la C_{min} du linézolide entre 2 et 8 mg/L, a été bénéfique dans la prévention ou la guérison d'une thrombocytopénie dose-dépendante, y compris chez les patients sous un traitement de longue durée rendant ainsi leur prise en charge plus réalisable et plus sécuritaire. La CrCR n'était pas associée au risque de thrombocytopénie, ceci peut s'expliquer par le fait qu'aucun des patients n'avait d'insuffisance rénale sévère avec des estimations très faibles de la CrCR.</p> <p>Limites : L'étude présente plusieurs limites, notamment la taille limitée de l'échantillon ce qui restreint la généralisation des conclusions. Les auteurs n'ont pas pu corrélérer l'exposition au linézolide avec l'efficacité clinique, car plusieurs thérapies étaient empiriques et/ou basées sur la combinaison avec autres antibiotiques. Le rôle potentiel de la médication concomitante comme des facteurs confondants responsables de la thrombocytopénie n'a pas pu être exclu.</p>

[AUTEUR, ANNÉE] PAYS	DEVIS POPULATION	MÉTHODES	TITRE, OBJECTIFS, PARAMÈTRES ÉVALUÉS, RÉSULTATS D'INTÉRÊT	AUTRES INFORMATIONS CONCLUSION DES AUTEURS LIMITES ET NOTES DE LECTURE
		<p>traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Exposition adéquate et stable au linézolide : la C_{min} du linézolide située dans la marge souhaitée, groupe A; ▪ Surexposition au linézolide : la C_{min} du linézolide située au-dessus de la marge souhaitée au moins une fois pendant le traitement, groupe B : le sous-groupe B1 avec suivi thérapeutique proactif; le sous-groupe B2 sans suivi thérapeutique proactif avec l'atteinte de la dose thérapeutique ciblée. ▪ Sous-exposition au linézolide : la C_{min} du linézolide située en dessous de la marge souhaitée au moins une fois pendant le traitement, groupe C : le sous-groupe C1 avec suivi thérapeutique proactif; sous-groupe C2 sans suivi thérapeutique proactif avec l'atteinte de la dose 	<p>la dose selon le suivi thérapeutique. La C_{min} médiane du linézolide était différente dans tous les groupes (3,8 vs 5,1 vs 8,3mg/L pour les groupes A, B1 et B2, respectivement; $p < 0,001$).</p> <p><u>Effets indésirables : thrombocytopénie</u> Une thrombocytopénie est survenue chez 14,8 %; (9/61) des patients. Le taux d'incidence était plus faible et similaire dans le groupe A (10,7 %; 3/28) et le sous-groupe B1 (10,3 %; 3/29) par rapport au sous-groupe B2 (75,0 %; 3/4); $p = 0,012$. Une analyse <i>post-hoc</i> a indiqué des différences entre le groupe A et le groupe B2 ($p = 0,015$) et entre le groupe B1 et le groupe B2 ($p = 0,014$), mais pas entre le groupe A et le groupe B1.</p> <p>Chez les patients atteints de thrombocytopénie appartenant au groupe B1, le rétablissement de la thrombocytopénie semblait être lié à la stabilité du temps pour atteindre d'une exposition optimale au linézolide.</p> <p>Le pourcentage médian de la réduction du nombre de plaquettes par rapport à la valeur de base était plus faible dans le groupe A (49,0%) et dans le groupe B1 (36,1 %) par rapport à au groupe B2 (56,0 %), mais la différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,577$). Les patients atteints de thrombocytopénie appartenant au groupe A et au groupe B1 ont guéri de la thrombocytopénie sans arrêter le traitement du linézolide.</p> <p>Une analyse multivariée a révélé que la thrombocytopénie était indépendamment associée à la numération plaquettaire initiale et à la C_{min} médiane du linézolide.</p>	<p>Notes : Des études prospectives supplémentaires avec des échantillons plus larges sont nécessaires pour confirmer les résultats obtenus.</p>

[AUTEUR, ANNÉE] PAYS	DEVIS POPULATION	MÉTHODES	TITRE, OBJECTIFS, PARAMÈTRES ÉVALUÉS, RÉSULTATS D'INTÉRÊT	AUTRES INFORMATIONS CONCLUSION DES AUTEURS LIMITES ET NOTES DE LECTURE
		<p>thérapeutique ciblée.</p> <p>La thrombocytopénie a été définie comme une numération plaquettaire <112,5 %10⁹ cellules/L (75 % limite inférieure de la norme) à tout moment pendant le traitement pour les patients atteints de numération plaquettaire égale ou supérieure à la limite inférieure de la norme (150 % 10⁹ cellules/L) à la valeur de base. Pour les patients avec une faible numération plaquettaire au départ (75-149 % 10⁹ cellules/L), la thrombocytopénie a été définie comme une réduction de 25 % de la valeur de base.</p>		
<p>[Cattaneo et al., 2021a]</p> <p>Italie</p>	<p>Étude rétrospective (2016-2020).</p> <p>Population : 1540 patients (âge moyen 65 ± 18 ans, 41 % de femmes).</p> <p>Dosages : Un total de 3250</p>	<p>Les échantillons de sang ont été prélevés au moins de 72 à 96 h après le début du traitement du linézolide et recueillis 12 h après la dernière administration du médicament.</p> <p>Les concentrations plasmatiques du linézolide ont été analysées par la</p>	<p>Titre : <i>Supra-therapeutic Linezolid Trough Concentrations in Elderly Patients: A Call for Action?</i> https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33180272/</p> <p>Objectif : Le but de l'étude était de décrire une expérience de 5 ans avec le suivi thérapeutique du linézolide dans le but de vérifier si des recommandations sur l'ajustement du dosage du médicament ont été mises en œuvre dans la pratique clinique quotidienne en particulier chez les patients âgés.</p> <p>Paramètres : Comparaison des concentrations minimales de linézolide entre les groupes de patients</p>	<p>Une exposition optimale au linézolide pourrait être atteinte grâce à un suivi thérapeutique. En effet, les centres qui possèdent un service de suivi thérapeutique peuvent commencer à traiter les patients avec la dose standard du médicament et effectuer un suivi thérapeutique dès la première semaine de traitement (à partir du troisième jour) dans le but d'identifier précocement les personnes à risque de la</p>

[AUTEUR, ANNÉE] PAYS	DEVIS POPULATION	MÉTHODES	TITRE, OBJECTIFS, PARAMÈTRES ÉVALUÉS, RÉSULTATS D'INTÉRÊT	AUTRES INFORMATIONS CONCLUSION DES AUTEURS LIMITES ET NOTES DE LECTURE
	<p>demandes de suivi thérapeutique du linézolide provenant de 1540 patients ont été reçus de janvier 2016 à juin 2020.</p> <p>1548 échantillons ont été exclus parce qu'ils faisaient référence à de multiples évaluations des concentrations du linézolide minimales chez les mêmes patients; 162 ont été en dessous de la limite de quantification (5%). 1540 concentrations minimales du linézolide ont été prises en compte pour les analyses statistiques.</p>	<p>méthode HPLC-UV.</p> <p>Les ajustements de la dose basés sur le suivi thérapeutique étaient axés sur le ciblage de la C_{\min} du linézolide dans la marge thérapeutique de 2 à 8 mg/L.</p>	<p>adultes recevant une dose standard du linézolide.</p> <p>Résultats : Les C_{\min} du linézolide variaient de 0,5 à 84,0 mg/L (concentration moyenne : $9,3 \pm 8,8$ mg/L, coefficient de variation interpatient 95%). Une corrélation significative a été trouvée entre les C_{\min} du linézolide et l'âge des patients (coefficient de corrélation : 0,29; $p < 0,05$). Les C_{\min} du linézolide ont augmenté de 23 %, 60 %, 88 %, 122 % et 186 % chez les patients < 50 ans ($5,8 \pm 5,6$ mg/L), 50–59 ans ($7,1 \pm 7,2$ mg/L), 60–69 ans ($9,3 \pm 8,8$ mg/L), 70–79 ans ($10,9 \pm 8,9$ mg/L), 80 à 89 ans ($12,9 \pm 9,9$ mg/L) et > 90 ans ($16,6 \pm 10,0$ mg/L), respectivement, résultant en environ 30 % d'augmentation des C_{\min} par décennie d'âge. Aucune différence significative n'a été observée dans les pourcentages des patientes (39 %, 32 %, 32 %, 36 %, 38 % et 41 % passant d'un âge < 50 ans à > 90 ans). Les femmes présentaient des C_{\min} du linézolide plus élevées que les hommes ($11,5 \pm 10,3$ vs $8,6 \pm 7,7$ mg/litre; $p < 0,01$). Cette différence a été confirmée lorsque les données étaient stratifiées selon l'âge : des concentrations plus élevées du linézolide ont été observées chez les femmes < 50 ans ($7,4 \pm 6,6$ vs $4,8 \pm 4,6$ mg/L; $p < 0,01$) ou > 85 ans ($17,0 \pm 12,1$ vs $12,2 \pm 8,3$ mg/L; $p < 0,05$) par rapport aux hommes du même âge.</p> <p>Les C_{\min} moyennes du linézolide étaient stables au cours des 5 dernières années ($7,9 \pm 7,7$; $9,7 \pm 8,9$; $9,7 \pm 9,0$; $10,3 \pm 8,9$ et $10,1 \pm 9,8$ ng/mL de 2016 à 2020). Aucune différence n'a été observée dans la distribution des âges (61 ± 18; 64 ± 18; 63 ± 19; 68 ± 16 et 68 ± 16 ans de 2016 à 2020) et du sexe (39%, 33%, 38%, 38%, et 32 % de femmes de 2016 à 2020) au cours de cette période d'observation.</p> <p>De 45 à 53 % de demandes de suivi thérapeutique chez les patients âgés < 65 ans avaient des C_{\min} du linézolide</p>	<p>surexposition au linézolide.</p> <p>Les patients âgés traités avec la dose indiquée du linézolide (600 mg deux fois/jour) avaient des concentrations minimales de médicament dépassant largement le seuil supérieur de sécurité. Par conséquent, sans prise en charge prudente, la toxicité du linézolide peut l'emporter sur le bénéfice du traitement à cause du risque d'effets indésirables qui augmente avec la durée du traitement et avec l'exposition aux médicaments.</p> <p>Des doses réduites de linézolide devraient être potentiellement envisagées dans le cadre d'un long traitement où un service du suivi thérapeutique n'est pas disponible, au moins dans des populations particulières de patients caractérisées par un risque élevé d'accumulation du médicament et un faible risque d'échec thérapeutique (cette approche ne peut pas être appliquée aux patients gravement malades).</p> <p>Limites : Aucune information sur la fonction rénale des patients n'a été rapportée; par conséquent, il ne peut pas être exclu que l'effet de l'insuffisance rénale puisse avoir provoqué une</p>

[AUTEUR, ANNÉE] PAYS	DEVIS POPULATION	MÉTHODES	TITRE, OBJECTIFS, PARAMÈTRES ÉVALUÉS, RÉSULTATS D'INTÉRÊT	AUTRES INFORMATIONS CONCLUSION DES AUTEURS LIMITES ET NOTES DE LECTURE
			<p>dans la marge thérapeutique ciblée. De 16 à 26 % et 22 à 32 % des autres demandes ont entraîné, respectivement, des concentrations sous-thérapeutique (< 2 mg/L) ou des concentrations supra-thérapeutiques (> 8 mg/L), sans différences majeures dans le temps. Cet effet a été plus contrasté chez les patients âgés, 5 à 19 % et 44 à 60 % des patients âgés de 65 à 80 ans avaient des concentrations de linézolide < 2 mg/L et > 8 mg/L, respectivement. Cette tendance était encore plus évidente chez les patients > 80 ans : près de 20 à 40 % des patients présentaient des C_{min} thérapeutiques du linézolide, alors que 5 à 12 % et 48 à 71 % des patients restants présentaient des concentrations du médicament sous-thérapeutiques et supra-thérapeutiques, respectivement. Aucune différence significative n'a été observée entre 2016 et 2020; $p = 0,450$.</p>	<p>surestimation des concentrations supra-thérapeutiques du linézolide trouvées chez les patients âgés.</p> <p>Aucune information n'était disponible sur la dose de linézolide utilisée chez les patients. Seul le premier suivi thérapeutique des patients ayant plus de demandes que les autres a été pris en compte, en supposant que tous les patients adultes commençaient avec une dose de 600 mg deux fois par jour.</p> <p>La possibilité que l'effet du sexe ait pu être influencé par des différences de poids corporel total ne peut être exclue. Ce qui pourrait amener de la confusion dans l'association potentielle entre le sexe féminin et le risque de surexposition au linézolide indépendamment de l'âge.</p> <p>Notes :</p> <p>La possibilité que l'âge puisse être un substitut pour de différentes raisons sous-jacentes (telles que l'insuffisance hépatique ou rénale) en induisant des concentrations élevées dans les creux de concentrations du linézolide ne peut être exclue.</p>

[AUTEUR, ANNÉE] PAYS	DEVIS POPULATION	MÉTHODES	TITRE, OBJECTIFS, PARAMÈTRES ÉVALUÉS, RÉSULTATS D'INTÉRÊT	AUTRES INFORMATIONS CONCLUSION DES AUTEURS LIMITES ET NOTES DE LECTURE
<p>[Lau <i>et al.</i>, 2023a]</p> <p>Australie</p>	<p>Étude rétrospective 2017-2019 (11 hôpitaux principaux).</p> <p>Population : 1050 patients ont reçu du linézolide. 381 patients ne répondaient pas aux critères d'inclusion et 47 patients ont été exclus, car le traitement par linézolide a été prématurément arrêté pour des raisons autres que la toxicité, ce qui a entraîné l'inclusion de 622 patients dans l'analyse des données.</p> <p>L'âge médian de la cohorte était de 63 ans (IQR 49–75) et 355 (57 %) étaient des hommes.</p> <p>270 (43 %) patients immunodéprimés, dont des receveurs de greffe d'organe solide (n = 63), des patients atteints d'une tumeur maligne hématologique ou oncologique (n = 183) et des receveurs de greffe de cellules souches (n = 8). La numération plaquettaire médiane au départ était de 272×10^9 /L (IQR 187–389).</p>	<p>Un ajustement posologique a été défini comme une augmentation de la dose lorsqu'une concentration minimale était sous-thérapeutique (< 2 mg/L), une réduction de la dose lorsqu'une concentration minimale était suprathérapeutique (> 7 mg/L), aucun ajustement posologique n'a été réalisé si la concentration était dans la marge thérapeutique indiquée (2 à 7 mg/L).</p> <p>Les concentrations plasmatiques du linézolide ont été analysées par la méthode UHPLC-MS/MS.</p>	<p>Titre : <i>Linezolid Monitoring to Minimise Toxicity (LIMMIT1): A multicentre retrospective review of patients receiving linezolid therapy and the impact of therapeutic drug monitoring</i> https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36921808/</p> <p>Objectif : Le but de l'étude était d'évaluer la toxicité du linézolide et sa prise en charge clinique dans une vaste cohorte multicentrique. Les objectifs secondaires étaient d'identifier les facteurs pouvant contribuer à la toxicité du linézolide et le bénéfice potentiel de son suivi thérapeutique jusqu'à la fin du traitement et son effet sur la réduction de la toxicité.</p> <p>Paramètres : Toxicité due au linézolide chez les patients âgés de ≥ 18 ans, hospitalisés pendant > 5 jours et ayant reçu une dose standard du médicament.</p> <p>Résultats : <u>Toxicités dues au linézolide</u> Les toxicités les plus courantes rencontrées dues au linézolide étaient la thrombocytopénie (<i>fréquence</i>, n = 61), l'anémie (n = 35) et l'intolérance comme les nausées et les vomissements (n = 22). Les patients qui ont présenté une toxicité au linézolide avaient une créatinine sérique initiale plus élevée ($96,5 \mu\text{mol/L}$ contre $79 \mu\text{mol/L}$; $p = 0,025$), une numération plaquettaire initiale plus faible (225×10^9 /L contre $278,5 \times 10^9$ /L; $p = 0,002$) et ont reçu une durée plus longue de traitement au linézolide (médiane 21 contre 14 jours; $p < 0,001$). Sur les 61 patients qui ont arrêté le linézolide en raison d'une thrombocytopénie (n = 60), le nombre médian de plaquettes à l'inclusion était de 198 (IQR 121–280) et le nombre médian de plaquettes à la fin du traitement était de 77 (IQR 40–123). Les patients ayant reçu du linézolide pour le traitement des infections osseuses et articulaires</p>	<p>L'étude a confirmé que la toxicité du linézolide demeure un sérieux problème et suggère que l'optimisation de la dose basée sur le suivi thérapeutique du linézolide réduit le risque de développement de la toxicité du médicament et peut faciliter l'achèvement plus sûr des traitements prolongés au linézolide.</p> <p>Le suivi thérapeutique du linézolide peut avoir une utilité limitée dans le traitement des infections de courte durée telles que les infections génito-urinaires non compliquées.</p> <p>Les résultats indiquent que le suivi thérapeutique du linézolide était plus susceptible d'être réalisé chez les patients à risque ou suspects de toxicité au médicament.</p> <p>Limites : La conception rétrospective de cette étude était une limite, étant donné que l'évaluation des résultats de toxicité des patients reposait sur l'examen des notes cliniques des patients et des résultats de pathologie.</p> <p>Les événements de toxicité pourraient ne pas avoir été identifiés en raison de la documentation qui était incomplète et pourraient être</p>

[AUTEUR, ANNÉE] PAYS	DEVIS POPULATION	MÉTHODES	TITRE, OBJECTIFS, PARAMÈTRES ÉVALUÉS, RÉSULTATS D'INTÉRÊT	AUTRES INFORMATIONS CONCLUSION DES AUTEURS LIMITES ET NOTES DE LECTURE
	<p>219 patients ont reçu du linézolide par voie intraveineuse, tandis que 403 patients l'ont reçu la voie orale. La dose initiale médiane était de 1200 mg/jour (IQR 1200–1200).</p> <p>Dosages : Le suivi thérapeutique du linézolide a été réalisé sur 144 patients (23 %), dont 120 ont eu un prélèvement effectué lors du premier schéma posologique du linézolide.</p> <p>Critères d'inclusion et d'exclusion : Des patients atteints de tuberculose traités par linézolide. Les patients qui ont reçu un traitement incomplet en raison d'un arrêt pour des raisons autres que la toxicité du linézolide (telles que les profils de sensibilité aux agents pathogènes, la sortie contre l'avis médical et le décès de causes non infectieuses ou d'un événement indésirable non attribué au linézolide). Les patients ayant reçu plusieurs épisodes de soin à base du linézolide au</p>		<p>et des infections cardiaques étaient plus susceptibles de présenter une toxicité ($p = 0,035$ et $p < 0,001$, respectivement), tandis que les patients traités pour des infections génito-urinaires étaient moins susceptibles de présenter une toxicité ($p < 0,001$).</p> <p><u>Facteurs associés à la toxicité du linézolide</u></p> <p>L'analyse multivariable a démontré qu'un ajustement approprié de la dose réduisait significativement le risque qu'un patient présente une toxicité au linézolide (RCa = 0,45; IC à 95 % 0,21-0,96; $p = 0,038$)</p> <p>La performance du suivi thérapeutique du linézolide était une variable significative, ce qui suggère que les concentrations ont été mesurées chez des patients qui ont développé une toxicité (RCa = 3,45; IC à 95 % 1,88–6,33; $p = 0,008$). Une durée > 28 jours n'était plus significative dans le modèle multivariable (RCa = 1,42; IC à 95 % 0,85–2,36; $p = 0,18$).</p> <p><u>Utilité du suivi thérapeutique</u></p> <p>Parmi les 144 patients ayant subi un suivi thérapeutique, le jour médian où le premier échantillon a été prélevé était au jour 5,3 (IQR 3,3–8,3). Ces patients avaient une numération plaquettaire médiane basse ($238 \times 10^9 /L$ vs $281 \times 10^9 /L$; $p = 0,004$), une créatinine médiane plus élevée ($88 \mu\text{mol/L}$ vs $80 \mu\text{mol/L}$; $p = 0,037$), et une durée médiane de traitement au linézolide plus longue (23 jours contre 14 jours; $p < 0,001$).</p> <p>La première concentration médiane mesurée était de 8,25 mg/L (IQR 2,75–14,78). Les 63 des 120 premières concentrations de linézolide ont été considérées comme des C_{min} (52,5 %) et 81 patients (56 %) ont eu des concentrations mesurées au cours des 5 premiers jours de traitement. Sur la base de ces premières</p>	<p>plus importants que ceux identifiés dans les résultats actuels.</p> <p>Le moment précis des événements de toxicité par rapport à la durée et à l'arrêt du traitement était difficile à identifier en raison de la conception de l'étude rétrospective, car il était compliqué d'établir avec précision le moment sur la base de la documentation clinique.</p> <p>Étant donné la grande diversité de la population de patients, l'évaluation des toxicités hématologiques du linézolide pourrait avoir été faussée par des facteurs liés au patient, notamment des affections préexistantes entraînant une suppression de la moelle osseuse, un état clinique « gravement malade » et des médicaments concomitants. De plus, les résultats cliniques des toxicités hématologiques, telles que les événements hémorragiques graves ou la nécessité de transfusions de plaquettes, n'ont pas été recueillis.</p> <p>Cette étude a démontré que les médecins étaient susceptibles d'effectuer un suivi thérapeutique du linézolide pour les patients qui ont éprouvé ou étaient susceptibles d'éprouver</p>

[AUTEUR, ANNÉE] PAYS	DEVIS POPULATION	MÉTHODES	TITRE, OBJECTIFS, PARAMÈTRES ÉVALUÉS, RÉSULTATS D'INTÉRÊT	AUTRES INFORMATIONS CONCLUSION DES AUTEURS LIMITES ET NOTES DE LECTURE
	<p>cours de la période d'étude, seul le premier épisode répondant aux critères d'inclusion a été pris en considération.</p>		<p>concentrations, 35 patients (29%) ont eu une augmentation ou une réduction appropriée de la dose, 35 patients (29%) n'ont pas nécessité d'ajustement posologique, 20 patients (17%) n'ont pas eu d'ajustement posologique approprié, et le traitement a été interrompu chez 14 patients (12 %). Chez 16 patients (13 %), le suivi thérapeutique a été répété en raison de l'incertitude clinique du moment de la collecte de l'échantillon et il a fait l'objet d'un ajustement ultérieur de la dose appropriée après le deuxième suivi thérapeutique. Au total, 86 patients sur 120 (72 %) ont bénéficié d'ajustements posologiques appropriés pour la première concentration de linézolide.</p>	<p>une toxicité, ce qui représente une limite dans la conception d'étude rétrospective.</p> <p>Notes : Une étude contrôlée randomisée comparant le suivi thérapeutique proactif à la pratique actuelle peut être menée pour confirmer les avantages perçus du suivi thérapeutique du linézolide dans la prévention et la gestion de la toxicité liée au médicament.</p> <p>L'une des difficultés qui pourraient être rencontrées pour établir une telle étude est que certains centres effectuent déjà systématiquement le suivi thérapeutique du linézolide en se basant sur l'opinion d'experts plutôt que sur des preuves solides issues d'études randomisées. Une solution serait le développement d'un protocole du suivi thérapeutique strict comprenant des ajustements de la dose avec précision basés sur le modèle dans le groupe d'intervention, avec une pratique locale incluant le suivi thérapeutique <i>ad hoc</i> comme groupe témoin.</p> <p>Une étude plus approfondie des seuils de concentration du linézolide associés aux effets secondaires métaboliques et</p>

[AUTEUR, ANNÉE] PAYS	DEVIS POPULATION	MÉTHODES	TITRE, OBJECTIFS, PARAMÈTRES ÉVALUÉS, RÉSULTATS D'INTÉRÊT	AUTRES INFORMATIONS CONCLUSION DES AUTEURS LIMITES ET NOTES DE LECTURE
				neurologiques est nécessaire. L'effet du suivi thérapeutique du linézolide sur le délai de guérison microbiologique n'a pas pu être déterminé par cette étude et justifie une recherche plus approfondie.
[Cheng <i>et al.</i> , 2021a] Taiwan	Étude prospective observationnelle 2016-2017 Population : 50 patients adultes âgés de 20 ans et plus sous traitement du linézolide pendant au moins 3 jours. 52 cycles de traitement à base du linézolide ont été réalisés (2 patients ont eu deux cycles dans cette étude). Le poids corporel moyen était de 59,3 ± 14,8 kg, avec un indice de masse corporelle de 22,7 ± 4,8 kg/m ² . 16 patients (32 %) avaient une insuffisance rénale sévère, y compris au stade 4 (n = 1) ou au stade 5 d'une maladie rénale chronique (n = 7) ou atteinte rénale aiguë (n = 8), lorsque le suivi thérapeutique était effectué. 45 patients ont reçu une dose de 1200 mg/jour et 7	Les principales indications de l'utilisation du linézolide étaient : pneumonie (42,3 %), les infections de la peau et des tissus mous (28,8 %) avec plusieurs pharmacorésistances aux pathogènes comme le SARM (42,3 %) et les ERV (30,8 %). 23 cycles de traitement à base du linézolide (44,2 %) ont utilisé d'autres antibiotiques simultanément. Les concentrations plasmatiques du linézolide ont été analysées par la méthode HPLC-UV. La C _{min} , est la concentration du linézolide la plus faible dans l'intervalle de dosage, et le maximum concentration (C _{max}), définie 2h après la prise orale ou juste à la fin de la perfusion intraveineuse du médicament. Ces	Titre : <i>Impact of high plasma concentrations of linezolid in Taiwanese adult patients – therapeutic drug monitoring in improving adverse drug reactions</i> https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32600864/ Objectif : Le but de cette étude était d'étudier l'association entre la concentration du linézolide et les effets indésirables graves. L'objectif secondaire était de déterminer les éventuels facteurs de risque qui pourraient entraîner des concentrations plus élevées afin d'établir une concentration plasmatique optimale du linézolide. Paramètres : Des patients âgés de ≥ 18 ans ayant reçu une dose standard du linézolide par voie intraveineuse ou orale. Résultats : <u><i>Innocuité du linézolide et résultats cliniques et association avec la concentration plasmatique</i></u> Un total de 41 cycles de traitement (78,8 %) ont rapporté des effets indésirables tels que la thrombocytopénie, l'anémie, la leucopénie, l'acidose lactique et la neuropathie périphérique. La thrombocytopénie était l'effet indésirable le plus courant (61,5 %), la leucopénie (30,8 %), l'anémie (26,9 %), l'acidose lactique (25,0 %), et la neuropathie périphérique (5,8 %). L'apparition des effets indésirables est survenue après l'utilisation continue de linézolide de 2 semaines à 1 mois. Tous les patients se sont rétablis en 1 à 2 semaines après l'arrêt	Des ajustements des dosages adaptés grâce à un suivi thérapeutique précoce pourraient être envisagés pour améliorer la thrombocytopénie associée au linézolide, en particulier chez les patients âgés et ceux qui sont atteints d'insuffisance rénale. Dans cette étude, des concentrations plasmatiques élevées du linézolide à partir d'une dose standard ont été observées. Une élévation de la C _{min} du linézolide était associée à une thrombocytopénie et l'augmentation de la C _{max} a été observée chez les patients atteints d'acidose lactique. Limites : Il faudrait plus de patients pour confirmer la potentielle corrélation observée entre la concentration du linézolide et les autres effets indésirables. La fréquence du suivi thérapeutique de chaque patient variait en fonction de son état clinique, en raison de la nature

[AUTEUR, ANNÉE] PAYS	DEVIS POPULATION	MÉTHODES	TITRE, OBJECTIFS, PARAMÈTRES ÉVALUÉS, RÉSULTATS D'INTÉRÊT	AUTRES INFORMATIONS CONCLUSION DES AUTEURS LIMITES ET NOTES DE LECTURE
	patients ont reçu 600 mg/jour.	<p>concentrations ont été utilisées pour établir une corrélation entre les effets indésirables et résultats cliniques.</p> <p>Les résultats cliniques ont été évalués tout au long du traitement et jusqu'à 30 jours après la fin du traitement à base du linézolide.</p> <p>Les effets indésirables graves, tels que la myélosuppression (y compris thrombocytopénie, anémie et leucopénie), une acidose lactique et une neuropathie périphérique ont été observées dans cette étude.</p> <p>Une thrombocytopénie normale a été définie lorsque l'estimation des plaquettes était < 75 % de la ligne de base ou < 100 000/ml; une anémie sous forme d'hémoglobine lorsque les estimations étaient < 75 % de la ligne de base ou < 10 g/dL; une leucopénie sous forme de globules blancs lorsque les estimations étaient < 50 % de la ligne de base ou < 3500/μl. L'acidose lactique a été définie lorsque le lactate était</p>	<p>du linézolide, sauf 3 patients atteints de neuropathie et qui a duré au moins 3 mois.</p> <p>La C_{min} médiane du linézolide et l'AUC_{24} étaient plus élevées chez les patients qui ont présenté une thrombocytopénie (C_{min} : $p = 0,0273$; AUC_{24} : $p = 0,0250$) et la C_{max} médiane était également significativement élevée chez les patients atteints d'acidose lactique ($p = 0,0420$). Aucune association n'a été identifiée entre les concentrations plasmatiques et l'anémie ou la leucopénie. La C_{min} du linézolide était un prédicteur significatif de la survenue d'une thrombocytopénie (RR ajusté = 1.06; IC à 95% 1,01-1,11, $p = 0,0133$).</p> <p>Sur 52 cycles de traitement, les résultats cliniques dans 32 cycles (61,5 %) ont été améliorés. Le taux de mortalité était 21,2 %, dont 7,7 % était dus à des infections causées par des agents bactériens à Gram positif ou des mycobactéries non tuberculeuses et 13,5% dus à d'autres causes. La médiane l'AUC_{24}/MIC était de 264,3 μg/ml/h (IQR 185,4 – 456,3) chez 28 patients avec des infections améliorées et 375,8 mg/ml/h (IQR 281,1 – 572,9) chez 13 patients présentant un échec thérapeutique ou un décès dû à des infections.</p> <p>L'association entre l'AUC_{24} et les résultats cliniques n'était pas significative ($p = 0,1571$).</p> <p><u>Effet de l'ajustement de la dose du linézolide</u></p> <p>Cinq patients ont répété le suivi thérapeutique après que les schémas posologiques du médicament ont été modifiés. La C_{min} du linézolide a diminué de manière disproportionnée lorsque la dose était réduite avec la même fréquence d'administration (par exemple, lorsque la même dose administrée deux fois par jour passe à une fois par jour).</p> <p>Douze des 23 patients qui ont développé une thrombocytopénie ont eu au moins un résultat de numération plaquettaire dans les 7 jours après l'arrêt du linézolide ($n = 7$) ou un ajustement du dosage ($n = 5$). La</p>	<p>observationnelle de l'étude.</p> <p>Il est possible que certaines données de laboratoire ou certains effets indésirables fussent indisponibles ou non déclarés dans la population d'étude, en particulier dans le cadre ambulatoire.</p> <p>Le suivi thérapeutique n'était pas réalisé à des horaires fixes. Cependant toutes les concentrations plasmatiques ont été mesurées après avoir atteint l'état d'équilibre et seuls les résultats de suivi thérapeutique effectués dans les 14 jours suivant le début de l'administration du linézolide ont été analysés afin de minimiser l'influence des différents temps d'échantillonnage. Ainsi les résultats du suivi thérapeutique n'étaient pas associés à la durée de traitement des patients.</p> <p>Certains patients ont reçu d'autres antibiotiques susceptibles de provoquer les mêmes effets indésirables que le linézolide.</p> <p>Seuls quelques patients ont été recrutés pour démontrer l'effet potentiel d'un ajustement posologique.</p>

[AUTEUR, ANNÉE] PAYS	DEVIS POPULATION	MÉTHODES	TITRE, OBJECTIFS, PARAMÈTRES ÉVALUÉS, RÉSULTATS D'INTÉRÊT	AUTRES INFORMATIONS CONCLUSION DES AUTEURS LIMITES ET NOTES DE LECTURE
		<p>supérieur à 4 mmol/L au cours du traitement. La neuropathie périphérique était établie par le diagnostic ou des symptômes cliniques, tels qu'un engourdissement ou un picotement ou une sensation de démangeaison. Les résultats cliniques ont été classés en 4 catégories :</p> <p>L'amélioration (éradication microbiologique ou la résolution des signes et symptômes d'infection); échec (culture positive pour les agents bactériens à Gram positif ou les mycobactéries non tuberculeuses, ou des signes de détérioration et des symptômes d'infection); décès causé par les agents bactériens à Gram positif ou les mycobactéries non tuberculeuses; ou autres causes de décès.</p>	<p>majorité des patients ont souffert d'une thrombocytopenie qui a diminué jusqu'à moins de la moitié de la valeur initiale des plaquettes. Les tendances des changements plaquettaires dans les deux groupes étaient similaires et les taux de plaquettes sont revenus au niveau de base environ 7 jours après l'arrêt du traitement ou à la suite de l'ajustement du dosage.</p>	<p>Notes :</p> <p>Pour comprendre l'efficacité et la sécurité du traitement à base du linézolide après les ajustements posologiques, d'autres études sur le suivi thérapeutique sont nécessaires pour adapter les schémas posologiques en fonction des seuils.</p> <p>Le facteur de risque qui peut provoquer l'acidose lactique associée au linézolide reste inconnu, sauf en cas d'utilisation prolongée de linézolide. De ce fait, l'effet d'une insuffisance rénale ou d'une septicémie ne peut être complètement exclu. Par conséquent, d'autres recherches sont nécessaires pour explorer cette éventuelle corrélation.</p>
<p>[Kawasuji <i>et al.</i>, 2021a]</p> <p>Japan</p>	<p>Étude monocentrique rétrospective observationnelle 2013-2019.</p> <p>Population : 118 patients âgés de ≥ 13, médiane d'âge 71 ans (17</p>	<p>Les patients ont été divisés en deux sous-groupes sur la base de la présence d'une insuffisance rénale : groupe insuffisance rénale; groupe RI) ou absence d'insuffisance rénale (groupe non RI).</p>	<p>Titre : <i>Proposal of initial and maintenance dosing regimens with linezolid for renal impairment patients</i> https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33663616/</p> <p>Objectif : Le but de l'étude était :</p> <p>1) D'évaluer les relations entre l'insuffisance rénale, thrombocytopenie et surexposition au linézolide;</p>	<p>L'utilisation du suivi thérapeutique chez les patients nécessitant un traitement à base linézolide est indispensable pour toute intervention afin d'évaluer la réduction empirique de la dose notamment chez ceux qui souffrent d'une insuffisance</p>

[AUTEUR, ANNÉE] PAYS	DEVIS POPULATION	MÉTHODES	TITRE, OBJECTIFS, PARAMÈTRES ÉVALUÉS, RÉSULTATS D'INTÉRÊT	AUTRES INFORMATIONS CONCLUSION DES AUTEURS LIMITES ET NOTES DE LECTURE
	<p>- 95 ans), hommes (64,4 %), médiane de poids de 57,1 kg (30,4 - 113,0 kg). hospitalisés pour des infections bactériennes à Gram positif suspectées ou documentées</p> <p>Dosages : Un total de 770 concentrations du linézolide a été obtenu.</p> <p>Cycles de traitement : Un total de 118 cycles de traitement à base du linézolide chez 108 patients ont été inclus : 35 cycles chez 33 patients avec une insuffisance rénale (groupe RI) et 83 cycles chez 75 patients sans insuffisance rénale (groupe non RI). Tous les épisodes à l'exception de 6 ont été initialement administrés à dose fixe.</p> <p>Critères d'inclusion et d'exclusion : Patients avec au moins une C_{min} sérique du linézolide mesurée au moins 72 h après initiation du traitement ou avec une modification de la dose du</p>	<p>Les patients étaient également divisés en groupe ayant subi un suivi thérapeutique pour l'ajustement de la C_{min} du linézolide tout le long du traitement par le linézolide (groupe TDM) et un groupe chez qui les valeurs C_{min} du linézolide ont été mesurées uniquement après la fin du traitement du linézolide (groupe sans suivi thérapeutique).</p> <p>La CL_{CR} a été estimée en utilisant la formule de Cockcroft-Gault (CL_{CRC-G}) et l'insuffisance rénale était définie comme un $CL_{CRC-G} \leq 60$ mL/min à la mesure de base.</p> <p>Les concentrations plasmatiques du linézolide ont été analysées par la méthode HPLC.</p> <p>La marge thérapeutique ciblée (2 à 8 mg/L).</p> <p>Les principales indications du traitement à base du linézolide étaient : Les infections de la peau et des tissus mous; les</p>	<p>2) Déterminer si le suivi thérapeutique et la modification de dose guidée par le suivi thérapeutique pourraient aider à prévenir et/ou guérir de la myélosuppression induite par le linézolide, et éviter l'échec du traitement;</p> <p>3) Proposer des schémas posologiques alternatifs pour les patients présentant une fonction rénale altérée en utilisant des données de dosage réelles issues de la pratique clinique.</p> <p>Paramètres : Étude des paramètres cliniques de la guérison, l'échec et la réinfection chez des patients âgés de ≥ 13 ans ayant reçu une dose standard du linézolide par voie intraveineuse ou orale.</p> <p>Résultats : - <i>Toxicité au linézolide :</i> La C_{min} moyenne du linézolide à l'état d'équilibre pour la dose fixe de 600 mg/12 h dans le groupe RI ($25,6 \pm 10,4$ mg/L) était environ le double de celle du groupe non RI ($14,1 \pm 8,8$ mg/L, $p < 0,0001$). La durée médiane du traitement du linézolide était de 16 jours dans le groupe RI et de 21 jours dans le groupe non RI.</p> <p>Au total, 48 (40,7 %) épisodes ont développé une thrombocytopénie et 22 (18,6 %), une thrombocytopénie grave. La thrombocytopénie est survenue plus fréquemment dans le groupe RI (62,9 %) que dans le groupe non RI (31,3 %, $p = 0,0002$). Le délai médian depuis l'initiation du traitement au développement de la thrombocytopénie était 12,5 jours dans les groupes RI et non RI. L'insuffisance rénale était indépendamment associée à l'augmentation du risque de développement de la thrombocytopénie (OR 2,90, IC à 95 % 1,13–7,44).</p> <p>L'insuffisance rénale et le poids corporel total étaient des prédicteurs indépendants d'une C_{min} plus élevée à la dose standard ($R^2 = 0,30$). La C_{min} du linézolide était en faible corrélation linéaire avec CL_{CRC-G} (R^2 ajusté = 0,234; $p <$</p>	<p>rénale.</p> <p>Chez les patients avec une fonction rénale normale, la réduction de la dose du linézolide guidée par le suivi thérapeutique peut être nécessaire pour éviter une surexposition médicamenteuse et l'échec du traitement.</p> <p>Les résultats indiquent qu'un ajustement posologique guidé par un suivi thérapeutique pour maintenir la C_{min} du linézolide dans la marge de 2 à 8 mg/L peut être bénéfique pour prévenir l'échec du traitement et dans le rétablissement d'une thrombocytopénie due à une surexposition au médicament.</p> <p>Limites : Cette étude a montré des limites inhérentes à la conception rétrospective et au risque de conditions cliniques confondantes. Des modèles multivariés ont été utilisés pour contrôler les facteurs confondants du patient et les facteurs cliniques, mais le potentiel de la confusion résiduelle demeure. Le recours aux temps nominaux de l'administration et les prélèvements des échantillons basés sur des normes standard de soins pourraient avoir</p>

[AUTEUR, ANNÉE] PAYS	DEVIS POPULATION	MÉTHODES	TITRE, OBJECTIFS, PARAMÈTRES ÉVALUÉS, RÉSULTATS D'INTÉRÊT	AUTRES INFORMATIONS CONCLUSION DES AUTEURS LIMITES ET NOTES DE LECTURE
	<p>linézolide pendant traitement étaient éligibles à l'inclusion.</p> <p>Les patients qui ont reçu des thérapies rénales de remplacement (y compris l'hémodialyse ou une thérapie de remplacement continue), et les patients qui ont reçu du linézolide pour la tuberculose ou des infections mycobactériennes non tuberculeuses ont été exclus.</p>	<p>infections du site opératoire suivies de bactériémie; les infections articulaires; les infections des voies respiratoires. Les infections de la peau et des tissus mous et infections du site opératoire étaient plus fréquents dans le groupe sans insuffisance rénale, et la bactériémie était significativement plus fréquente dans le groupe avec insuffisance rénale. Le <i>staphylococcus aureus</i> résistant à la méthicilline et le staphylocoque à coagulase négative résistant à la méthicilline étaient les isolats bactériens les plus fréquents. Le traitement était empirique dans 14,4 % des cycles de traitement et une antibiothérapie combinée a été prescrite dans 54,2 % des cycles.</p>	<p>0,0001) et le poids corporel total (0,142; $p < 0,0001$). La C_{min} n'était que faiblement corrélée avec l'âge (R^2 ajusté = 0,185, $p < 0,0001$) et l'indice de la masse corporelle (0,047, $p = 0,013$).</p> <p>Les coefficients de variation de la C_{min} du linézolide entre les épisodes étaient de 40,6 % dans le groupe RI et 61,7 % dans le groupe non RI.</p> <p>- <i>Utilité du suivi thérapeutique</i> :</p> <p>Dans l'analyse de l'utilité du suivi thérapeutique en fonction de la présence ou l'absence d'insuffisance rénale, le groupe du suivi thérapeutique comprenait 56 cycles de traitement et 52 patients et le groupe sans suivi thérapeutique comprenait 62 cycles de traitement et 61 patients. La durée du traitement par le linézolide était significativement plus longue dans le groupe du suivi thérapeutique que dans le groupe sans suivi thérapeutique.</p> <p>Aucune différence significative n'a été observée entre le groupe avec et celui sans suivi thérapeutique dans le taux d'échec dû à la persistance de l'infection. De plus, même si la thrombocytopénie s'est produite plus fréquemment dans le groupe du suivi thérapeutique, le taux d'échec dû à la toxicité et/ou à la persistance l'infection semblait plus élevée dans le groupe sans suivi thérapeutique, mais la différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,052$).</p> <p>Dans le groupe du suivi thérapeutique, les ajustements posologiques pour éviter une surexposition potentielle au linézolide étaient nécessaires dans 90,5 % des épisodes de traitement dans le groupe RI par rapport à seulement 62,9 % des épisodes de traitement dans le groupe non RI ($p = 0,031$).</p> <p>Les réductions de dose guidées par le suivi thérapeutique ont permis de se rétablir de la thrombocytopénie, et de poursuivre le traitement jusqu'à la fin prévue avec un bon résultat clinique dans 12 (37,5 %) des 32 épisodes de la</p>	<p>influencé la variabilité interindividuelle observée et conduiraient à des erreurs de spécification en raison des écarts enregistrés dans le protocole de prélèvement en pratique clinique.</p> <p>Notes :</p> <p>D'autres études cliniques avec un grand nombre de patients sont nécessaires pour valider ces résultats.</p>

[AUTEUR, ANNÉE] PAYS	DEVIS POPULATION	MÉTHODES	TITRE, OBJECTIFS, PARAMÈTRES ÉVALUÉS, RÉSULTATS D'INTÉRÊT	AUTRES INFORMATIONS CONCLUSION DES AUTEURS LIMITES ET NOTES DE LECTURE
			<p>thrombocytopénie avec le groupe du suivi thérapeutique. La C_{min} moyenne du linézolide au moment de la réduction de la dose à 300 mg/12 h était significativement plus élevée ($10,1 \pm 5,4$ mg/L) que dans le groupe non RI ($n = 13, 5,7 \pm 3,4$ mg/L, $p = 0,038$)</p> <p>Malgré l'utilisation d'une dose réduite de linézolide de 300 mg/12 h, l'atteinte de la C_{min} du linézolide dans la marge thérapeutique optimale a été observée dans seulement dans 46,2 % (6/13) des épisodes avec le groupe RI et 38,5 % (5/13) avec le groupe non RI. Guidé par le suivi thérapeutique, une réduction supplémentaire à 300 mg une fois par jour était nécessaire dans 23,8 % (5/21) des épisodes du groupe RI.</p>	
<p>[Galar <i>et al.</i>, 2017a]</p> <p>Espagne</p>	<p>Étude prospective observationnelle 2013-2019.</p> <p>Population : Patients hospitalisés recevant du linézolide pour un traitement empirique ou ciblé ($n = 90$ patients) avec une médiane d'âge de 69,3 ans (57,5 – 79,9 ans), hommes (68,9 %), et une médiane de poids de 68,8 kg (60 - 82 kg), IMC 25,1 (22,2 – 29,2).</p>	<p>Deux échantillons de sang ont été prélevés sur chaque patient au moins 3 jours après le début du traitement.</p> <p>La C_{min} du linézolide a été obtenue dans les 30 minutes suivant l'administration du médicament, et la C_{max} a été obtenue 1 h après la perfusion intraveineuse ou 2 h après l'administration orale.</p> <p>Des concentrations minimales de 2 à 8 µg/ml et des concentrations maximales de 10 à 20 µg/ml ont été considérées comme normales.</p> <p>Le résultat clinique a été classé, prospectivement, comme favorable lorsqu'il y a eu une amélioration clinique ou une guérison</p>	<p>Titre : <i>Systematic Therapeutic Drug Monitoring for Linezolid: Variability and Clinical Impact</i> https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28739788/</p> <p>Objectif : Le but de l'étude était d'évaluer l'utilité du dosage systématique du linézolide.</p> <p>Paramètre : Patients adultes ayant reçu une dose standard du linézolide par voie intraveineuse ou orale. Résultat clinique favorable défini comme une amélioration clinique, une guérison ou aucun signe d'effets indésirables (thrombocytopénie, anémie) ou des résultats cliniques défavorables définis comme une absence de réponse clinique, une récurrence de l'infection, la mortalité associée ou des effets indésirables.</p> <p>Résultats : La C_{min} médiane du linézolide était de 2,9 mg/litre, avec un éventail de distribution de 0,1 à 25,2 mg/litre. La C_{min} était inférieure à l'intervalle thérapeutique (2 mg/litre) chez 41,1 % et 8 mg/litre chez 24,4 % des patients. La C_{max} médiane du linézolide était de 11,9 mg/litre avec un éventail de distribution de 1,7 à 36,8 mg/litre. C_{max} était en dessous de la valeur optimale (10</p>	<p>Une forte proportion des niveaux de linézolide étaient hors de l'intervalle thérapeutique cible au début de l'antibiothérapie. Malgré l'influence significative du poids, de la fonction rénale et des comorbidités sur les niveaux minimum et maximum de linézolide sérique, aucune corrélation n'a été observée entre les niveaux anormaux et les résultats cliniques.</p> <p>Les résultats obtenus dans cette étude ne suggèrent pas la nécessité d'évaluer les concentrations sériques minimales de linézolide, et ce en raison d'absence de corrélation entre les niveaux obtenus du linézolide et la mortalité, les événements indésirables ou le résultat clinique défavorable global des</p>

[AUTEUR, ANNÉE] PAYS	DEVIS POPULATION	MÉTHODES	TITRE, OBJECTIFS, PARAMÈTRES ÉVALUÉS, RÉSULTATS D'INTÉRÊT	AUTRES INFORMATIONS CONCLUSION DES AUTEURS LIMITES ET NOTES DE LECTURE
		<p>et qu'il n'y a eu aucun signe d'effets indésirables (thrombocytopénie, anémie); mauvais en l'absence de réponse, de la récurrence de l'infection, de la mortalité associée ou des événements indésirables. Les épisodes de thrombocytopénie et d'anémie au cours du traitement ont été définis comme une réduction de 30 % de la numération plaquettaire ou du taux d'hémoglobine par rapport au départ, respectivement.</p> <p>Les concentrations plasmatiques du linézolide ont été analysées par la méthode HPLC.</p> <p>Le linézolide a été prescrit comme traitement empirique thérapeutique chez 73,3 % des patients et en thérapie ciblée chez 26,7% des patients. La dose médiane de linézolide était de 8,8 mg/kg (IQR, 7,5 à 10,0 mg/kg), et la durée médiane du traitement au linézolide était de 8 jours (IQR, 5,0 à 13,2 jours).</p> <p>Les principales raisons du traitement par le</p>	<p>mg/litre) chez 34,1 % et 20 mg/litre chez 20,4 % des patients.</p> <p>L'analyse multivariée a confirmé que les patients ayant un poids corporel plus élevé avaient des valeurs de C_{min} plus faibles, et ceux avec une valeur d'indice de comorbidité de Charlson ajustée selon l'âge plus haut ou un taux de filtration glomérulaire faible avaient des niveaux de C_{min} plus élevés. Le R^2 ajusté de 0,404 a indiqué que 40 % de la variabilité de la C_{min} était liée à ces facteurs, et que le poids plus élevé était corrélé à une C_{max} plus faible et un débit de filtration glomérulaire plus faible est corrélé avec une augmentation de la C_{max}. Le R^2 ajusté de 0,234 a indiqué qu'un quart de la variabilité de la C_{max} du linézolide des patients était liée à ces variables.</p> <p>Au total, 66 patients (73,3 %) ont obtenu un résultat clinique favorable et 2 patients (2,2 %) ont développé une anémie pendant le traitement. 12 sur 90 patients (13,3 %) ont connu une réduction de 30 % du nombre de plaquettes. La médiane de la C_{min} chez 14 patients était de 4,6 mg/litre. L'arrêt du traitement à base du linézolide a été effectué chez 1 de ces patients.</p> <p>Au total, 65,5 % des patients étaient hors de l'intervalle thérapeutique : 41,1 % avaient un traitement sous-thérapeutique et 24,4 % avaient un traitement suprathérapeutique. Aucune corrélation n'a été observée entre le résultat clinique et la dose administrée ou les taux anormaux de linézolide.</p> <p>Aucune différence n'a été trouvée entre les niveaux normaux et ceux hors de l'intervalle thérapeutique en ce qui concerne les événements indésirables (15,6 % contre 15,5 %, respectivement; $p = 0,9$), la mortalité hospitalière (18,8 % contre 15,5 %, respectivement; $p = 0,7$) ou un résultat clinique global défavorable (25,0 % contre 27,6 %, respectivement; $p = 0,8$). Aucune différence n'a été observée entre les niveaux normaux, et ceux hors de l'intervalle thérapeutique et la thérapie empirique ou ciblée lorsqu'ils ont été analysés séparément.</p>	<p>patients.</p> <p>Limites : La petite taille de l'échantillon, l'hétérogénéité des cas et le fait que la plupart des patients ont reçu du linézolide comme traitement empirique pendant de courtes périodes étaient les limites les plus importantes. Des ajustements posologiques ont été effectués chez seulement 3 patients à la discrétion des médecins traitants, et les auteurs ne sont pas intervenus directement dans cette décision.</p> <p>Notes : D'autres études cliniques avec un grand nombre de patients sont nécessaires pour valider ces résultats.</p>

[AUTEUR, ANNÉE] PAYS	DEVIS POPULATION	MÉTHODES	TITRE, OBJECTIFS, PARAMÈTRES ÉVALUÉS, RÉSULTATS D'INTÉRÊT	AUTRES INFORMATIONS CONCLUSION DES AUTEURS LIMITES ET NOTES DE LECTURE
		linézolide (74,5 % des cas), étaient la pneumonie, les infections de la peau et des tissus mous, et des épisodes fébriles non documentés. Les Infections, causée principalement par le <i>staphylococcus aureus</i> résistant à la méthicilline et le staphylocoque à coagulase négative résistant à la méthicilline ont été confirmées chez 30,0% des patients.		

Abréviations : AUC24 /MIC : rapport de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en 24 heures sur la concentration minimale inhibitrice; C_{min} : concentration minimale du linézolide; C_{max} : concentration maximale du linézolide; CrCL, CrCR : clairance de la créatinine; ERV : Entérocoque résistant à la vancomycine; SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline; HPLC : chromatographie en phase liquide à haute performance; IC : intervalle de confiance; IMC : indice de masse corporelle; IQR : l'écart interquartile; RC : Rapport de cotes; RCa: Rapport de cotes ajusté; R2 : coefficient de détermination; RR : rapport de risque.

Tableau E-2 Caractéristiques et principaux résultats des organisations d'intérêt repérées ayant émis des lignes directrices sur la pertinence clinique du dosage du linézolide par HPLC-DAD

<p>ORGANISATION [AUTEURS, ANNÉE] TYPE DE DOCUMENT PAYS HYPERLIEN</p>	<p>TITRE DU DOCUMENT (DATE DE PUBLICATION) RECOMMANDATIONS, POSITIONS ET AUTRES INFORMATIONS D'INTÉRÊT</p>
<p>European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology (IATDMCT) and International Society of Antimicrobial Chemotherapy (ISAC)</p> <p>Article de position publié par un panel d'experts</p> <p>Australie</p> <p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32383061/</p>	<p>Titre : <i>Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper</i> [Abdul-Aziz et al., 2020a]</p> <p>Objectif : Cet article de position vise à examiner et à discuter des données scientifiques disponibles sur le suivi thérapeutique des médicaments antibactériens, antifongiques et antiviraux chez les patients adultes gravement malades dans l'unité de soins intensifs. Il fournit également des lignes directrices sur la stratégie dont le suivi thérapeutique peut être appliqué dans la pratique clinique de routine pour améliorer les résultats cliniques chez les patients adultes gravement malades.</p> <p>Méthode : L'examen et l'analyse de la littérature ont été effectués par des membres du panel nommés par <i>European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)</i>, <i>Pharmacokinetic/Pharmacodynamic and Critically Ill Patient Study Groups of European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)</i>, <i>International Association for Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology (IATDMCT)</i> and <i>International Society of Antimicrobial Chemotherapy (ISAC)</i>. Les membres du panel d'experts ont formulé des recommandations pour déterminer si le suivi thérapeutique devrait être appliqué cliniquement pour les différentes classes d'antimicrobiens.</p> <p>Résultat : Les experts recommandent que le suivi thérapeutique de routine soit effectué pour les aminoglycosides, les bêta-lactamines, le linézolide, la téicoplanine, vancomycine et voriconazole chez les patients gravement malades.</p> <p>Définition : 1) les patients gravement malades sont ceux dont l'état met leurs vies en danger et nécessitent des soins spécialisés dans les unités de soins intensifs. Ces patients exigent une surveillance accrue et un traitement en raison d'une défaillance des fonctions de leurs organes vitaux (due à une maladie aiguë et/ou chronique) ou à cause de séquelles d'un traitement chirurgical ou tout autre traitement intensif associé à des conditions de danger de mort. Dans ce contexte, la maladie grave se caractérise par des changements homéostatiques marqués et entraînés à la fois par le processus de la maladie elle-même et par les interventions. Ces caractéristiques affectent profondément le fonctionnement des organes, entraînant un état physiopathologique qu'on ne rencontre pas dans un cadre ambulatoire. De plus, la présence d'une comorbidité chronique peut aussi exacerber les changements physiopathologiques couramment rencontrés lors de maladies graves. Tous ces facteurs influenceront considérablement la pharmacocinétique antimicrobienne chez les patients gravement malades, le volume de distribution altéré et la clairance des médicaments.</p> <p>2) La stratégie d'échantillonnage limité (LSS) utilise les points de concentration en fonction du temps les plus « informatifs » (généralement 1 à 3 points de temps d'échantillonnage) pour décrire la pharmacocinétique d'un médicament. Elle est relativement facile à réaliser et peut fournir des informations précises et des estimations de l'exposition totale au médicament.</p>

<p>ORGANISATION [AUTEURS, ANNÉE] TYPE DE DOCUMENT PAYS HYPERLIEN</p>	<p>TITRE DU DOCUMENT (DATE DE PUBLICATION) RECOMMANDATIONS, POSITIONS ET AUTRES INFORMATIONS D'INTÉRÊT</p>
	<p>Recommandations concernant le linézolide :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les patients gravement malades peuvent bénéficier de doses du linézolide plus élevées ou d'approches posologiques modifiées (par exemple une administration de doses élevées au début du traitement pendant une courte durée (<i>front-loading</i> et perfusion continue) bien que ces dernières doivent être soutenues par le suivi thérapeutique lorsqu'il est disponible. • Le panel d'experts recommande que le suivi thérapeutique soit effectué systématiquement lorsque le linézolide est utilisé chez des patients gravement malades. En utilisant une distribution épidémiologique de MIC, une concentration minimale (C_{min}) cible de > 2 mg/L est bien corrélée avec un rapport $AUC_{0-24}/MIC \geq 80$. Par conséquent, le maintien de la C_{min} du linézolide entre 2 et 7 mg/L est recommandé pour une exposition optimale au traitement tout en minimisant la toxicité hématologique. Alternativement, un suivi thérapeutique via LSS peut être utilisé. • De plus, les experts recommandent la surveillance du C_{min} avec un échantillonnage du linézolide débutant 48h après l'initiation du traitement et se faisant 30 minutes ou juste avant la prochaine dose. • Les méthodes d'analyses recommandées sont la HPLC–UV, la LC–MS/MS et les immunoessais qui ont fait l'objet d'une publication scientifique, mais ces tests sont actuellement peu implantés pour le suivi thérapeutique de routine. <p>Conclusion : Bien que d'autres stratégies posologiques puissent améliorer l'exposition aux antimicrobiens chez les patients gravement malades, l'extrême variabilité pharmacocinétique chez ces patients signifie que certains d'entre eux peuvent toujours recevoir une exposition aux antibiotiques sous-thérapeutique conduisant à des résultats cliniques imprévisibles. Le dosage guidé par le suivi thérapeutique est le seul moyen sûr et efficace de s'assurer que tous les patients gravement malades obtiennent un traitement antimicrobien optimal. Nous recommandons un suivi thérapeutique de routine lorsqu'un de ces antibiotiques ou antifongiques est utilisé chez les patients gravement malades : les aminoglycosides, les bêta-lactamines, le linézolide, la téicoplanine, la vancomycine et le voriconazole. Cependant, bien que le suivi thérapeutique devrait être la norme de soins pour la plupart des antimicrobiens dans les unités de soins intensifs, des obstacles importants doivent être résolus avant que le suivi thérapeutique de routine puisse être largement utilisé dans le monde entier.</p>
<p>Division of Therapeutic Drug Monitoring of Zhejiang Pharmacological Society and the Infectious Diseases Pharmacist Group of the Society of Hospital Pharmacy of Zhejiang Pharmaceutical Association.</p>	<p>Titre : <i>Expert consensus statement on therapeutic drug monitoring and individualization of linezolid</i> [Lin et al., 2022a]</p> <p>Objectif : Le but de ce consensus d'experts est de discuter et d'adresser les questions liées au suivi thérapeutique et la personnalisation du traitement à base du linézolide.</p> <p>Méthode : Le consensus a été établi par 36 experts en pharmacothérapies. Le groupe d'experts a d'abord défini les questions cliniques à traiter puis a désigné des experts pour répondre à chaque question. Trois réunions d'experts ont été organisées pour émettre des recommandations fiables. Dix-huit cliniciens externes et experts en pharmacothérapie clinique ont été invités à voter sur les questions. L'évaluation était basée sur la base théorique, la scientificité, l'innovation, la faisabilité et la pondération par les experts. Selon la méthode Delphi modifiée, les résultats du vote des experts sont résumés et la note moyenne est calculée pour proposer une force à la recommandation. Le score final était sur une échelle de 1 à 10 : 1 à 4 = non recommandé; 5 à 7 = faiblement recommandé; 8 à 10 = recommandé.</p>

ORGANISATION [AUTEURS, ANNÉE] TYPE DE DOCUMENT PAYS HYPERLIEN	TITRE DU DOCUMENT (DATE DE PUBLICATION) RECOMMANDATIONS, POSITIONS ET AUTRES INFORMATIONS D'INTÉRÊT
<p>Consensus d'experts</p> <p>Chine</p> <p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36033811/</p>	<p>Recommandations :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u><i>Le linézolide nécessite-t-il le suivi thérapeutique ? Quel est l'intervalle cible pour le suivi thérapeutique du linézolide ?</i></u> Les experts recommandent le suivi thérapeutique du linézolide. (Score : 8,90). Ils recommandent de maintenir une concentration minimale de linézolide de 2 à 8 mg/L (Score : 8,60). • <u><i>Quelle méthode de détection est recommandée pour le suivi thérapeutique du linézolide ?</i></u> Les experts recommandent de quantifier le linézolide dans le plasma ou le sérum humain par HPLC-UV ou LC-MS/MS (Score : 8,80). • <u><i>Comment les résultats du suivi thérapeutique du linézolide devraient être rapportés ?</i></u> Les experts recommandent que le rapport du suivi thérapeutique fournisse les résultats des tests, les explications correspondantes et les propositions de traitement. Le rapport doit être individualisé pour chaque patient (Score : 9,15). • <u><i>Pour quels patients le suivi thérapeutique du linézolide devrait être envisagé ?</i></u> Les experts recommandent le suivi thérapeutique du linézolide pour les patients gravement malades, les enfants, les patients souffrant d'insuffisance/d'augmentation rénale ou de cirrhose du foie, les personnes âgées, les personnes souffrant d'obésité et les patients prenant plusieurs médicaments connus pour interagir avec le linézolide (Score : 9,50). • <u><i>Comment la posologie du linézolide devrait être ajustée pour les patients avec une insuffisance rénale ?</i></u> (1) Pour les patients souffrant d'insuffisance rénale non-hémodialyses, les experts suggèrent de réduire la dose de linézolide à 300 mg/ 12 heures (score : 7,90); (2) Les doses sous-thérapeutiques du linézolide chez les patients dialysés souffrants d'insuffisance rénale doivent être prises en considération et la dose doit être augmentée en fonction du suivi thérapeutique (Score : 8,70); (3) Indépendamment du fait que les patients souffrant d'insuffisance rénale soient sous dialyse, les experts recommandent d'ajuster la dose de linézolide en fonction du suivi thérapeutique (Score : 8,15). • <u><i>La dose de linézolide nécessiterait-elle d'être ajustée pour les patients atteints d'insuffisance hépatique ?</i></u> Les experts ne recommandent pas d'ajuster la dose de linézolide pour patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh grade A ou B), (Score : 8,65).

ORGANISATION [AUTEURS, ANNÉE] TYPE DE DOCUMENT PAYS HYPERLIEN	TITRE DU DOCUMENT (DATE DE PUBLICATION) RECOMMANDATIONS, POSITIONS ET AUTRES INFORMATIONS D'INTÉRÊT
	<ul style="list-style-type: none"> <p>• <u><i>Comment la posologie du linézolide devrait être ajustée pour les patients avec une insuffisance hépatique ?</i></u> Les experts recommandent de réduire la dose de linézolide chez les patients avec un Child-Pugh grade C et présentant une insuffisance hépatique sévère (Score : 8,40).</p> <p>• <u><i>La dose de linézolide nécessiterait-elle d'être ajustée pour les patients sous oxygénation par membrane extracorporelle ?</i></u> Les experts recommandent d'optimiser la posologie du linézolide pour ces patients (Score : 8,75).</p> <p>• <u><i>Comment l'administration du linézolide devrait-elle être optimisée pour les patients sous oxygénation par membrane extracorporelle ?</i></u> Quelle que soit la posologie utilisée, elle doit être ajustée en fonction des résultats du suivi thérapeutique (Score : 8,40).</p> <p>• <u><i>Les patients pédiatriques auraient-ils besoin d'une optimisation de la dose de linézolide ?</i></u> Les experts recommandent d'optimiser la dose de linézolide pour les patients pédiatriques (Score : 9,60).</p> <p>• <u><i>Comment la dose du linézolide devrait être ajustée pour les patients pédiatriques ?</i></u> Les experts recommandent un ajustement de la dose du linézolide pour les patients pédiatriques guidé par le suivi thérapeutique (Score : 9,25).</p> <p>• <u><i>Les patients souffrant d'obésité auraient-ils besoin d'une optimisation de la dose de linézolide ?</i></u> Les doses standard du linézolide ne sont pas adéquates pour les patients souffrant d'obésité, et ainsi un ajustement de la dose est recommandé (Score : 9,30).</p> <p>• <u><i>Comment une stratégie d'optimisation de dose du linézolide devrait-elle être implantée pour les patients souffrant d'obésité ?</i></u> Les ajustements de la posologie du linézolide doivent être basés sur les estimations de la CrCL (CKD-EPI, Chronic Kidney Disease - EPI demiology) et une augmentation à 600 mg q8h est déconseillée en raison d'un risque trop élevé d'une thrombocytopénie (Score : 8,95).</p> <p>• <u><i>Comment la dose du linézolide devrait être individualisée pour les patients atteints de la tuberculose ?</i></u> Les experts recommandent un traitement d'un moins avec 600 mg de linézolide deux fois par jour. Pour un traitement à long terme (s'il est toléré jusqu'à la fin du traitement), une dose maximale de 600 mg une fois par jour est recommandée. Quel que soit le dosage, les experts recommandent le suivi thérapeutique de l'AUC et la détermination de la MIC des souches Mycobacterium de la tuberculose. La cible recommandée est un rapport AUC/MIC >100 (Score : 9,05).</p>

<p>ORGANISATION [AUTEURS, ANNÉE] TYPE DE DOCUMENT PAYS HYPERLIEN</p>	<p>TITRE DU DOCUMENT (DATE DE PUBLICATION) RECOMMANDATIONS, POSITIONS ET AUTRES INFORMATIONS D'INTÉRÊT</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Comment la dose du linézolide devrait être ajustée pour les patients atteints d'infections du système nerveux central ?</u> Pour les infections du système nerveux central, les experts recommandent la posologie du linézolide tel indiquée dans la notice (c'est-à-dire une dose de linézolide de 600 mg, q12h chez l'adulte et chez l'enfant >12 ans avec une fonction rénale et fonction hépatique). La posologie recommandée du linézolide est de 10 mg/kg toutes les 8 heures chez les enfants jusqu'à 11 ans et de 10 mg/kg toutes les 12 heures chez les prématurés (âge gestationnel : 34 semaines) et les nourrissons de 7 jours (Score : 8,65). • <u>Comment les effets secondaires dus au linézolide devraient-ils être surveillés ?</u> (1) Les experts recommandent que pendant le traitement au linézolide, les plaquettes soient surveillées pour détecter une toxicité hématologique. (Score: 9,35); (2) Les experts recommandent des soins pharmaceutiques pour les patients âgés, avec une insuffisance rénale, qui présentent une thrombocytopénie au départ, et qui ont un faible poids corporel chez qui l'utilisation du linézolide continue (>1 mois) permet d'atteindre une concentration minimale > 8 mg/L (Score : 9,40). • <u>Comment l'hyperlactacidémie associée au linézolide devrait-elle être prévenue et traitée ?</u> (1) Les experts recommandent de surveiller le taux sanguin du linézolide et le niveau de l'acide lactique lors de l'utilisation du linézolide; (2) Le linézolide ne doit pas être utilisé en association avec des médicaments qui affectent les fonctions des mitochondries; (3) Les patients présentant un dysfonctionnement hépatique ou rénal, ou ceux traités avec le linézolide pendant > 1 mois doivent être surveillés pour l'hyperlactacidémie;(4) en cas d'acidose hyperlactique, nous recommandons d'arrêter le traitement du linézolide et de corriger l'acidose dès que possible (Score : 9,35).

ANNEXE F

Questionnaire destiné aux laboratoires de la province du Québec

Questionnaire destiné aux co-directeurs Optilab sur les modalités du dosage du linézolide.

Dans le cadre du mécanisme permanent d'évaluation des nouvelles analyses de biologie médicale, l'INESSS a reçu le mandat d'évaluer la pertinence d'ajouter au *Répertoire* le dosage du linézolide plasmatique pour effectuer le suivi thérapeutique des personnes traitées avec cet antibiotique.

Afin de nous aider à brosser un tableau plus précis de l'offre actuelle et des besoins à l'échelle provinciale, nous vous transmettons ce court questionnaire. Nous aimerions recevoir des nouvelles de toutes les grappes, même si le test n'est pas offert chez vous et/ou envoyé dans un autre centre.

Questions

Est-ce que votre laboratoire effectue le dosage plasmatique du linézolide?

a) Oui,

- Quelle est la méthode utilisée?
 - S'agit-il d'une trousse commerciale? Laquelle?
 - S'agit-il d'un protocole maison?
- Quels sont les appareils ou les équipements utilisés?
- Quel est le temps réponse moyen?
- Quel est le nombre d'analyses réalisées annuellement?
- Est-ce que votre laboratoire serait en mesure d'absorber un volume supplémentaire?
- (à développer en fonction des capacités et des ressources actuelles)

b) Non,

- Effectuez-vous des envois dans d'autres laboratoires du réseau?
 - Dans quel laboratoire?
 - Quel est le temps de réponse moyen?
 - Quel est le nombre d'envois réalisés annuellement?
- Est-ce que votre laboratoire serait intéressé à intégrer cette analyse?
- (à développer en fonction des capacités et des ressources actuelles)

ANNEXE G

Évaluation de la qualité méthodologique des études sélectionnées

Tableau G-1 Évaluation de la qualité de l'étude monocentrique interventionnelle repérée selon la grille ROBINS-I

Domaine	Jugement du risque de biais
	[Cojutti <i>et al.</i> , 2019b]
Risque de biais dû à la confusion	Faible
Risque de biais dans la sélection des participants dans l'étude	Faible
Risque de biais dans la classification des interventions	Faible
Biais dû aux écarts par rapport aux interventions prévues	Faible
Biais dû à des données manquantes	Faible
Risque de biais dans la mesure des résultats	Faible
Risque de biais dans la sélection du résultat rapporté	Faible

Tableau G-2 Évaluation de la qualité des études rétrospectives observationnelles repérées selon la grille ROBINS-E

Domaine	Jugement du risque de biais						
	[Lau <i>et al.</i> , 2023b]	[Pea <i>et al.</i> , 2017b]	[Cattaneo <i>et al.</i> , 2021b]	[Kawasuji <i>et al.</i> , 2021b]	[Fang <i>et al.</i> , 2020b]	[Galar <i>et al.</i> , 2017b]	[Cheng <i>et al.</i> , 2021b]
Risque de biais dû à la confusion	Faible	Faible	Faible	Faible	Quelques préoccupations	Faible	Quelques préoccupations
Risque de biais lié à la mesure de l'exposition	Faible	Faible	Faible	Faible	Quelques préoccupations	Faible	Faible
Risque de biais dans la sélection des participants à l'étude	Faible	Faible	Faible	Quelques préoccupations	Quelques préoccupations	Faible	Faible
Risque de biais dû aux interventions post-exposition	Faible	Faible	Faible	Faible	Quelques préoccupations	Faible	Faible
Risque de biais dû à des données manquantes	Faible	Faible	Faible	Faible	Élevé	Faible	Quelques préoccupations
Risque de biais découlant de la mesure des résultats	Faible	Faible	Faible	Faible	Quelques préoccupations	Faible	Faible
Risque de biais dans la sélection du résultat rapporté	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible

Tableau G-3 Évaluation de la qualité du consensus d'experts et l'article de position repérés selon la grille AGREE-REX

Domaine	Jugement du risque de biais (score* : de 1 à 7)	
	[Lin <i>et al.</i> , 2022b]	[Abdul-Aziz <i>et al.</i> , 2020b]
Preuve	6	5
Applicabilité aux utilisateurs cibles	6	5
Applicabilité aux patients/populations	7	7
Valeurs et préférences des utilisateurs cibles	6	4
Valeurs et préférences des patients/populations	1	1
Valeurs et préférences des politiques/décideurs	1	1
Valeurs et préférences des développeurs de lignes directrices	1	1
But	6	6
Application locale et adoption	4	1

*Un score de 1 doit être attribué s'il n'existe aucune information pertinente selon les critères de la grille AGREE-REX ou si les critères n'ont pas été pris en compte dans la formulation des recommandations du guide. Un score de 7 doit être attribué si tous les critères de la grille AGREE-REX ont été soigneusement et minutieusement pris en compte dans la formulation de la ou des recommandations. Un score compris entre 2 et 6 doit être attribué lorsque certains critères de la grille AGREE-REX, mais pas tous, sont pris en compte dans la formulation de la ou des recommandations et/ou que le lien entre les critères et les recommandations n'est pas optimal.

RÉFÉRENCES

- Abdul-Aziz MH, Alffenaar JC, Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriott D, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. *Intensive Care Med* 2020a;46(6):1127-53.
- Abdul-Aziz MH, Alffenaar JC, Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriott D, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper(). *Intensive Care Med* 2020b;46(6):1127-53.
- Cattaneo D, Fusi M, Cozzi V, Baldelli S, Bonini I, Gervasoni C, Clementi E. Supra-therapeutic Linezolid Trough Concentrations in Elderly Patients: A Call for Action? *Clin Pharmacokinet* 2021a;60(5):603-9.
- Cattaneo D, Fusi M, Cozzi V, Baldelli S, Bonini I, Gervasoni C, Clementi E. Supra-therapeutic Linezolid Trough Concentrations in Elderly Patients: A Call for Action? *Clin Pharmacokinet* 2021b;60(5):603-9.
- Cheng CN, Wu CC, Kuo CH, Wang CC, Wang JT, Lin YT, et al. Impact of high plasma concentrations of linezolid in Taiwanese adult patients- therapeutic drug monitoring in improving adverse drug reactions. *J Formos Med Assoc* 2021a;120(1 Pt 2):466-75.
- Cheng CN, Wu CC, Kuo CH, Wang CC, Wang JT, Lin YT, et al. Impact of high plasma concentrations of linezolid in Taiwanese adult patients- therapeutic drug monitoring in improving adverse drug reactions. *J Formos Med Assoc* 2021b;120(1 Pt 2):466-75.
- Cojutti PG, Merelli M, Bassetti M, Pea F. Proactive therapeutic drug monitoring (TDM) may be helpful in managing long-term treatment with linezolid safely: findings from a monocentric, prospective, open-label, interventional study. *J Antimicrob Chemother* 2019a;74(12):3588-95.
- Cojutti PG, Merelli M, Bassetti M, Pea F. Proactive therapeutic drug monitoring (TDM) may be helpful in managing long-term treatment with linezolid safely: findings from a monocentric, prospective, open-label, interventional study. *J Antimicrob Chemother* 2019b;74(12):3588-95.
- Fang J, Chen C, Wu Y, Zhang M, Zhang Y, Shi G, et al. Does the conventional dosage of linezolid necessitate therapeutic drug monitoring?-Experience from a prospective observational study. *Ann* 2020a;8(7):493.
- Fang J, Chen C, Wu Y, Zhang M, Zhang Y, Shi G, et al. Does the conventional dosage of linezolid necessitate therapeutic drug monitoring?-Experience from a prospective observational study. *Ann Transl Med* 2020b;8(7):493.
- Galar A, Valerio M, Munoz P, Alcalá L, Garcia-Gonzalez X, Burillo A, et al. Systematic Therapeutic Drug Monitoring for Linezolid: Variability and Clinical Impact. *Antimicrob Agents Chemother* 2017a;61(10):10.

- Galar A, Valerio M, Munoz P, Alcalá L, García-González X, Burillo A, et al. Systematic Therapeutic Drug Monitoring for Linezolid: Variability and Clinical Impact. *Antimicrob Agents Chemother* 2017b;61(10)
- Kawasuji H, Tsuji Y, Ogami C, Kimoto K, Ueno A, Miyajima Y, et al. Proposal of initial and maintenance dosing regimens with linezolid for renal impairment patients. *BMC Pharmacol Toxicol* 2021a;22(1):13.
- Kawasuji H, Tsuji Y, Ogami C, Kimoto K, Ueno A, Miyajima Y, et al. Proposal of initial and maintenance dosing regimens with linezolid for renal impairment patients. *BMC Pharmacol Toxicol* 2021b;22(1):13.
- Lau C, Marriott D, Bui J, Figtree M, Gould M, Chubaty A, et al. Linezolid Monitoring to Minimise Toxicity (LIMMIT1): A multicentre retrospective review of patients receiving linezolid therapy and the impact of therapeutic drug monitoring. *Int J Antimicrob Agents* 2023a;61(5):106783.
- Lau C, Marriott D, Bui J, Figtree M, Gould M, Chubaty A, et al. Linezolid Monitoring to Minimise Toxicity (LIMMIT1): A multicentre retrospective review of patients receiving linezolid therapy and the impact of therapeutic drug monitoring. *Int J Antimicrob Agents* 2023b;61(5):106783.
- Lin B, Hu Y, Xu P, Xu T, Chen C, He L, et al. Expert consensus statement on therapeutic drug monitoring and individualization of linezolid. *Front* 2022a;10:967311.
- Lin B, Hu Y, Xu P, Xu T, Chen C, He L, et al. Expert consensus statement on therapeutic drug monitoring and individualization of linezolid. *Front Public Health* 2022b;10:967311.
- Pea F, Cojutti PG, Baraldo M. A 10-Year Experience of Therapeutic Drug Monitoring (TDM) of Linezolid in a Hospital-wide Population of Patients Receiving Conventional Dosing: Is there Enough Evidence for Suggesting TDM in the Majority of Patients? *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2017a;121(4):303-8.
- Pea F, Cojutti PG, Baraldo M. A 10-Year Experience of Therapeutic Drug Monitoring (TDM) of Linezolid in a Hospital-wide Population of Patients Receiving Conventional Dosing: Is there Enough Evidence for Suggesting TDM in the Majority of Patients? *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2017b;121(4):303-8.

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563

inesss.qc.ca

