

**PLACE DU LINEZOLIDE
(et des anti-SAMR)
EN TRAITEMENT PROBABILISTE DES
PNEUMOPATHIES DE REANIMATION ?**

J. PERNY

Réanimation Médicale Brabois

GENERALITES

- Pneumopathie de réanimation :
 - Communautaire
 - Nosocomiales dont PAVM
- Pneumopathie nosocomiale :
 - 1ere cause d'infection nosocomiale en réanimation
 - Jusqu'à 20% des patients
- Morbi-mortalité attribuables non négligeable
 - Mortalité attribuée jusqu'à 30%
 - Morbidité (séjour prolongé) ; surcout
 - Safdar et al., Crit Care Care Med 2005

PROBLÉMATIQUE

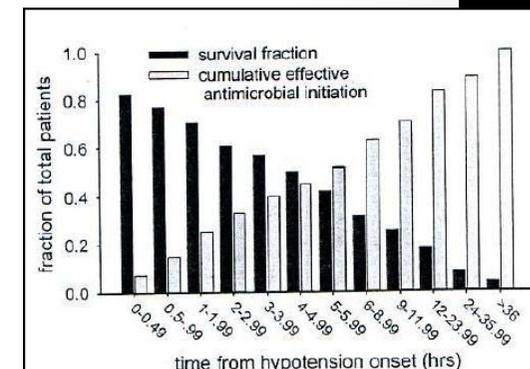
- Pneumopathie
 - Diagnostic ?
 - Début d'un traitement
 - précoce
 - Traitement optimal
 - PK / PD
 - Diffusion tissulaire
 - Traitement adapté
 - Germe en cause
- 
- Limiter l'antibiothérapie abusive
 - Arrêter les traitements inutiles
 - Réduire les spectres
 - Limiter les durées de traitement
 - Limiter les coûts

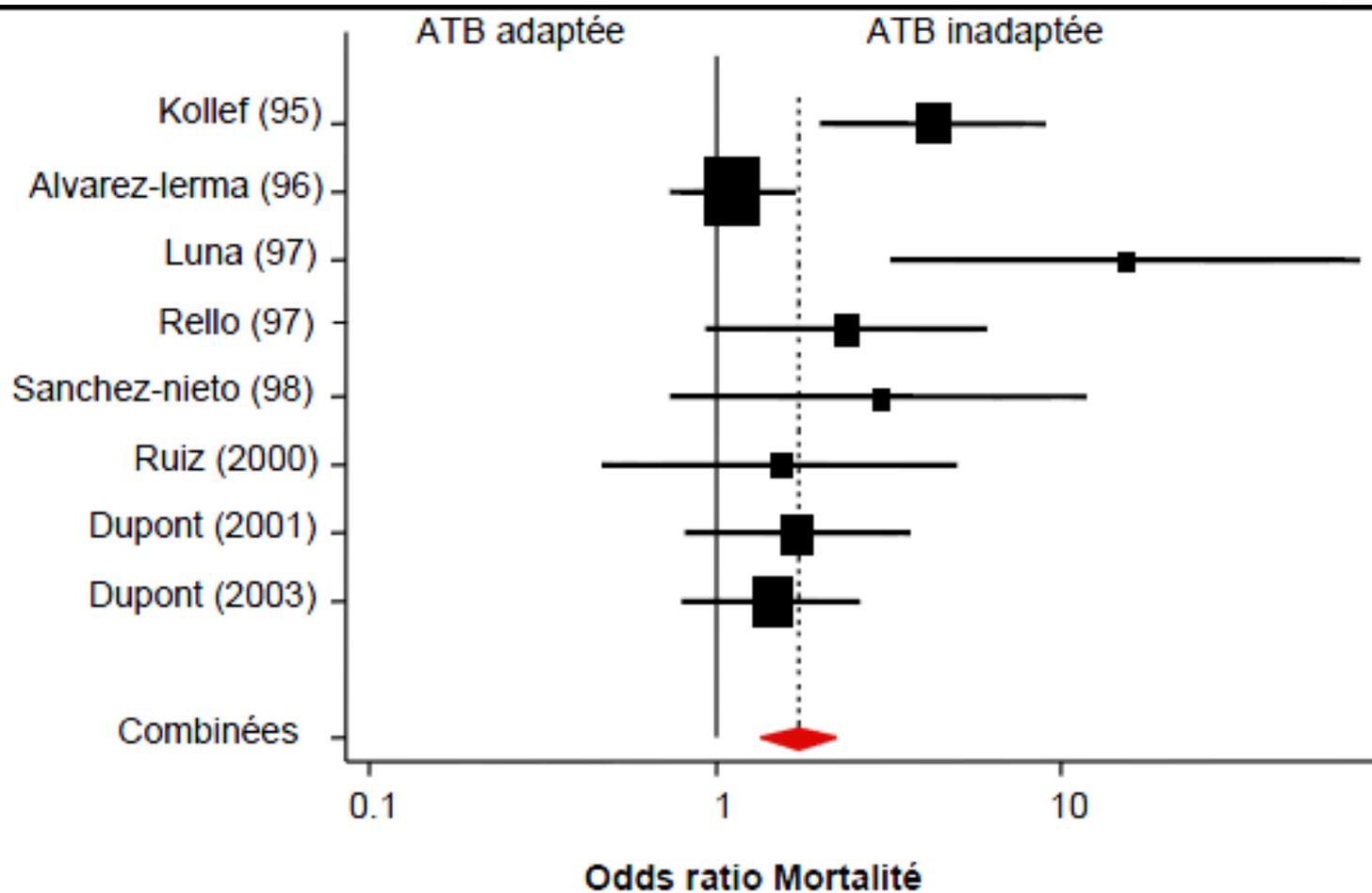
DIAGNOSTIC DE PNEUMOPATHIE

- **DIFFICILE...si PAVM**
- Images radiologiques
 - Peu spécifique ; retard de 24h
- Fièvre
 - 80% d'un séjour en réanimation
- Secrétions purulentes ?
- Hyperleucocytose ?
- Cinétique de marqueurs (PCT) ?
- Germes ?
 - 75% de colonisation trachéo-bronchique à J3 de VM
 - AT / LBA ? Seuils ?

TRAITEMENT

- **PRECOCE et ADEQUAT**
- Directement lié à la morbidité
 - Augmentation de la durée de ventilation mécanique
 - Augmentation de la durée de séjour en réanimation
 - Augmentation du nombre de défaillances viscérales
 - Lena et al., The American Journal of Surgery 2003
- Directement lié à la mortalité
 - délai retardé, inadéquation du traitement : DC*7
 - Luna et al, Chest 1997
 - Iregui et al, Chest 2002
 - Etat de choc ++
 - Kumar et al, CCM 2006





Mortalité ATB inadaptée/adaptée : 45,9% vs 28,3%
 Odds ratio : 2,2 [IC95 : 1,3-3,5], $P = 0,001$

MICROBIOLOGIE DES PNEUMOPATHIES DE REANIMATION

- **COMMUNAUTAIRE :**

- *S. Pneumoniae*
- Legionnelle
- Virus
- BGN,
- HI,
- SAMS.....

- Staphylocoque communautaire sécréteurs de la Leucocidine de Panto-Valentine (MS/MR) : <2%
 - Naas T et al. J Hospit Infect 2005

MICROBIOLOGIE DES PNEUMOPATHIES DE REANIMATION

- NOSOCOMIAL :**

Bactérie	Fréquence	Bactérie	Fréquence
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	24,4%	<i>Staphylococcus aureus</i>	20,4%
<i>Acinetobacter</i> spp	7,9%	SAMS	55,7%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1,7%	SAMR	44,3%
Entérobactéries	14,1%	<i>Streptococcus</i> spp	8,0%
<i>E.coli</i>	24,1%	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4,1%
<i>Proteus</i> spp	22,3%	<i>Staphylococcus Coag -</i>	1,4%
<i>Klebsiella</i> spp	15,6%	<i>Neisseria</i> spp	2,6%
<i>Enterobacter</i> spp	18,8%	Anaérobies	0,9%
<i>Serratia</i> spp	12,1%	Levures	0,9%
<i>Citrobacter</i> spp	5,0%	Autres	3,8%
<i>Hafnia alvei</i>	2,1%		
<i>Hemophilus</i> spp	9,8%		

24 études, 1689 PAVM

< 10% SAMR

- Chastre, AJRCCM, 2002

MICROBIOLOGIE DES PNEUMOPATHIES DE REANIMATION

- NOSOCOMIAL :**

Bactérie	Durée VM < 7j		Durée VM ≥ 7j	
	Pas ATB	ATB	Pas ATB	ATB
	(n=22)	(n=12)	(n=17)	(n=84)
Multirésistante	0	6 (30%)	4 (12%)	89 (58%)
<i>P.aeruginosa</i>	0	4	2	33
<i>A.baumannii</i>	0	1	1	30
<i>S.maltophilia</i>	0	0	0	6
SAMR	0	1	1	30
Autres	41 (100%)	14 (70%)	28 (88%)	63 (42%)
Entérobactéries	10	4	7	23
SAMS	6	0	7	7
<i>Hemophilus spp</i>	8	2	1	4
<i>S.pneumonie</i>	3	0	0	0
<i>Streptococcus spp</i>	7	5	7	14
<i>Neisseria spp</i>	5	2	4	3
Autres	2	1	2	12
TOTAL	41	20	32	152

19%
SAMR

- Trouillet, AJRCCM 1998

Quand suspecter un SA (SAMR) ?



- Pneumopathies communautaires :
 - Pneumopathies nécrosantes graves bilatérales d'évolution fulminantes du sujet jeune : <2% en France
 - Naas T et al. J Hospit Infect 2005
- Pneumopathies nosocomiales tardives :

Ventilation < 7 jours Pas d'antibiotiques	Ventilation < 7 jours Antibiotiques ?
0%	30%
Ventilation > 7 jours Pas d'antibiotiques	Ventilation > 7 jours Antibiotiques
12,5%	58,6%

- Trouillet, AJRCCM 1998

Pseudomonas aeruginosa
BLSE
SARM

STAPH et RMB

- REA RAISIN 2009 :
- Pneumopathie nosocomiales
- 43 PAVM pour 389 patients
 - 23 % de *P. aeruginosa*
 - 51% d'enterobacteries
 - 11,6% de *Serratia*
 - 11,6% d'*E. cloacae*
 - **4,6% de *Staph aureus***
- (3 bactériémies à SA = 42%)

		PNE	
Total		43	
Tous épisodes	Micro-organisme	Codes	PNE n
A-Cocci Gram +			
	<i>Staphylococcus aureus</i>	STAAUR	2
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	STAEPi	0
	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	STAHAE	0
	Staph. coag neg.: autre espece identifie	STAAUT	0
	<i>Enterococcus faecalis</i>	ENCFAE	0
C-Bacilles Gram +			
	<i>Corynebacteries</i>	CORSPP	0
D-Enterobacteries			
	<i>Citrobacter freundii</i>	CITFRE	1
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	ENTAER	3
	<i>Enterobacter cloacae</i>	ENTCLO	5
	<i>Escherichia coli</i>	ESCCOL	3
	<i>Hafnia</i>	HAFSPP	1
	<i>Klebsiella oxytoxa</i>	KLEOXY	0
	<i>Morganella</i>	MOGSPP	2
	<i>Proteus mirabilis</i>	PRTMIR	1
	<i>Providencia</i>	PRVSPP	1
	<i>Serratia</i>	SERSPP	5
E-Bacilles Gram - non enterobacteries			
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	ACIBAU	4
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PSEAER	10
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	STEMAL	1
H-Parasites			
	<i>Candida albicans</i>	CANALB	0
	Filaments: autres	FILAUT	0
J-Absence microbio			
	Examen non effectu	NONEFF	3
	Examen stérile	EXASTE	1

RECOMMENDATIONS

American Thoracic Society Documents

Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia

THIS OFFICIAL STATEMENT OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY AND THE INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA WAS APPROVED BY THE ATS BOARD OF DIRECTORS, DECEMBER 2004 AND THE IDSA GUIDELINE COMMITTEE, OCTOBER 2004

2004-2005

Intensive Care Med (2009) 35:9-29
DOI 10.1007/s00134-008-1336-9

SPECIAL ARTICLE

Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective

Antoni Torres
Santiago Ewig
Harmut Lode
Jean Carlet
For The European
HAP working group

2009



2010



Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte
Pneumonie aiguë communautaire
Exacerbations de Bronchopneumopathie Chronique Obstructive

Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* Infections in Adults and Children

IDSA GUIDELINES

Catherine Liu,¹ Arnold Bayer,^{3,5} Sara E. Cosgrove,⁶ Robert S. Daum,⁷ Scott K. Fridkin,⁸ Rachel J. Gorwitz,⁹ Sheldon L. Kaplan,¹⁰ Adolf W. Karchmer,¹¹ Donald P. Levine,¹² Barbara E. Murray,¹⁴ Michael J. Rybak,^{12,13} David A. Talan,^{4,5} and Henry F. Chambers^{1,2}

2011

PNEUMOPATHIES COMMUNAUTAIRES

- PAC graves de réanimation :
 - Suspicion de SA sécréteur de PVL
 - Pneumopathie nécrosante, SDRA, hémoptysie, choc, leucopénie, sujet jeune ++

	<u>Premier choix</u>	<u>Second choix</u>
Cas général	C3G* (céfotaxime) ± macrolide IV ou FQAP (lévofloxacine) ¹	
Pneumonie gravissime Pneumonie nécrosante, Forte présomption de SARM PVL+	C3G* (céfotaxime) + glycopeptide et clindamycine ou rifampicine <u>ou</u> C3G* (céfotaxime) + linézolide	Désescalade selon documentation, lorsque disponible (cf Tableau 7b)

PNEUMOPATHIES NOSOCOMIALES

Potential Pathogens	Combination Antibiotic Therapy*
Pathogens listed in Table 3 and MDR pathogens <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> (ESBL+) [†] <i>Acinetobacter</i> species [†]	Antipseudomonal cephalosporin (cefepime, ceftazidime) or Antipseudomonal carbapenem (imipenem or meropenem) or β-Lactam/β-lactamase inhibitor (piperacillin–tazobactam) plus Antipseudomonal fluoroquinolone [†] (ciprofloxacin or levofloxacin) or Aminoglycoside (amikacin, gentamicin, or tobramycin) plus Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)
	Linezolid or vancomycin [†]

- ATS 2005

- Hospitalisation ≥ 5 jours
- ATB dans les 90 derniers jours
- Taux de résistance élevé dans l'unité
- Facteurs de risque de PAS :
 - ✓ Hospitalisation ≥ 2 jours les 90 jours précédents
 - ✓ Vie dans une institution
 - ✓ Dialyse chronique
 - ✓ Traitements intra-veineux à domicile
 - ✓ Soins à domicile
- Membre de la famille porteur de BMR
- Immunodépression

Vancomycin	15 mg/kg every 12 h [†]
Linezolid	600 mg every 12 h

- ERS 2009

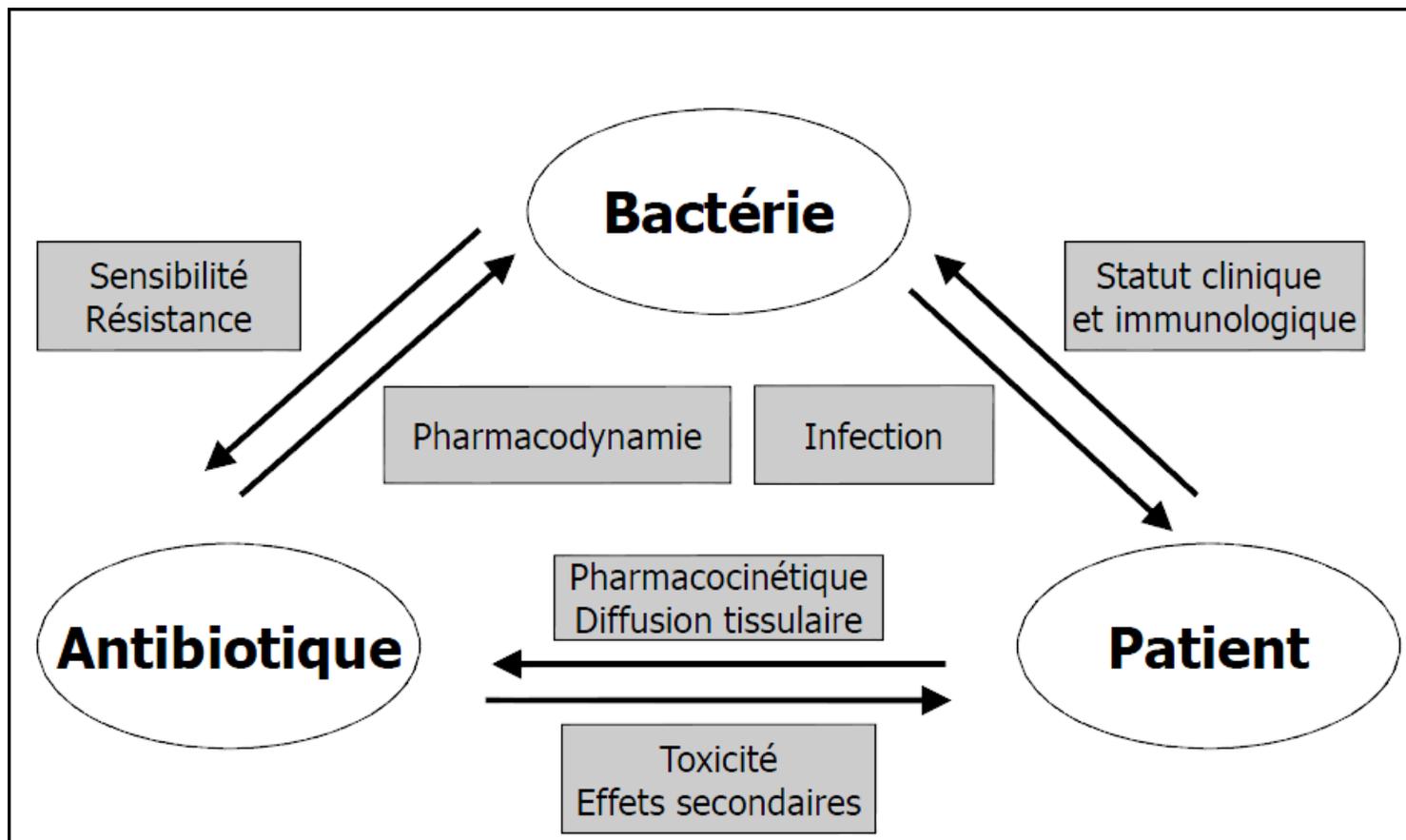
Antimicrobial treatment of late onset pneumonia ^b	
Piperacillin/tazobactam	3 × 4.5 g
Or	
Ceftazidime	3 × 2 g
Or	
Imipenem/cilistatin	3 × 1 g
Or	
Meropenem	3 × 1 g
Plus	
Ciprofloxacin	3 × 400 mg
Or	
Levofloxacin	1 × 750 mg
<i>Addition of coverage for MRSA if suspected</i>	
Vancomycin	2 × 1 g
Or	
Linezolid	2 × 600 mg
Antimicrobial treatment of pneumonia with risk factors, any onset MRSA	
	vancomycin 2 × 1 g
	Linezolid 2 × 600 mg

Pneumonia				
Vancomycin	15–20 mg/kg/dose IV every 8–12 h	15 mg/kg/dose IV every 6 h		All
Linezolid	600 mg PO/IV BID	10 mg/kg/dose PO/IV every 8 h, not to exceed 600 mg/dose		All

- IDSA 2011

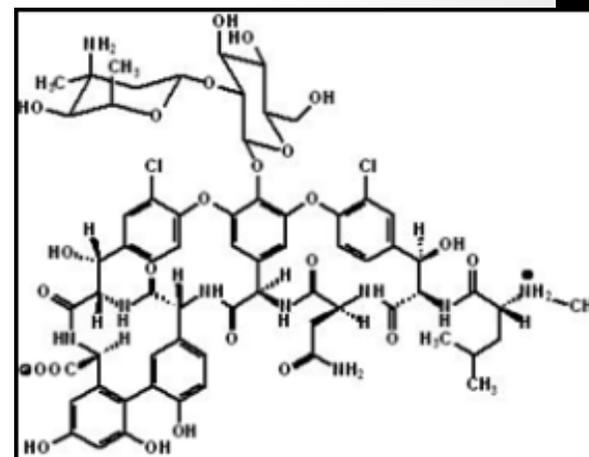
QUEL ANTI-SAMR ??

Vancomycine vs linezolide



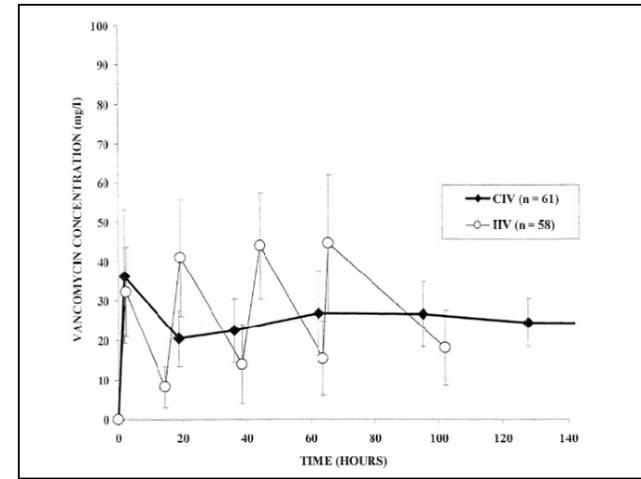
VANCOMYCINE ?

- **POUR :**
- Antibiotique ancien bien connu (1955)
- Bactéricide
- Cout faible (qq euros / j)
- Utilisation standardisée :
 - dose de charge ; IVSE
- Recommandations larges :
 - PAVM (ATS 2005, ERS 2009)
 - Infections sévères (SFAR 2004)
 - Infection chez le neutropénique



VANCOMYCINE ?

- **MAIS : PK/PD**
 - Lente bactéricidie ; temps dépendant
 - dose de charge
 - Perfusion IVSE
 - Haut poids moléculaire : diffusion médiocre
 - Poumon
 - LCR



- Wysocki M et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2001

Vancomycine ¹⁻⁶	
Os	≤ 15 %
Muscle	~ 30 %
Alvéoles	≤ 20 %
LCR	≤ 20 %

¹Graziani AL et al. *Antimicrob Agents Chemother* 1988

²Matzke GR et al. *Clin Pharmacokinet* 1986

³Albanèse J et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2000

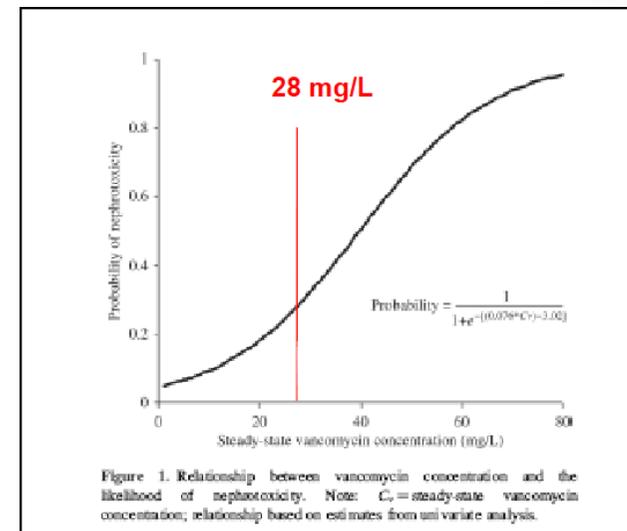
⁴Georges H, Leroy O et al. *EJCMID* 2000

⁵Lamer C et al. *Antimicrob Agents Chemother* 1993

⁶Daschner FD et al. *J Antimicrob Chemother* 1987

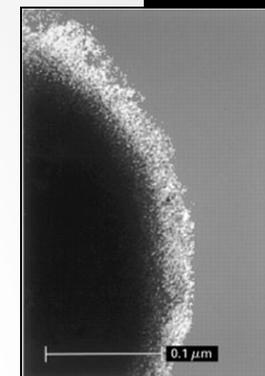
VANCOMYCINE ?

- **MAIS : Effets secondaires :**
 - Nephrotoxicité
 - 10%
 - si aminoside ++
 - Lié à la dose + : > résiduelle à 28
 - Phlébite (13%)
 - Rybak, Am J Health-Syst Pharm 2009
 - Rello, Crit Care Med 2005
 - Ingram P et al J *Antimicrob Chemother* 2008

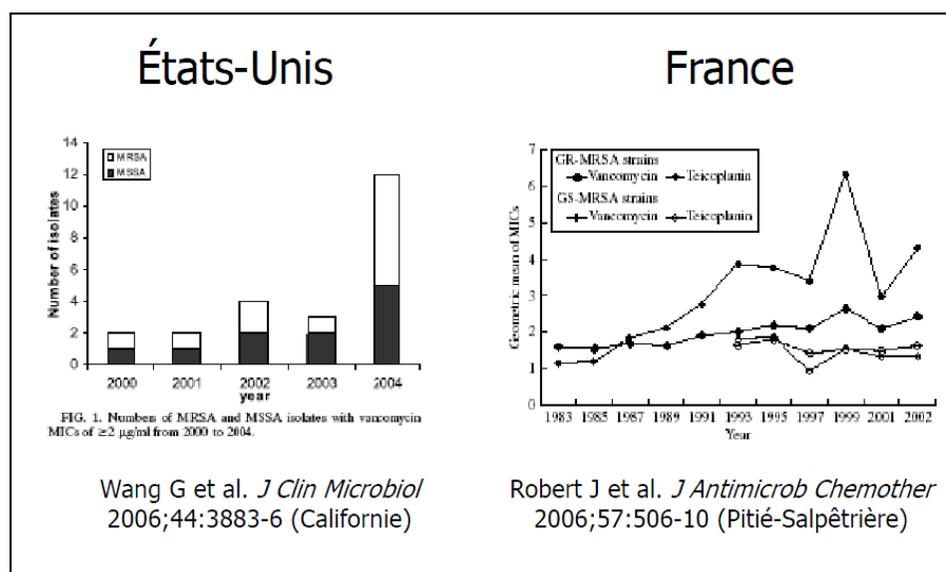


VANCOMYCINE ?

- **MAIS: Résistance :**
 - 2 à 3% de SAMR GISA / VISA (CMI 8-16 mg)
 - Cartolano GL et al. Clin Microbiol Infect 2004
 - Augmentation des CMI des SAMR
 - échec clinique pour CMI à la vanco entre 2 et 6
 - CMI > 1,5 : *Loidise et al - AAC, Sept. 2008*
 - ERV

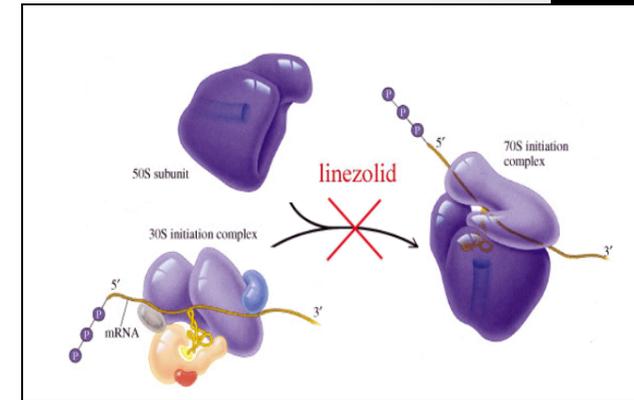


SARM VISA :
épaississement paroi



LINEZOLIDE ?

- **POUR :**
- Biodisponibilité rapide (Tmax 2h) > 95%
- Excellente diffusion (pulmonaire)
- Effet anti-toxinique (PLV)
- Posologie unique
 - Pas d'adaptation à la fonction rénale
 - Pas d'adaptation au poids, à l'âge
 - Pas de dosage



5. Linezolid is an alternative to vancomycin for the treatment of MRSA VAP and may be preferred on the basis of a subset analysis of two prospective randomized trials (**Level II**) (241, 276, 286). This agent may also be preferred if patients have renal insufficiency or are receiving other nephrotoxic agents, but more data are needed (**Level III**).

LINEZOLIDE ?

- **CONTRE :**
- Bactériostatique sur SAMR
- Effets secondaires :
 - Toxicité hématologique
 - Si traitement prolongé
 - Acidose lactique
 - Atteintes neurologiques
- Résistance notamment parmi SCN
- Cout ++ (>100 euros/j)
- Impact écologique ??

- PAVM ?
- Autre infection ?
- Prélèvements ++
- Absence d'infection...

ATB^{pie}
 probabiliste ?
 Y-a-t-il une infection ?

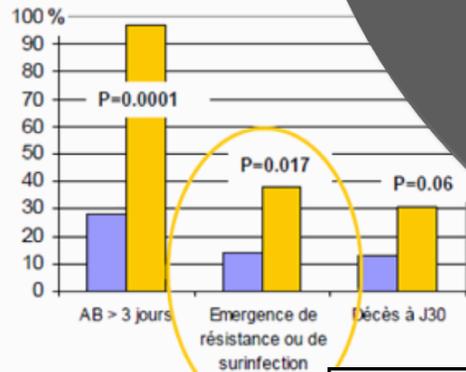
- Colonisation
- PLV +
- Choc
- Ex direct ?

Faut-il un anti-SAMR ??

Arrêt précoce J3

Quel anti-SAMR ?
 Vanco ?
 Linezolid ?

Vancomycin and linezolid should be stopped if no MRSA is identified, unless the patient is allergic to



Singh et al, AJRCCM 2000

- Probabiliste
- Curatif ...

CONCLUSION

- Place du linezolide en traitement probabiliste des pneumopathies de réanimation (laquelle ?)
- **Le pb est ailleurs...?**
 - Enterobacteries
 - *P. aeruginosa*
 - Quel anti BGN en probabiliste pour les pneumopathies nosocomiales tardives de réanimation ?