

Diffusion pulmonaire des antibiotiques antistaphylococciques en réanimation

**Dr Emmanuel Boselli
Hôpital Édouard Herriot
Lyon, France**



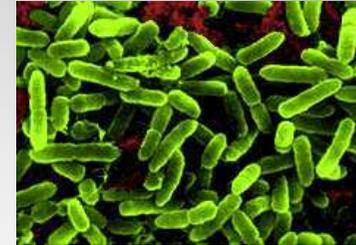
Pneumopathies acquises sous ventilateur (PAV)

- **Fréquence : 8 à 28% des patients ventilés**
- **Mortalité : 30 à 70%**
- **PAV tardives :**
 - **ABthérapie préalable + + +**
 - **Durée VM \geq 5 j**

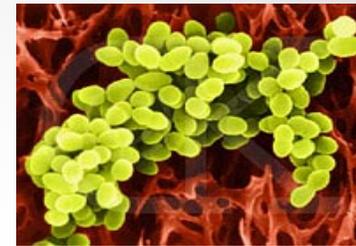
→ **Risque BMR**

BMR responsables de PAV tardives

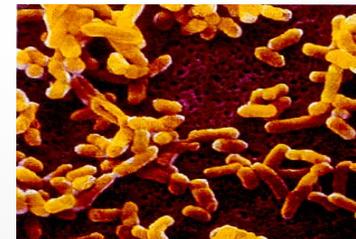
***P. aeruginosa* (25 %)**



***S. aureus* oxa-R (20 %)**



Entérobactéries (14 %)



Effacité AB dans traitement PAV

- Pharmacocinétique sérique insuffisante
- Efficacité *in vivo* = concentrations tissulaires adéquates *in situ* (>CMI)
- Diffusion pulmonaire des AB : optimisation traitement PAV

Dosages AB

- **Qui prélever ?**
 - **Volontaire sain**
 - **Patient infecté**
 - **Patient de réanimation**

- **Que prélever ?**
 - **Expectoration**
 - **Muqueuse bronchique**
 - **Biopsies pulmonaires**
 - **Film alvéolaire (FA) +++**



Qui prélever ?

- **Volontaires sains**
 - **Peu d'intérêt (non extrapolables)**
 - **Majorité des études publiées**
- **Patients infectés**
 - **Moins d'études disponibles**
 - **Dosages rarement dans FA**
 - **Peu extrapolable pour réanimation**
- **Patients de réanimation avec PAV**
 - **Dosage FA vanco et teico**
 - **Dosages FA linézolide**



Que prélever ?

▪ Film alvéolaire (FA)

- Recueil par LBA (fibro) ou mini-LBA
- Reflet concentration extracellulaire d'AB
- Dilution : $[AB]_{FA} = [AB]_{LBA} \times [urée]_{sang} / [urée]_{LBA}$

▪ Macrophages alvéolaires

- Recueil par LBA (fibro)
- Reflet concentration intracellulaire d'AB

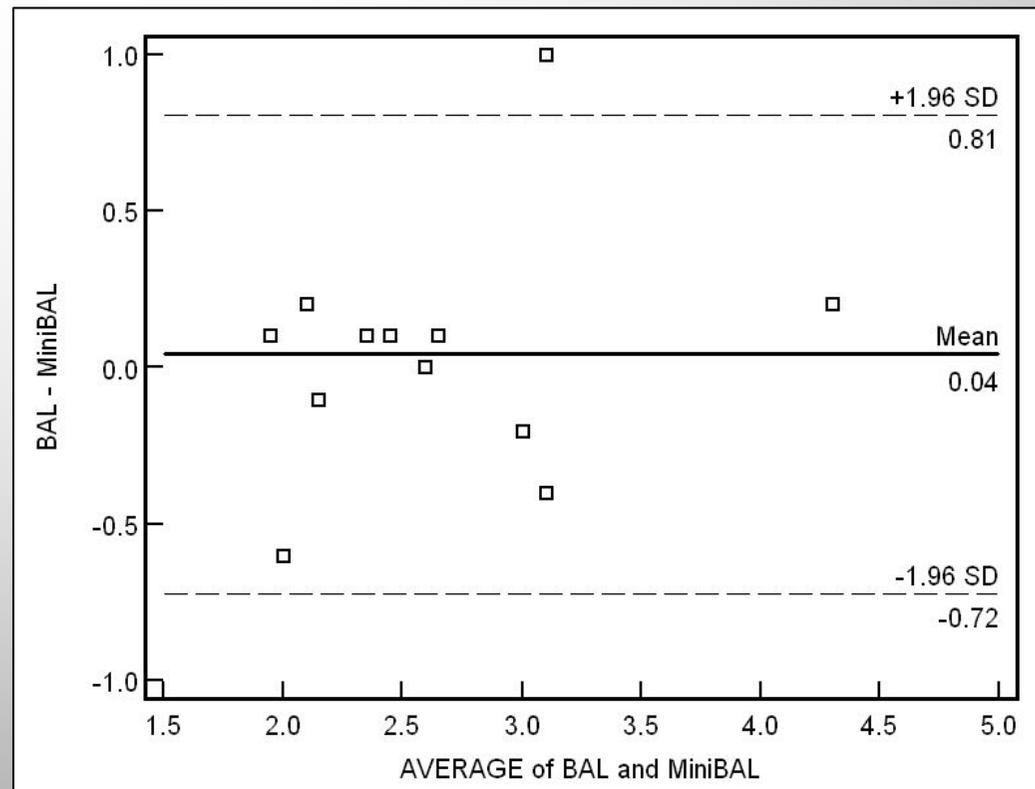
Cazzola M *et al.* Am J Respir Med 2002;1:261-72

Chiu L *et al.* Am J Respir Med 2002;1:201-9



Validation mini-LBA

Concordance dosage tobramycine par LBA et mini-LBA



Boselli E, Breilh D, Allaouchiche B *et al.* Intensive Care Med 2007;33:1519-23



Diffusion alvéolaire vancomycine

- 14 patients de réa avec PAV
- Dose charge 15 mg/kg puis x 2/j
- Posologie adaptée pour résiduelle ~20 mg/L

Concentration sérum (mg/L)	24 ± 10
Concentration FA (mg/L)	4,5 ± 2,3
% diffusion	15-20 %

S. aureus : concentration critique = 4 mg/L

GISA : CMI = 8-16 mg/L

Lamer C *et al.* Antimicrob Agents Chemother 1993;37:281-286



Diffusion alvéolaire vancomycine

- 10 patients de réa avec PAV à *S. aureus* oxa-R
- Posologie : 30 mg/kg/j (7,5 mg/kg x 4)
- LBA fibro + prélèvement sanguin **à 24 h** (résiduelle)

Concentration sérum (mg/L)	16,3 ± 5,8
----------------------------	------------

Concentration FA (mg/L)	2,0 ± 2,3
-------------------------	-----------

mais n = 4 : vanco **indosable** chez 6 patients

% diffusion	<20 %
-------------	-------

S. aureus : concentration critique = 4 mg/L

GISA : CMI = 8-16 mg/L



Diffusion alvéolaire teicoplanine

- 13 patients de réa avec PAV
- Dose charge 12 mg/kg x 2/j pendant 2 j puis 12 mg/kg/j

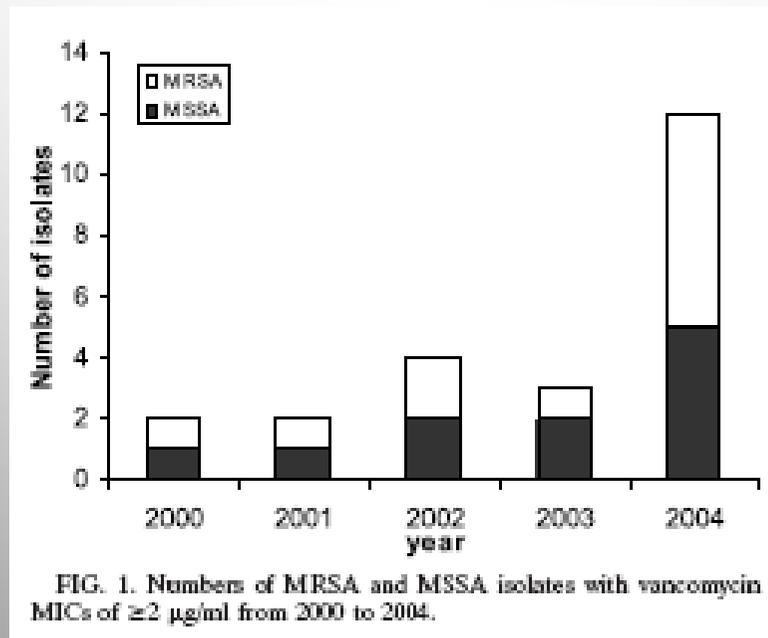
Concentration résiduelle (mg/L)	Médiane	[extrêmes]
Forme totale sérum	15,9	[8,8-29,9]
Forme libre sérum	3,7	[2,0-5,4]
Forme libre FA	4,9	[2,0-11,8]
% diffusion : Forme totale	~ 25 %	
Forme libre	> 100 %	

S. aureus : concentration critique = 4 mg/L

GISA : CMI = 8-16 mg/L

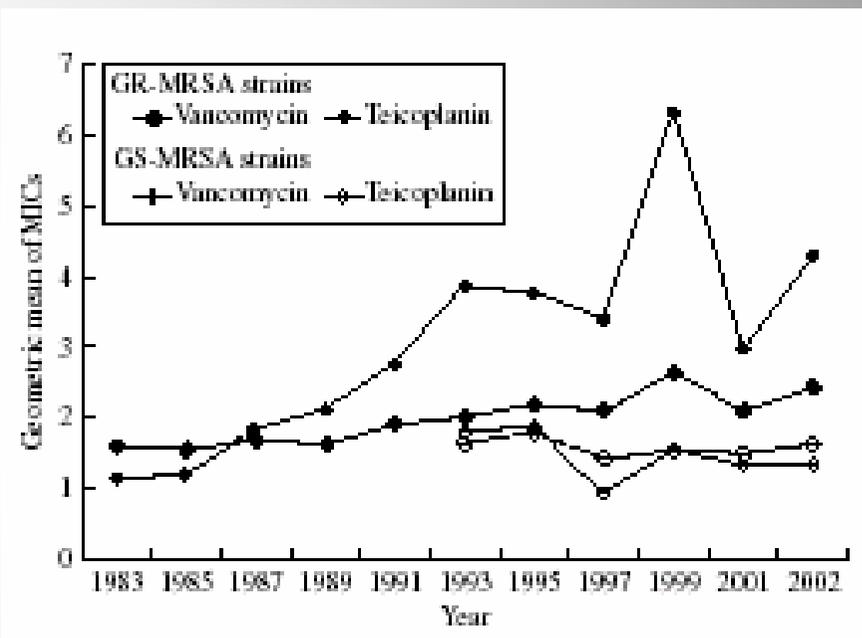
Évolution CMI vanco

États-Unis



Wang G et al. *J Clin Microbiol* 2006;44:3883-6 (Californie)

France



Robert J et al. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:506-10 (Pitié-Salpêtrière)

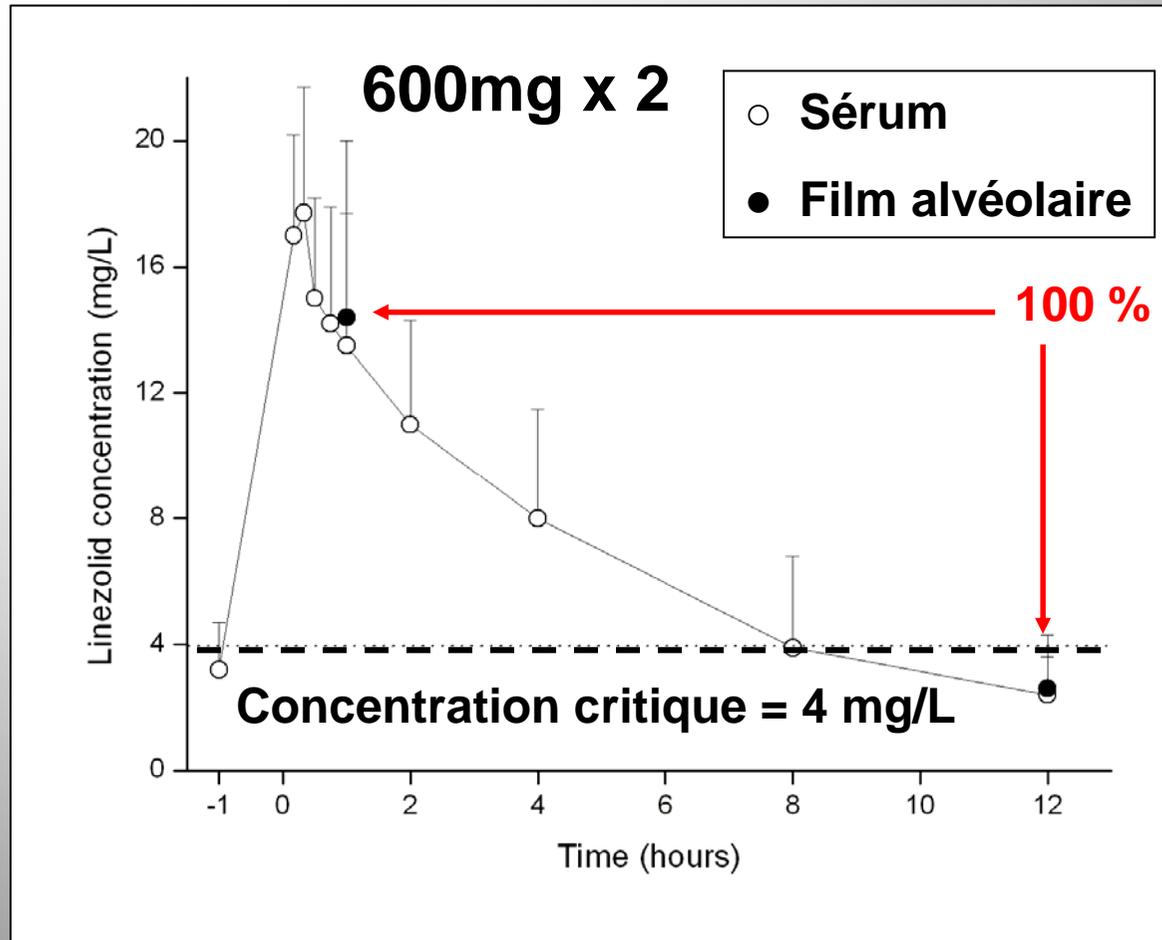


Diffusion alvéolaire linézolide

Caractéristiques démographiques

n	16
Age, ans	59 ± 15
Sexe, M/F	10/6
Poids, Kg	73 ± 15
IGS II	40 ± 13
Clairance créatinine, mL/min	81 ± 45
Diagnostic principal, <i>n</i> (%)	
Pneumopathie	7 (44)
Chirurgie digestive	5 (31)
Pancréatite	2 (12.5)
Encéphalite	2 (12.5)
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	231 ± 117

Diffusion alvéolaire du linézolide



Boselli E, Breilh D, Allaouchiche B *et al.* Crit Care Med 2005;33:1529-33



Diffusion alvéolaire antistaphylococciques

	Vancomycine		Teicoplanine	Linézolide
Posologie /j	15 mg/kg	7,5 mg/kg x 4	12 mg/kg	600 mg/kg x 2
Référence	Lamer AAC 1993	Georges EJCMID 1997	Mimoz ICM 2006	Boselli CCM 2005
Concentration alvéolaire résiduelle	~ 4 mg/L	< 2 mg/L	~ 4 mg/L	~ 4 mg/L
Diffusion alvéolaire (%)	~ 20 %	< 20 %	~ 25 %	100 %
Concentration critique (mg/L)		4	4	4
CMI GISA (mg/L)		8-16		1 à 2



Au total

- **PAV tardive = risque BMR dont *S. aureus***
- **Prévalence *S. aureus* oxa-R parfois > 40%**
- **Épidémie GISA (Louis Mourier)**

De Lassence A et al. *Clin Infect Dis* 2006

- **ABthérapie initiale inadéquate = FDR mortalité**

Kollef M et al. *Chest* 1999

- **PAV tardive : ABT probabiliste antistaph. oxa-R**
- **Concentrations AB *in situ* suffisantes**



Choix glycopeptides ou linézolide ?

- **Résiduelle glycopeptide**
 - < 20 mg/L : insuffisant (GISA)
 - > 20 mg/L : toxicité ?
- **Linézolide 600 mg x 2**
 - posologie AMM
 - diffusion pulmonaire 100 %
 - CMI basses

Shorr AF et al. *Crit Care Med* 2004;32:137-43



Études linézolide vs. vanco

- **PAV à *Staph. aureus* oxa-R**
- **Linézolide 600 mg x 2 vs vanco 1 g x 2**
 - **Succès : 66 % (n = 107) vs 68 % (n = 91) : NS**
Rubinstein et al. *Clin Infect Dis* 2001
 - **Succès : 68 % (n = 321) vs 65 % (n = 302) : NS**
Wunderink RG et al. *Clin Ther* 2003
 - **Linézolide 600 mg x 2 > vancomycine 1 g x 2**
Kollef M et al. *Intensive Care Med* 2004
- **Coût-efficacité équivalente : 30 000 \$**
Shorr A et al. *Crit Care Med* 2004



C'est fini !

