



THÈME SEPSIS/ EDC SEPTIQUE:

CAS CLINIQUE

A.TRIFI, S.ABDELLATIF, F.DALY, K.MAHJOUB, S. BEN LAKHAL
REA MED RABTA. TUNIS. TUNISIE

22 FEV (J 1)



+ Mme H.S âgée de 36 ans aux ATCD de:

- + Drépano-thalassémie mineure
- + Hémochromatose post transfusionnelle
- + TBC urogénitale compliquée d'insuffisance rénale chronique au stade d'EER depuis 2008

+ HDM: 10 j:

- + Fièvre 41°C,
- + Douleur abdominale



SIGNES PHYSIQUES :

- + État général altéré $T^{\circ} 40^{\circ}C$
- + Pâleur généralisée teint patate
- + Consciente (GCS = 15),
- + Tachypnée (38 c/min),
- + PA 80/45 mmHg FC 118 bpm
- + FAV fonctionnelle
- + Abdomen distendu HSMG présence d'ascite
- + Fosses lombaires libres

INVESTIGATIONS:



+ GDS (O_2 4l/min):

+ pH=7.33

$PaCO_2=49$

mmHg

$PaO_2=142$

mmHg

$HCO_3^-=19$ mmol/l

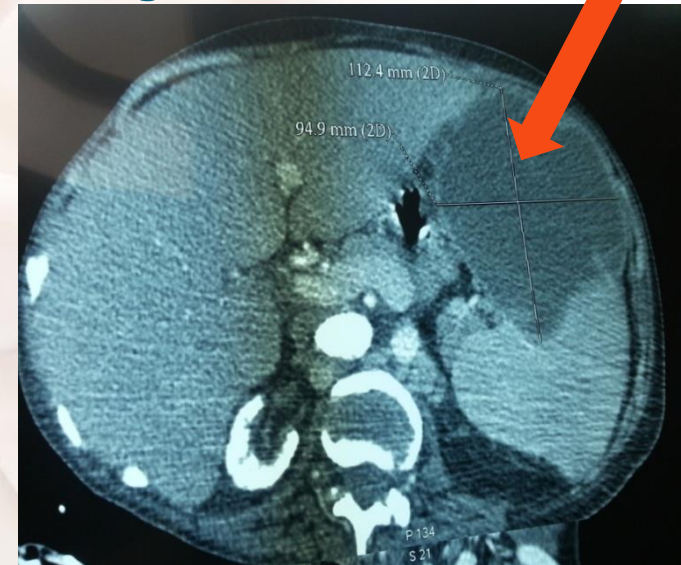
+ Hb=7.7g/dl (HCMC) GB=7000/mm³(PNN 5200)

Plt=82000

CRP=320mg/l Urée=1.26 g/l Creatinine=55 mg/l

+ TDM TAP: Splénomégalie siège d'une collection hypo dense

+ ETT/ETO : absence de signes en faveur d'une EI





EDC SETIQUE À POINT DE DÉPART UN ABCÈS SPLÉNIQUE TTT?

- A. Cefotaxime + Aminocide + Metronidazole
- B. Imipeneme + Aminocide
- C. Imipeneme + Aminocide + Vancomycine
- D. Drainage de l'abcès splénique
- E. EV + amines VA + VMC
- F. Autre



EDC SETIQUE À POINT DE DÉPART UN ABCÈS SPLÉNIQUE TTT?

- A. Cefotaxime + Aminocide + Metronidazole
- B. Imipeneme + Aminocide
- C. Imipenem + Aminocide + Vancomycine
- D. Drainage de l'abcès splénique
- E. EV + amines VA + VMC
- F. Autre



2 MARS (J 8)

Diminution de la taille de
l'abcès

- + CTX + Aminoside+ MNDZ
- + Drogues VA = 0
- + Apyrétique
- + CRP (80 mg/L) ↓



4 MARS (J 10)



- ✚ Fièvre 39°C
- ✚ Secrétions trachéobronchiques bilatérales
- ✚ Hypoxémie
- ✚ RX: Images alvéolaires bilat
- ✚ ↑ CRP (220 mg/L)



S' AGIT-IL D'UNE PNEUMOPATIE NOSOCOMIALE?

Clinical	Radiological	Laboratory
≥ 1 ▪ Fever > 38°C ▪ WBC < 4 or ≥ 11x10⁹/L AND ≥ 1 ▪ New purulent sputum or ↑ secretions ▪ New cough ▪ New crepitations ▪ Worsening gas exchange	New or worsening: ▪ Infiltrate ▪ Consolidation ▪ Cavitation	Positive culture: ▪ Respiratory tract ▪ Blood ▪ Pleural fluid Histopathology

S' AGIT-IL D'UNE PNEUMOPATIE NOSOCOMIALE?



- + Apparition/Aggravation des images RX ✓
- + Temperature > 38.°C ✓
- + ↗ Secretions ou aspect purulent ✓
- + Altération des échanges gazométriques ✓
- + $GB > 10 \times 10^9/L$ ou $< 4 \times 10^9/L$ ✗



PAVM: CAT?

- A. Imipenème**
- B. Imipenème + Colistine**
- C. Imipenème + Colistine + Vancomycine**
- D. Ablation CVC**
- E. Contrôle TDM**

Ttt actuel:

Cefotaxime +
Aminoside + Metronidazole



PAVM: CAT?

- A. Imipenème
- B. Imipenème + Colistine
- C. Imipenème + Colistine + Vancomycine
- D. Ablation CVC
- E. Contrôle TDM

Ttt actuel:

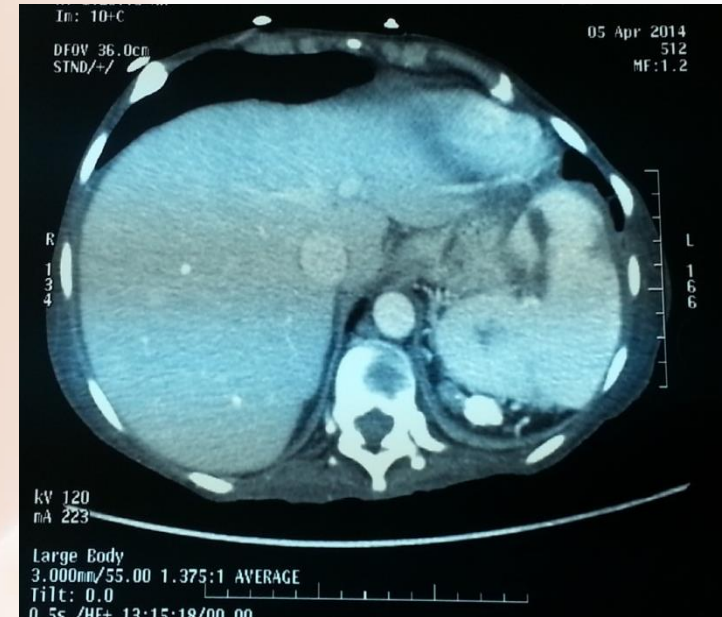
Cefotaxime +
Aminoside + Metronidazole



✚ TDM A-P: ↘ Taille
abcès splénique

✚ ILC à Morganella Morgani
(BLSE)

✚ Culture de l'aspiration
endotrachéale:



HOPITAL LA RABTA
LABORATOIRE DE MICROBIOLOGIE - Pr C.FENDRI

Edité le

N° du prélèvement : **PTP163**

Date du prelevement :

04/03/2014

Patient :

Matricule : 2907

Service : **REANIMATION MEDICALE**

Résultat du : 08/03/2014

Prélèvement : **PRELEVEMENT PULMONAIRE****PONCTION TRACHEALE
PROTEGEE**Leucocytes : **TROUBLE+MUCUS 90%**

>1000 000 UFC/ML

IDENTIFICATION ET ANTIBIOGRAMMEGerme : **Enterococcus faecium**

Sérotype

Antibiotique	Diam D. seuil	CMI	Résultats
PENICILLINE G	12 18 - 29	6	Résistant
AMOXICILLINE	9 16 - 23	31	Résistant
OXACILLINE	6 20 - 20	>2	Résistant
CEFALOTINE	12 - 18		Résistant
CEFOTAXIME	6 23 - 26	103	Résistant
TETRACYCLINE	6 17 - 19	362	Résistant
STREPTOMYCINE HC	6 12 - 14	4012	Haut niveau de résistance
KANAMYCINE HC	6 10 - 14	1003	Haut niveau de résistance
GENTAMICINE HC	6 17 - 17	>128	Haut niveau de résistance
FOSFOMYCINE	20 14 - 14	<=32	Intermédiaire
RIFAMPICINE	6 14 - 19	147	Résistant
TRIMETHOPRIME + SULFAMIDES	6 10 - 16	10	Résistant
LINCOMYCINE	8 17 - 21	181	Résistant
ERYTHROMYCINE	7 17 - 22	64	Résistant
SPIRAMYCINE	6 19 - 24	147	Résistant
PRISTINAMYCINE	25 19 - 22	0,53	SENSIBLE
CIPROFLOXACINE	8 22 - 25	26	Résistant
NOFLOXACINE	7 22 - 25	32	Résistant
VANCOMYCINE	17 - 17	>256	Résistant
TEICOPLANINE	17 - 17	>256	Résistant

La streptomycine ne peut pas être utilisée.

La kanamycine, l'amikacine, l'isépamycine ne peuvent pas être utilisées.

La tobramycine, la dibécacine, la sisomicine, la nétilmicine la gentamicine ne peuvent pas être utilisées.

....

Chef de service



ENTEROCOQUES RESISTANTS A LA VANCOMYCINE

Résistance naturelle

E. gallinarum, *E. casseliflavus*, *E. flavescens*

vanC CMI Vanco ≤ 16 mg/l

Résistance acquise

E. faecium+++, *E. faecalis*, *E. avium*, *E. durans*

vanA CMI Vanco ≥ 128 mg/l, CMI Teico ≥ 16 mg/l

vanB CMI Vanco 16-64 mg/l, CMI Teico ≤ 1 mg/l

van D CMI Vanco 64-128 mg/l, CMI Teico 4-8 mg/l

ERV



ERV: LA PROBLEMATIQUE

- ▶ **Augmentation mondiale de la résistance, des épidémies**
- ▶ **Aux USA : 25-30% de résistance liée à une mise en œuvre tardive des mesures de prévention**
- ▶ **Risque : transfert de la résistance *van A* des ERV aux SARM**
- ▶ **Notion de services à risque néphrologie, dialyse, transplantés, réanimation, hémato-cancéro...**
- ▶ **Portage digestif prolongé, colonisation>>>infection**
- ▶ **Rôle de la pression de sélection antibiotique C3G, Imipénem, Anti-anaérobies, Aminosides**

Recurrent Challenges for Clinicians: Emergence of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Vancomycin Resistance, and Current Treatment Options

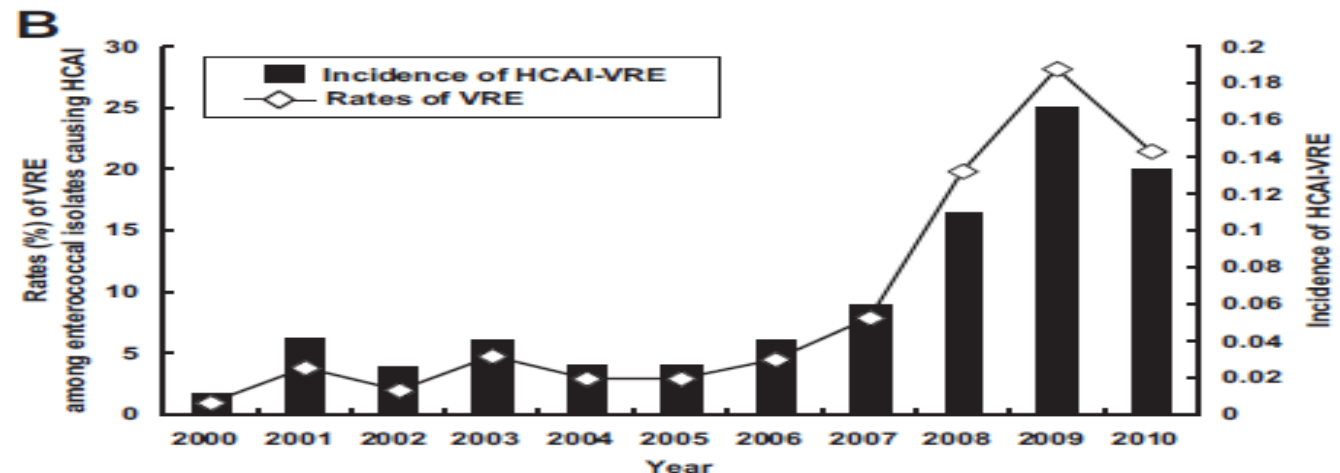
الجمعي

Journal of Laboratory Physicians / Jul-Dec 2013

Bansidhar Tarai, Poonam Das, Dilip Kumar

Department of Microbiology, Max Super Speciality Hospital, Saket, New Delhi, India

VRE was first reported in Europe in 1988 and later in New York City in 1989. Infection with VRE affects patients in ICU and those with intravascular or bladder catheter devices.^[3] Immunosuppressed patients, particularly recipients of liver and other solid organ transplants and hematopoietic stem cell transplants, remain vulnerable to VRE infections. Prolonged hospitalization, residence in long-term care facilities, and exposure to antibiotics are a cause factor for VRE infections.^[3] VRE bacteremia increases the length of hospital stay by an average of 2 weeks and mortality may exceed 50% in critically ill patients.





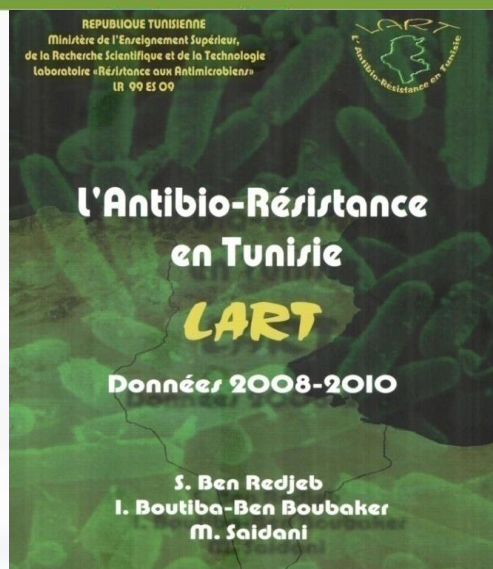
FRÉQUENCE EVR EN TUNISIE? (/ BMR)

- A. $> 20\%$
- B. $15 - 20\%$
- C. $10 - 15\%$
- D. $< 10\%$
- E. Pas de données récentes



FRÉQUENCE EVR EN TUNISIE? (/ BMR)

- A. $> 20\%$
- B. $15 - 20\%$
- C. $10 - 15\%$
- D. $< 10\%$
- E. Pas de données récentes



Fréquences de résistance aux antibiotiques des *E. faecium*

ATB	2008 (125)			2009 (97)			2010 (82)		
	R	I	R+I	R	I	R+I	R	I	R+I
Amp	76	8,8	84,8	69	7,2	76,2	70,7	4,9	75,6
HNS	74,4	1,6	76	75,2	2	77,2	62,2	2,4	64,6
HNG	36,8	13,6	50,4	47,4	9,3	56,7	50	0	50
E	87,2	5,6	92,8	89,7	7,2	96,9	84,1	12,2	96,3
L/Clin	76,8	8,8	85,6	84,5	10,3	94,8	79,3	4,9	84,2
Pris	0	0	0	0	0	0	6,1	2,4	8,5
Rif	50,4	15,2	65,6	52,6	8,2	60,8	52,8	15,8	68,6
Van	0	0	0	0	0	0	0	0	0

mp : ampicilline ; HNS: haut niveau de résistance à la streptomycine ; HNG: haut niveau de résistance à la gentamicine ; E : érythromycine L : lincomycine ; lin : clindamycine ; Pris : pristnamycine ; Rif : rifampicine ; Van : vancomycine



Données locales (Rabta):

-  6 souches EVR en 2013
-  2 EVR en 2014



SITE DE PRÉDILECTION DES INFECTIONS À E. FAECIUM:

- A. Respiratoire**
- B. Urinaire**
- C. Bactériémies**
- D. Digestif**
- E. ORL**



SITE DE PRÉDILECTION DES INFECTIONS À EVR:

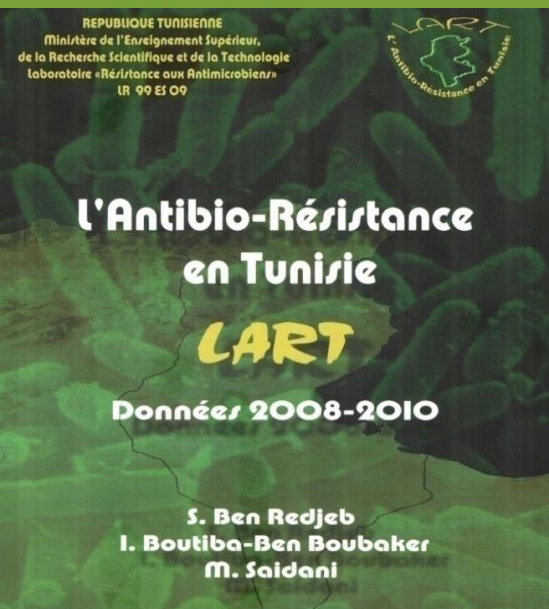
A. Respiratoire

B. Urinaire

C. Bactériémies

D. Digestif

E. ORL



Distribution des souches d'*E. faecium* selon prélèvements

Prélèvements	2008 (130)		2009 (100)		2010 (82)	
	Nb	%	Nb	%	Nb	%
Urines	89	68,5	56	56	46	56,2
Pus	14	10,8	18	18	16	19,5
Hémocultures	16	12,3	15	15	14	17,1
Pvts pulm*	1	0,8	1	1	0	0
Ponctions	5	3,8	3	3	2	2,4
ORL	2	1,5	1	1	1	1,2
Autres	3	2,3	6	6	3	3,6

* Prélèvements pulmonaires

QUELLE SERA L' ATTITUDE?



A. Linézolide en monothérapie

B. Maintenir Imipèneme et adjonction du Linézolide

C. Maintenir Imipèneme + coli et adjonction du Linézolide

D. IMP+Daptomycine

ttt actuel:

Imipenem
+ Coli
+ Vonco

J3

QUELLE SERA L' ATTITUDE?



A. Linézolide en monothérapie

**B. Maintenir Imipènème et
adjonction du Linézolide**

C. Maintenir Imipènème + coliclavate et adjonction du
Linézolide

D. IMP+ Daptomycine

**Inactivé par surfactant: pas
d'indication dans les pneumonies!**

ORIGINAL ARTICLE

High-level resistance to aminoglycoside, vancomycin, and linezolid in *enterococci* strains

Gülçin Baldır¹, Derya Öztürk Engin², Metin Küçükercan¹, Asuman İnan²,
Seniha Akçay¹, Seyfi Özyürek², Sebahat Aksaray¹

¹Department of Clinical Microbiology, Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

²Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

Treatment choice in VRE is limited. Linezolid, a ribosomal protein synthesis inhibitor, was approved by FDA in the USA for use in some VRE infections.¹⁹



Solution pour perfusion



Comprimés pelliculés



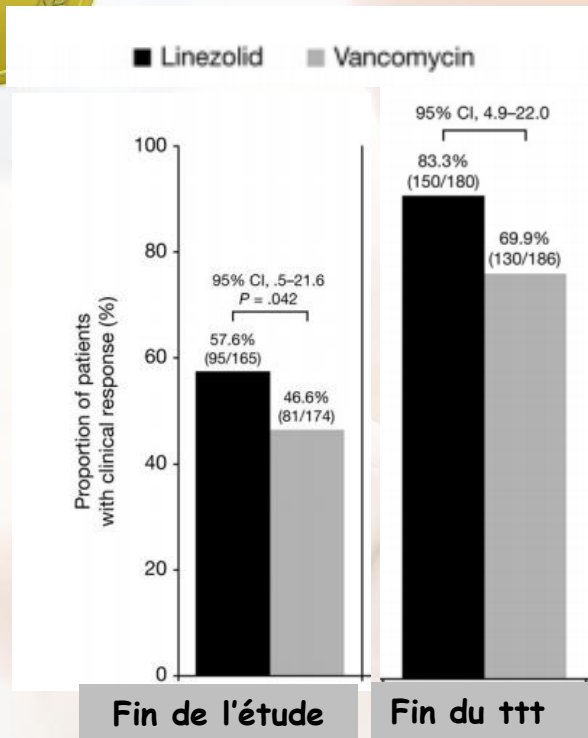
Granulés pour suspension buvable

Original article

The ZEPHyR study: A randomized comparison of linezolid and vancomycin for MRSA pneumonia

Étude ZEPHyR : comparaison randomisée du linézolide à la vancomycine dans les pneumonies à SARM

P. Chavanet



- ✚ Non infériorité du LZD
- ✚ Supériorité du LZD:
 - ✚ succès clinique (meilleure diffusion parenchymateuse)
 - ✚ Moins de néphrotoxicité
- ✚ Pas de différence d'hématotoxicité

CC:
LZD: first choice in MRSA NP



QUELLE EST LA POSOLOGIE APPROPRIÉE?

- ✚ **A.** Linézolide 600 mg/J
- ✚ **B.** Linézolide 600 mg/12 h
- ✚ **C.** Linézolide dose de charge (1200 mg) suivi par 600 mg/ 12 h
- ✚ **D.** Linézolide, 2400 mg/12 h × 5 days suivi par 600mg / 12 h × 9 days



QUELLE EST LA POSOLOGIE APPROPRIÉE ?

- ✚ **A. Linézolide 600 mg/J**
- ✚ B. Linézolide 600 mg/12 h
- ✚ C. Linézolide dose de charge (1200 mg) suivi par 600 mg/ 12 h
- ✚ D. Linézolide, 2400 mg/12 h × 5 days suivi par 600mg / 12 h × 9 days

Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis of Linezolid and a Hematologic Side Effect, Thrombocytopenia, in Japanese Patients^{▽†}

Tomohiro Sasaki,¹ Hiroshi Takane,² Katsuhiko Ogawa,² Sayaka Isagawa,¹ Takeshi Hirota,¹ Shun Higuchi,¹ Toshinobu Horii,³ Kenji Otsubo,² and Ichiro Ieiri^{1*}

Department of Clinical Pharmacokinetics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan¹; Department of Hospital Pharmacy, Faculty of Medicine, Tottori University, Yonago, Japan²; and Infection Control Division, Faculty of Medicine, Tottori University, Yonago, Japan³

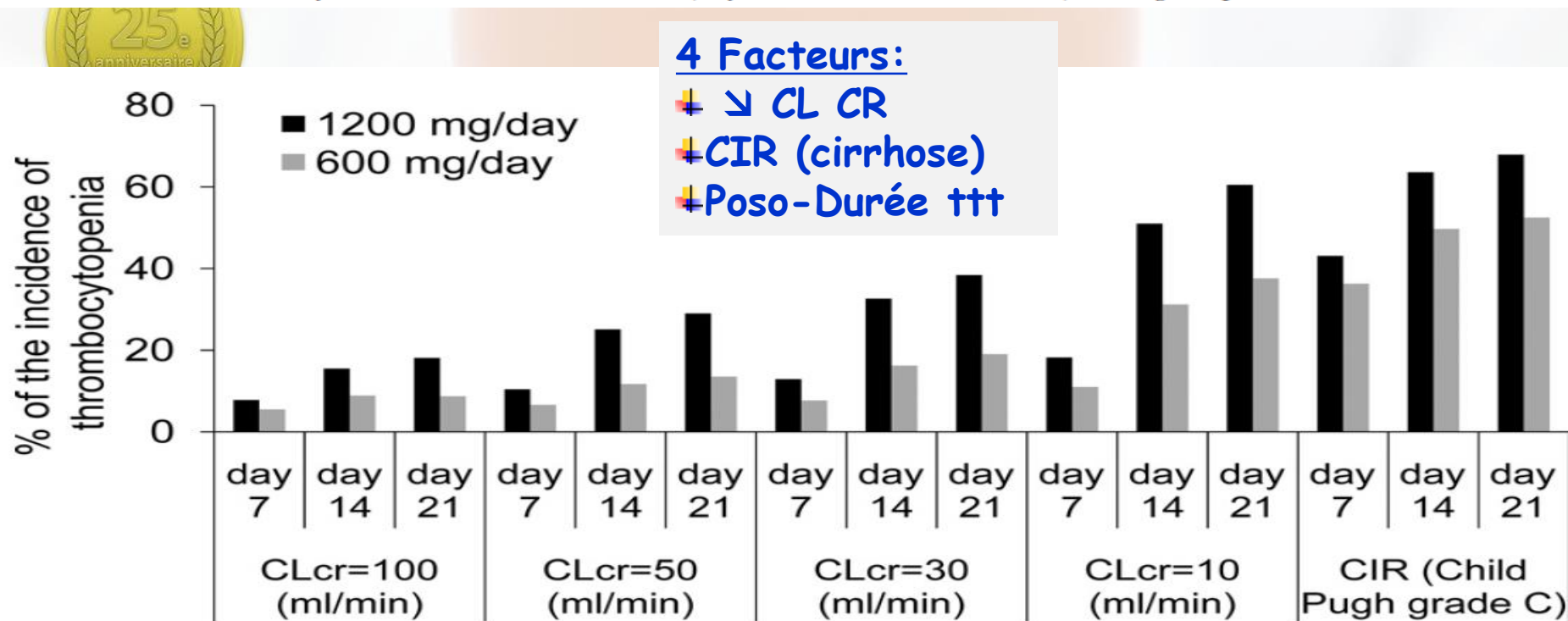


FIG. 6. Estimated incidence of thrombocytopenia each day after the start of linezolid treatment with different patient backgrounds.

Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis of Linezolid and a Hematologic Side Effect, Thrombocytopenia, in Japanese Patients^{▽†}

Tomohiro Sasaki,¹ Hiroshi Takane,² Katsuhiko Ogawa,² Sayaka Isagawa,¹ Takeshi Hirota,¹ Shun Higuchi,¹ Toshinobu Horii,³ Kenji Otsubo,² and Ichiro Ieiri^{1*}

Department of Clinical Pharmacokinetics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan¹; Department of Hospital Pharmacy, Faculty of Medicine, Tottori University, Yonago, Japan²; and Infection Control Division, Faculty of Medicine, Tottori University, Yonago, Japan³



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

Direction de l'évaluation
des Médicaments et des Produits Biologiques
Département de Pharmacovigilance

REPUBLIQUE FRANÇAISE

Saint-Denis, le 27 Mars 2012

✚ Reduced dose (600 mg/day) for patients with insufficient renal function ($CLCR < 30$ ml/min) or severe liver cirrhosis (Child-Pugh grade C)

Pharmacodynamics of early, high-dose linezolid against vancomycin-resistant enterococci with elevated MICs and pre-existing genetic mutations

Brian T. Tsuji^{1,2*†}, Jurgen B. Bulitta^{1,3†}, Tanya Brown^{1,2}, Alan Forrest¹, Pamela A. Kelchlin^{1,2}, Patty N. Holden^{1,2}, Charles A. Peloquin⁴, Laura Skerlos⁵ and Debra Hanna^{5,6}

¹Laboratory for Antimicrobial Pharmacodynamics, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, University at Buffalo, State University of New York, Buffalo, NY, USA; ²New York State Center of Excellence in Bioinformatics & Life Sciences, University at Buffalo, State University of New York, Buffalo, NY, USA; ³Centre for Medicine Use and Safety, Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Monash University, Melbourne, Australia; ⁴College of Pharmacy, University of Florida, Gainesville, FL, USA; ⁵Pfizer Global Research and Development, Groton, CT, USA; ⁶Critical Path Institute, Tucson, AZ, USA

- ✚ Front-loaded 1200 mg of linezolid every 12 h ×10 doses or 2400 mg of linezolid every 12 h ×10 doses followed by 600 mg of linezolid every 12 h
- ✚ **Conclusions:** Early, high-dose regimens of linezolid provided promising killing against selected susceptible strains and may be clinically beneficial if early bactericidal activity is necessary.



AUTRE EFFET SECONDAIRE (S) RAPPORTÉ (S) AU LINÉZOLIDE?

- A. Troubles visuels
- B. Effet IMAO
- c. Manifestations allergiques
- D. Acidose métabolique
- E. Rhabdomyolyse



AUTRE EFFET SECONDAIRE (S) RAPPORTÉ (S) AU LINÉZOLIDE?

- A. Troubles visuels
- B. Effet IMAO
- c. Manifestations allergiques
- D. Acidose métabolique
- E. Rhabdomyolyse

**CI: Coprescription
des antidep**



EVOLUTION:

- ✚ Bonne évolution clinique
- ✚ Arrêt linézolide au bout de 14j
- ✚ Stérilisation du prélèvement trachéal
- ✚ Pas d' EI noté

CONCLUSION



- + LZD : 1^{er} agent d'une nouvelle classe d' ATB, les oxazolidinones. Molécule synthétique.
- + Infections EVR, SARM, VISA
- + PAC/ PN, infections cutanées + tissus mous
- + Doses: 600mg IV ou PO / 12 H
- + Risques: thrombopénie/ IMAO
- + Réduire les doses (600 mg/day) en présence d' insuffisance rénale ($CL_{CR} < 30$ ml/min) ou IHC (Child-Pugh grade C)