

CREUF
2023

30 & 31 Mars 2023
MULHOUSE • ALSACE

Inserm



ASSISTANCE
PUBLIQUE  HÔPITAUX
DE PARIS

Sepsis en oncohématologie



Lara Zafrani
Médecine Intensive Réanimation
INSERM U 944
Hôpital Saint-Louis

Faut il admettre plus tôt ces patients en réanimation ?

Identifier l'immunodépression

Quelle porte d'entrée ?

Quelle antibiothérapie probabiliste en fonction du point d'appel ?

Quand couvrir les champignons ?

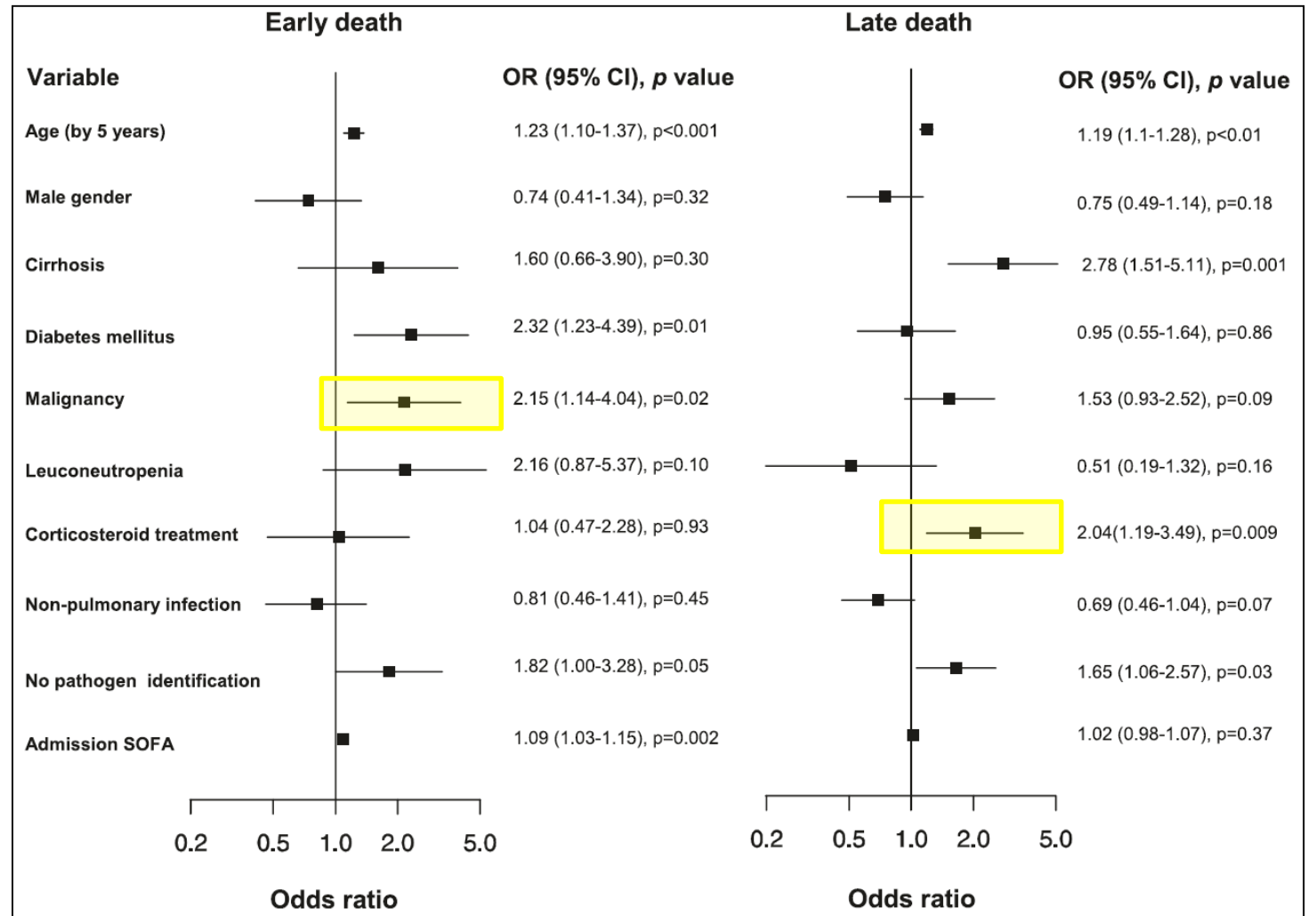
Peut on désescalader ?

Est-ce vraiment un sepsis d'origine infectieuse ?

Faut il admettre plus tôt ces patients en réanimation ?

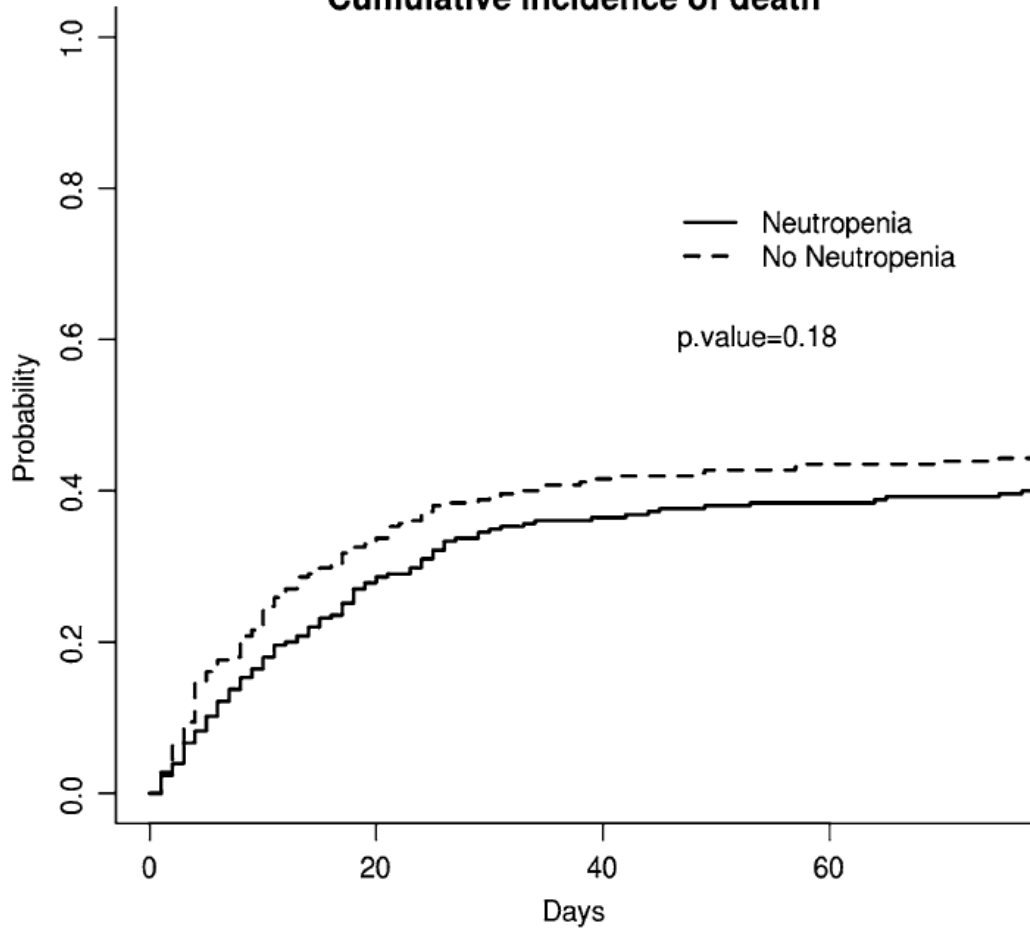
Causes de décès (précoces/tardifs) au cours du choc septique

n=543
Mortalité en réanimation 37%



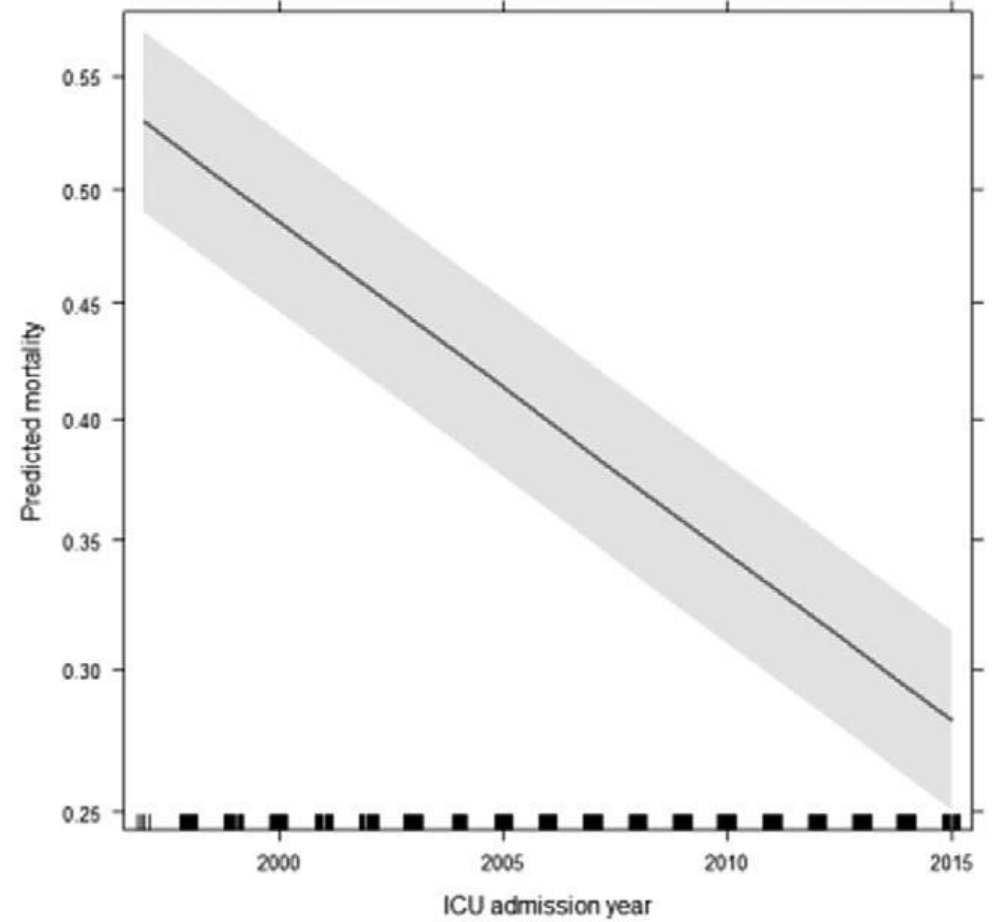
Pronostic

Cumulative incidence of death



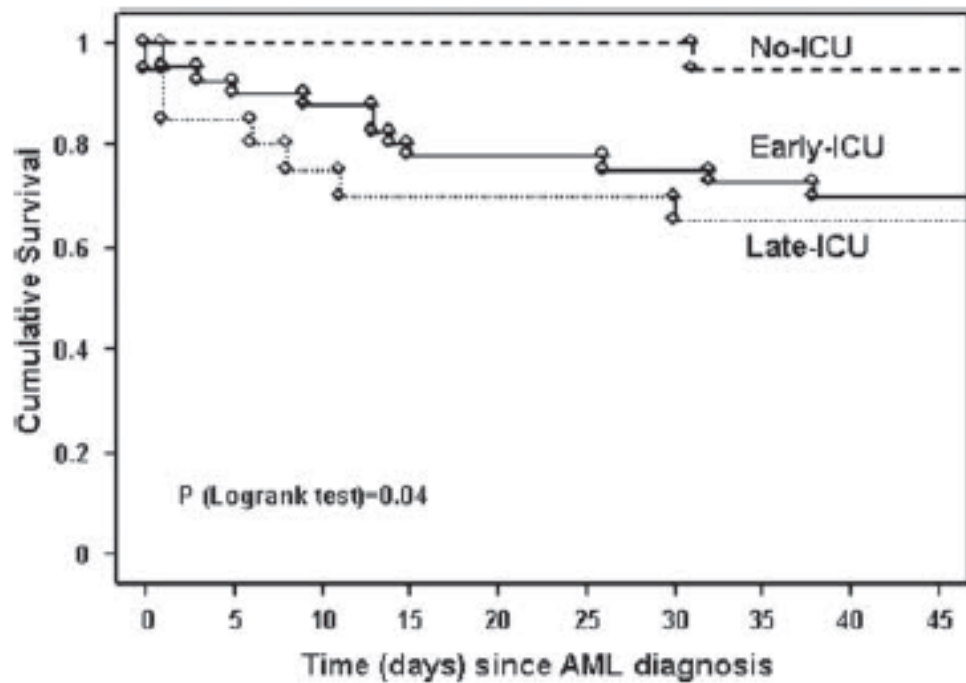
Mokart, D et al. Intensive Care Med. 2015

Adjusted impact of ICU admission year on outcome

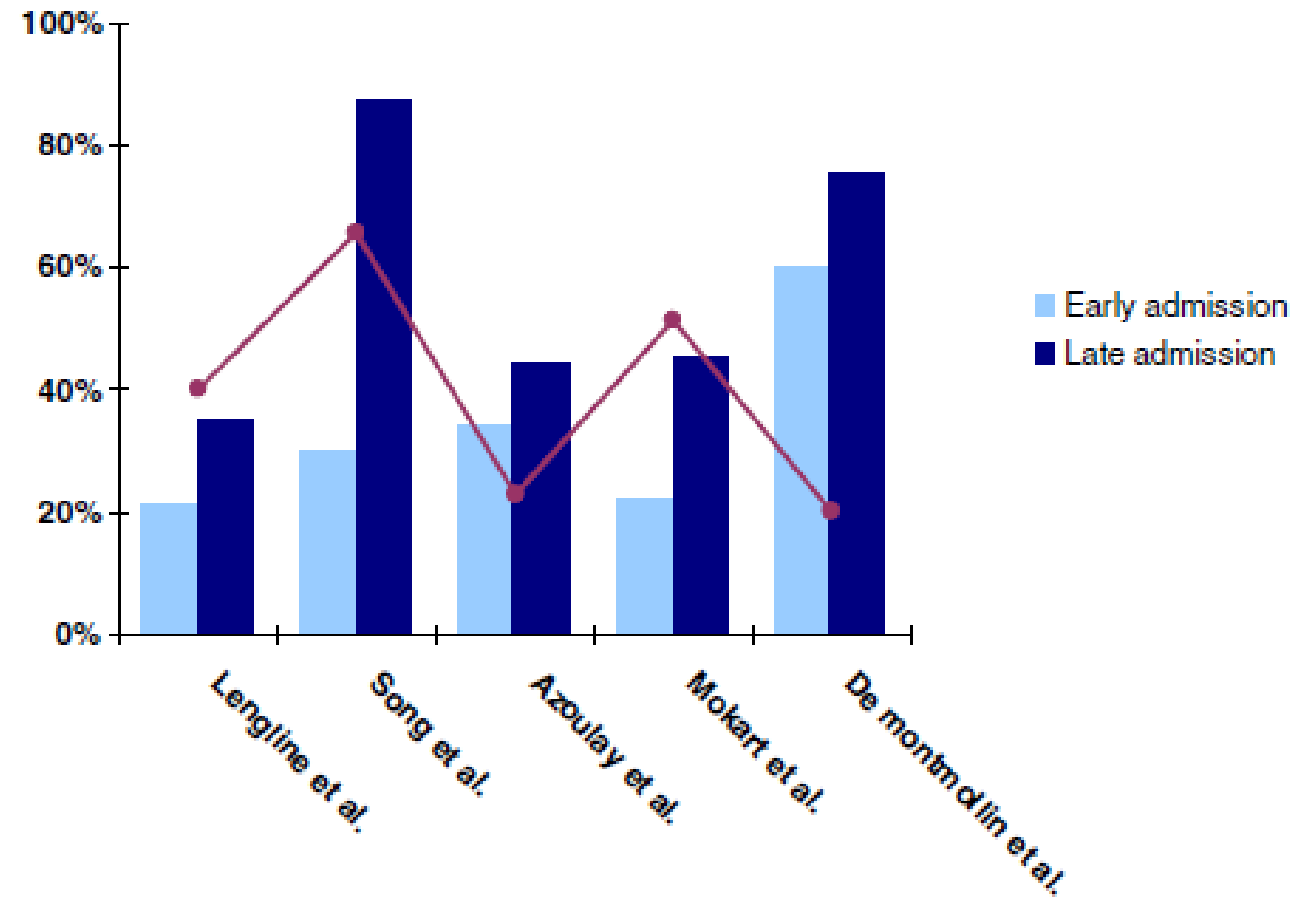


Lemiale, V et al. Crit Care Med. 2020

Admission précoce



Hospital mortality (%)



Identifier l'immunodépression

Risque infectieux et immunodépression

Neutrophiles / phagocytose

Leucémies aiguës
Myélodysplasies
Chimiothérapies
Corticoides

Bactérie
Candida
Aspergillus,
mucorales
HSV

Lymphocytes T

LAL, Leucémie tricholeucocytes
Lymphomes haut grade
Hodgkin
Chimiothérapies
(fludarabine)
Corticoides
Ciclosporine, FK 506...

Pneumocystis
CMV
Aspergillus

Déficit immunité humorale

Myélome
Lymphomes de bas grade
LLC
Hypogammaglobulinémies
Chimiothérapies
Corticoides
Anti CD20

Bactéries encapsulées

- Splénectomie
- Neutropénie
- Hypogammaglobulinémie
- Eculizumab
- Leucémie à tricholeucocytes

- **Encapsulés (pneumocoque ++)**
- **Bactérie (courte), IFI (longue)**
- **Encapsulés**
- **Méningocoque**
- **Germes intra cellulaires**

Les neutropéniques ne sont pas tous les mêmes...

Neutropénie
Tumeurs solides

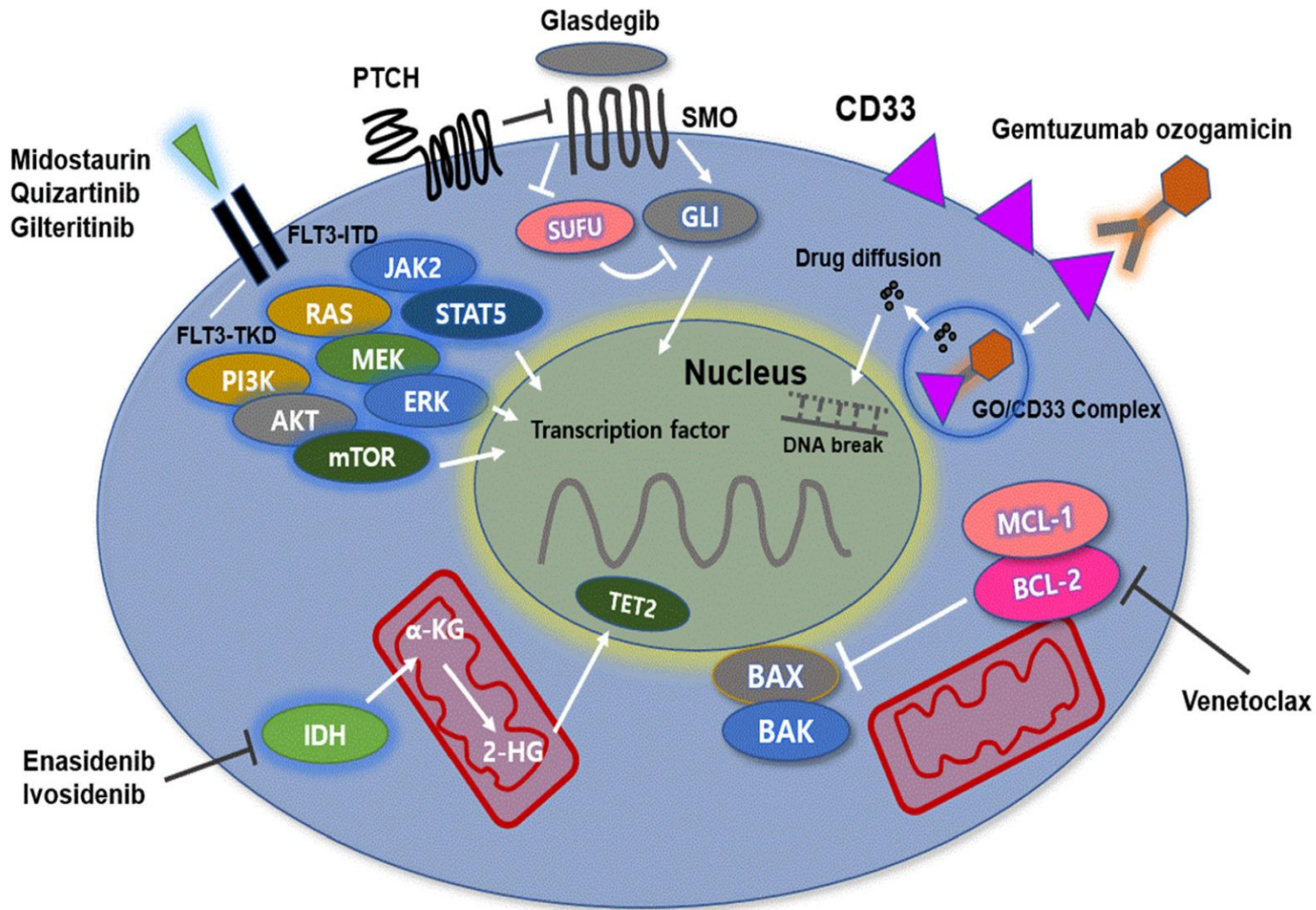
Neutropénie courte chez les patients traités pour
lymphomes DBLCL

Neutropénie des patients traités par chimiothérapie d'induction (LA)

Neutropénie des patients allogreffés (sans GVH)

Neutropénie des immunodépressions complexes
(déficit T, hypogamma, immunosuppresseurs, GVH)

Impact des nouvelles thérapies ciblées dans la leucémie aigüe sur le risque infectieux



Plus d'infections avec GO mais pas de recommandation spécifique (prophylaxie)

Plus d'infections avec la combinaison venetoclax-agents hypométhylants « Consider antibacterial and antifungal prophylaxis when hypomethylating agents are combined with venetoclax (A-Ilr) »

Quelles portes d'entrée ?

Particularités chez le neutropénique

Dyspnée et besoins en oxygène >> foyer

Recherche d'une mucite ++

Douleurs abdominales mais abdomen souple

Examen du périnée ++

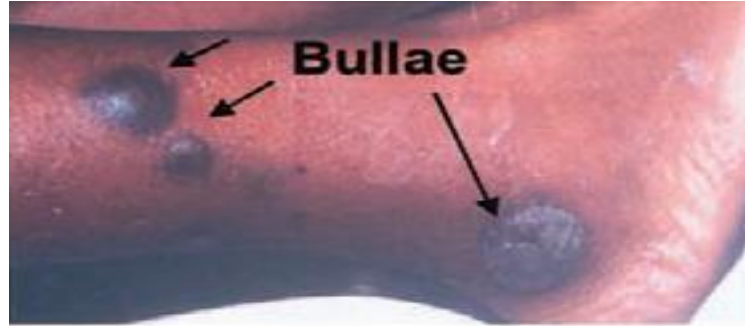
PAC, KT manchon

Regarder la peau +++++

Papular skin lesions



Paranasal Cellulitis

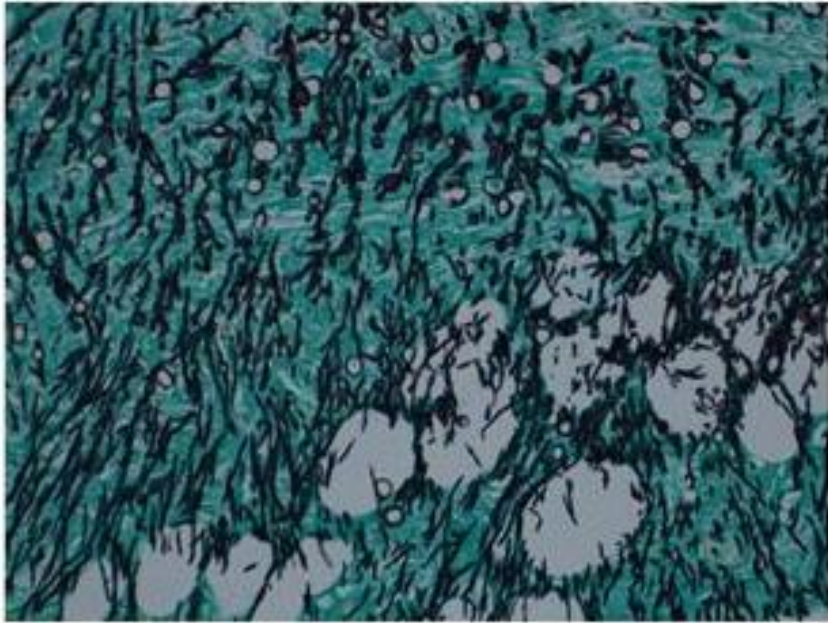


Onychomycosis



Cellulitis

Regarder la peau +++++



Et les orteils +++



Bilan infectieux (bactérien) de 1^{ère} intention chez le neutropénique

- Hémocultures périphériques et cathéter
- ECBU, coproculture / toxine *Clostridium difficile*
- Recherche colonisations antérieures (BLSE, SARM)

Faut il faire un LBA ou des prélèvements respiratoires invasifs en cas de point d'appel pulmonaire ?

Bilan non invasif +++

ECBC
Crachat mycologie
Antigénémie aspergillaire
PCR Aspergillus
BD glucan
PCR mucorales
Crachat induit IF/PCR Pneumocystis
PCR virale multiplex

Etude randomisée « Mini-max »

Stratégie invasive/non invasive
N=220 (insuffisance respiratoire aigue +
cancer)

Pas de différence : ventilation
mécanique/mortalité

	Galactomannan	1,3-beta-D-Glucan
Candida	-	+
Aspergillus sp	+	+
zygomycosis	-	-
Cryptococcus	+	-
fusariosis	+/-	+
Trichosporon	-	+
<i>Scedosporium</i>	-	+

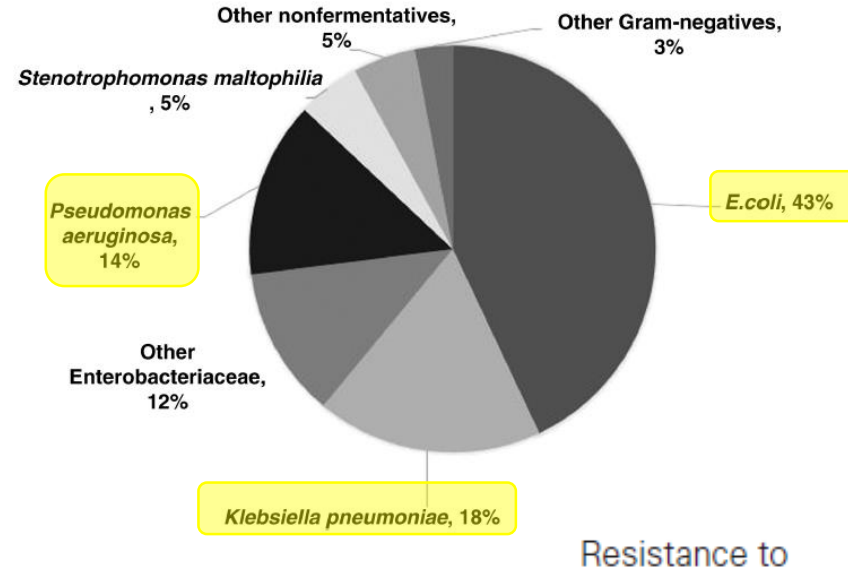
Quelle antibiothérapie probabiliste en fonction du point d'appel ?

Quand couvrir les champignons ?

Antibiothérapie au cours des neutropénies fébriles

- Association d'une bétalactamine anti-*Pseudomonas* et d'un aminoside en dose unique journalière
- Associées au cas par cas avec:
 - Molécule anti-anaérobies (atteinte digestive)
 - Glycopeptides (cathéter et cellulite +/- atteinte digestive)
 - Antifongiques

Résistances des BGN au cours de la greffe de CSH



Pathogens	Fluoro-quinolones	Noncarbapenem β -Lactams	Carbapenem	Multidrug Resistant	Aminoglycoside	Colistin	Tigecycline
<i>Escherichia coli</i>	185/283 (65.4)	140/281 (49.8)	7/301 (2.3)	81/290 (27.9)	96/298 (32.2)	0/144	2/105 (1.9)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	71/111 (63.9)	79/118 (66.9)	31/124 (25.0)	63/121 (52.1)	53/124 (42.7)	5/77 (6.5)	6/37 (16.2)
<i>Enterobacter spp</i>	8/39 (20.5)	19/39 (48.7)	3/41 (7.3)	9/39 (23.1)	8/41 (19.5)	0/15	1/12 (8.3)
Other Enterobacteriaceae	7/41 (17.1)	9/43 (20.9)	2/45 (4.4)	5/44 (11.4)	8/45 (17.8)	9/28 (32.1)	1/14 (7.1)
Total Enterobacteriaceae	271/474 (57.2) ^a	247/481 (51.4)	43/511 (8.4) ^a	158/494 (31.9) ^b	165/508 (32.5)	14/264 (5.3)	10/168 (6.0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	29/96 (30.2)	33/92 (35.9)	36/95 (37.9)	28/96 (29.2)	26/97 (26.8)	1/66 (1.5)	Not checked
<i>Acinetobacter baumannii</i>	7/10 (70.0)	8/10 (80.0)	7/11 (63.6)	7/11 (63.6)	5/11 (45.5)	1/9 (11.1)	2/3 (66.6)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	6/22 (27.3)	14/16 (87.5)	34/34 (100)	34/34 (100)	9/9 (100)	3/10 (30.0)	0/6
Other nonfermentative rods	4/22 (18.2)	13/20 (65.0)	5/21 (23.8)	7/22 (31.8)	5/23 (21.7)	0/1	2/2 (100)
Total nonfermentative rods	46/150 (30.7) ^a	68/138 (49.3)	82/161 (50.9) ^a	76/163 (46.6) ^b	45/140 (32.1)	5/86 (5.8)	4/11 (36.4)

Quand mettre un glycopeptide ?

RV-2 - Il faut probablement proposer un traitement probabiliste incluant un glycopeptide chez les patients neutropéniques de réanimation dans les situations suivantes:

V-2-a – suspicion d'infection de voie d'abord vasculaire (Accord fort).

V-2-b - porte d'entrée cutanée ou cellulite (Accord fort).

V-2-c - sepsis sévère ou choc septique (Accord faible).

V-2-d - antibiothérapie probabiliste présentant un spectre insuffisant sur les germes à Gram positif (ceftazidime par exemple) (Accord faible).

V-2-e - mucite grade III ou IV (Accord faible).

V-2-f - colonisation à Staphylococcus aureus Métilcilline-Résistant (Accord faible).

Quand mettre un glycopeptide ?

RV-3 - En cas de traitement probabiliste incluant un glycopeptide, ce dernier doit probablement être arrêté :

- après 72 heures en l'absence d'infection documentée à SARM, entérocoque résistant à l'ampicilline ou streptocoque résistant aux bêtalactamines (Avis d'expert, accord faible).*
- en cas de documentation microbiologique positive à germe sensible (Cocci Gram positif ou autre) aux bêtalactamines (Avis d'expert, accord fort).*

Entérocolite du neutropénique



Neutropénie

Fièvre > 38,3°C

Douleur abdominale

Epaississement de la paroi du tube digestif

(> 4mm, localisé ou diffus)

Exclusion des diagnostics différentiels

colite clostridium difficile

GVH digestive

Colite à CMV

Aspergillose ou mucormycose digestive

autre syndrome abdominal aigu

Documentation bactérienne

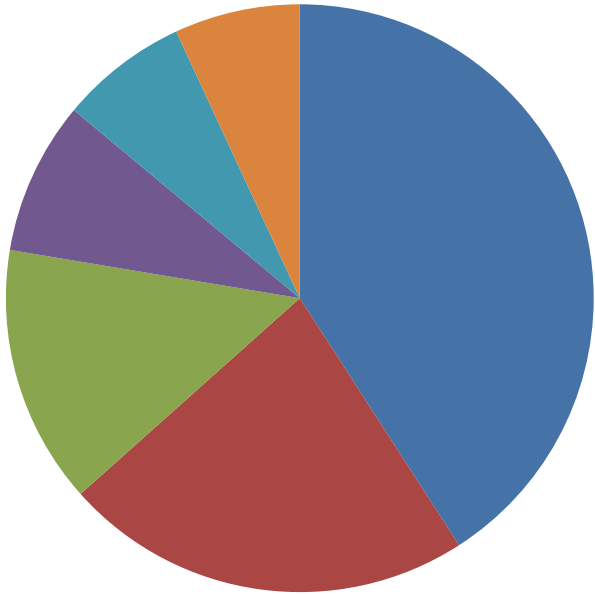
Documentation bactérienne dans 60% des cas

70%

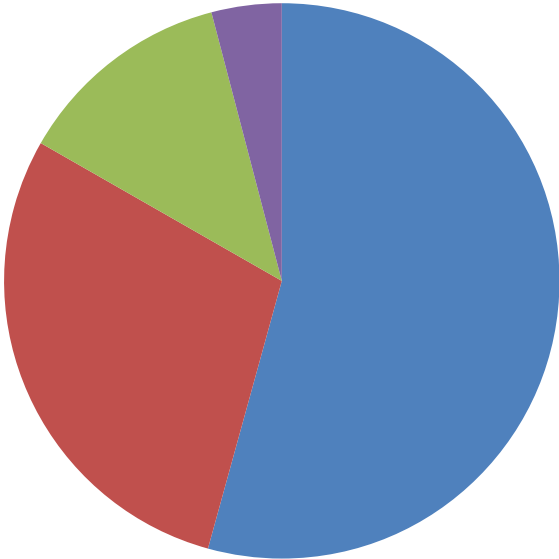
30%

Bacilles Gram -

Cocci gram +



- Escherichia Coli
- Klebsiella spp
- Enterobacter Cloacae
- Pseudomonas aeruginosa
- Anaérobies
- Autres BGN

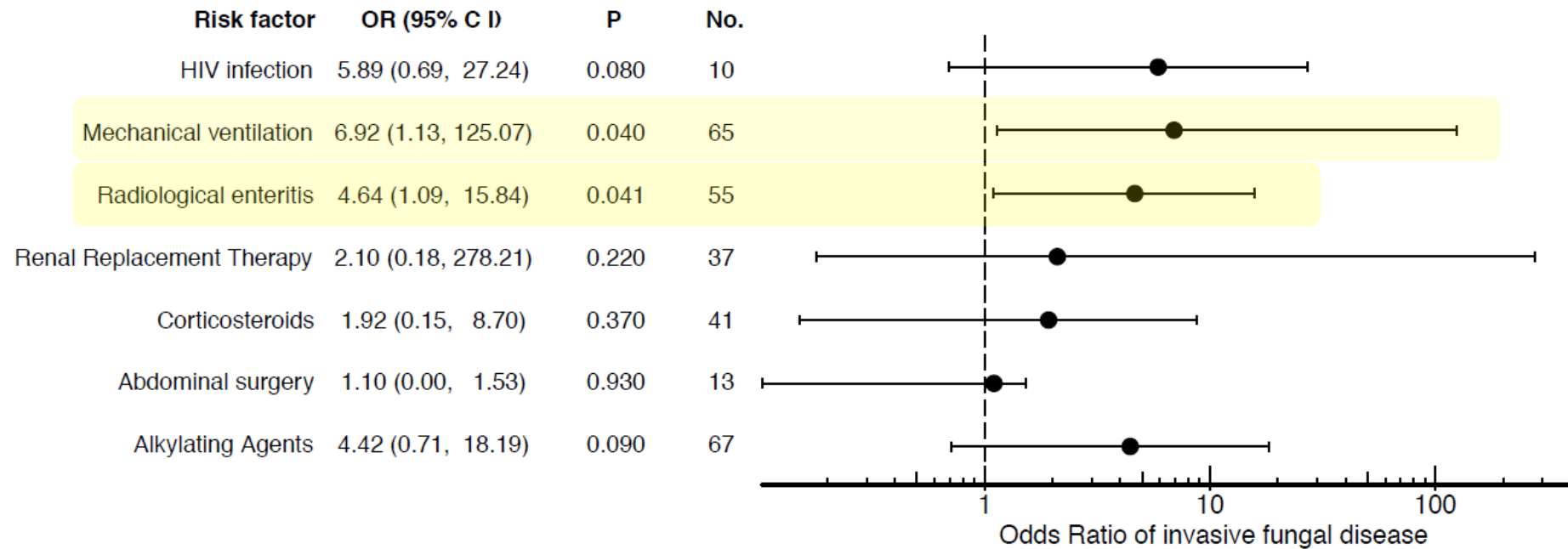


- Enterococcus faecium
- Streptococcus spp
- Enterococcus faecalis
- Staphylococcus aureus

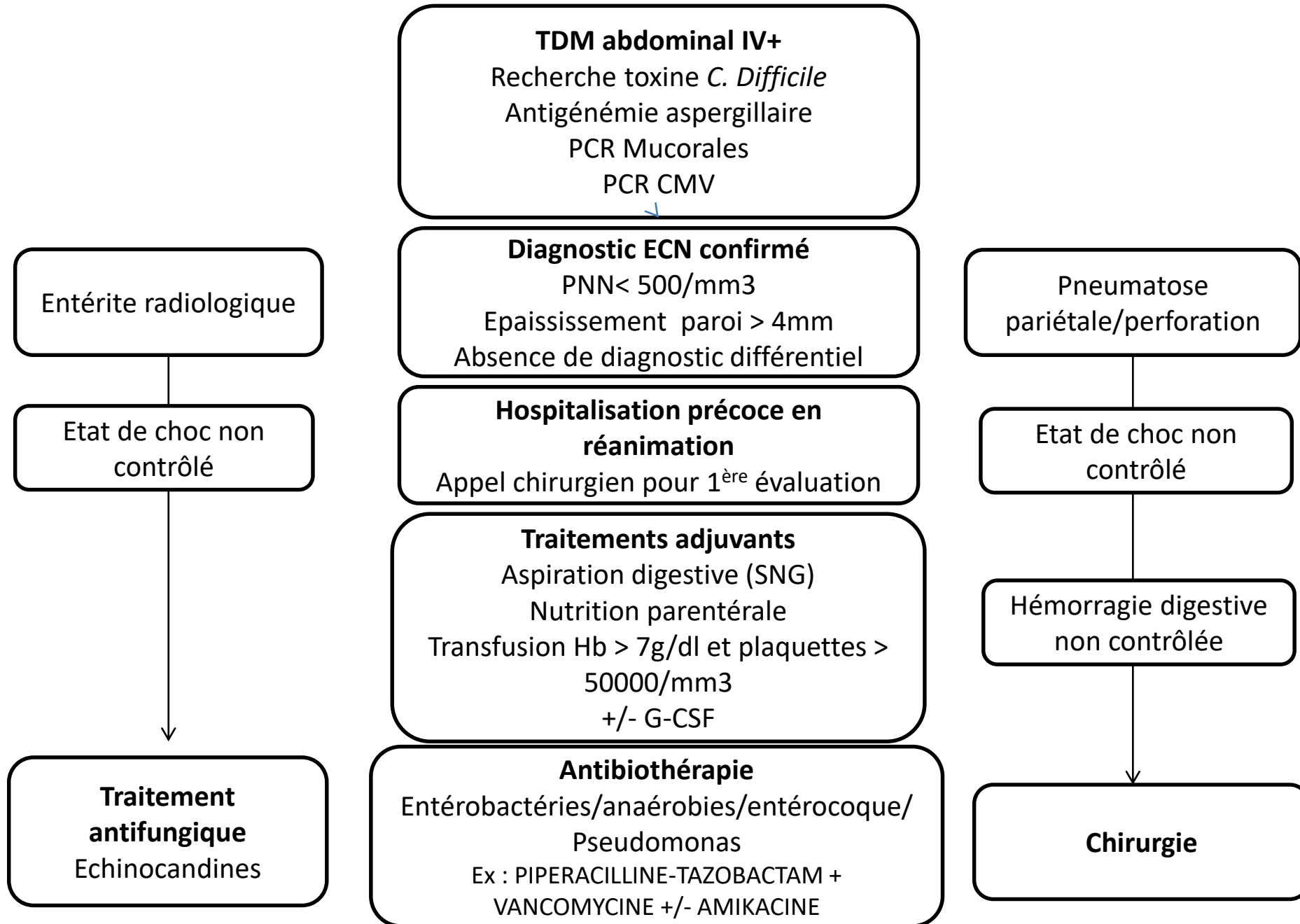
Infection polymicrobienne dans 15% des cas

Infection fungique

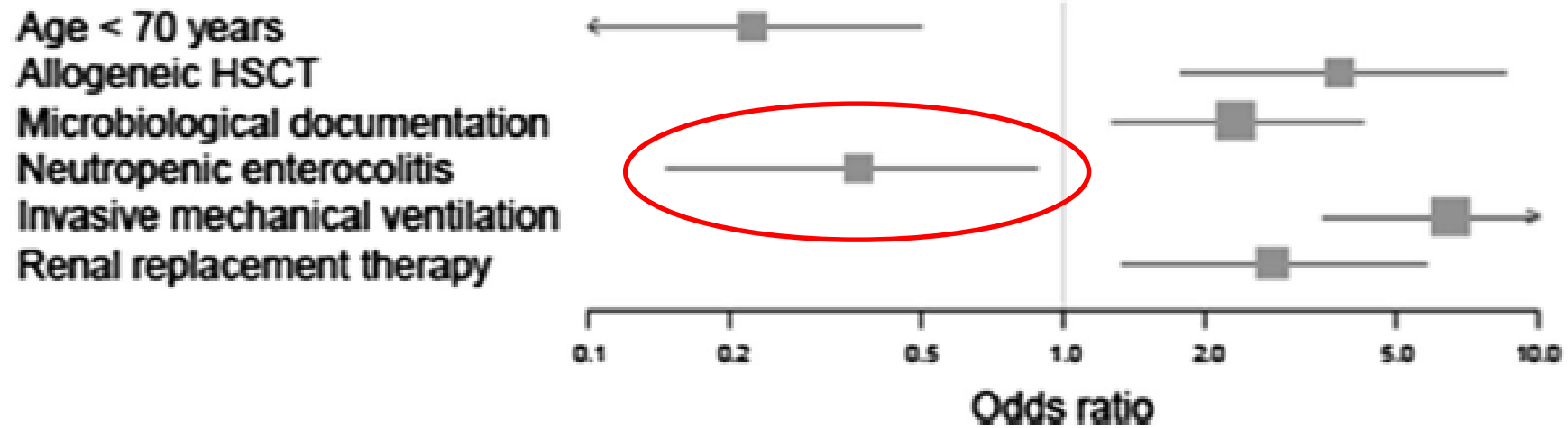
Candida albicans +++



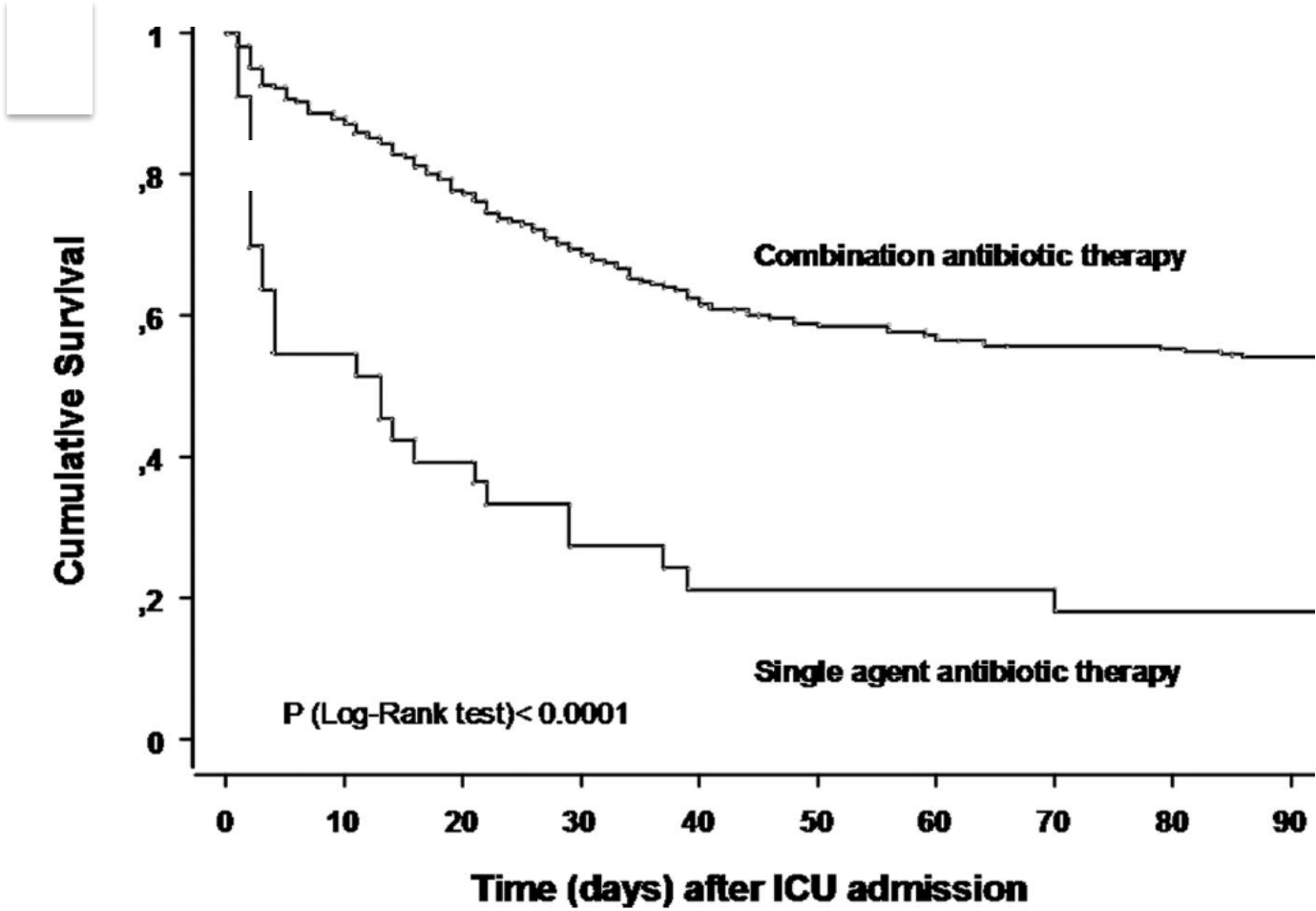
Suspicion d'entérocolite du neutropénique



Pronostic du neutropénique en réanimation



Faut il mettre des aminosides ?



Faut il mettre des aminosides ?

Risk factor	Univariate OR (95% CI)	P value	Multivariate OR (95% CI)	P value
Male sex	0.78 (0.48–1.30)	0.346		
Age ≥70 yr	2.23 (1.20–4.15)	0.010	2.36 (1.19–4.68)	0.014
Acute leukemia	0.65 (0.38–1.13)	0.125		
Non-Hodgkin lymphoma	0.94 (0.52–1.72)	0.847		
Multiple myeloma	0.90 (0.37–2.19)	0.811		
Chronic leukemia	8.78 (1.10–69.63)	0.014	5.02 (0.60–42.22)	0.138
Solid neoplasia	0.96 (0.57–1.64)	0.906		
Hematopoietic stem cell transplantation	1.29 (0.67–2.48)	0.446		
Any comorbidity	1.04 (0.62–1.75)	0.870		
Corticosteroid therapy	1.16 (0.71–1.89)	0.560		
Nosocomial acquisition	1.41 (0.86–2.31)	0.177		
Pulmonary source	2.06 (1.06–4.01)	0.032	1.35 (0.58–3.18)	0.486
Endogenous/unknown source	0.60 (0.37–0.98)	0.043	0.69 (0.39–1.23)	0.211
Catheter-related BSI	0.81 (0.35–1.87)	0.615		
Acute kidney injury	2.48 (1.41–4.37)	0.001	2.60 (1.39–4.90)	0.003
Empirical β-lactam	0.26 (0.73–0.94)	0.037	0.41 (0.08–2.16)	0.294
Empirical carbapenem	0.94 (0.58–1.55)	0.819		
Empirical β-lactam plus aminoglycoside	0.30 (0.18–0.50)	<0.001	0.32 (0.18–0.57)	<0.001
Empirical β-lactam plus specific Gram-positive coverage	0.69 (0.41–1.17)	0.169		
Amikacin as the only active antibiotic	7.84 (0.98–62.83)	0.025	15.24 (1.73–134.45)	0.014
β-Lactam as the only active antibiotic	1.81 (1.01–3.26)	0.046	1.66 (0.72–3.82)	0.236
Coagulase-negative staphylococci	0.34 (0.09–1.34)	0.193		
<i>Staphylococcus aureus</i>	2.10 (0.40–11.01)	0.462		
<i>Enterococcus</i> spp.	1.19 (0.44–3.23)	0.734		
<i>Streptococcus</i> spp.	1.08 (0.45–2.55)	0.867		
<i>E. coli</i>	0.97 (0.58–1.62)	0.901		
<i>Klebsiella</i> spp.	0.80 (0.39–1.64)	0.541		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1.32 (0.76–2.29)	0.329		
MDR <i>P. aeruginosa</i>	3.19 (0.87–11.71)	0.096		
MDR-GNB	1.57 (0.77–3.18)	0.208		
Candidemia	4.82 (1.05–22.22)	0.042	2.18 (0.34–13.94)	0.411
Polymicrobial	1.86 (0.86–3.99)	0.108		
Inappropriate empirical antibiotic therapy for GNB or <i>Candida</i> spp.	5.74 (2.14–15.38)	<0.001	3.81 (1.31–11.11)	0.014

257 patients
neutropéniques en
choc septique avec
bactériémies

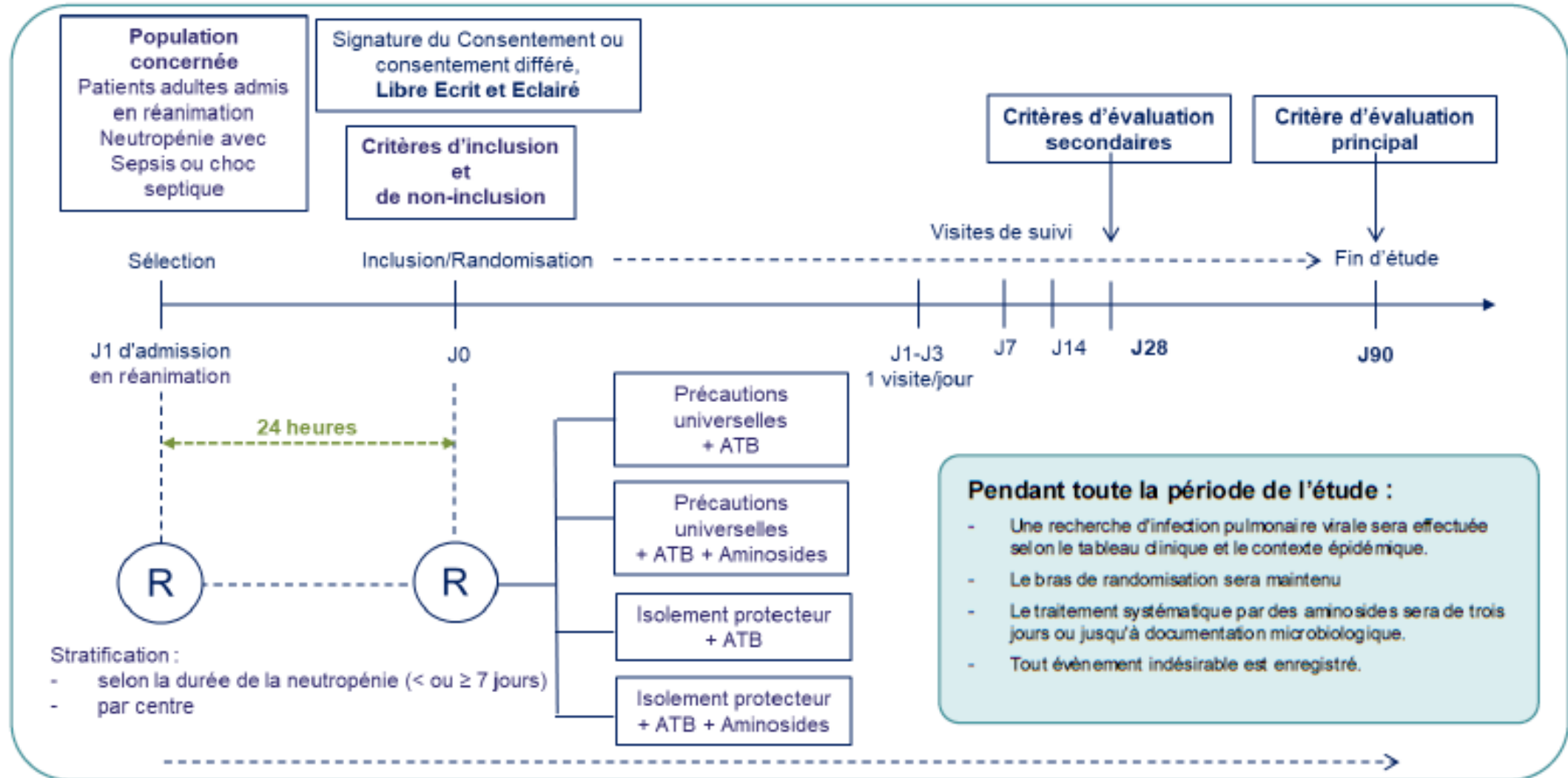
FDR de mortalité

COMBINATION-LOCK01

Essai Prospectif Multicentrique Randomisé Contrôlé de Phase 3

« Intérêt de l'isolement protecteur et d'une antibiothérapie incluant un aminoside à la phase aiguë d'un sepsis chez le patient neutropénique »

Investigateur coordonnateur: Pr Michael DARMON



Faut il retirer le cathéter ?

Table 5. Multivariate analysis of factors associated with in-hospital mortality

Variable, N (%) or Median (25th–75th)	Alive (n = 215)	Dead (n = 213)	Odds Ratio (95% Confidence Interval)	<i>p</i>
Age, yrs	47 (35–57)	54 (43–65)	1.036 (1.02–1.05)	<.0001
Intensive care unit admission during the second period (between 2004 and 2008)	139 (64.6)	105 (49.3)	0.56 (0.36–0.89)	.01
Shock	123 (57.2)	181 (85.0)	2.69 (1.65–4.38)	<.0001
Acute respiratory failure	61 (28.4)	171 (80.3)	1.98 (1.14–3.44)	.015
Neurologic failure	7 (3.2)	37 (17.4)	4.03 (1.03–15.8)	.04
Hepatic failure	7 (3.2)	20 (9.4)	1.49 (1.16–1.91)	.002
Early acute noninfectious conditions	77 (35.8)	98 (46.0)	1.69 (1.06–2.68)	.02
Initial combination antibiotic therapy	210 (97.7)	181 (85.0)	0.164 (0.05–0.51)	.002
Indwelling catheter removal	68 (31.6)	39 (18.3)	0.50 (0.30–0.85)	.01

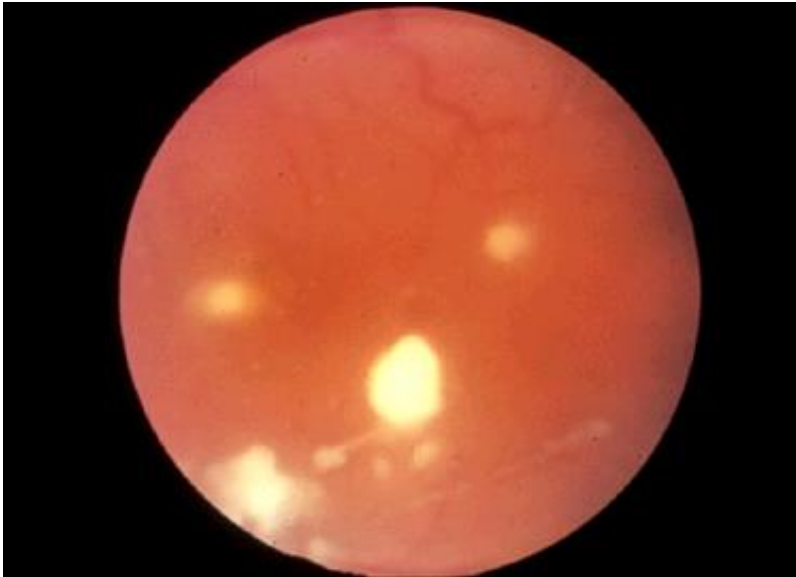
RV-5- En cas de choc septique chez un patient neutropénique, et en l'absence d'autre foyer infectieux, il faut probablement retirer immédiatement le cathéter (Accord fort).

Candidémies : sources



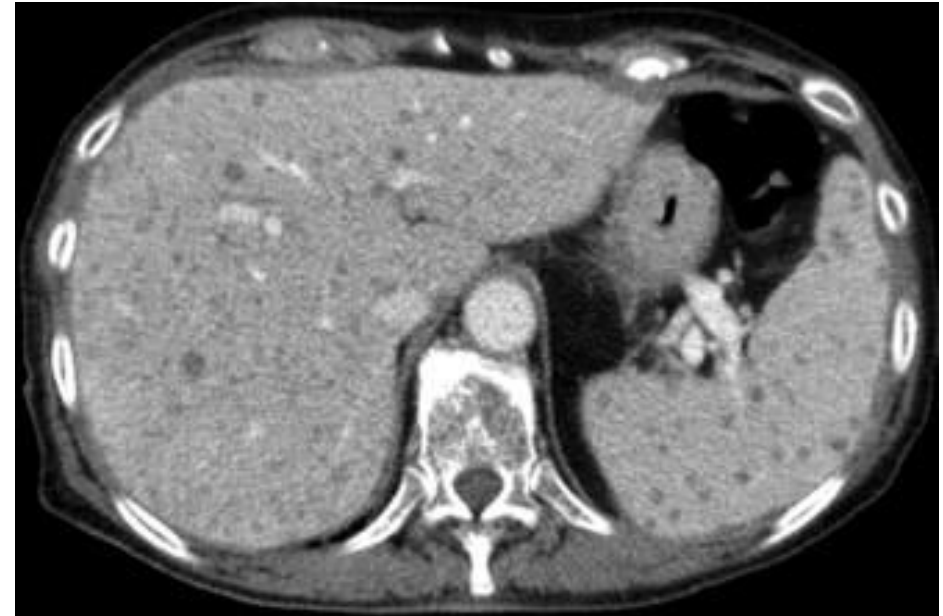
Candidémies : lésions secondaires

Endophtalmie
Chororétinite : FO



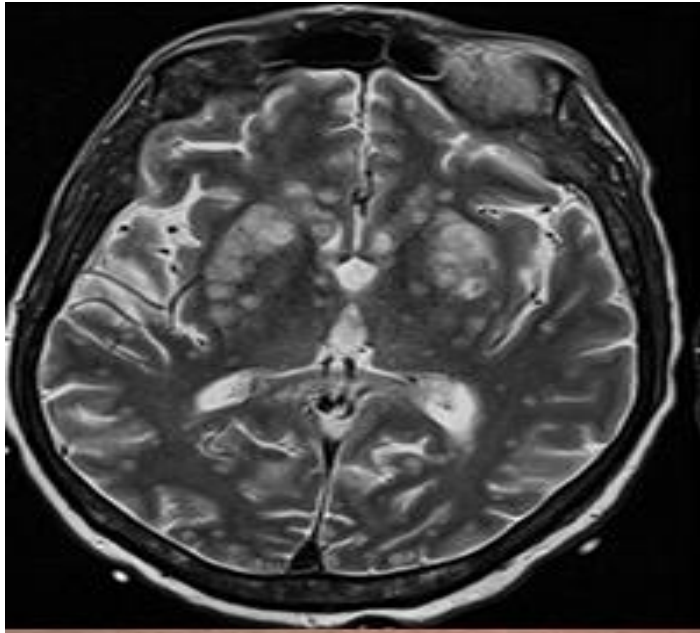
Pappas IDSA 2015
Oude Lashoff 2011

Candidose hépatosplénique



Candidémies : lésions secondaires

Méningite
Absès cérébraux



Peau



Antifongiques

Raisonner en fonction des points d'appels cliniques !!!

- Traitement antifongique empirique indiqué en cas de fièvre persistante au cours d'une neutropénie prolongée:

- Classiquement après 4 à 7 jours de neutropénie et si la durée de la neutropénie est prévue > 7 jours

Freifield, CID 2011

- On peut s'aider du BD Glucan, Ag aspergillaire, PCR mucorales et aspergillus, TDM thoracique/sinus/abdominal

En fonction du point d'appel et des prophylaxies :

Suspicion aspergillus : **voriconazole** ou isavuconazole ou amphotericine B

Suspicion mucormycose : **amphotericine B** ou isavuconazole (*patients les + stables ?*)

Suspicion candidémie : **echinocandine** (*sauf colonisation connue C. Parapsilosis*)

Peut on désescalader ?

Réévaluation de l'antibiothérapie

- Escalade raisonnée selon le tableau clinique et les trous du spectre initial en cas de détérioration
- Fièvre persistante chez un malade stable ne justifie pas à elle seule une escalade thérapeutique

Freifeld A. Clin Infect Dis 2011.

- Adaptation légitime en cas de documentation

Freifeld A. Clin Infect Dis 2011.

Schnell D. Ann Intens Care 2016.

Djamel Mokart
Géraldine Slehofer
Jérôme Lambert
Antoine Sannini
Laurent Chow-Chine
Jean-Paul Brun
Pierre Berger
Ségolène Duran
Marion Faucher
Jean-Louis Blache
Colombe Saillard
Norbert Vey
Marc Leone

De-escalation of antimicrobial treatment in neutropenic patients with severe sepsis: results from an observational study

- N = 101 patients neutropéniques
- Désescalade: N = 44 (44%) dont 30 malades neutropéniques
- Pas d'impact pronostique délétère: mortalité à J30: HR 0,51 (0,2 - 1,33)

Réévaluation de l'antibiothérapie

RV-4 - Une désescalade des antibiotiques doit probablement être proposée :

- lorsque la documentation microbiologique le permet (Avis d'expert, accord fort).*
- En l'absence de documentation et en l'absence d'aggravation clinique, en diminuant le spectre de la bétalactamine (Avis d'expert, accord faible).*

Désescalade antibiotique chez le patient d'Onco- Hématologie admis en réanimation pour sepsis ou choc septique

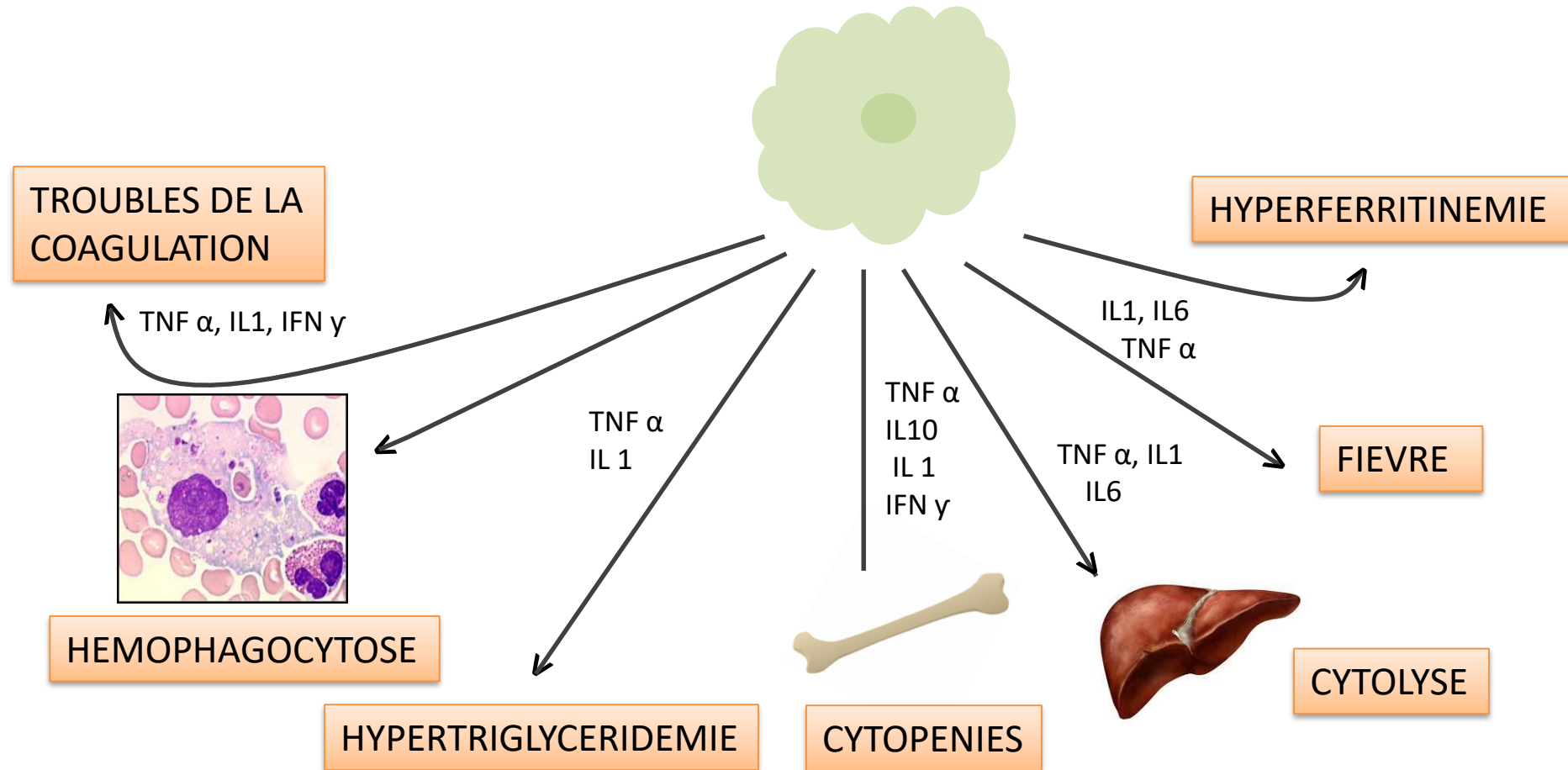
Essai randomisé de phase III

Projet financé par un PHRC-K 2016

DéPOH-IPC 2015-022

Est-ce vraiment un sepsis d'origine infectieuse ?

Syndrome d'activation macrophagique



Pancytopenie fébrile

Fièvre quasi constante+++

PANCYTOPENIE

ANEMIE 100%

THROMBOPENIE 90%

NEUTROPENIE 80%

Hyperferritinémie

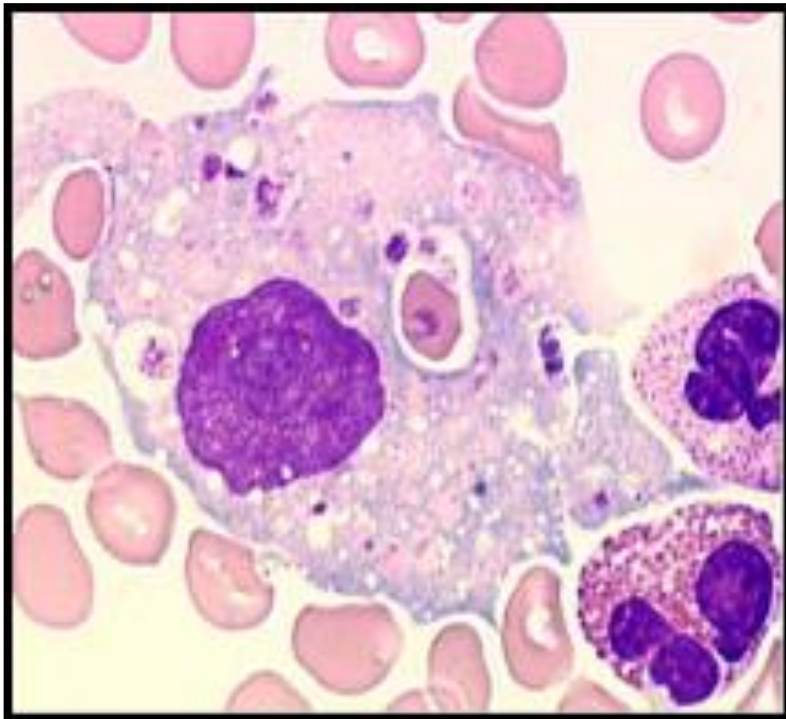
Hypertriglycémie

Cytolyse/cholestase

Troubles de la coagulation

Hyponatrémie

Hémophagocytose



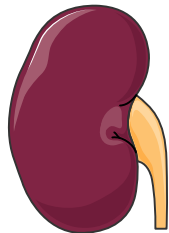
Non spécifique

Absente dans 20% des SAM

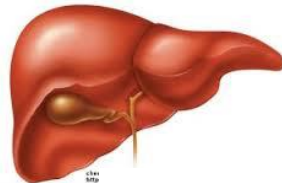
SLT et défaillance multiviscérale « Sepsis-like »

**SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME
AND MULTIPLE ORGAN DYSFUNCTION IN PATIENTS
WITH ACUTE TUMOR LYSIS SYNDROME**

Insuffisance
rénale



Défaillance
hépatique



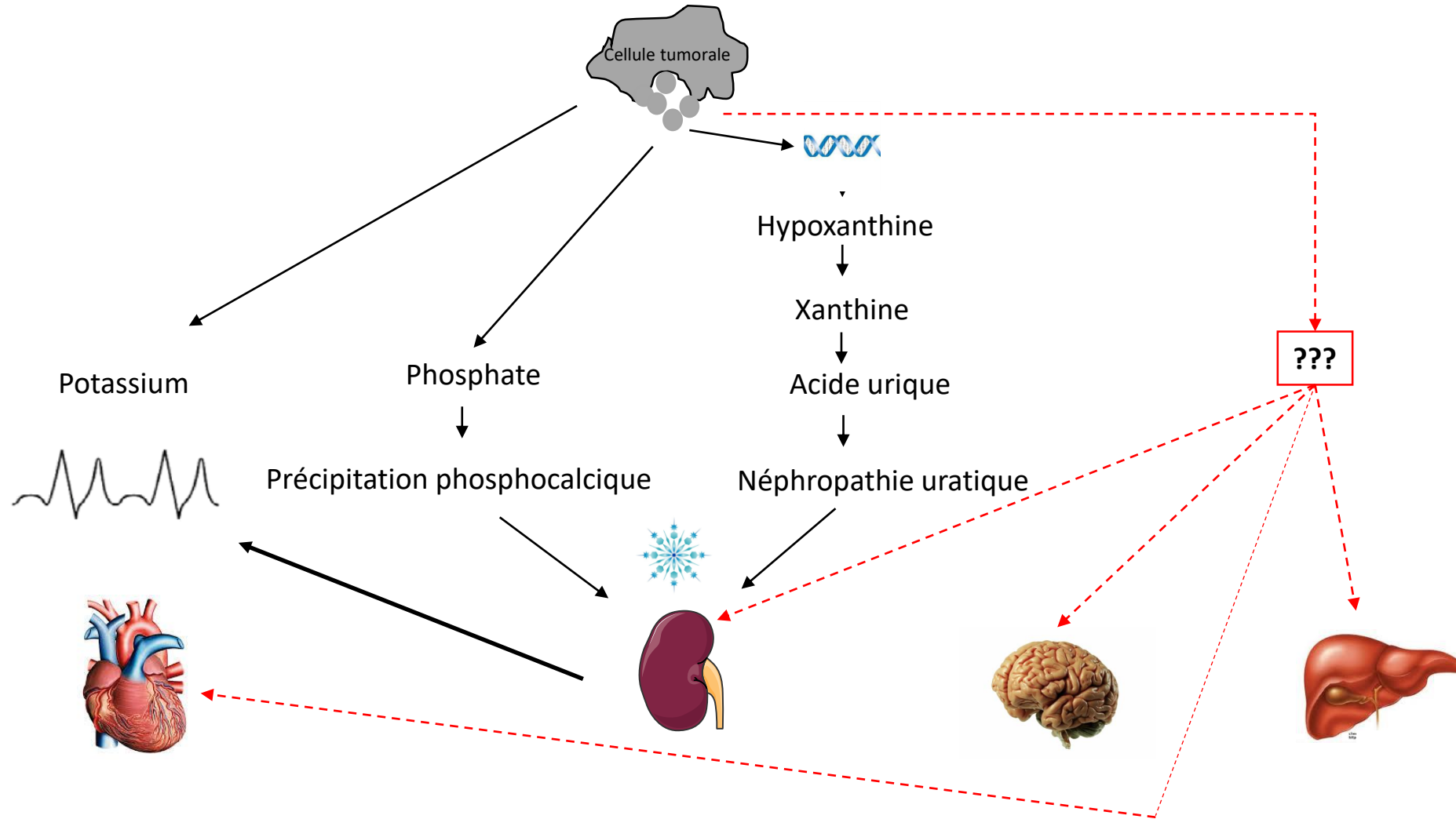
Défaillance
hémodynamique



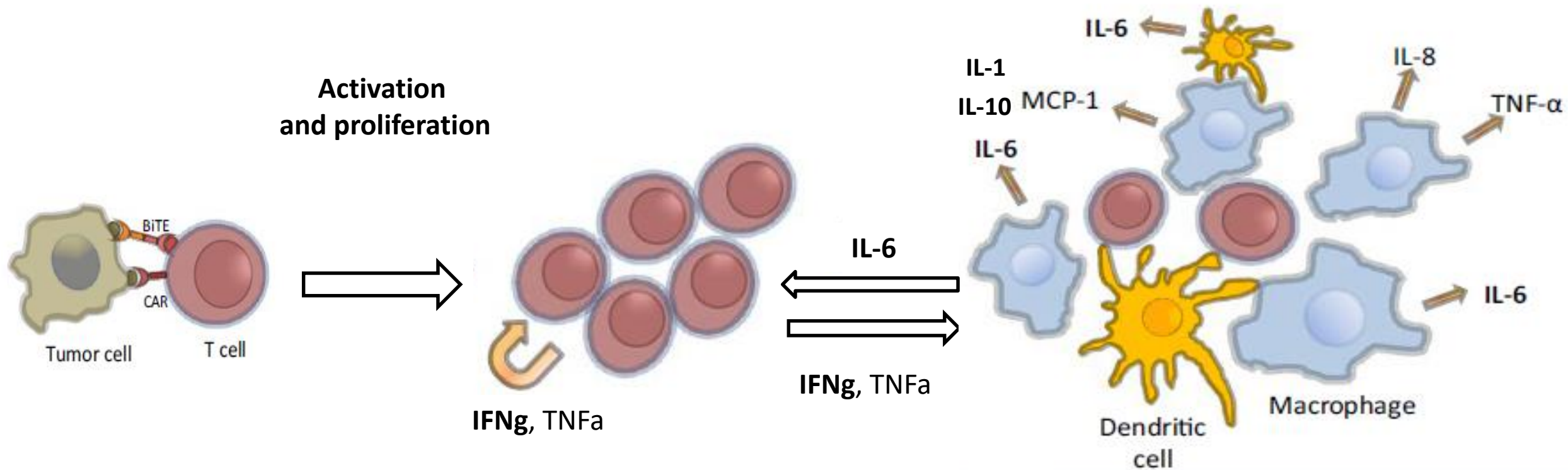
Défaillance
neurologique



SLT et défaillance multiviscérale « Sepsis-like »

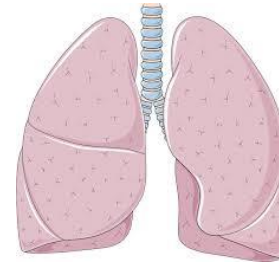
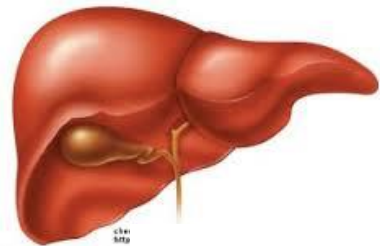
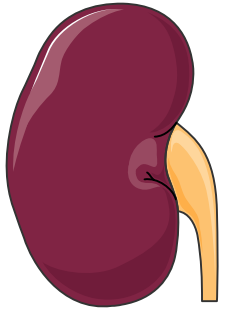


Cytokine Release Syndrome



Cytokine Release Syndrome

- Fièvre et hypotension
- +/- défaillances d'organes



Admission précoce en cas de sepsis

Limiter les prélèvements invasifs chez le neutropénique

Raisonner en fonction des points d'appel cliniques +++

Désescalade antibiothérapie possible

En l'absence d'infection : rechercher SAM/SLT/CRS