

Séminaire infection sujet immunodéprimé (non VIH)

Cas clinique interactif

DES/C Pathologies Infectieuses
01/02/2019

Énoncé

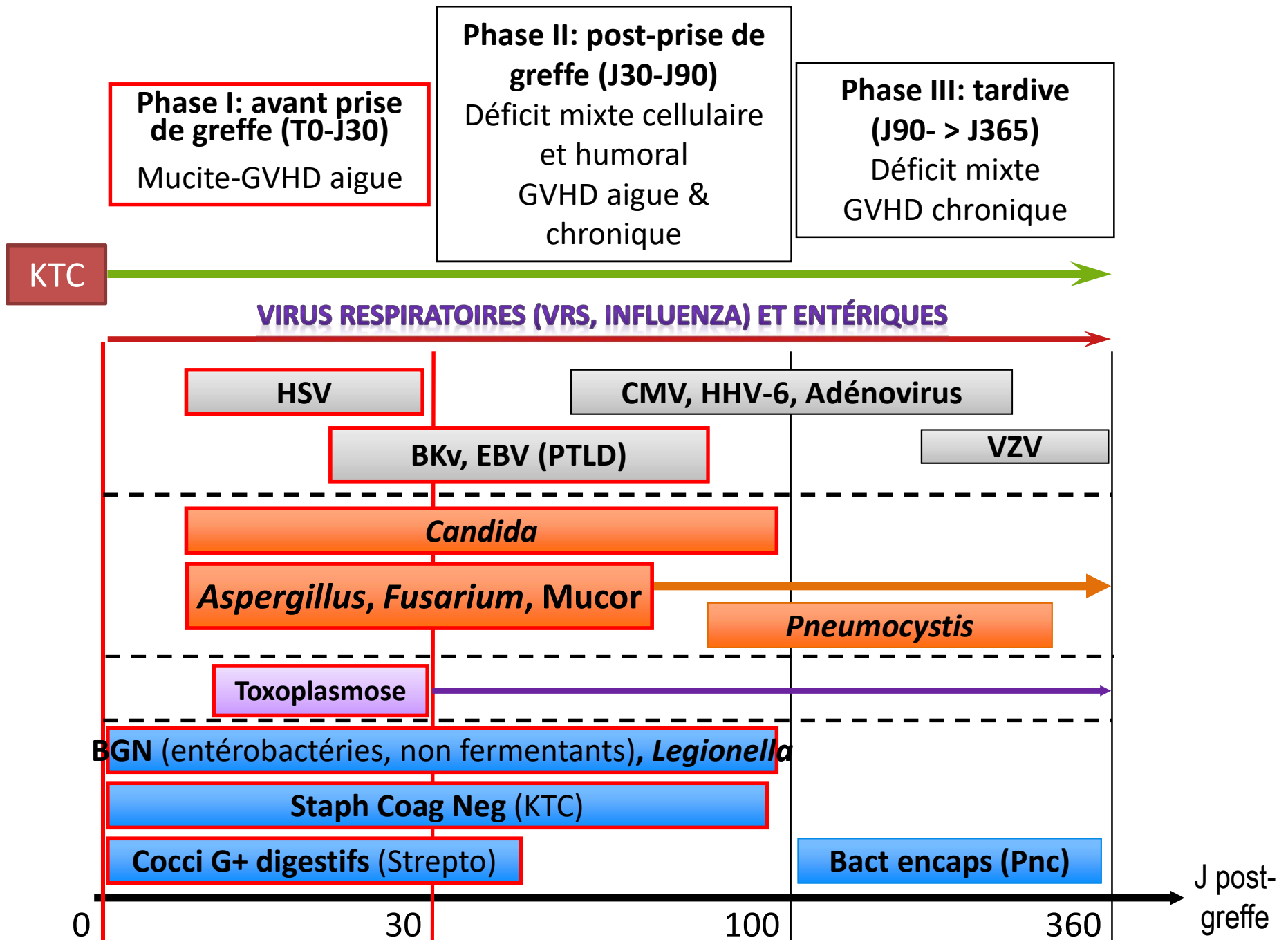
Monsieur Mr P. 32 ans, est hospitalisé en hématologie clinique pour hémopathie maligne nécessitant une allogreffe de moelle. Il est originaire de la Réunion. Il est porteur sain de l'Ag Hbs. Il est CMV-, EBV-, VIH-. Il a un antécédent d'herpès labial.

Son donneur est son frère qui est CMV+.

Le conditionnement pré-greffe comprendra une irradiation corporelle totale et induira une neutropénie profonde et prolongée supérieure à 10 jours.

Q1. Quelles mesures de prévention médicamenteuses avant la neutropénie dans le contexte de la greffe mettez-vous en place pour la prévention des infections à la phase précoce de l'allogreffe ?

- Aciclovir (250 mg/m²/12h IV) → HSV
 - Levofloxacin (500 mg/j) → si neutropénie > 7j
 - Amoxicilline/acide-clavulanique
 - Lamivudine (100 mg/j)
 - Entécavir (0,5 à 1 mg/j)
 - Ténofovir (245 mg/j)
- } → entécavir/TDF>3TC
- Cotrimoxazole (80/400 mg/j ou 160/800mg/j à 2j)
 - Atovaquone (750 mgx2/j) /!\ moins efficace et absorption variable
 - Ivermectine (200 µg/kg) → si zone d'endémie, hyperéosinophilie, EPS +
 - Fluconazole (200mg/j) → candidémie
 - Posaconazole → possible



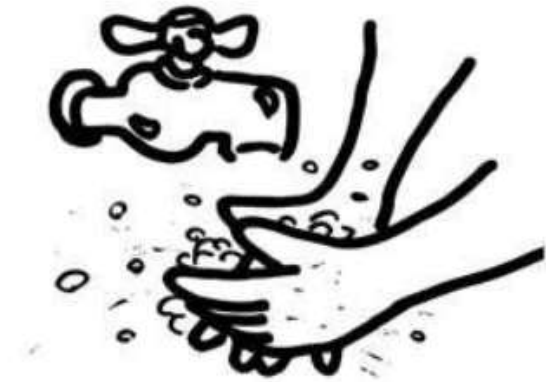
Q2. Quelles mesures de prévention non-médicamenteuses mettez-vous en place pour la prévention des infections ?

- Isolement respiratoire
- Isolement entérique
- Isolement protecteur**
- Utilisation d'une chambre à flux laminaire**
- Transfusion de produits sanguins déleucocytés**
- Transfusion de produits sanguins CMV-
- Transfusions de produits sanguins irradiés
- Décontamination digestive antibiotique
- Nourriture irradiée

Mesures environnementales



- Hand hygiene
- Standard barrier precautions should be followed for all patients
- HSCT recipients should be placed in private (ie, singlepatient) rooms
- Allogeneic HSCT recipients should be placed in rooms with .12 air exchanges/h and high-efficiency particulate air (HEPA) filtration
- Plants and dried or fresh flowers should not be allowed



Q3. Le patient développe une fièvre à J7 après son conditionnement. Il est dorénavant en aplasie. Le bilan microbiologique est en cours.

Quelle stratégie anti-infectieuse préconisez-vous dans un premier temps ?

- Pipéracilline-tazobactam probabiliste**
- Ceftazidime probabiliste**
- Céfépime probabiliste**
- Imipénème probabiliste → si à risque de BMR/grave
- Amikacine probabiliste → pas de signe de gravité
- Ganciclovir → si PCR CMV +
- Amphotéricine B selon résultat du galactomanane*** → si aspergillose sous posaconazole
- Voriconazole selon résultat du galactomanane**
- G-CSF** → prévention primaire mais non liée à la fièvre

Facteurs de risque d'infection grave ?

Clinique

Examens complémentaires



EVALUATION DU RISQUE DE COMPLICATIONS ET/OU MORTALITE

Patients à risque élevé
et/ou infection documentée

- durée prévisible de neutropénie > 7 j
- neutropénie sévère (PNN < 100 PNN)
- comorbidités ou défaillances d'organe (hypotension, confusion, insuffisance respiratoire ou rénale, mucite sévère)

Patients à faible risque sans
infection documentée

- neutropénie <7j
- cancer solide,
- pas de comorbidité ni cancer évolutif
- pas d'insuffisance rénale ou hépatique - ou score MASCC >20

Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America

Clinical Infectious Diseases 2011;52(4):e56–e93

Characteristic	Weight
Burden of febrile neutropenia with no or mild symptoms ^a	5
No hypotension (systolic blood pressure >90 mmHg)	5
No chronic obstructive pulmonary disease ^b	4
Solid tumor or hematologic malignancy with no previous fungal infection ^c	4
No dehydration requiring parenteral fluids	3
Burden of febrile neutropenia with moderate symptoms ^a	3
Outpatient status	3
Age <60 years	2

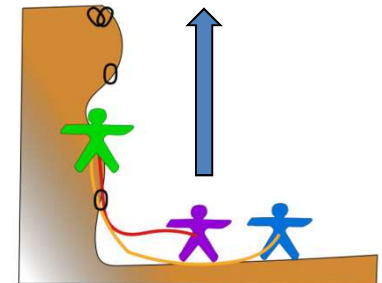
Choix de l'antibiothérapie initiale: Stratégie de l'escalade

Escalation approach

Indication B-II for all



- 1) Uncomplicated presentation;
- 2) No known colonization with resistant bacteria;
- 3) No previous infection with resistant bacteria;
- 4) In centers where infections due to resistant pathogens are rarely seen at the onset of febrile neutropenia;

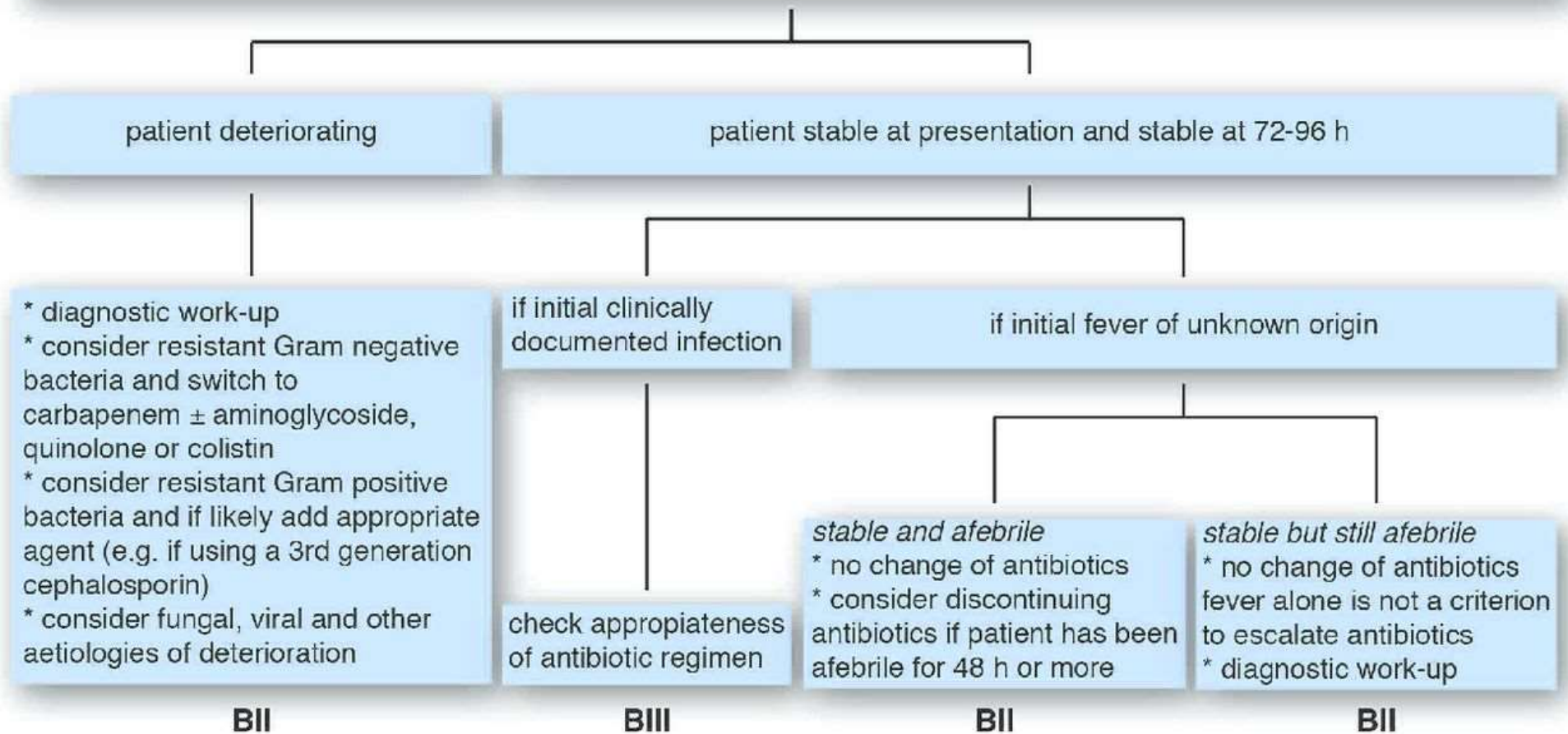


Options for initial antibiotic therapy



- 1) Anti-pseudomonal cephalosporin (cefepime*, ceftazidime*)
- 2) Piperacillin-tazobactam **AI**
- 3) Other possible options include[†]:
 - Ticarcillin-clavulanate[#]
 - Cefoperazone-sulbactam[#]
 - Piperacillin + gentamicin[‡]

Stratégie d'escalade antibiotique , no bacteria documented



Q4. Et si Mr P. était colonisé à BMR, est-ce que son risque d'infection à BMR dans ce contexte ?

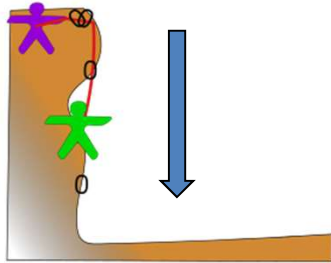
- Serait diminué
- Serait non modifié
- Serait augmenté**
- Dépend du type de bactérie**
- Dépend du type de résistance**

Risk factors for infection with resistant bacteria

1. Patient's prior colonization or infection by resistant pathogens, particularly:
 - ESBL or carbapenemase- producing Enterobacteriaceae
 - Resistant non-fermenters: *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Stenotrophomonas maltophilia*
 - MRSA, especially with vancomycin MICs ≥ 2 mg/L
 - Vancomycin-resistant enterococci
2. Previous exposure to broad-spectrum antibiotics, especially but not limited to 3rd generation cephalosporins*
3. Serious illness (e.g. end-stage disease, sepsis, pneumonia)
4. Nosocomial infection
5. Prolonged hospital stay and/or repeated hospitalizations
6. Urinary catheters
7. Older age
8. Intensive care unit stay

Kamboj Biol Blood Marrow Transplant 2010 16-15756; Weinstock Biol Blood Marrow Transplant 2007 13-615; Dubberke Bone Marrow Transplant. 2006 38-813; Zirakzadeh Bone Marrow Transplant. 2008; 41-385; Bossaer Support Care Cancer. 2010 19-231-7; Martinez JAC 2006 58-1082; Narimatsu Ann Hematol. 2007 86-449; Ansari Cancer. 2007 109-2615; Tancrede JID 1985 152-99; Tsiatis AC Bone Marrow Transplant. 2004 33-937

Choix de l'antibiothérapie initiale: Stratégie de la désescalade



Risk factors for a complicated clinical course

1. Shock, hemodynamic instability, hypotension, sensory loss
2. Localized infection (e.g. pneumonia, enteritis, central venous catheter infection)
3. Inpatient status
4. Prolonged and severe aplasia
5. Co-morbidities (bleeding, dehydration, organ failure, chronic illness)
6. Advanced age (over 60 years)

De-escalation approach

Indication B-II for all

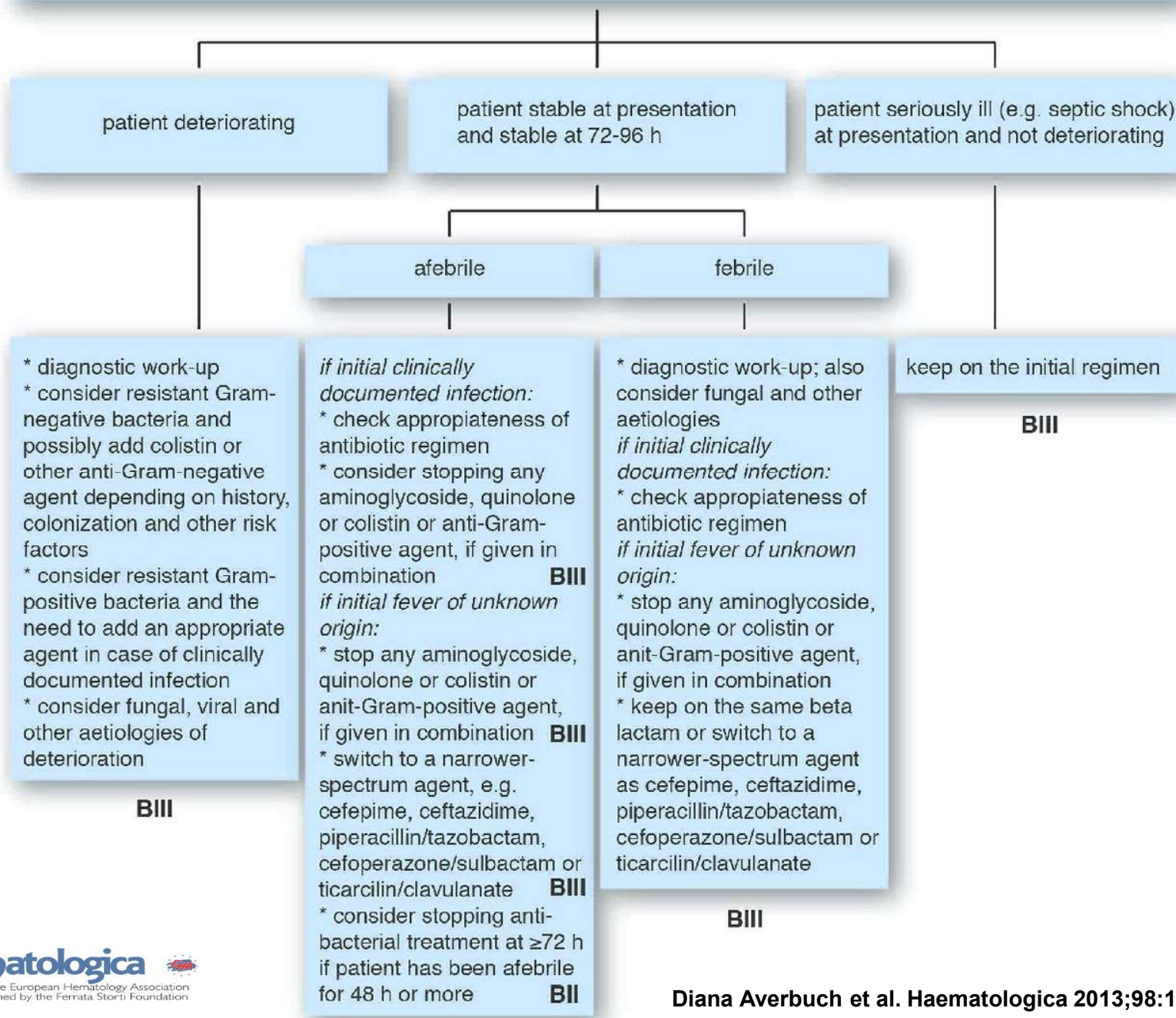
- 1) Complicated presentations;
- 2) Known colonization with resistant bacteria;
- 3) Previous infection with resistant bacteria;
- 4) In centers where resistant pathogens are regularly seen at the onset of febrile neutropenia.

Options for initial antibiotic

- 1) Carbapenem monotherapy **BII**^s
- 2) Combination of anti-pseudomonal β -lactam + aminoglycoside or quinoloneⁿ (with carbapenem as the β -lactam in seriously ill patients) **BIII**
- 3) Colistin + β -lactam \pm rifampicin **BIII**^a
- 4) Early coverage of resistant-Gram-positives with a glycopeptide or newer agent (If risk factors for Gram-positives present) **CIII**

Stratégie de désescalade

no bacteria documented



Stratégie de désescalade

Situations for which carbapenems are indicated as the first-line regimen

1. Seriously-ill patients e.g. *presentation with septic shock* BII
or
2. Known colonization or previous infection with BII:
 - a. *ESBL-producing Enterobacteriaceae*
 - b. *Gram-negatives resistant to narrower-spectrum β -lactams*or
3. Centers with a high prevalence of infections due to ESBL-producers at the onset of febrile neutropenia BIII
Should also prompt infection control review

Situations in which combination with an aminoglycoside is indicated as the first-line regimen BIII for all

1. Seriously-ill patients e.g. *severe sepsis, septic shock* or
2. If resistant non-fermenters (*Pseudomonas aeruginosa* or *Acinetobacter* spp.) are likely, based upon:
 - a. *Local epidemiology*
 - b. *Previous colonization or infection with these pathogens*
 - c. *Previous use – during the last month – of carbapenems*

Situations in which antibiotics vs. resistant Gram-positive bacteria is indicated to combine in the first-line regimen CIII for all

1. Hemodynamic instability or other evidence of severe sepsis, septic shock or pneumonia or
2. Colonization with MRSA or VRE or
3. Suspicion of serious catheter-related infection e.g. *chills or rigors with infusion through catheter and cellulitis around the catheter exit site* or
4. Skin or soft-tissue infection at any site

Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients

Małgorzata Mikulska ^{a,*}, Claudio Viscoli ^a, Christina Orasch ^b, David M. Livermore ^c, Diana Averbuch ^d, Catherine Cordonnier ^e, Murat Akova ^f, on behalf of the Fourth European Conference on Infections in Leukemia Group (ECIL-4), a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, ELN and ESGICH/ESCMID



Table 3 Median rates of resistance to different antibiotics in pathogens causing bacteraemias in haematology-oncology adults and children, based upon literature reports.

Pathogen and studies	Type of resistance	Adults median rate of resistance (range)	Children median rate of resistance (range)
<i>S. aureus</i>	MRSA	56% (18–100%) ^a	0% (0–26%) ^b
CNS	MR-CNS	80% (33–100%) ^c	38% and 39% ^d
Enterococci	VRE	23% (0–50%) ^e	0% ^f
Gram-negatives	Fluoroquinolone-resistant	41% (18–74%) ^g	7% and 32% ^{t,h}
Gram-negatives	Carbapenem-resistant	20% (11–72%) ⁱ	9% and 10% ^h
Gram-negatives	Aminoglycoside-resistant	28% (6–41%) ^j	Gentamicin-resistant 26% (25–28%) ^k
Gram-negatives	Ceftazidime-resistant	43% (17–45%) ^l	18% and 27% ^h
Enterobacteriaceae	ESBL-producing	34% (16–44%) ^m + 42% of <i>E. coli</i> ⁿ	18% ^o
Enterobacteriaceae	Fluoroquinolone-resistant	56% (28–87%) ^p + 63% of <i>E. coli</i> ⁿ	4% ^o
<i>P. aeruginosa</i>	Fluoroquinolone-resistant	53% (7–72%) ^q	18% ^r
<i>P. aeruginosa</i>	Carbapenem-resistant	44% (3–66%) ^s	25% ^r

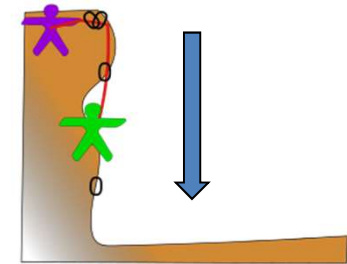
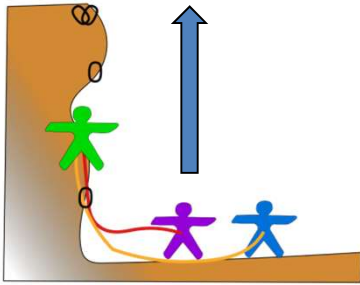
Abbreviations: CNS, coagulase-negative staphylococci; ESBL, extended-spectrum beta-lactamase; MRSA, methicillin-resistant *S. aureus*; MR-CNS, methicillin-resistant CNS; VRE, vancomycin-resistant enterococci.

Based on the following references:

Q5. Le bilan microbiologique initial est négatif. La fièvre disparaît en 48 heures sous pipéracilline/tazobactam. Il est apyrétique depuis 4 jours et demeure en aplasie profonde. Quelle(s) adaptation(s) thérapeutique(s) proposez-vous ?

- Arrêt de l'antibiothérapie**
- Simplification par amoxicilline acide/clavulanique jusqu'à la sortie d'aplasie
- Simplification par céfotaxime jusqu'à la sortie d'aplasie
- Simplification par fluoroquinolone orale jusqu'à la sortie d'aplasie**
- Poursuite de pipéracilline/tazobactam jusqu'à la sortie d'aplasie

Escalade et désescalade/arrêt des antibiotiques en cas de neutropénie persistante



Recommandations d'experts (ECIL)

- Escalade = en cas d'aggravation clinique
- Désescalade = adapter aux données microbiologiques +++
- Arrêt des antibiotiques
 - pas d'infection documentée, plus de fièvre >48h sous ATB >3j
 - infection guérie cliniquement sous ATB >7j et apyrexie >4j
 - «psychologiquement» difficile pour les docteurs chez des patients très fragiles



Arrêt de l'antibiothérapie



Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America

- Poursuite de l'antibiothérapie au moins jusqu'à la sortie d'aplasie ($PNN \geq 500/mm^3$)
- "Alternatively, if an appropriate treatment course has been completed and all signs and symptoms of a documented infection have resolved, patients who remain neutropenic may resume oral fluoroquinolone prophylaxis until marrow recovery (C-III)."

GUIDELINE ARTICLE

European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia

- Algorithme de désescalade

Q6. Mr P. est toujours en aplasie. Il redevient fébrile à J14 post-greffe sans point d'appel clinique. Lors d'un dépistage organisé de manière systématique à J10, une *K. pneumoniae* BLSE avait été isolée dans ses selles. Son examen clinique n'oriente vers aucun foyer infectieux. Son bilan complémentaire montre une PCR CMV positive à 3 log10, un antigène galactomananne positif. Le scanner thoracique décrit quelques micronodules non spécifiques. L'imagerie cérébrale et ORL est normale.

Quelle stratégie anti-infectieuse préconisez-vous ?

Pipéracilline-tazobactam probabiliste

Ertapénème probabiliste

Méropénème probabiliste

Imipénème probabiliste

Amikacine probabiliste → pas de signe de gravité

Ganciclovir

Voriconazole

Amphotéricine B

	Strepto., SAMS	Entérobactéries	Pseudomonas aeruginosa	Acinetobacter baumannii	Anaérobies
imipénème	S	S	S	S	S
méropénème	S	S	S	S	S
ertapénème	S	S	R	R	S
doripénème	S	S	S	S	S

⇒ aspergillose possible

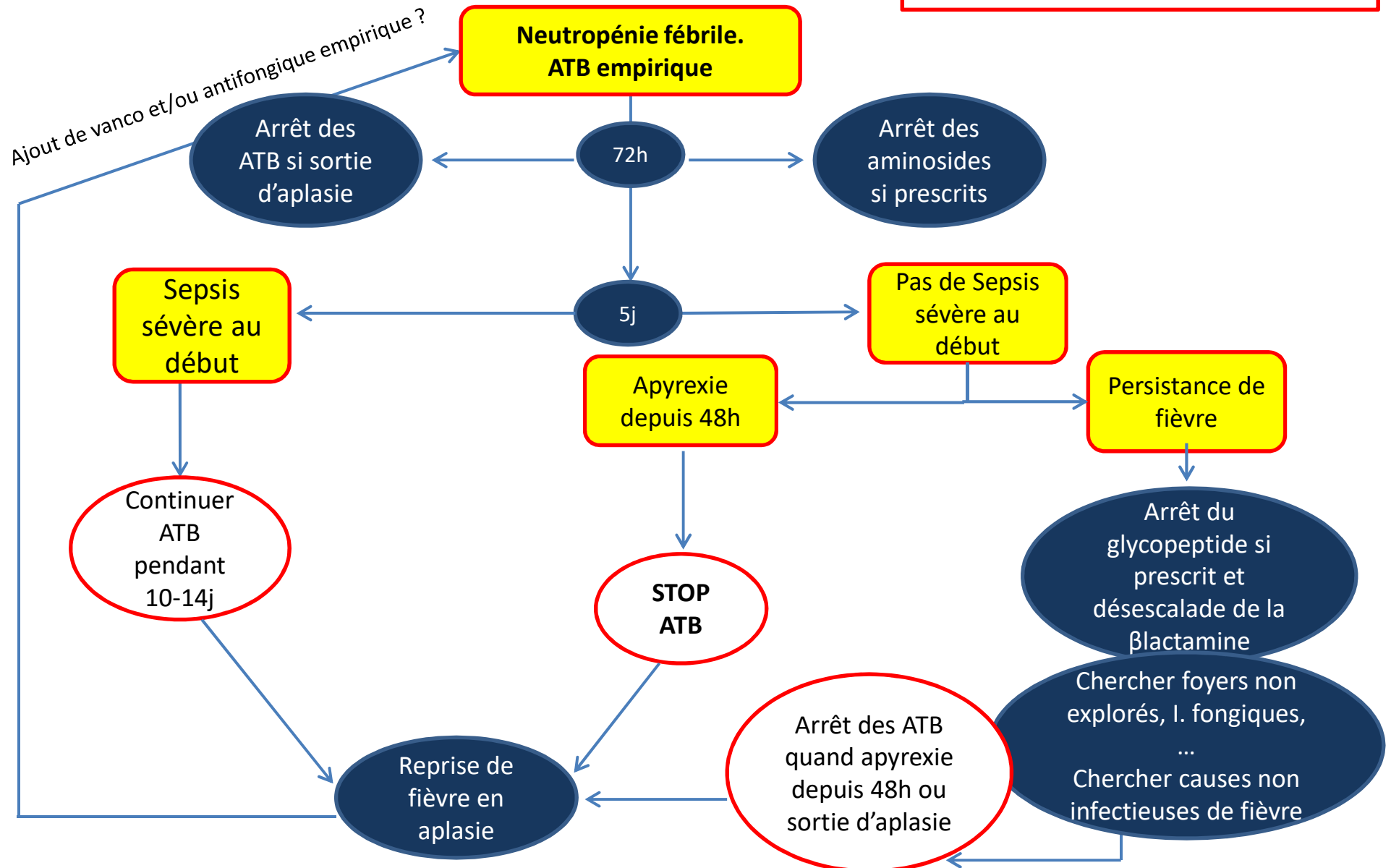
→ si prophylaxie par posaconazole

Q7. Mr P. est sortie d'aplasie à J18 du conditionnement. Il est apyrétique. Quel traitement anti-infectieux lui proposez-vous ?

- Arrêt de l'antibiothérapie large spectre**
- Amoxicilline préventif** → TBI (hyposplénisme); fonction GVH et taux d'Ig
- Valganciclovir** → relais pour traitement d'attaque de 2 semaines avant ttt préemptif > prophylactique
- Valaciclovir (1g/j)**
- Arrêt du voriconazole → **poursuite ≥ 6-12 semaines** (fonction de l'évolution du déficit immunitaire)
- Ig IV polyvalentes si γ -globulines < 4 g/l** → 0,5 g/kg/3-4 semaines (/semaine < J100)
- Arrêt des analogues nucléos(t)idiques de la TI → **poursuite ≥ 1 an après arrêt des immunosuppresseurs**



Fièvre d'origine indéterminée





Fièvre cliniquement documentée

Neutropénie fébrile
ATB empirique

72h

Arrêt des
aminosides
si prescrits

5j

Foyer digestif hors
cellulite périnéale

Arrêt du
glycopeptide si
prescrit, désescalade
à pip/tazo (sauf pt
colonisé à BLSE)

Critères d'arrêt:
-Min 7j de traitement
-4j consécutifs
d'apyrexie
-résolution clinique

Pneumopathie

Désescalade de la
 β lactamine (sauf pt
colonisé à BLSE)

Critères d'arrêt:
-Min 10j de traitement
-4j consécutifs d'apyrexie
-résolution clinique et/ou
radiologique
Max 14j: /!\ si symptomatique à
14j = rechercher autre cause de
pneumopathie

Cellulite
périnéale

Poursuite du
glycopeptide,
désescalade à
pip/tazo ou
céfépime + métro
(sauf colonisé à
BLSE)

Critères d'arrêt:
-Min 7j de traitement
-4j consécutifs
d'apyrexie
-3j après résolution
clinique

Infection
cutanée non
nécrosante

Ajout vanco si
indiqué
Désescalade de la
 β lactamine

Critères d'arrêt:
-Min 7j de traitement
-4j consécutifs
d'apyrexie
-3j après résolution
clinique



Fièvre cliniquement documentée

**En cas de reprise de la fièvre =
antibiothérapie empirique
reprise comme pour FOI**





Fièvre microbiologiquement documentée

Neutropénie fébrile
ATB empirique

48-
72h:ATBgra

Réajustement thérapeutique
sur antibiogramme et foyer

En cas de persistance de
fièvre au delà des 5j il
sera nécessaire chercher
une autre cause de
fièvre qu'une infection
bactérienne

Bactériémie

Pneumopathie

Infection
urinaire

Critères d'arrêt:

- Min 7-10j d'ATB efficace
- 4j consécutifs d'apyrexie
- résolution microbio

Max 14j

Critères d'arrêt:

- Min 10 d'ATB efficace
 - 4j consécutifs d'apyrexie
 - résolution clinique/radio
- Max 14j:** /!\ si symptomatique à 14j =
rechercher autre cause de pneumopathie

Critères d'arrêt:

- Min 7-10j d'ATB efficace
- 4j consécutifs d'apyrexie
- résolution microbio

Max 14j



Fièvre microbiologiquement documentée

Neutropénie fébrile
ATB empirique

En cas de reprise de la fièvre =
antibiothérapie empirique
reprise comme pour FOI

Bactériémie

Critères d'arrêt:

- Min 7-10j d'ATB efficace
 - 4j consécutifs d'apyrexie
 - résolution microbio
- Max 14j

Pneumopathie

Critères d'arrêt:

- Min 10 d'ATB efficace
 - 4j consécutifs d'apyrexie
 - résolution clinique/radio
- Max 14j: /!\ si symptomatique à 14j =
rechercher autre cause de pneumopathie

urinaire

Critères d'arrêt:

- Min 7-10j d'ATB efficace
 - 4j consécutifs d'apyrexie
 - résolution microbio
- Max 14j