

Poitiers

et la région Nouvelle Aquitaine Palais des Congrès du Futuroscope

du mercredi 9 septembre 2020 au vendredi 11 septembre 2020







Comment je prends en charge chez l'immunodéprimé hors VIH ? Les infections à *Pseudomonas aeruginosa*

L'exemple de l'hématologie
Serge Alfandari CH Tourcoing/CHU Lille





et la région Nouvelle Aquitaine Palais des Congrès du Futuroscope







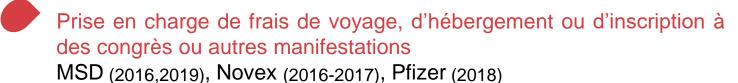
du mercredi 9 septembre 2020 au vendredi 11 septembre 2020

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

IIIIGI	venant . Serge Anandan					
Titre	: Comment je prends en	charge les infections	à Pseudomonas	<i>aeruginosa</i> chez l	'immunodéprimé ho	rs VIH

Consultant ou membre d'un conseil scientifique
MSD (2016)





Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique















Intervenant : Carao Alfondori

Test pratique du système de vote

- Quelle est votre activité principale ?
 - 1 Infectiologie
 - 2 Réanimation
 - 3 Hémato/cancéro/greffe
 - 4 Microbiologie
 - 5 Autres disciplines
- 1 seul choix possible

Il n'y a pas de bonne ou mauvaise réponse ©



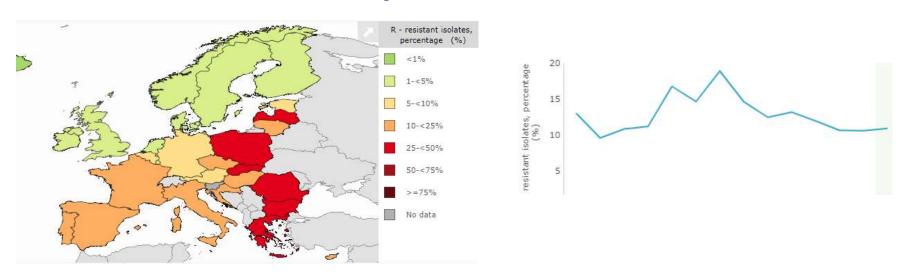
Pseudomonas aeruginosa

- Bacille à Gram négatif aérobie
- Bactérie environnementale hydro-tellurique et ubiquitaire
- Infections opportunistes, souvent invasives et généralement graves



Pseudomonas aeruginosa

Multi-résistance fréquente: France 11%





% souches infections invasives résistant à plus de 3 molécules anti-*Pseudomonas* 2018 (pip-taz / FQ / aminosides / cefta / carba)

Pseudomonas aeruginosa et immunodépression

- Diminution des défenses avec plusieurs populations à risque différents
 - Pathologies: hémopathies, greffes OS/MO, biothérapies, CTCD, etc.
 - Déficits immunitaires associés ou induits par les traitements
- Altération des barrières
 - Muqueuses :
 - agents cytotoxiques: Mucite
 - irradiation
 - altération de la flore
 - Dispositifs invasifs : cathéter



Cas clinique

- Patient de 54 ans
 - IUM à E. coli il y a 2 mois traitée 14 j de FQ
- LAM
 - Chimiothérapie d'induction anthracycline/cytarabine 3+7
 - Aplasie attendue > 3 semaines



Cas clinique

- A J7 d'admission/J4 d'aplasie: Hyperthermie à 38,5^c
 - Examen clinique normal
 - TA 130/80
 - FC 85/mn
 - FR 15/mn
 - SaO2: 99% AA
 - Un cathéter central propre et indolore
 - 20 PNN



Q1:

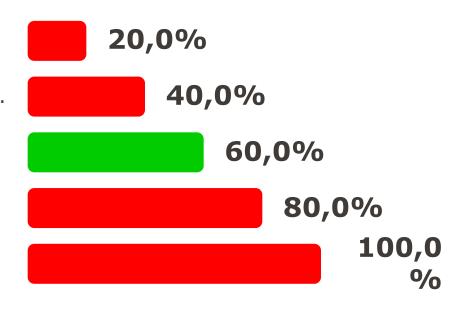
Quelle antibiothérapie proposez vous en 1ère ligne

- 1. C3G sans activité sur *Pseudomonas* seule
- C3G sans activité sur Pseudomonas + aminoside
- Bêta-lactamine « non CP » anti Pseudomonas seule
- 4. Bêta-lactamine « non CP » anti *Pseudomonas* + aminoside
- 5. Carbapénème
- 1 seul choix possible



Quelle antibiothérapie proposez vous en 1ère ligne

- A. C3G sans activité sur Pseudomonas...
- B. C3G sans activité sur Pseudomonas +...
- C. Bêta-lactamine « non CP » anti...
- D. Bêta-lactamine « non CP » anti...
- E. Carbapénème





Q1:

Quelle antibiothérapie proposez vous en 1ère ligne

- 1. C3G sans activité sur *Pseudomonas* seule
- C3G sans activité sur Pseudomonas + aminoside
- 3. Bêta-lactamine « non CP » anti *Pseudomonas* seule
- 4. Bêta-lactamine « non CP » anti *Pseudomonas* + aminoside
- 5. Carbapénème
- 1 seul choix possible



Recos récentes NF

- USA (IDSA 2010)
 - Monothérapie avec anti Pseudomonas
 - Ajout initial autre molécule possible si complications ou suspicion de BMR
- Europe (ECIL 2011)
 - 2 stratégies selon atcd/gravité/risque BMR
 - Ici: escalade: Monothérapie avec anti *Pseudomonas*
- France (SRLF 2016 RFE neutropénique en réanimation)
 - NF: Bêta lactamine anti Pseudomonas active contre les CG+
 - Association à aminoside controversée
 - Si forme sévère: Association initiale B-lactamine anti Pseudomonas + aminoside



Freifeld et al CID 2011 Averbuch et al. Haematologica 2013 Schnell et al. AIC 2016

Cas clinique

- Vous avez choisi le céfépime en monothérapie
- A 24h:
 - Le patient est toujours hypertherme
 - La tolérance hémodynamique reste bonne
 - Appel du laboratoire:
 - HC positive à probable Pseudomonas



Q2:

Concernant l'antibiothérapie

- 1. Vous changez pour pipéracilline-tazobactam seul
- Vous changez pour méropénème seul
- 3. Vous changez pour méropénème + amikacine
- 4. Vous ajoutez de l'amikacine
- 5. Vous ne changez rien, le patient étant stable et ayant déjà une bêta-lactamine anti-pseudomonas

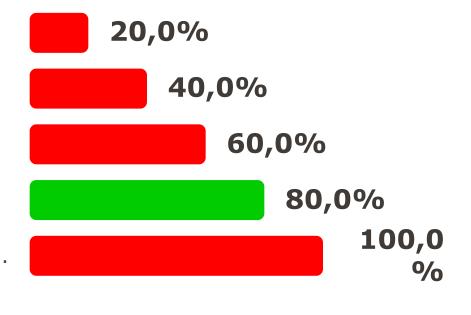
1 seul choix possible



21° JNI, Poitiers du 9 au 11 septembre 2020

Concernant l'antibiothérapie

- A. Vous changez pour...
- B. Vous changez pour méropénème seul
- C. Vous changez pour méropénème +...
- D. Vous ajoutez de l'amikacine
- E. Vous ne changez rien, le patient étant...



L'objectif est d'augmenter la probabilité d'avoir au moins une molécule active

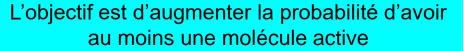


Q2:

Concernant l'antibiothérapie

- Vous changez pour pipéracilline-tazobactam seul
- Vous changez pour méropénème seul
- 3. Vous changez pour méropénème + amikacine
- 4. Vous ajoutez de l'amikacine
- 5. Vous ne changez rien, le patient étant stable et ayant déjà une bêta-lactamine anti-pseudomonas

1 seul choix possible





Infection à *P. aeruginosa* : antibiothérapie probabiliste

- Le choix de la β-lactamine dépend des données d'épidémiologie locale, des données microbiologiques disponibles chez le patient et des antibiothérapies déjà reçues par celui-ci. (Grade C)
- Il est recommandé de privilégier un antibiotique n'ayant pas été prescrit dans le mois précédent et d'éviter les carbapénèmes si d'autres molécules sont possibles. (Grade C)
- Les carbapénèmes ne sont pas recommandés en probabiliste chez un patient traité par un carbapénème (y compris l'ertapénème) dans le mois précédent. (Grade C)
- Il est recommandé d'initier une bithérapie (avec un aminoside, amikacine ou tobramycine) jusqu'à réception de l'antibiogramme en cas d'infection avec signes de gravité. (Grade B)
- La ceftazidime/avibactam et le ceftolozane/tazobactam ne sont pas recommandés en traitement probabiliste. (AE)



RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE

Antibiothérapie des infections à entérobactéries et à *Pseudomonas* aeruginosa chez l'adulte : Place des carbapénèmes et de leurs alternatives



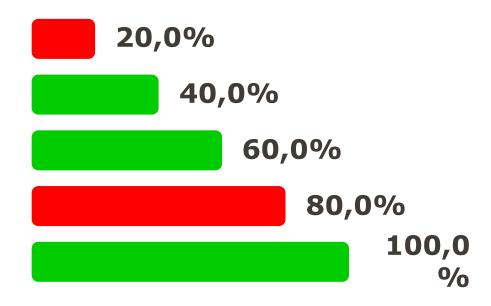
Q3: Quelles posologies?

- Quelles posologies proposez vous (patient de 70kg;
 DGF = 50 ml/mn)
 - Céfépime: 2 g/12h
 - 2. Céfépime: 2 g/8h
 - 3. Céfépime: 2 g/8h en perfusion continue
 - 4. Amikacine: 1 g/24h
 - 5. Amikacine: 1,7 g/24h
- Plusieurs choix possibles



Quelles posologies proposez vous (patient de 70kg; DGF = 50 ml/mn)

- A. Céfépime: 2 g/12h
- B. Céfépime: 2 g/8h
- C. Céfépime: 2 g/8h en perfusion...
- D. Amikacine: 1 g/24h
- E. Amikacine: 1,7 g/24h





Q3: Quelles posologies?

- Quelles posologies proposez vous (patient de 70kg;
 DGF = 50 ml/mn)
 - Céfépime: 2 g/12h
 - 2. Céfépime: 2 g/8h
 - 3. Céfépime: 2 g/8h en perfusion continue
 - 4. Amikacine: 1 g/24h
 - 5. Amikacine: 1,7 g/24h
- Plusieurs choix possibles



Posologies

Objectif: Pseudomonas

- CMI souvent plus élevées que les entérobactéries
- Fréquence de multirésistance
- Même en l'absence de facteur de gravité, intérêt de posologies élevées initiales.

Insuffisance rénale modérée

- Pas d'impact sur le céfépime
- Pas d'impact sur la dose unitaire d'amikacine
 - Elargissement des intervalles d'administration



Infection à *P. aeruginosa* : antibiothérapie probabiliste

- En cas d'infection avec signes de gravité traitée par une b-lactamine, il est recommandé d'optimiser l'antibiothérapie (Grade A) par :
 - Posologies élevées (Grade B) ;
 - Voie IV prolongée ou continue après dose de charge (Grade A)
 - L'ajustement posologique selon dosages plasmatiques et de la CMI

estimée ou mesurée (Grade B).



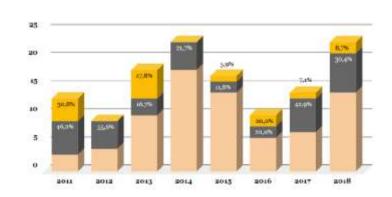
Antibiothérapie des infections à entérobactéries et à Pseudomonas aeruginosa chez l'adulte :

Place des carbapénèmes et de leurs



Quelle molécule pour Pseudomonas?

- Importance d'avoir des données locales
- % sensibilité 127 bactériémies Hématologie CHU Lille 2011-2018:
 - Pipéracilline-tazobactam: 50%
 - Ceftazidime: 67%
 - Céfépime: 68%
 - Imipénème: 63%
 - Gentamicine: 58%
 - Amikacine: 75%
 - Ciprofloxacine: 52%
 - Fosfomycine: 74%
 - Colistine: 98%



P.a. XDR

P.a. MDR

% multi-R (au moins 3 molécules): 40%

Nouvelles associations S

- Ceftolozane/tazobactam: 9/10
- Ceftazidime/avibactam: 13/14



Q4:

Vous proposez pour le cathéter central:

- Une ablation dans les 48h
- 2. Une ablation si les hémocultures restent positives après J3
- 3. D'associer aux ATB IV un verrou antibiotique par gentamicine
- 4. De faire des hémocultures différentielles
- De conserver le cathéter devant une probable porte d'entrée digestive

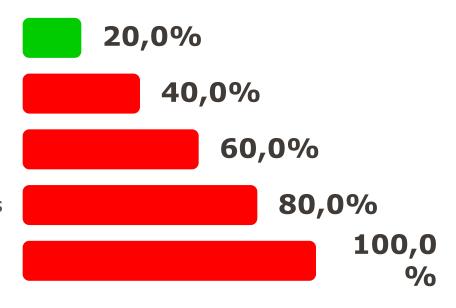
Plusieurs choix possibles



21es JNI, Poitiers du 9 au 11 septembre 2020

Vous proposez pour le cathéter central:

- A. Une ablation dans les 48h
- B. Une ablation si les hémocultures...
- C. D'associer aux ATB IV un verrou...
- D. De faire des hémocultures différentielles
- E. De conserver le cathéter devant une...





Q4:

Vous proposez pour le cathéter central:

- Une ablation dans les 48h
- 2. Une ablation si les hémocultures restent positives après J3
- 3. D'associer aux ATB IV un verrou antibiotique par gentamicine
- 4. De faire des hémocultures différentielles
- De conserver le cathéter devant une probable porte d'entrée digestive
- Plusieurs choix possibles



21es JNI, Poitiers du 9 au 11 septembre 2020

Evolution

- La souche est multisensible
 - L'amikacine est arrêtée après 2 doses (à réception de l'antibiogramme)
 - L'apyrexie est obtenue en 4 jours
- Le traitement est arrêté à J14 (soit J18 d'aplasie)
- Le patient sort de neutropénie à J28



Infection à P. aeruginosa : antibiothérapie documentée

- Il est recommandé de mettre en place une désescalade de l'antibiothérapie en épargnant les carbapénèmes. (AE)
- Une fois l'antibiogramme disponible, une bithérapie n'est pas recommandée. (Grade B)
- Certaines situations cliniques ou microbiologiques (évolution défavorable, profil de résistance particulier) ainsi que le type d'infection (infection non ou insuffisamment drainée, matériel étranger) peuvent conduire à discuter la poursuite d'une bithérapie. (AE)
- Il est recommandé de suivre les durées de traitement habituellement préconisées (Grade B).



RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE

Antibiothérapie des infections à entérobactéries et à *Pseudomonas* aeruginosa chez l'adulte : Place des carbapénèmes et de leurs alternatives



Arrêt de l'ATB même si persistance neutropénie

- Recommandation ECIL 2011 pour fièvre d'origine inconnue
 - 1 essai randomisé Aguilar-Guisado et al. Lancet Haem 2017
- Etudes observationnelles en faveur même pour infections documentées
 - la Martire et al, EJCMID 2018: 7-10j ATB dont 4j apyréxie
 - Van de Wyngaert IJAA 2019: 10j ATB dont 5j apyréxie



Evolution

- Le patient est en échec hématologique
 - Il reçoit une chimiothérapie de rattrapage
- A J10 de la chimiothérapie
 - Hyperthermie à 39C
 - Douleurs anales
 - Lésions ulcéreuses, purulentes
- Avis chirurgical: attente
- Les hémocultures poussent à P. aeruginosa





Q5:

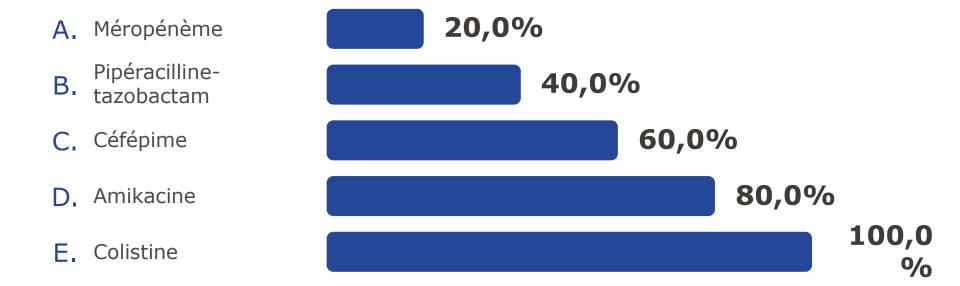
Quel (s) antibiotique(s) proposez vous ?

(souche initiale sauvage, traitée par céfépime 14j + amikacine 2j)

- 1. Méropénème
- 2. Pipéracilline-tazobactam
- 3. Céfépime
- 4. Amikacine
- Colistine
- Plusieurs choix possibles pour un vote consultatif



Quel (s) antibiotique(s) proposez vous ? (souche initiale sauvage, traitée par céfépime 14j +





Antibiogramme

Molécules rendues S et leurs CMI

- Imipénème: 4
- Méropénème:2
- Ceftolozane/tazobactam: 4
- Ceftazidime/avibactam: 4
- Colistine:
- Autres molécules

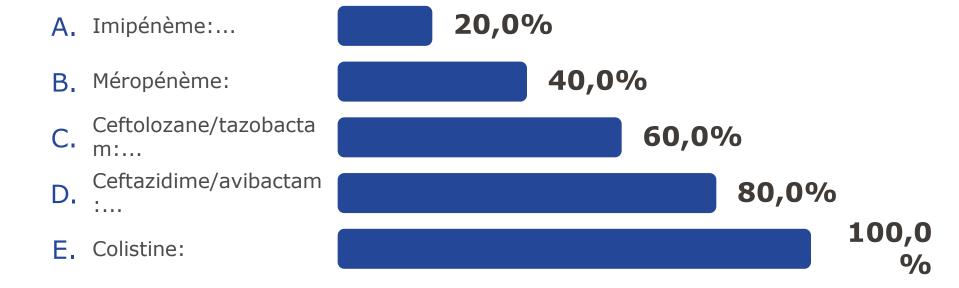


Q6:

- Quel (s) antibiotique(s) débutez vous ?
 - 1. Imipénème:
 - 2. Méropénème:
 - Ceftolozane/tazobactam:
 - 4. Ceftazidime/avibactam:
 - Colistine:
- Plusieurs choix possibles pour un vote consultatif



Quel (s) antibiotique(s) débutez vous ?





Evolution:

- Guérison de la bactériémie
- Exploration au bloc de la lésion périanale
 - Stérile
 - Infiltrat leucémique



Conclusions

- Infections à Pseudomonas en hématologie
 - Fréquentes
 - Graves (37% de mortalité à J30 pour les bactériémies)
 - Emergence de multirésistance
- Adapter les stratégies à l'écologie locale

