

L'allogreffé en réanimation : comment gérer le traitement anti-infectieux?

Sandrine Valade

Médecine intensive et Réanimation, Hôpital Saint Louis, Paris

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

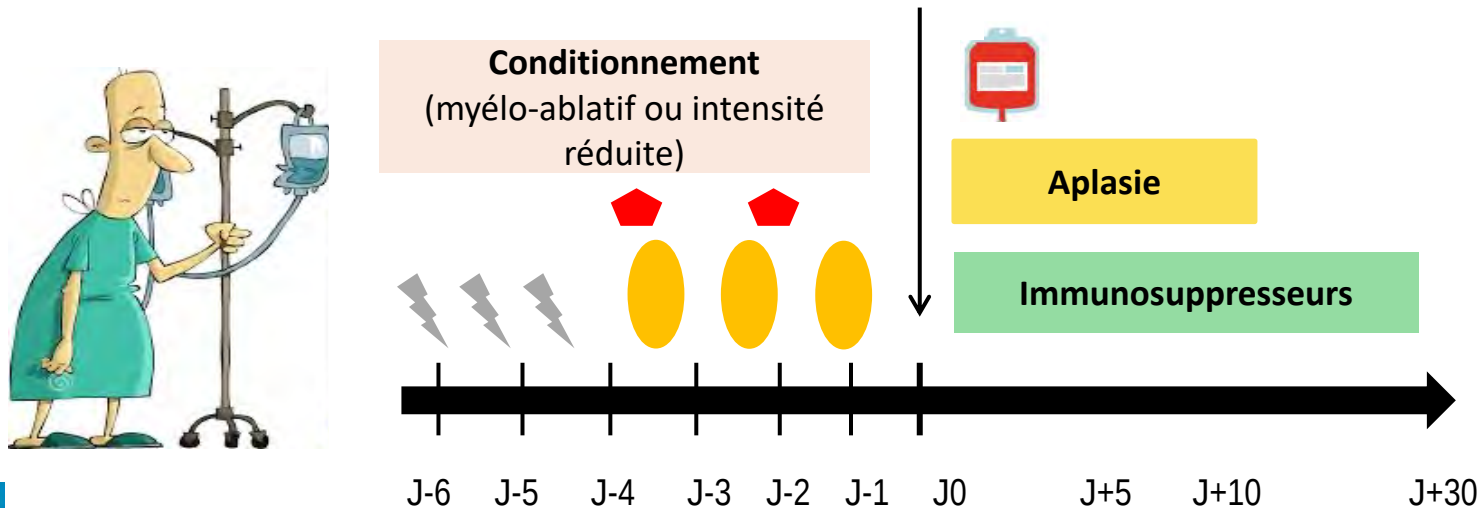
Intervenant : Sandrine Valade

Titre : allogreffé en réanimation, comment gérer le traitement anti-infectieux?

- | | | |
|--|------------------------------|---|
|  Consultant ou membre d'un conseil scientifique | ☐ OUI | ☒ NON |
|  Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents | ☐ OUI | ☒ NON |
|  Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations | ☐ OUI | ☒ NON |
|  Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique | ☐ OUI | ☒ NON |

Allogreffe de moelle en France

- Environ 2000 greffes par an en France, principale indication = leucémie aiguë myéloïde
- Greffe **phéno-identique** > géno-identique
- 50% d'allogreffes chez les plus de 50 ans



Admission en réanimation

- Taux d'admission en réanimation = environ **20% des patients** (13-30%)
- Motif le plus fréquent = détresse respiratoire (60 à 80%) devant sepsis/choc septique
- Complications variées :

Non infectieuses

Spécifiques

- o GVH
- o Prise de greffe
- o PRES, MAT
- o MVO
- o bronchiolite

Non spécifiques

- o Toxicité
- o OAP
- o Hémorragie
- o Insuffisance rénale
- o Comorbidités

Infectieuses

Bactéries

- o BGN
- o Cocci +

Virus

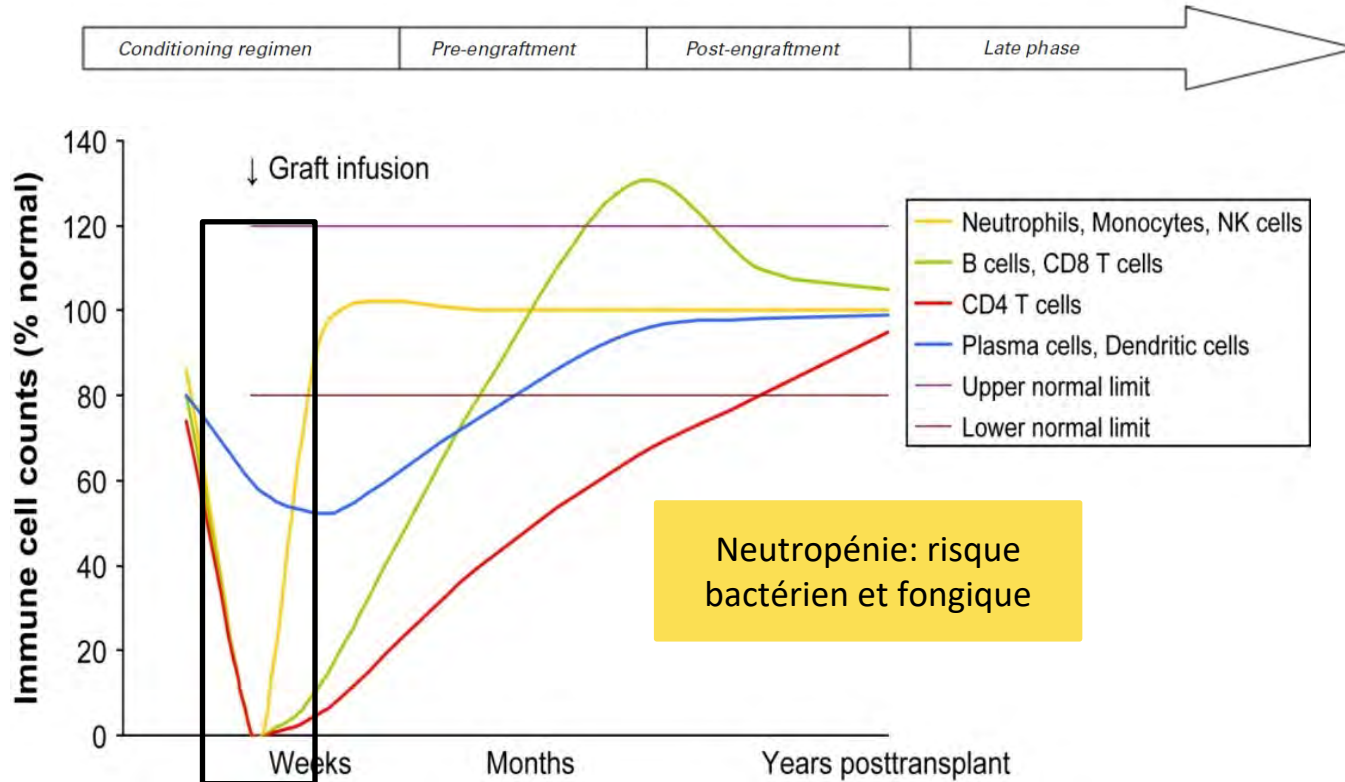
- o HSV, VZV, CMV
- o HHV6
- o BK virus, adéno...

Champignons
Aspergillus, Mucor...

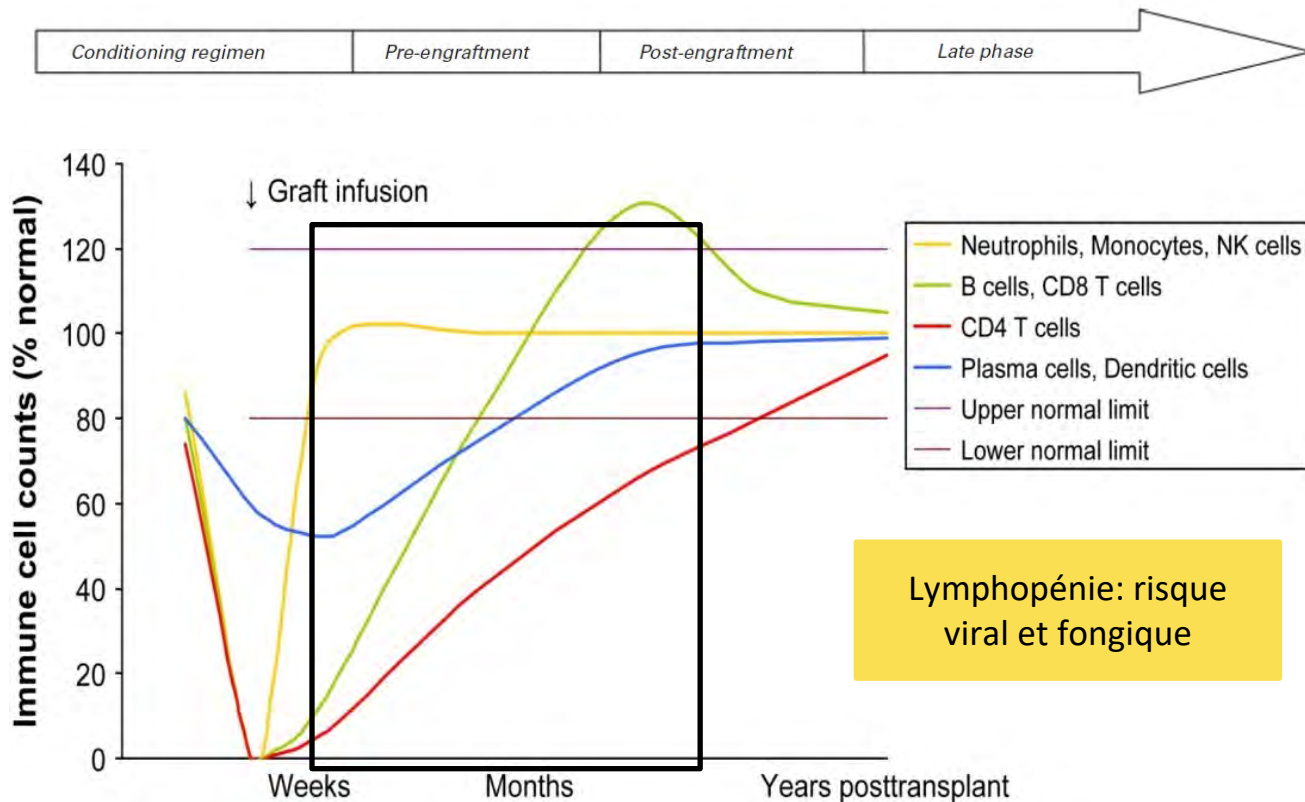
Problématiques du traitement anti-infectieux en réa



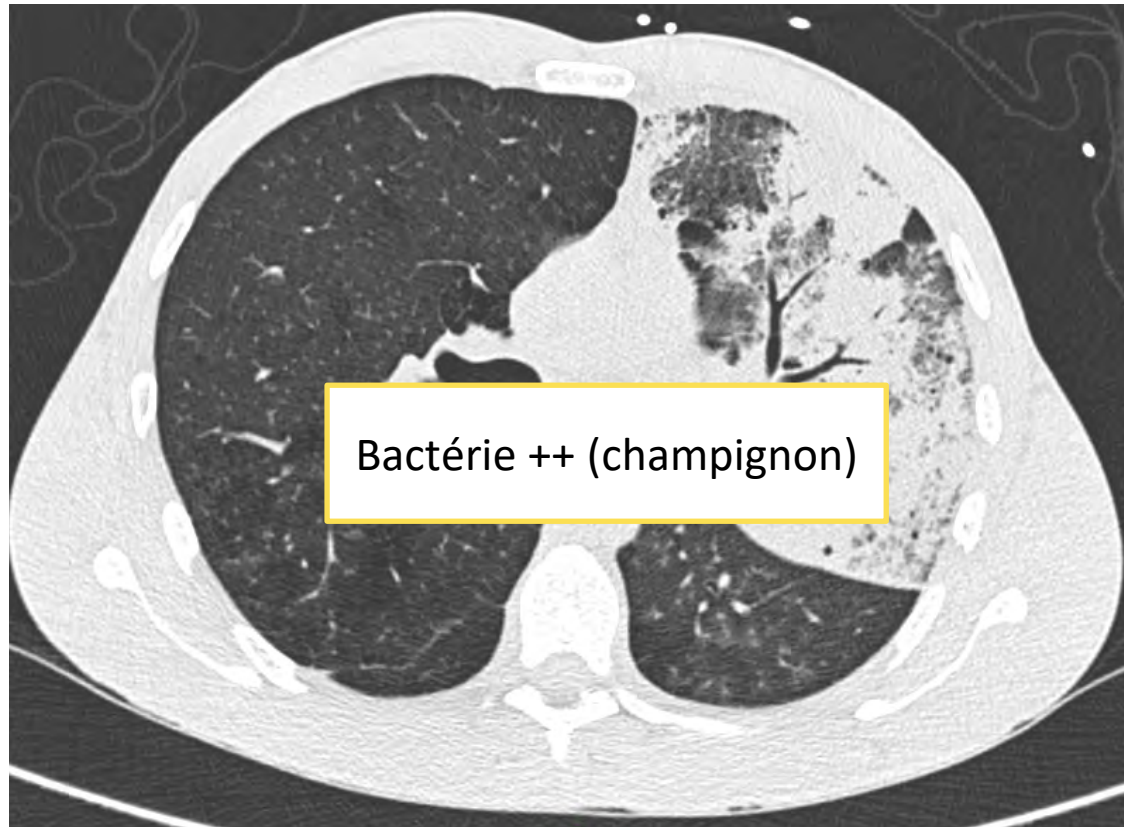
Importance du délai par rapport à la greffe



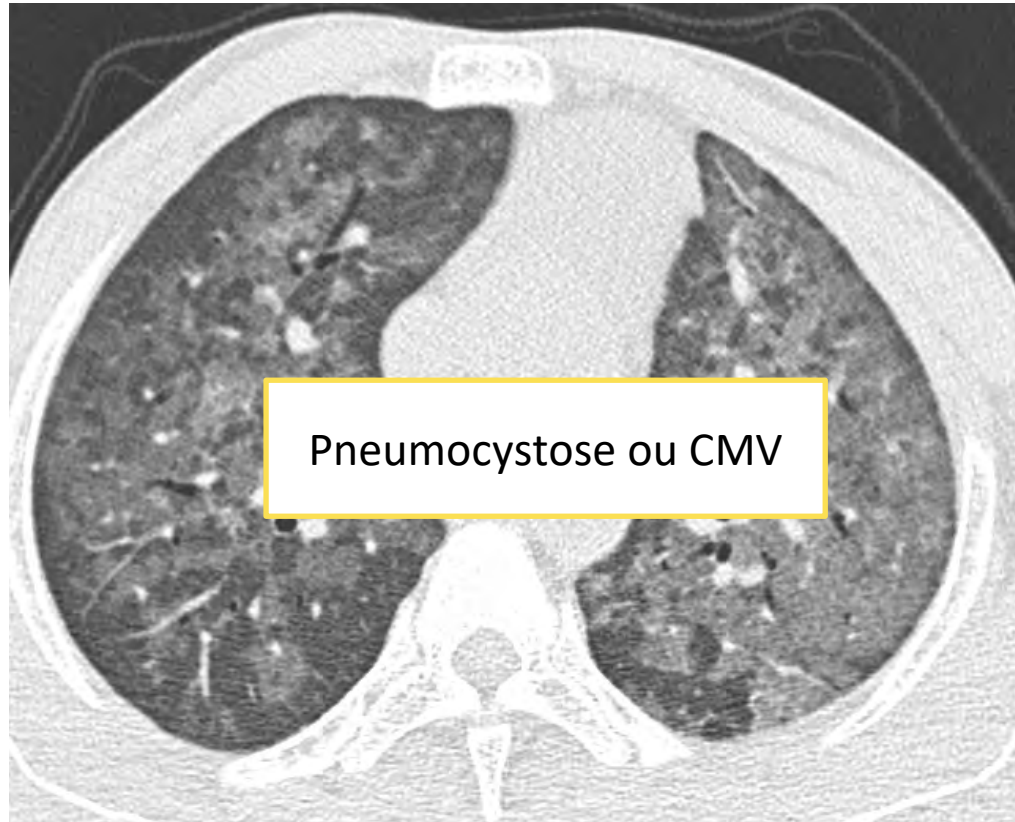
Importance du délai par rapport à la greffe



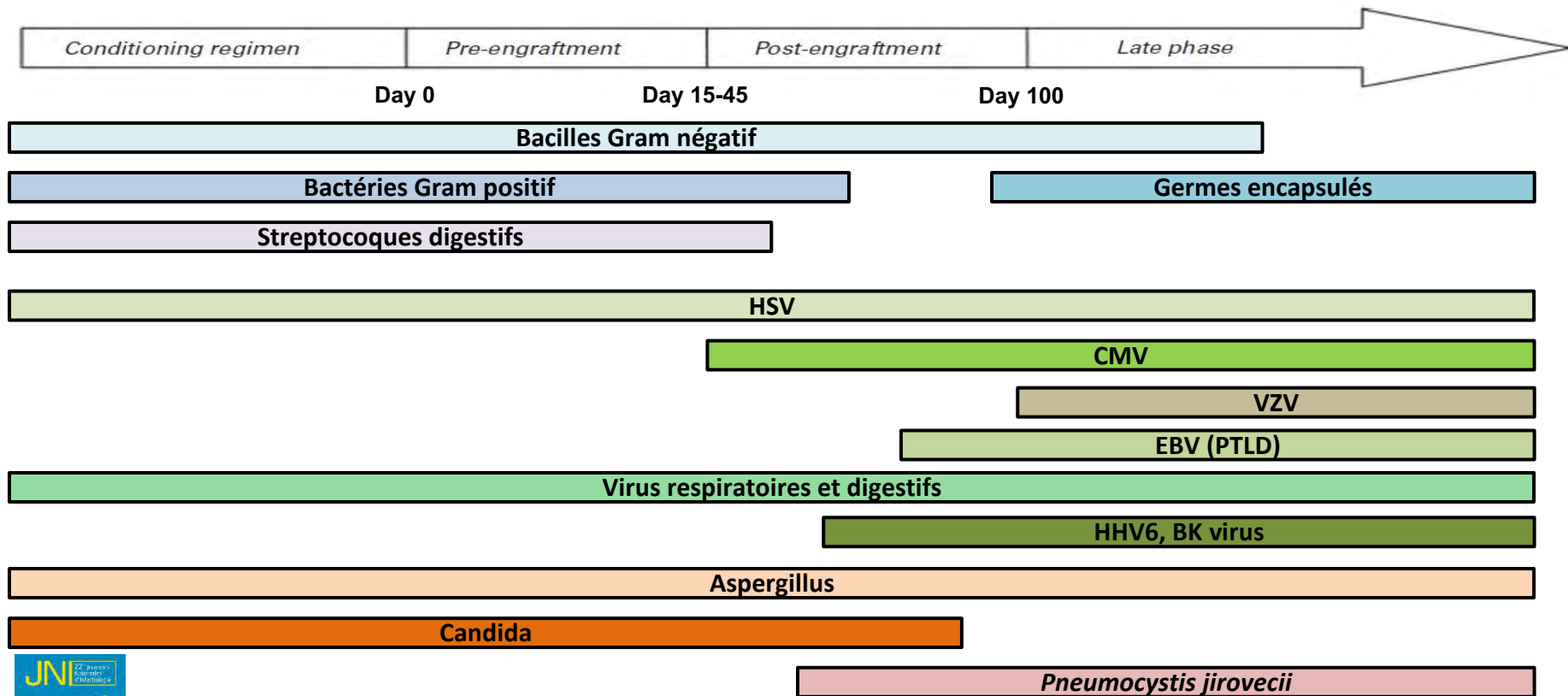
Détresse respiratoire à J7 post allogreffe



Détresse respiratoire à J120 de l'allogreffe

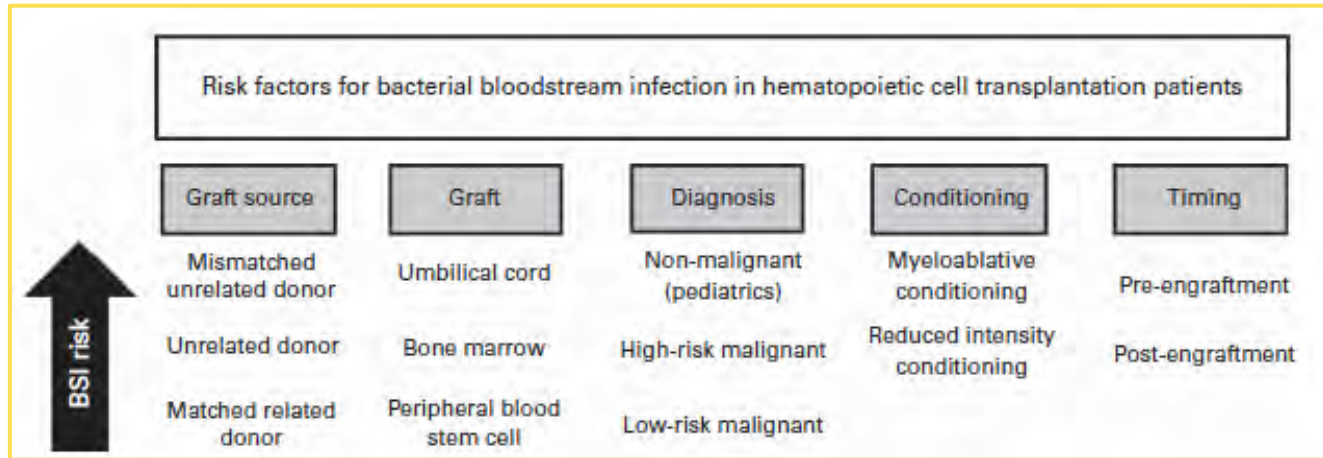


Importance du délai par rapport à la greffe



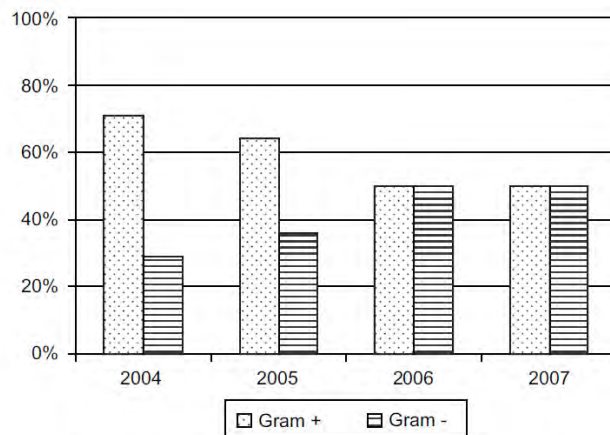
Risque bactérien

- **Pre-engraftment +++**
- Documentation bactérienne dans 30 à 50% des cas
- Facteurs de risque de bactériémie = conditionnement, source du greffon, type de donneur



Risque bactérien

- Incidence bactériémie, environ 40 à 60% des patients
- 2 sources principales :
 - tube digestif (mucite)
 - cathéter veineux central



Cocci Gram positif > bacilles Gram négatif
mais augmentation récente de ces derniers
et de la résistance bactérienne

	Pre-engraftment, n = 100 (%)	Post-engraftment, n = 89 (%)	P-value
Gram positive	64 (64)	51 (57)	0.37
Coagulase-negative staphylococci	39 (39)	27 (30)	0.22
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 (1)	12 (13.5)	0.001
Viridans group streptococci	8 (8)	3 (3)	0.22
<i>Staphylococcus aureus</i>	6 (6)	3 (3)	0.50
<i>Enterococcus faecium</i>	4 (4)	4 (4.5)	1.00
<i>Enterococcus faecalis</i>	2 (2)	2 (2)	1.00
Gram negative	30 (30)	32 (36)	0.43
<i>Escherichia coli</i>	19 (19)	21 (24)	0.47
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (5)	5 (6)	1.00
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5 (5)	4 (4.5)	1.00
Quinolone-resistant Gram-negative bacilli	14 (45)	19 (54)	0.62
MDRGNB ^a	7 (7)	6 (7)	1.00
Anaerobes	2 (2)	1 (1)	1.00
<i>Candida</i> spp.	0	2 (2)	0.22
Polymicrobial BSI	5 (5)	5 (6)	1.00

Joyce et al, Chest 2020
Gudiol et al, BMT 2014
Dandoy et al, BMT 2017
Mikulska et al, BBMT 2009

Risque fongique

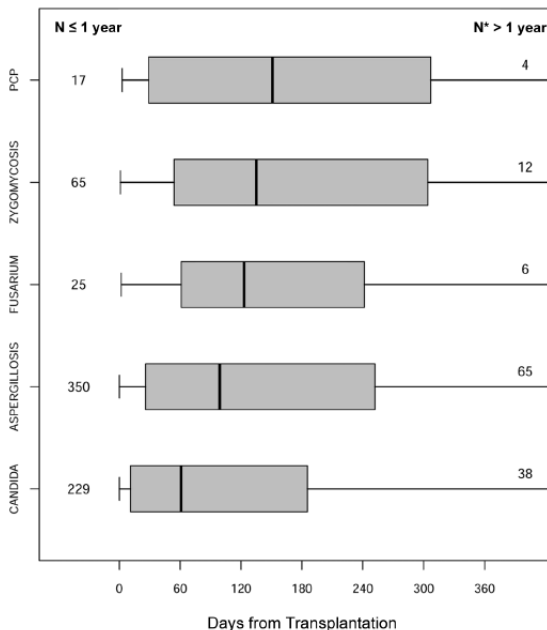
- Pre-engraftment > post-engraftment et phase tardive
- Facteurs de risque d'infection fongique = GVH, donneur non apparenté
- **Aspergillose (40%) > candidose invasive (30%) > zygomycose (10%) > fusariose et autres**

Prospective Surveillance for Invasive Fungal Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients, 2001–2006: Overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database

Dimitrios P. Kontoyiannis

CID 2010;50 (15 April)

- Cohorte prospective, 2001-2006
- n = 875, 80% allogreffés
- Délai médian aspergillose = 99 jours
- Survie à 1 an = 25% pour aspergillose pulmonaire

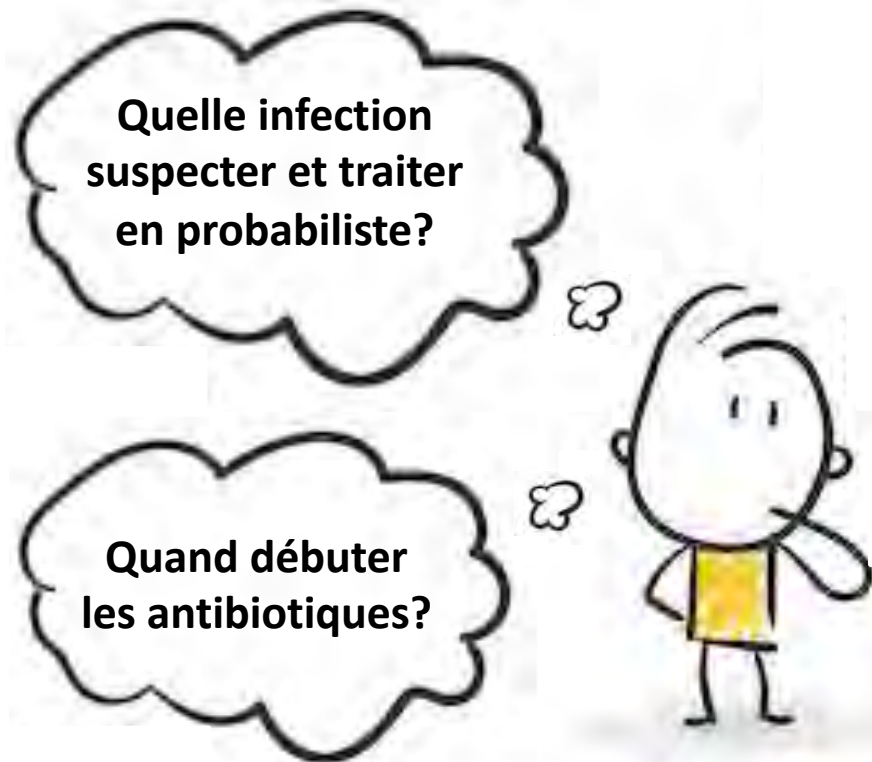


Sahin et al, J Infect Chemother 2016

Girmenia et al, BBMT 2014

Girmenia et al, Current Opinion Hematol 2014

Problématiques du traitement anti-infectieux en réa



Quand débiter les anti-infectieux?

- Antibiothérapie = **URGENCE** chez le patient neutropénique
- Le plus rapidement possible
- Large spectre, à adapter aux colonisations et molécules préalablement reçues

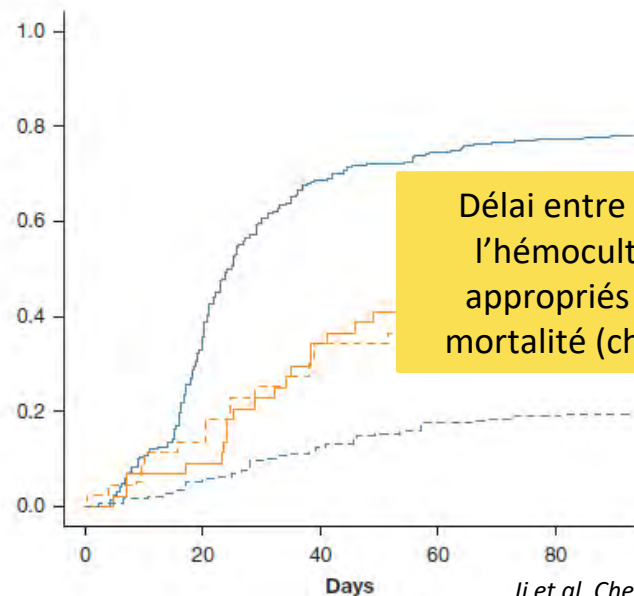
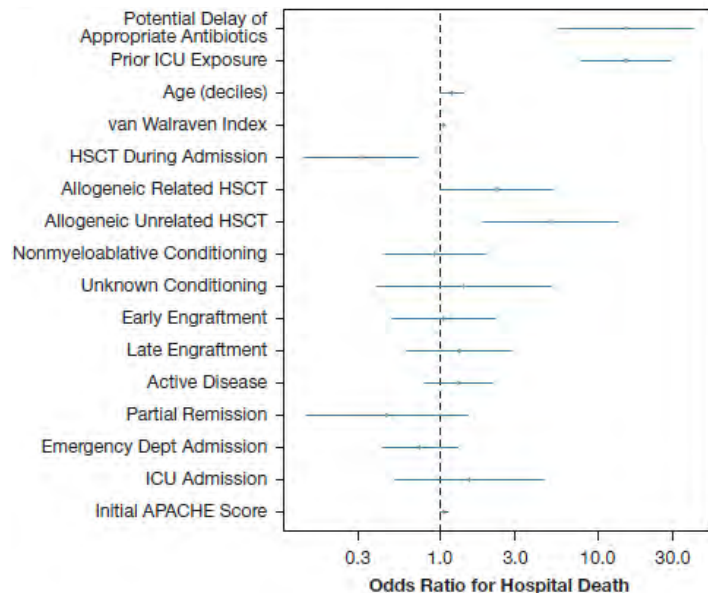
Neutropenic cancer patients with severe sepsis: need for antibiotics in the first hour

Table 1 Multivariate analysis of independent factors associated with ICU mortality

ICU mortality	Odds ratio	95 % confidence interval	p
Efficacy of the first antimicrobial treatment in the ICU			
Appropriate	1	Reference	
Inappropriate	6.4	1.6–26	0.01
Empirical	0.7	0.2–2.5	0.63
SOFA score at admission (per point)	1.4	1.2–1.6	<0.001
Non-fermentative Gram-negative bacilli	4.8	1.3–18	0.02
Interval between the first signs of sepsis in ICU and antimicrobial initiation >1 h	10	2.5–33	0.002

Quand débiter les anti-infectieux?

- Antibiothérapie = **URGENCE** chez le patient neutropénique
- Le plus rapidement possible
- Large spectre, à adapter aux colonisations et molécules préalablement reçues



Problématiques du traitement anti-infectieux en réa

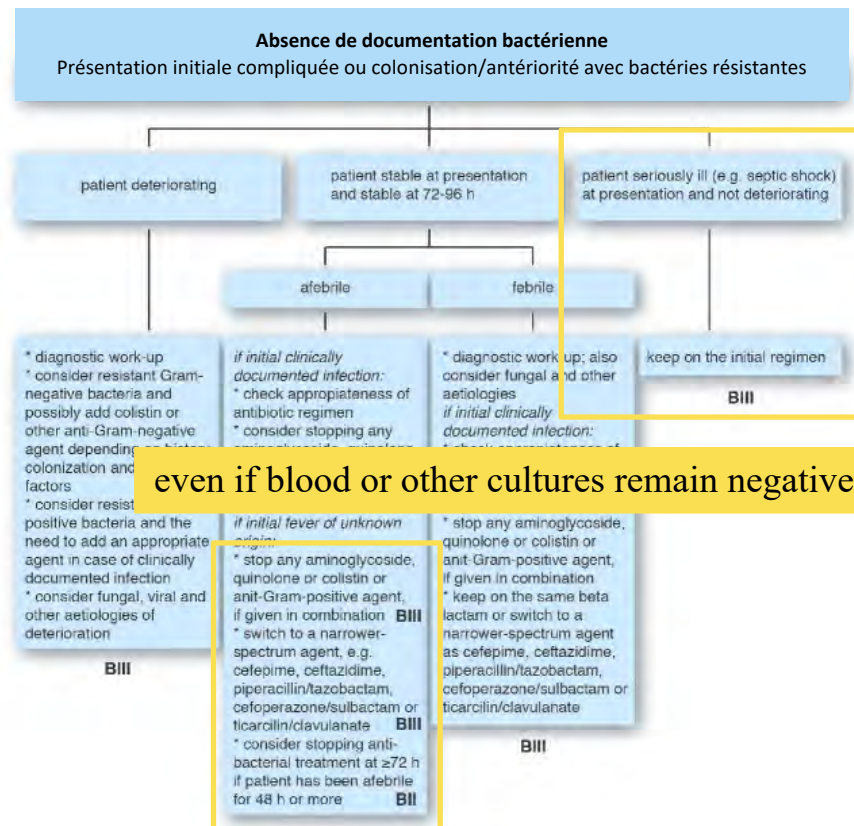


Désescalade: recommandations

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

Diana Averbuch,¹ Christina Orasch,² Catherine Cordonnier,³ David M. Livermore,⁴ Małgorzata Mikulska,⁵ Claudio Viscoli,⁵ Inge C. Gyssens,^{6,7,8} Winfried V. Kern,⁹ Galina Klyasova,¹⁰ Oscar Marchetti,² Dan Engelhard,¹ and Murat Akova;¹¹ on behalf of ECIL4, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, ESGICH/ESCMID and ELN

- Recommended strategies at 72–96 hours
- “If a pathogen is identified: the patient should be treated according to the organism identified using narrower-spectrum agents, guided by in vitro susceptibility tests, including minimum inhibitory concentrations (MIC) when available (AI).”
- FUO = Fever of Unknown Origin



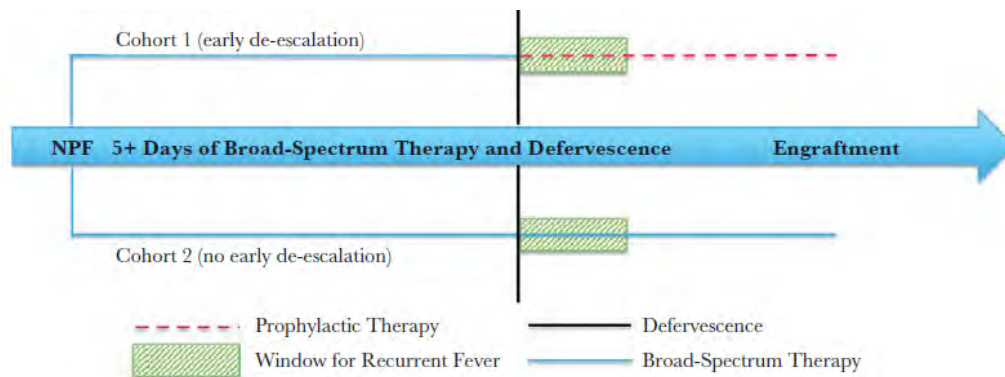
FUO et désescalade

Early Antimicrobial De-escalation and Stewardship in Adult Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients: Retrospective Review

Matthew Snyder,¹ Yanina Pasikhova,¹ and Aliyah Baluch²

Open Forum Infectious Diseases

- n = 120 patients allogreffés avec FUO
- 5 jours d'antibiotiques à large spectre (Céfépime + tobramycine > 80% ou Pipéracilline-tazobactam)
- Désescalade précoce chez 46 patients (prophylaxie par quinolones)



FUO et désescalade

Early Antimicrobial De-escalation and Stewardship in Adult Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients: Retrospective Review

Matthew Snyder,¹ Yanina Pasikhova,¹ and Aliyah Baluch²

Open Forum Infectious Diseases

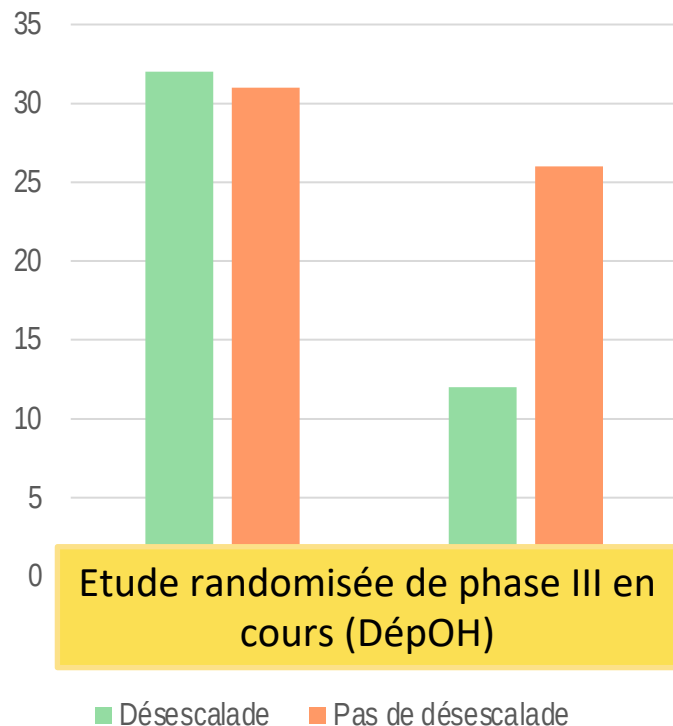
- n = 120 patients allogreffés avec FUO
- 5 jours d'antibiotiques à large spectre (Céfépime + tobramycine > 80% ou Tazocilline)
- Désescalade précoce chez 46 patients (prophylaxie par quinolones)

Variable	Cohort 1 (Early De-escalation) (n = 46)	Cohort 2 (No Early De-escalation) (n = 74)	PValue
Hospitalization course			
Recurrent fever within 72-hour time frame, n (%) ^d	7 (15)	14 (19)	.026
Length of stay, d ^b	20 (15–35)	20 (14–49)	.668
Among survivors ^e	20 (15–35)	20 (14–34)	.949
ICU admission, n (%)	0 (0)	2 (3)	.523
<i>Clostridium difficile</i> -associated infections, n (%) ^f	2 (4)	1 (1)	.558
Mortality, n (%)	0 (0)	3 (4)	.285

Désescalade et neutropénie en réanimation

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

- Etude observationnelle monocentrique, 2008-2010
- n = 101 neutropéniques avec sepsis sévère/choc septique
- 10% allogreffés
- 63% documentation microbiologique (17% FUO)
- Désescalade = 44% des patients (< J12)
 - **β lactamine à spectre plus restreint (23/44)**
 - **Arrêt de la vancomycine (26/44)**
- Désescalade non corrélée à la gravité
- Pas d'impact sur la survie à J30 (mortalité en réa 23%)



Problématiques du traitement anti-infectieux en réa



Prophylaxies et allogreffe

Prophylaxie des infections post-allogreffe : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)

Philippe Lewalle¹, Cécile Pochon², Mauricette Michallet³, Pascal Turlure⁴, Eolia Brissot⁵, Catherine Paillard⁶, Mathieu Puyade⁷, Gabrielle Roth-Guepin⁸, Ibrahim Yakoub-Agha^{9,10}, Sylvain Chantepie¹¹

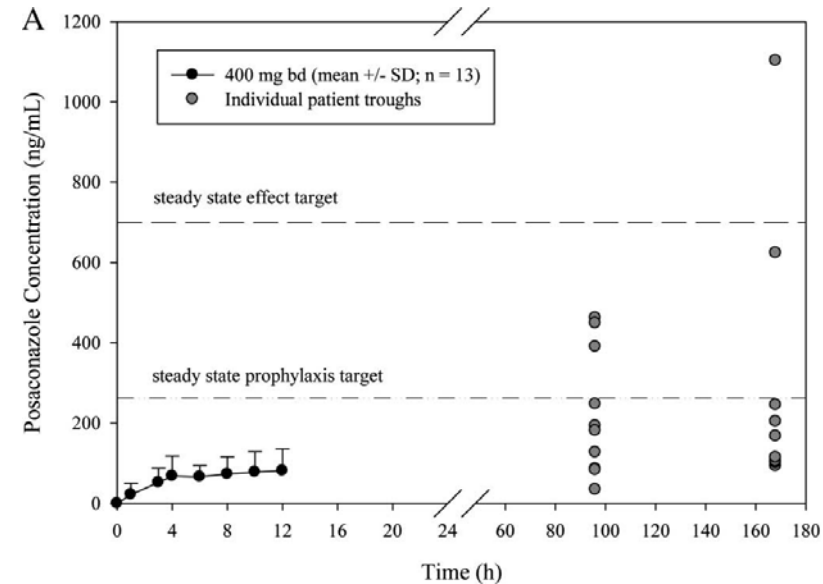
Synthèse des recommandations de l'atelier

Agents Infectieux	Prophylaxie médicamenteuse	MAC ¹	RIC ¹	Donneurs alternatifs ²	GVH aigüe ou chronique
<i>Champignons³</i>					
Avant greffe					
Faible risque	Fluconazole 6-8 mg/kg/j	J1-J100	Discutable pendant aplasie	NA	NA
Haut risque	Voriconazole				
Après greffe	6 mg/kg × 2/j, J1, puis 4 mg/kg × 2/j ou posaconazole	J1-J100	J1-J100	J1-J100	NA
Haut risque	Posaconazole 3cp de 200 mg × 2/j, J1, puis 3cp de 200 mg/j en 1 prise				si GVH sous corticoïdes Jusqu'à 1 mois après l'arrêt de la corticothérapie (J100 minimum) ou dose <0,3 mg/kg si corticothérapie prolongée
Prophylaxie secondaire	Voriconazole 6 mg/kg × 2/j, J1, puis 4 mg/kg × 2/j				Dosages recommandés

Posaconazole: problème de l'absorption

Posaconazole Plasma Concentrations in Critically Ill Patients

- n = 27 patients en réa
- Pas d'hémopathie maligne
- Posaconazole 400mg x 2 ou 200mg x 4/jour via SNG
- IPP chez tous les patients
- Seuls 17% des patients atteignent Cmin > cible pour la prophylaxie



Posaconazole: problème de l'absorption

Posaconazole Plasma Concentrations in Critically Ill Patients

- n = 27 patients en réa
- Pas d'hémopathie maligne
- Posaconazole 400mg x 2 ou 200mg x 4/jour via SNG
- IPP chez tous les patients
- Seuls 17% des patients atteignent Cmin > cible pour la prophylaxie

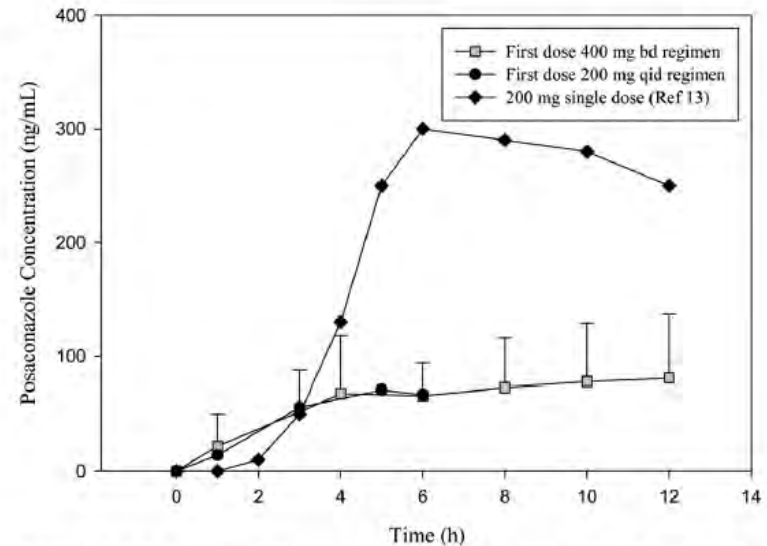


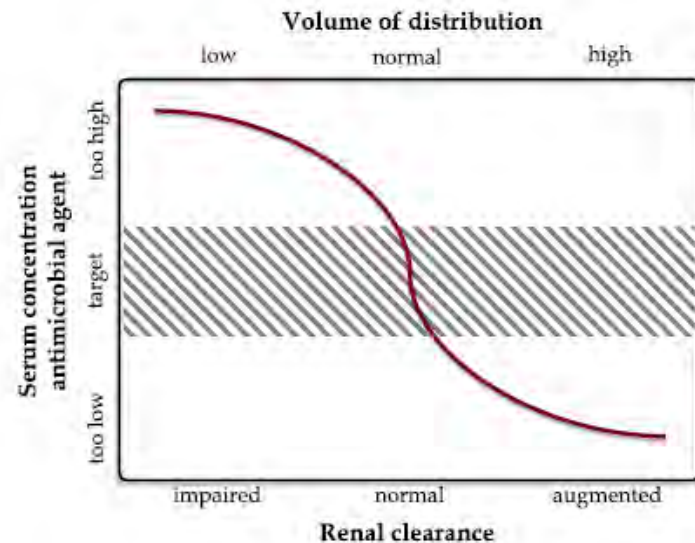
FIGURE 2. Mean ($\pm$ SD) concentration–time profiles for the first dose of posaconazole from this study compared with a single 200-mg dose in healthy volunteers.¹³

Posaconazole IV?

Pharmacokinetics of Intravenous Posaconazole in Critically Ill Patients

Fekade B. Sime,^a Janine Stuart,^b Jenie Butler,^b Therese Starr,^b Steven C. Wallis,^c Saurabh Pandey,^c Jeffrey Lipman,^{b,c}
Jason A. Roberts^{a,b,c,d}

- n = 8 patients, posaconazole IV 300mg
- Albumine 20g/L [18-24], BMI = 22,6
- SOFA = 5 [3-6] et clairance créatinine 74mL/min [53-109]
- Volume de distribution et clairance x 2 comparés à des volontaires sains
- AUC réduite de 39% par rapport à des patients d'hémato
- Grande variabilité +++



Voriconazole: variabilité des concentrations en réa

I. Mohammadi • M. A. Piens • C. Padoin • D. Robert

Plasma levels of voriconazole administered via a nasogastric tube to critically ill patients

- n = 8 patients en réa, ventilés
- 6 hémopathies malignes, 1 cancer solide
- IFI suspectée ou prouvée
- Voriconazole curatif, 200mg x 2 par jour via SNG
- Dosage $\geq$ J3
- Concentrations $\geq$ cible chez 88% des patients
- Mais grande variabilité +++

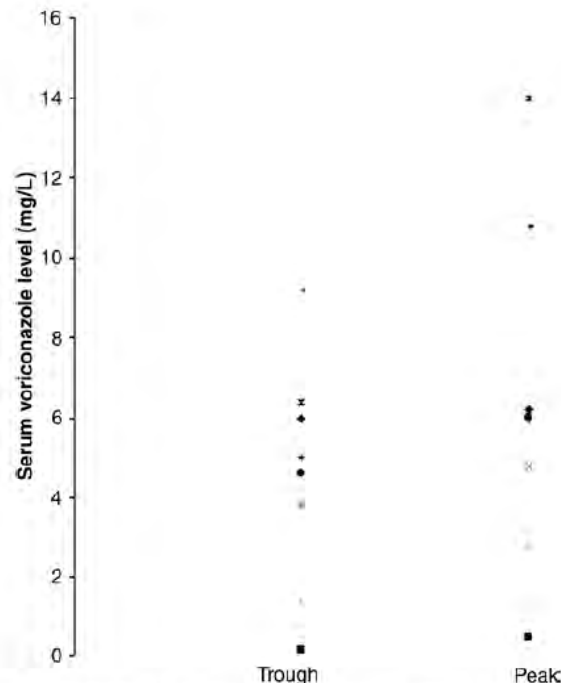


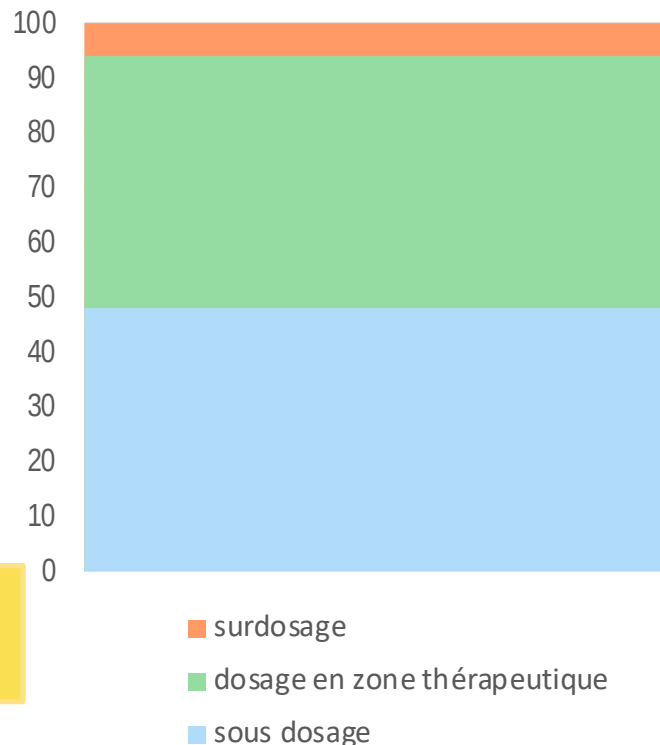
Fig. 1 Individual trough and peak serum levels of voriconazole administered via a nasogastric tube

Voriconazole: variabilité des concentrations en réa

Potential Factors for Inadequate Voriconazole Plasma Concentrations in Intensive Care Unit Patients and Patients with Hematological Malignancies

- n = 77 patients en réa (non hémato)
- Voriconazole curatif
- Forme IV 79% et orale 21%
- **45% des patients en zone thérapeutique**
 - **Sous dosage (48%):** IPP, hémopathie maligne
 - Surdosage (6%): BMI, diarrhée

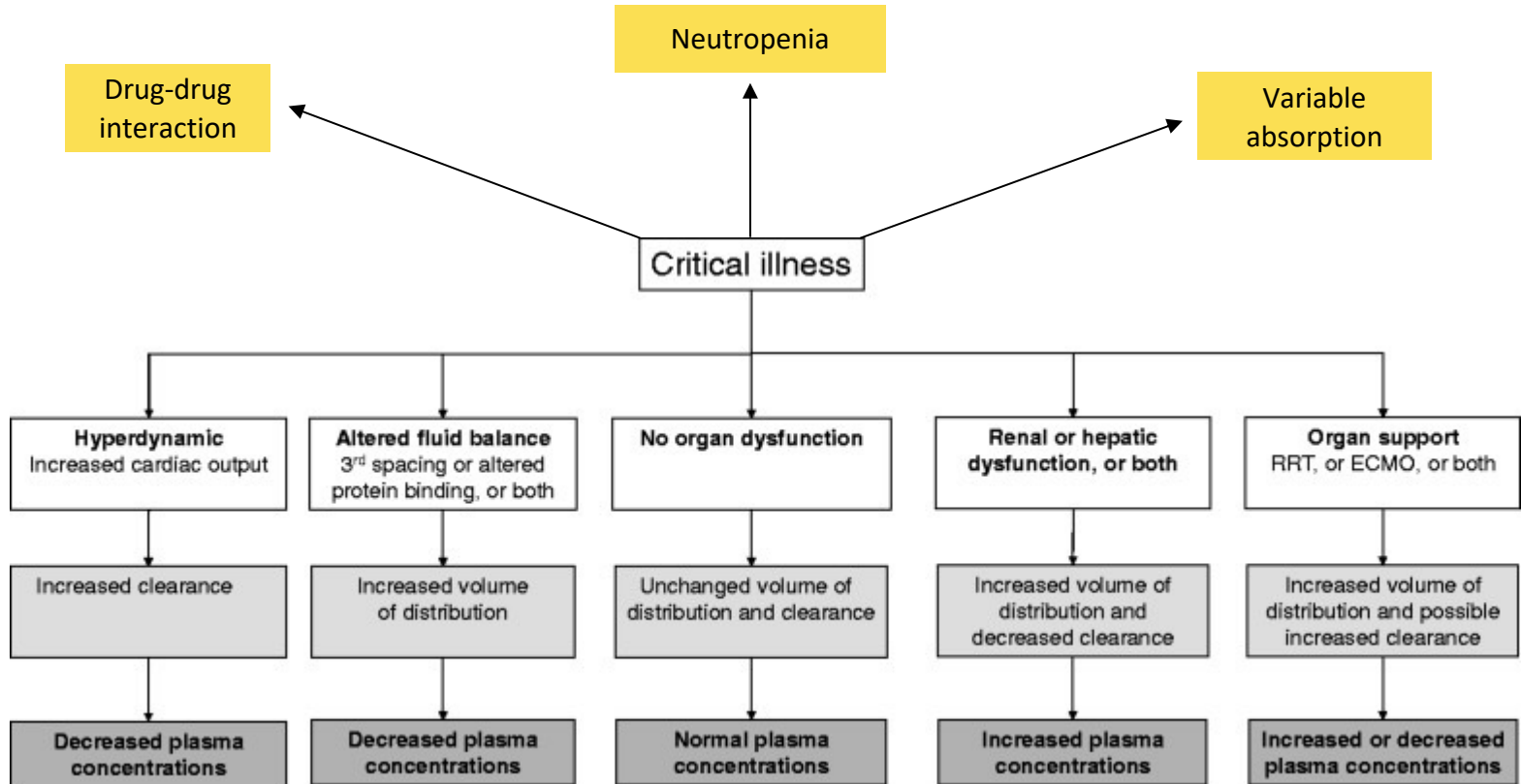
**Dosages plasmatiques
essentiels!!**



Problématiques du traitement anti-infectieux en réa



En réanimation: situation complexe

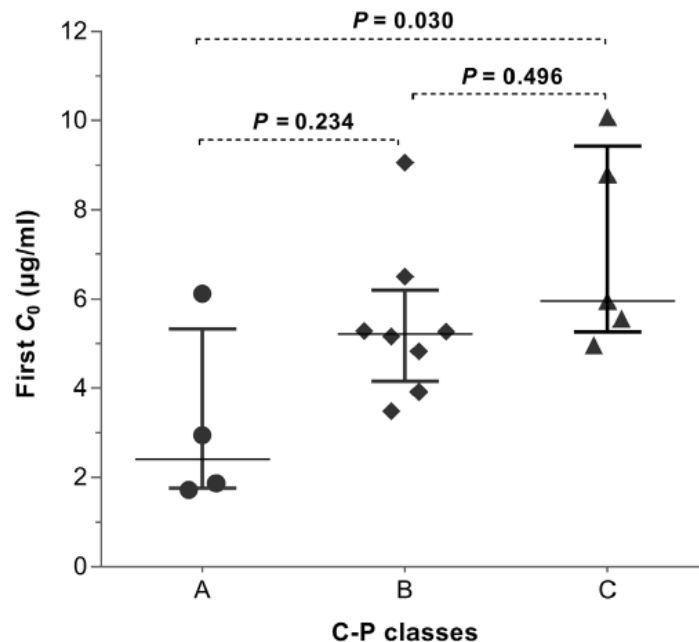


Insuffisance hépatique et voriconazole

Pharmacokinetics of intravenous voriconazole in patients with liver dysfunction: A prospective study in the intensive care unit★

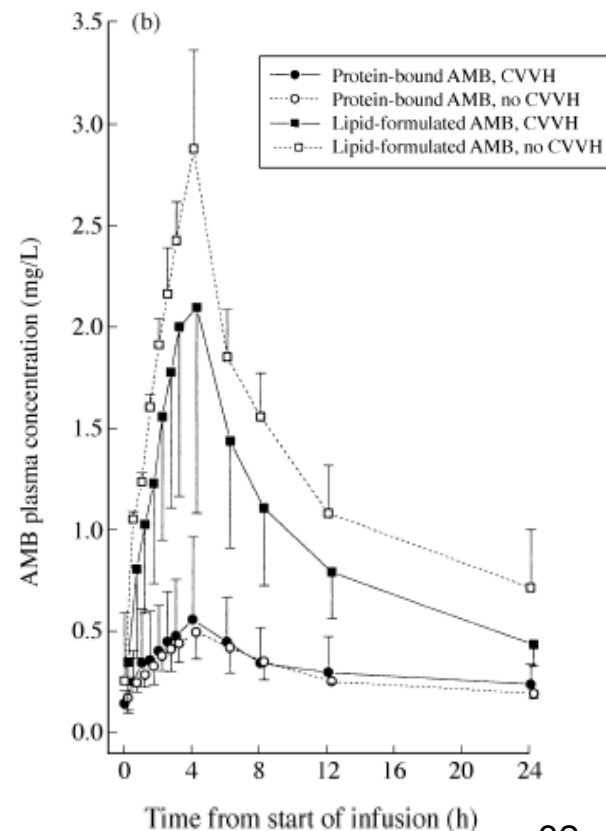
Xiao-bin Lin^{a,1}, Fa Huang^{b,1}, Li Tong^b, Yan-zhe Xia^a, Jing-jing Wu^a, Jia Li^a, Xiao-guang Hu^b, Tao Liang^c, Xiao-man Liu^a, Guo-ping Zhong^d, Chang-jie Cai^{b,**}, Xiao Chen^{a,*}

- n = 17 patients cirrhotiques en réa
- Voriconazole IV 300mg x 2 puis 200mg x 2/j
- Dosage J5 [4-7]
- En fonction de la sévérité de la cirrhose:
 - diminution de la clairance
 - augmentation de la $\frac{1}{2}$ vie
- **Risque de surdosage: adaptation posologique +++**



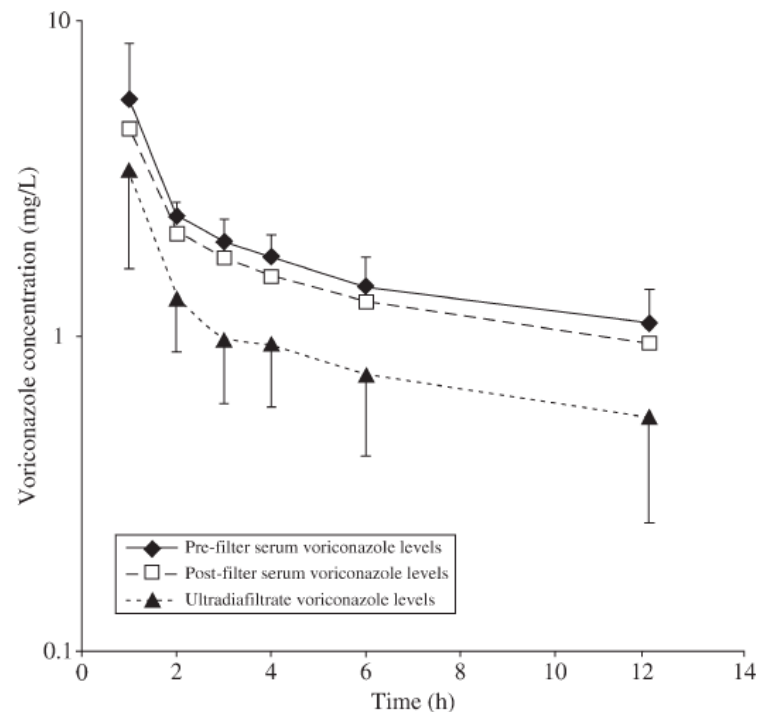
Anti-infectieux et dialyse

- **La dialyse va éliminer les molécules:**
 - de **faible poids** moléculaire
 - avec une **faible fixation** protéique
 - et un **faible volume** de distribution
- **Antifongiques**
 - fluconazole, 5 FC
 - autres molécules peu concernées
- **La plupart des antibiotiques, à des degrés variables**

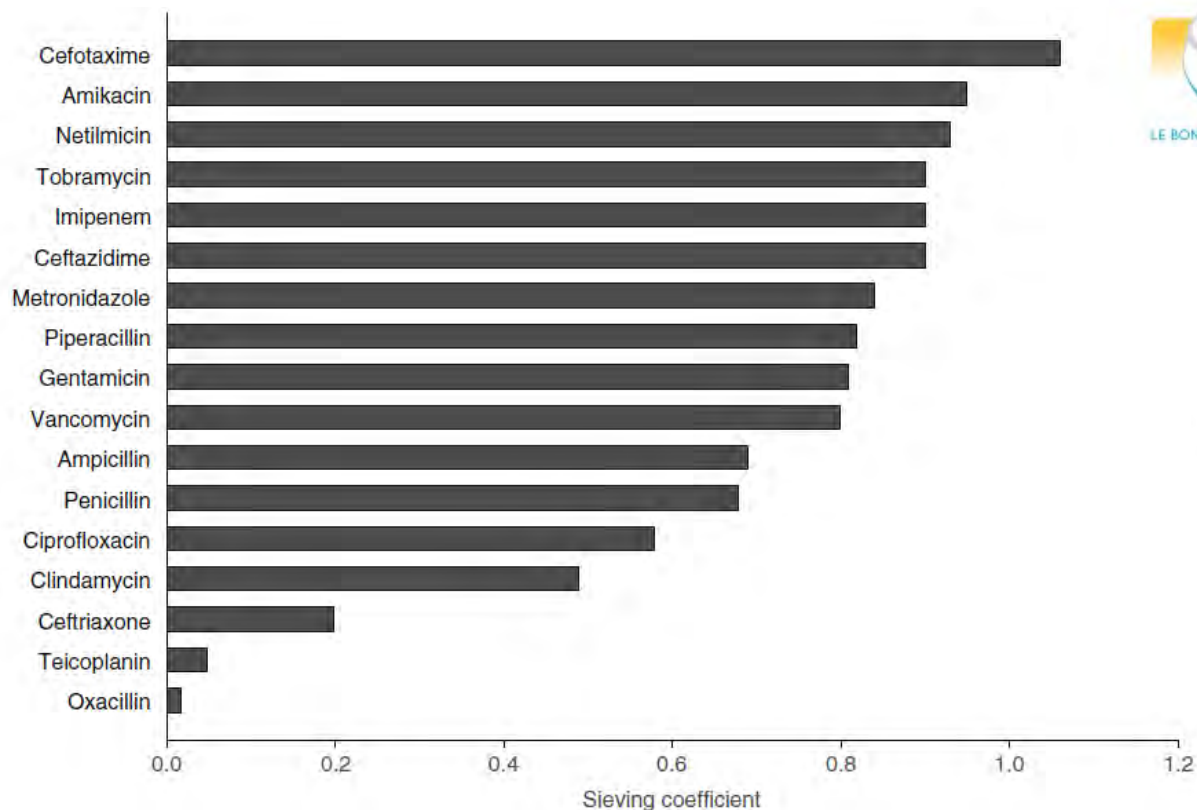


Anti-infectieux et dialyse

- **La dialyse va éliminer les molécules:**
 - de **faible poids** moléculaire
 - avec une **faible fixation** protéique
 - et un **faible volume** de distribution
- **Antifongiques**
 - fluconazole, 5 FC
 - autres molécules peu concernées
- **La plupart des antibiotiques, à des degrés variables**



Anti-infectieux et dialyse



$$S_c = \frac{C_{UF}}{C_p}$$

Adaptation des posologies: antifongiques

Molécule	Insuffisance hépatique	Insuffisance rénale	Dialyse continue	Dialyse intermittente
Voriconazole	↘	pas d'adaptation (forme orale ++)	pas d'adaptation	pas d'adaptation
Caspofungine	↘	pas d'adaptation	pas d'adaptation	pas d'adaptation
AmphoB liposomale	pas d'adaptation	pas d'adaptation (néphrotoxicité)	pas d'adaptation	pas d'adaptation
Fluconazole	↘	↘	↗	↘

Conclusion

- Patient allogreffé fragile mais orienter le traitement probabiliste (délai, presentation)
- Antibiothérapie en urgence en cas de neutropénie
- Désescalade à envisager
- Grande variabilité d'absorption des molécules et concentrations variables
- Dosages médicamenteux +++