

Améliorer l'usage des antibiotiques/antifongiques en hématologie

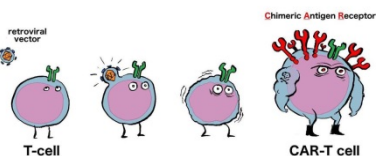
Retour d'expérience

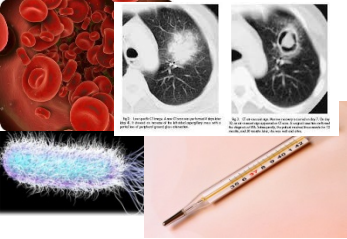
S. HENARD

MALADIES INFECTIEUSES/HÉMATOLOGIE

CHRU NANCY

Generating super-soldiers
the production of CAR-T cells





Un infectiologue en hématologie

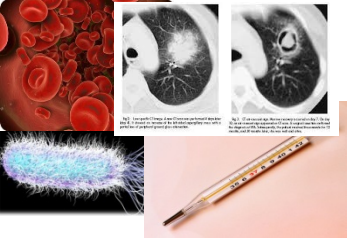
les enjeux

- Contexte d'immunodépression, variable selon les pathologies
- Clinique pauvre, peu de documentation, beaucoup de paraclinique
- Urgence thérapeutique => traitement probabiliste
- Contexte de BMR - de prophylaxie – d'interactions



Infectiologie non conventionnelle

- Les hématologues ont une culture infectiologique poussée
- Et ils connaissent bien leurs malades



Un infectiologue en hématologie

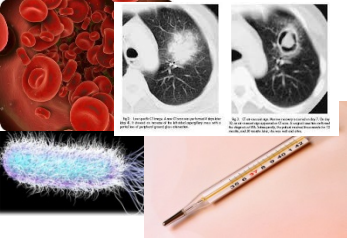
les enjeux

**QUE PEUT APPORTER UN
INFECTIOLOGUE DANS UN SERVICE
D'HEMATOLOGIE ?**



**LE BON USAGE EST-IL POSSIBLE
EN HEMATOLOGIE ?**





Contexte

Service d'hématologie CHRU Nancy :

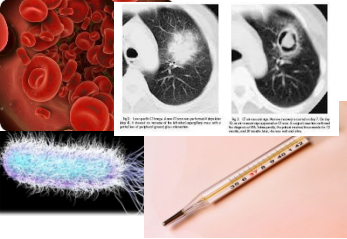
- Secteur conventionnel : 24 lits
- Secteur « protégé » : 8 lits
- Secteur de greffe : 8 lits
- HDJ (moyenne de 35 passages /j)

63
autogreffes
en 2017

48
allogreffes
en 2017



½ ETP d'infectiologue dans le service d'hémato en 2015



Les débuts...



Période d'observation et d'immersion :

Participation à l'activité médicale en secteur conventionnel

Visite hebdomadaire sur table en secteur « protégé »

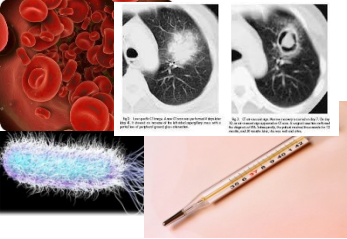
Avis téléphoniques

Protocoles existants

Consommation des antibiotiques et habitudes de prescription

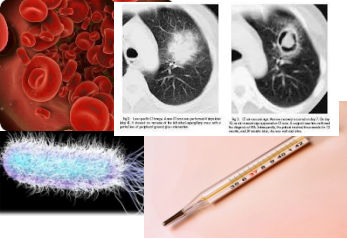
Ecologie du service





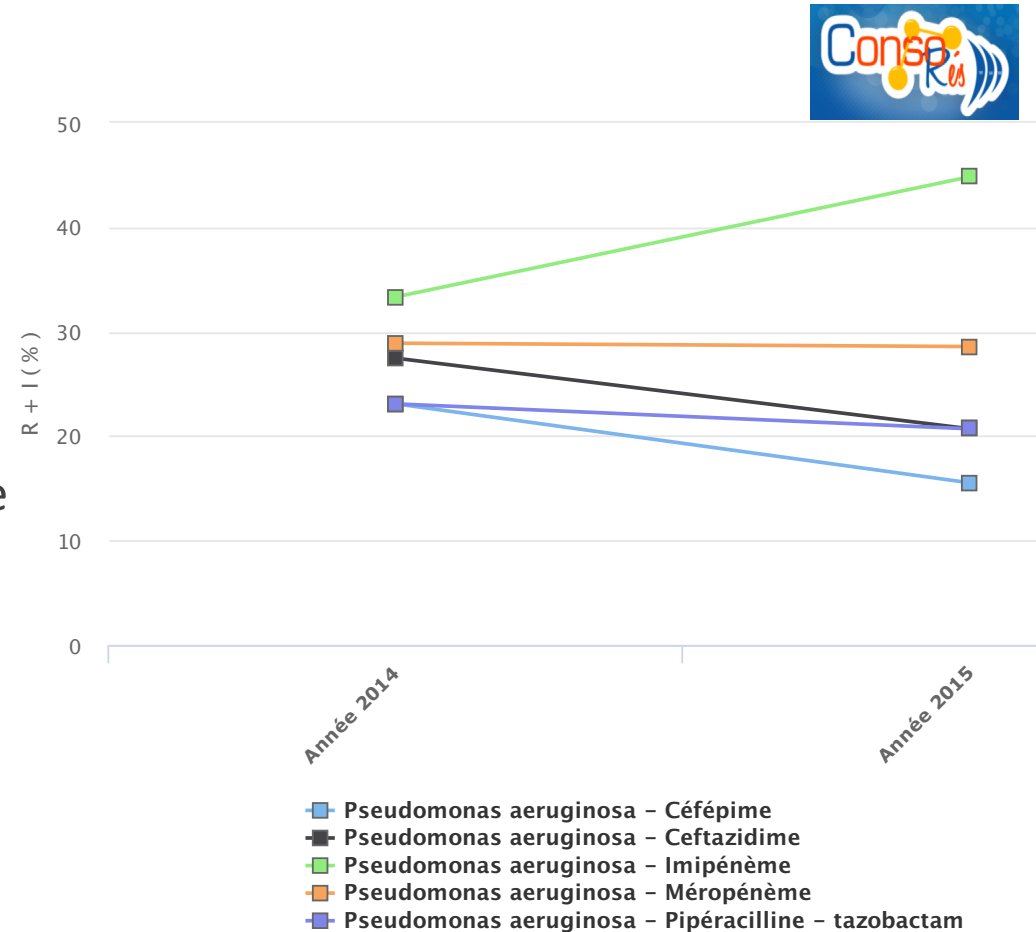
Modification de certaines (mauvaises) habitudes

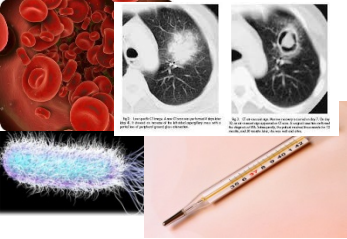
- Eviter la teicoplanine
- Intérêt/place de la Daptomycine



Modification de certaines (mauvaises) habitudes

- Eviter la teicoplanine
- Intérêt/place de la Daptomycine
- Céfépime plutôt que ceftazidime
- Méropénème plutôt que imipénème





Modification de certaines (mauvaises) habitudes

- Eviter la teicoplanine
- Intérêt/place de la Daptomycine
- Céfépime plutôt que ceftazidime
- Méropénème plutôt que imipénème
- Intérêt/place du cefotaxime
- Pas d'association systématique du metronidazole avec Amox/clav ou Pip/Tazo
- Pas d'escalade si fièvre persistante sans signes de gravité

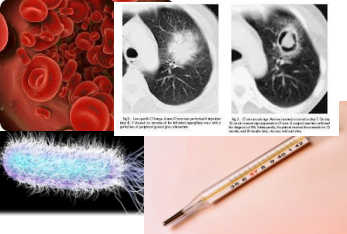
Aplasia fébrile

Protocole inspiré des recommandations de l'ECIL 4 :

- Monothérapie de bêta-lactamine large spectre active sur Pyo
- Pas d'anti CG+ en systématique
- Place des aminosides
- Prise en compte des colonisations à BMR dans certains cas seulement
- Sous certaines conditions, arrêt de l'antibiothérapie sans attendre la sortie d'aplasie
- Désescalade en cas de documentation : oui mais pas trop

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



Patient instable

Stratégie de désescalade

Prise en compte des colonisations

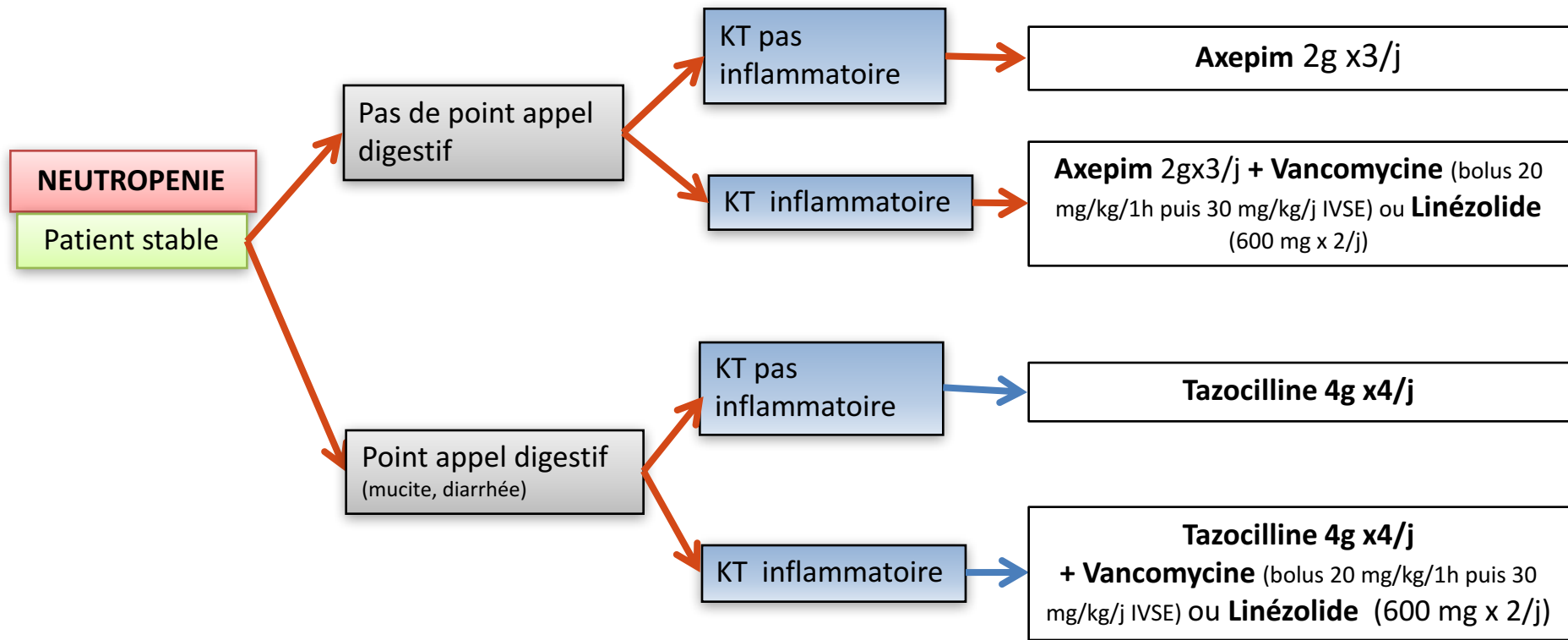
Antibiothérapie très large spectre

Monothérapie empirique active sur Pyo (Tazo ou cefepime)

Stratégie d'escalade

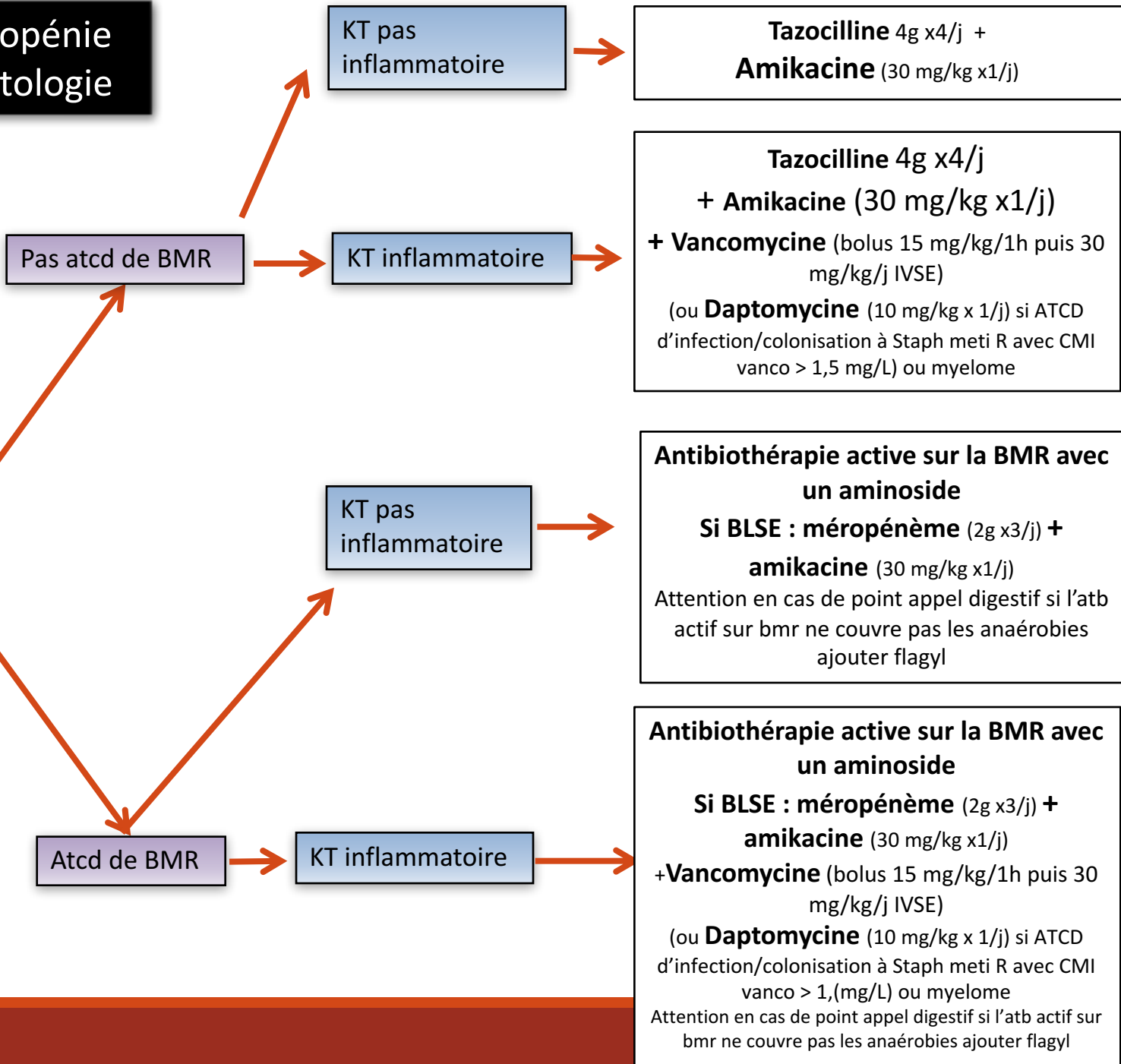
Patient stable

Protocole neutropénie fébrile en hématologie



Protocole neutropénie fébrile en hématologie

NEUTROPENIE
Sepsis sévère
Choc septique



KT pas inflammatoire

**Tazocilline 4g x4/j +
Amikacine (30 mg/kg x1/j)**

Pas atcd de BMR

KT inflammatoire

**Tazocilline 4g x4/j
+ Amikacine (30 mg/kg x1/j)
+ Vancomycine (bolus 15 mg/kg/1h puis 30 mg/kg/j IVSE)
(ou Daptomycine (10 mg/kg x 1/j) si ATCD d'infection/colonisation à Staph meti R avec CMI vanco > 1,5 mg/L ou myelome)**

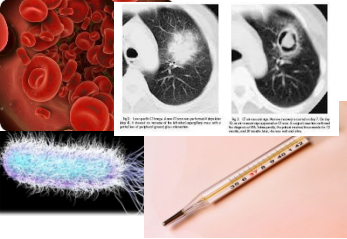
KT pas inflammatoire

**Antibiothérapie active sur la BMR avec un aminoside
Si BLSE : méropénème (2g x3/j) + amikacine (30 mg/kg x1/j)
Attention en cas de point appel digestif si l'atb actif sur bmr ne couvre pas les anaérobies ajouter flagyl**

Atcd de BMR

KT inflammatoire

**Antibiothérapie active sur la BMR avec un aminoside
Si BLSE : méropénème (2g x3/j) + amikacine (30 mg/kg x1/j) +
Vancomycine (bolus 15 mg/kg/1h puis 30 mg/kg/j IVSE)
(ou Daptomycine (10 mg/kg x 1/j) si ATCD d'infection/colonisation à Staph meti R avec CMI vanco > 1,(mg/L) ou myelome
Attention en cas de point appel digestif si l'atb actif sur bmr ne couvre pas les anaérobies ajouter flagyl**



Détection des BMR dans les selles

Jusqu'en 2016 : coproculture quantitative

Selles : Coproculture quantitative - N°: 161008016401

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES

Antibiothérapie

Non renseignée

EXAMEN MICROBIOLOGIQUE

RESULTAT DE LA CULTURE

Recherche de germes aérobies

Positive

1 - Enterococcus sp. (4×10^4 UFC/mL)

- Antibiogramme réalisé sur Vitek2 - bioMérieux

- *L'association aminosides pénicillines et aminosides glycopeptides est synergique vis-à-vis des souches sensibles à ces antibiotiques.*

2 - Staphylococcus haemolyticus (2×10^3 UFC/mL)

- **Résistant à la méticilline**

- Antibiogramme réalisé sur Vitek2 - bioMérieux

- Identification : spectrométrie de masse Vitek MS-bioMérieux

Risque d'échec clinique par sélection de mutants constitutifs résistants en cas de traitement par clindamycine ou lincomycine.

3 - Streptococcus sp. (6×10^4 UFC/mL)

5 - Escherichia coli (10^5 UFC/mL)

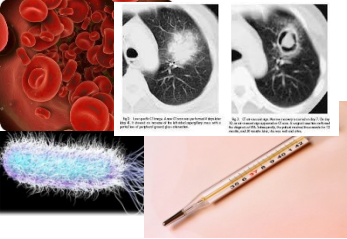
- Antibiogramme réalisé sur Vitek2 - bioMérieux

- Identification : spectrométrie de masse Vitek MS-bioMérieux

6 - Klebsiella oxytoca (3×10^4 UFC/mL)

- Antibiogramme réalisé sur Vitek2 - bioMérieux

- Identification : spectrométrie de masse Vitek MS-bioMérieux



Détection des BMR dans les selles

Jusqu'en 2016 : coproculture quantitative

- Intérêt discutable dans la littérature
- Variabilité des résultats
- Coût élevé
- Difficulté de réalisation parfois
- Enterocoque sp. et SCN => incitation à prescrire d'emblée des anti-CG+



Mise en place avec les bactériologistes de la recherche de bactéries cibles sur écouvillon rectal

EXAMEN MICROBIOLOGIQUE

BACTERIOLOGIE - Responsable de structure : Pr Alain LOZNIOWSKI

Selles : Recherche bactéries cibles - N°: 170919021201

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES

Antibiothérapie Non renseignée

RENSEIGNEMENTS ECHANTILLON

Mode de prélèvement Ecouvillon

Pseudomonas aeruginosa (assez nombreuses colonies)

RESULTAT DE LA CULTURE

Staphylococcus aureus méti R Négative

(Culture sur milieu gélosé)

Entérocoques résistants aux glycopeptides Négative

(Culture sur milieu gélosé)

Entérobactéries C3G I/R Négative

(Culture sur milieu gélosé)

Entérobactéries productrices de carbapénémase Négative

(Culture sur milieu gélosé)

Bacilles à Gram négatif non fermentants **Positive**

(Culture sur milieu gélosé)

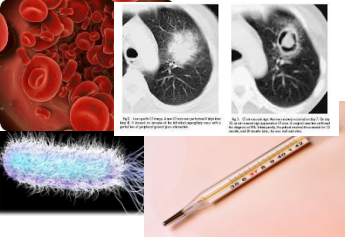
	2 : * Pseudomonas aeruginosa	CMI (mg/l)
Ticarcline	Résistant	
Ticarcline+ac.clavulanique	Résistant	
Pipéracilline	Résistant	
Pipéracilline+Tazobactam	Résistant	
Ceftazidime	Résistant	
Céfépime	Résistant	
Aztréonam	Résistant	
Ceftolozane-tazobactam	Résistant	
Imipénème	Intermédiaire	
Méropénème	Intermédiaire	
Tobramycine	Résistant	
Gentamicine	Résistant	
Amikacine	Résistant	
Ciprofloxacine	Résistant	

Réponse du CNR du 05/10/17 :

- présence d'une BLSE OXA-19
- absence de carbapénémase
- CMI ceftazidime/avibactam : > 256 mg/L (résistante)
- CMI fosfomycine : > 1024 mg/L (résistante)
- CMI colistine : 0.5 mg/L (sensible)

Anticiper, demander des compléments en lien avec les bactériologistes

Consignes antibiotiques en cas de BMR/BHRe



01.16-DS Maladies infectieuses - DS avis equipe transversale - [HENARD Sandrine - MEDECIN PERMANENT] - 07/05/2018 12:31 (En Cours)

Demande

Date de la demande	07/05/2018
Date de la consultation	07/05/2018

Synthèse et propositions

Synthèse / Proposition(s) / Traitement (voie/posol/durée...)

Colonisation rectale à *Pyo aeruginosa* VIM (écouvillon rectal du 25/04)
 Consignes :
 Si fièvre : consignes habituelles
 Si sepsis sévère ou choc septique : COLIMYCINE (dose de charge de 9 MUI puis 4.5 MUI x 2/j) + AMIKLIN (30 mg/kg x 1/j) + FOSFOMYCINE (4g x 4/j)
 PS : fosfo à 64, AZT contact et amikacine diamètre limite

Suivi

Suivi 1

Avis de suivi	
Date du suivi	22/06/2018
Avis réalisé par	u735261 - HENARD Sandrine
Evolution	
Evolution/documentation microbiologique	Appel au CNR Pyo à Besançon : la souche de Pyo isolée dans les prélèvements rectaux BMR est productrice de VIM 4 mais également d'une nouvelle oxacilline qui est en train d'être typée. L'avibactam ne permet pas de récupérer l'activité de l'Aztréonam, donc on ne peut pas utiliser l'association Zavicefta + Aztréonam qui aurait été moins néphrotoxique. En l'état actuel, aucune autre possibilité thérapeutique que Coli + Fosfo + Amiklin.
Date et médecin ayant réalisé le suivi 1	22/06/2018 HENARD Sandrine

01.16-DS Maladies infectieuses - DS avis equipe transversale - [HENARD Sandrine - MEDECIN PERMANENT] - 07/05/2018 12:31 (En Cours)

Demande

Date de la demande	07/05/2018
Date de la consultation	07/05/2018

Synthèse et propositions

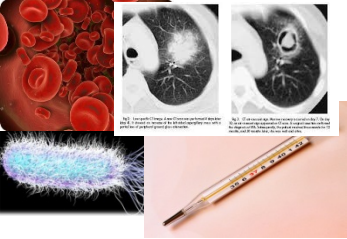
Synthèse / Proposition(s) / Traitement (voie/posol/durée...)

Colonisation rectale à *Pyo aeruginosa* VIM (écouvillon rectal du 25/04)
 Consignes :
 Si fièvre : consignes habituelles
 Si sepsis sévère ou choc septique : COLIMYCINE (dose de charge de 9 MUI puis 4.5 MUI x 2/j) + AMIKLIN (30 mg/kg x 1/j) + FOSFOMYCINE (4g x 4/j)
 PS : fosfo à 64, AZT contact et amikacine diamètre limite

Suivi

Suivi 1

Avis de suivi	
Date du suivi	22/06/2018
Avis réalisé par	u735261 - HENARD Sandrine
Evolution	
Evolution/documentation microbiologique	Appel au CNR Pyo à Besançon : la souche de Pyo isolée dans les prélèvements rectaux BMR est productrice de VIM 4 mais également d'une nouvelle oxacilline qui est en train d'être typée. L'avibactam ne permet pas de récupérer l'activité de l'Aztréonam, donc on ne peut pas utiliser l'association Zavicefta + Aztréonam qui aurait été moins néphrotoxique. En l'état actuel, aucune autre possibilité thérapeutique que Coli + Fosfo + Amiklin.
Date et médecin ayant réalisé le suivi 1	22/06/2018 HENARD Sandrine



Prélèvement unique d'hémoculture

Mise en place du prélèvement unique d'hémoculture, en lien avec les bactériologistes :

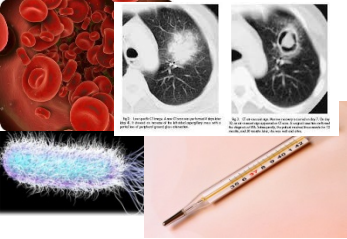


périphérique



KTC

- Différentiel de pousse +++
- Accompagnement des équipes infirmières



Alerte hémoculture

Mail reçu automatiquement
lors de la validation du
résultat par le bactériologiste
en temps réel



**** ALERTE DU BIOLOGISTE *** LABORATOIRE DE BACTERIOLOGIE ****

Sécurisé | <https://connect.chu-nancy.fr/owa/Danainfo=messagerie.chu-nancy.fr,SSL+?ae=Item&a=O...>

Répondre Répondre à tous Transférer

**** ALERTE DU BIOLOGISTE *** LABORATOIRE DE BACTERIOLOGIE ****

bacterio.central@chru-nancy.fr

À : HENARD Sandrine; JACQUET Caroline; Infection Transversale

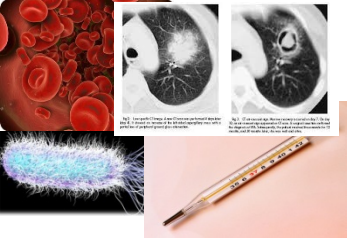
dimanche 24 juin 2018 22:49

- Ce message a été envoyé avec une importance haute.

****** ALERTE HEMOCULTURE POSITIVE ******

Pour le patient	ANDRE
Né(e) le :	27/01/1938
IPP :	
Numéro de visite :	666504730
Uf d'hébergement à la création du dossier :	HEMAT.MED.INTERNE SECT.2
Dossier labo N° :	1806-240041 - enregistré le 24/06/18
Prélèvement :	Sang total
UF Hébergement actuelle :	HEMAT.MED.INTERNE SECT.2
Germe isolé :	* Cocci Gram + amas
Phénotype :	
Remarque biologiste :	.

****** ALERTE HEMOCULTURE POSITIVE ******



Infection de cathéters centraux

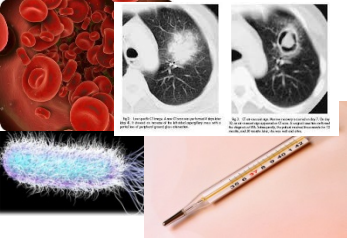
- Ablation de tout KTC infecté ou suspect de l'être
- Très peu de verrous antibiotiques (sauf patient en palliatif)
- Echo Doppler systématique pour recherche de thrombose septique



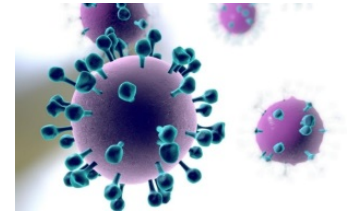
Intérêt des verrous préventifs de taurolidine ?

Présentation, indications et utilisation d'un verrou antiseptique, le TauroLock™, en prévention primaire et secondaire et en traitement curatif des infections liées aux cathéters centraux en pratique quotidienne dans les services d'hématologie du CHRU de Nancy





Grippe saisonnière

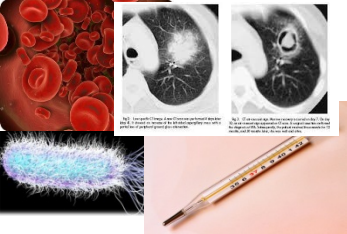


Recommandations particulières :

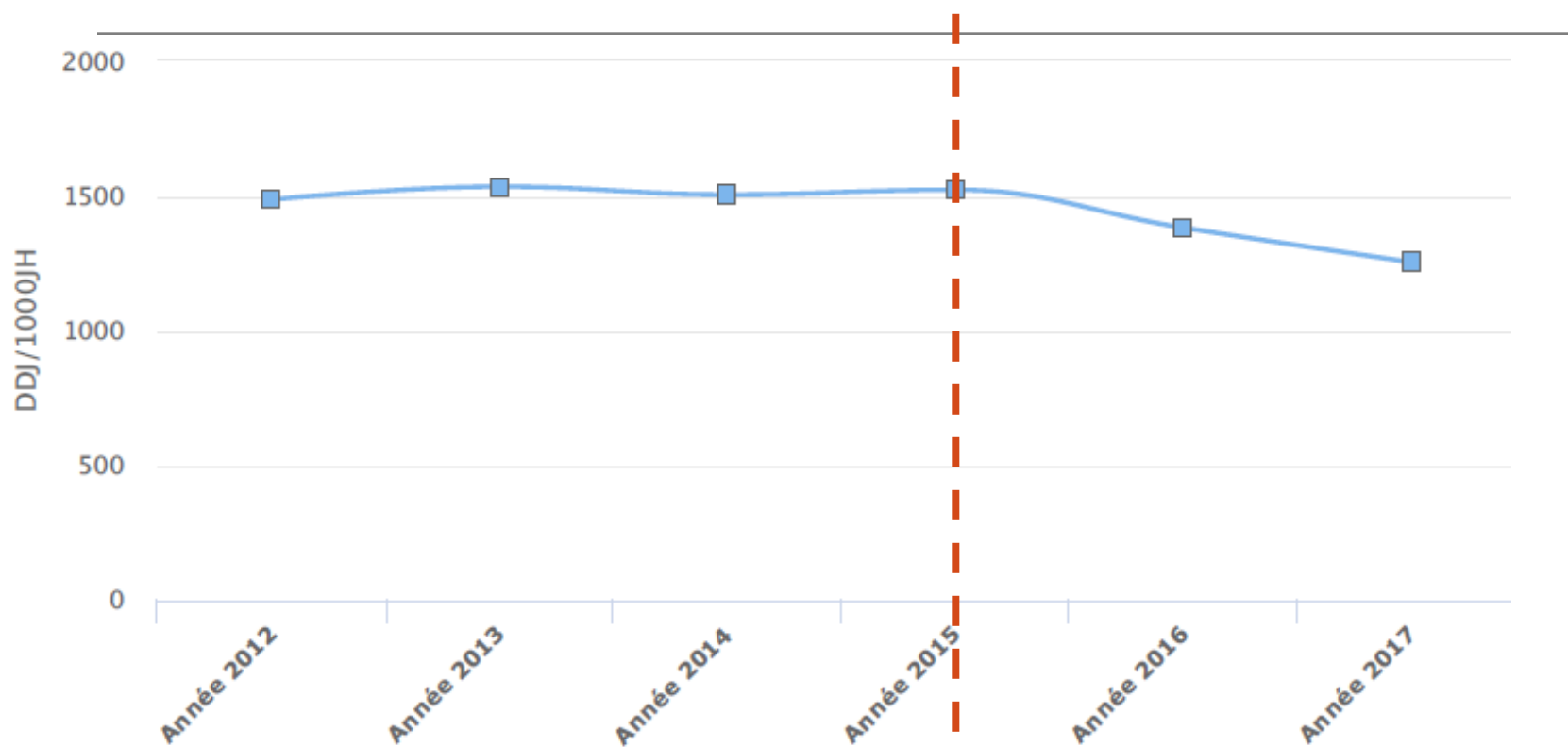
- risque plus important d'émergence de résistance sous Tamiflu
- durée d'excrétion virale plus longue

- Durée de traitement par oseltamivir plus longue (10j)
- Switch pour zanamivir à J10 si mauvaise évolution
- Précautions complémentaires gouttelettes pendant 10j
- Contrôler le prélèvement à J10 pour lever l'isolement

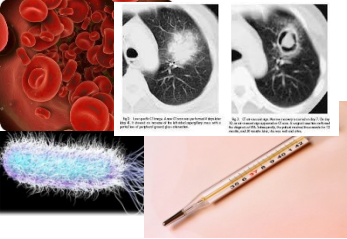




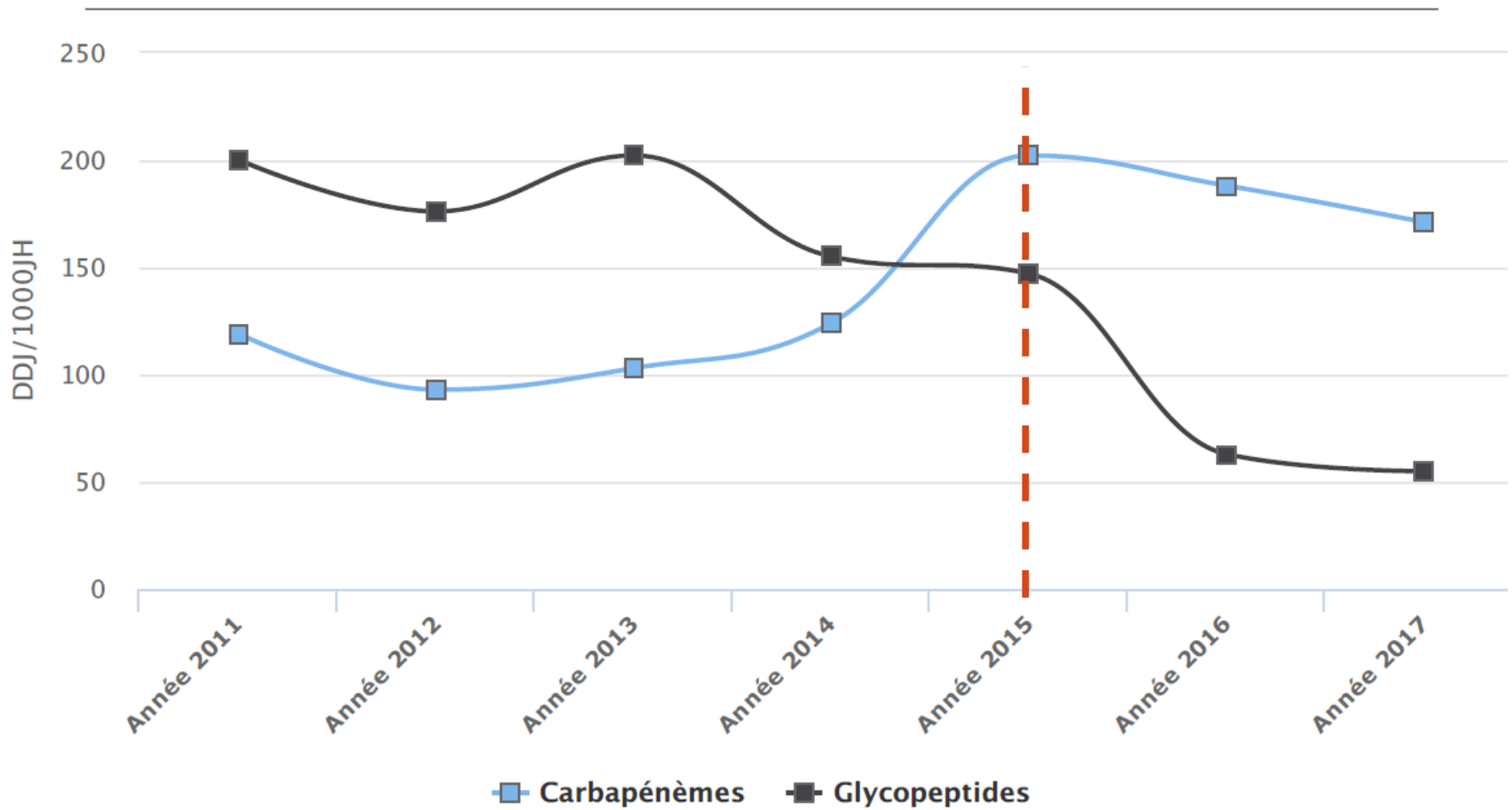
Bilan de la consommation des antibiotiques

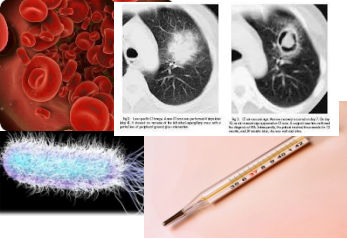


Consommation totale d'antibiotiques

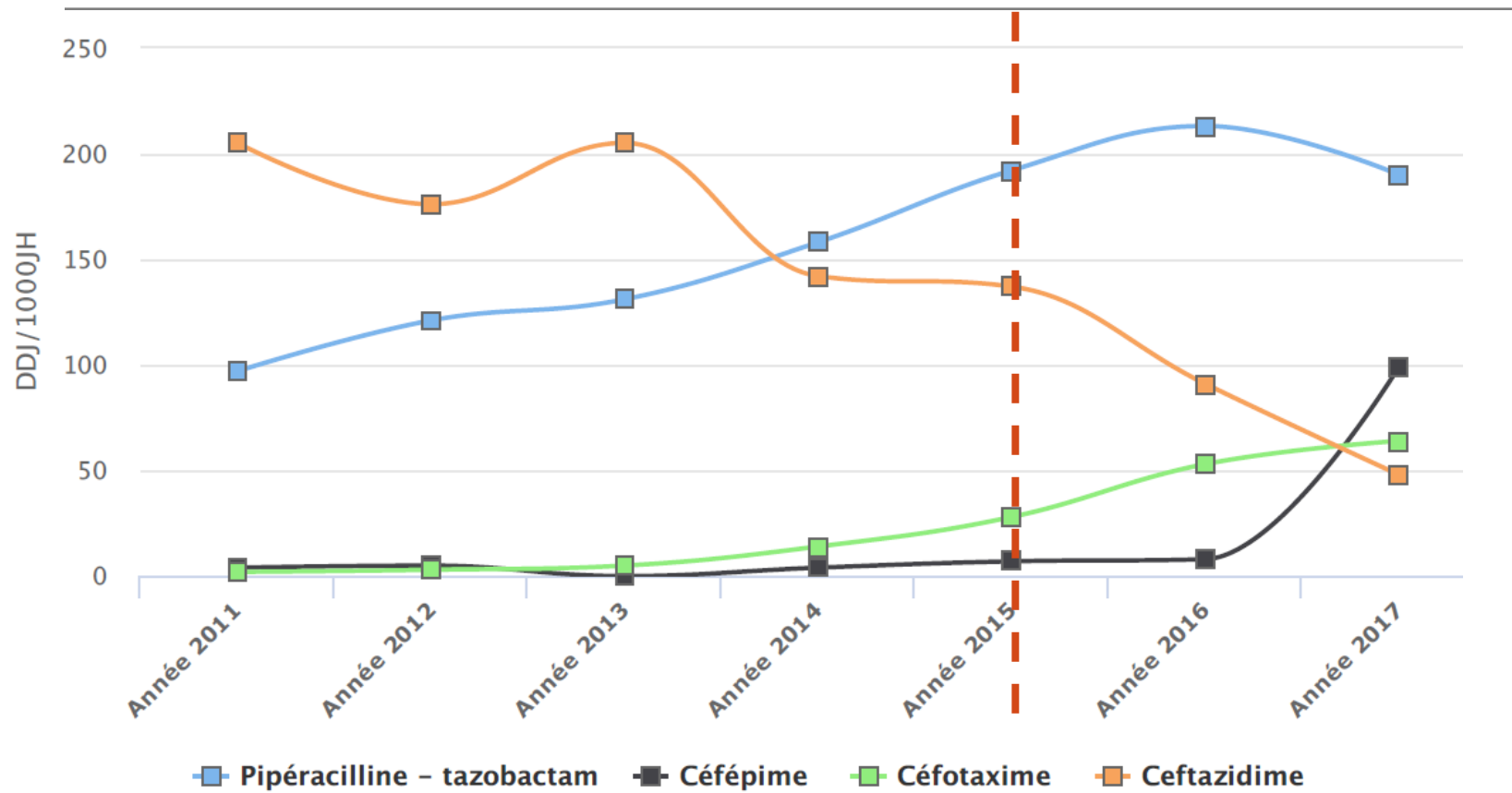


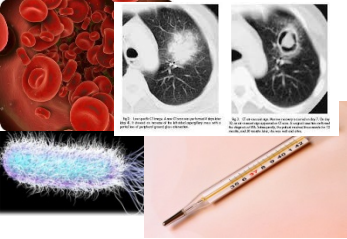
Bilan de la consommation des antibiotiques



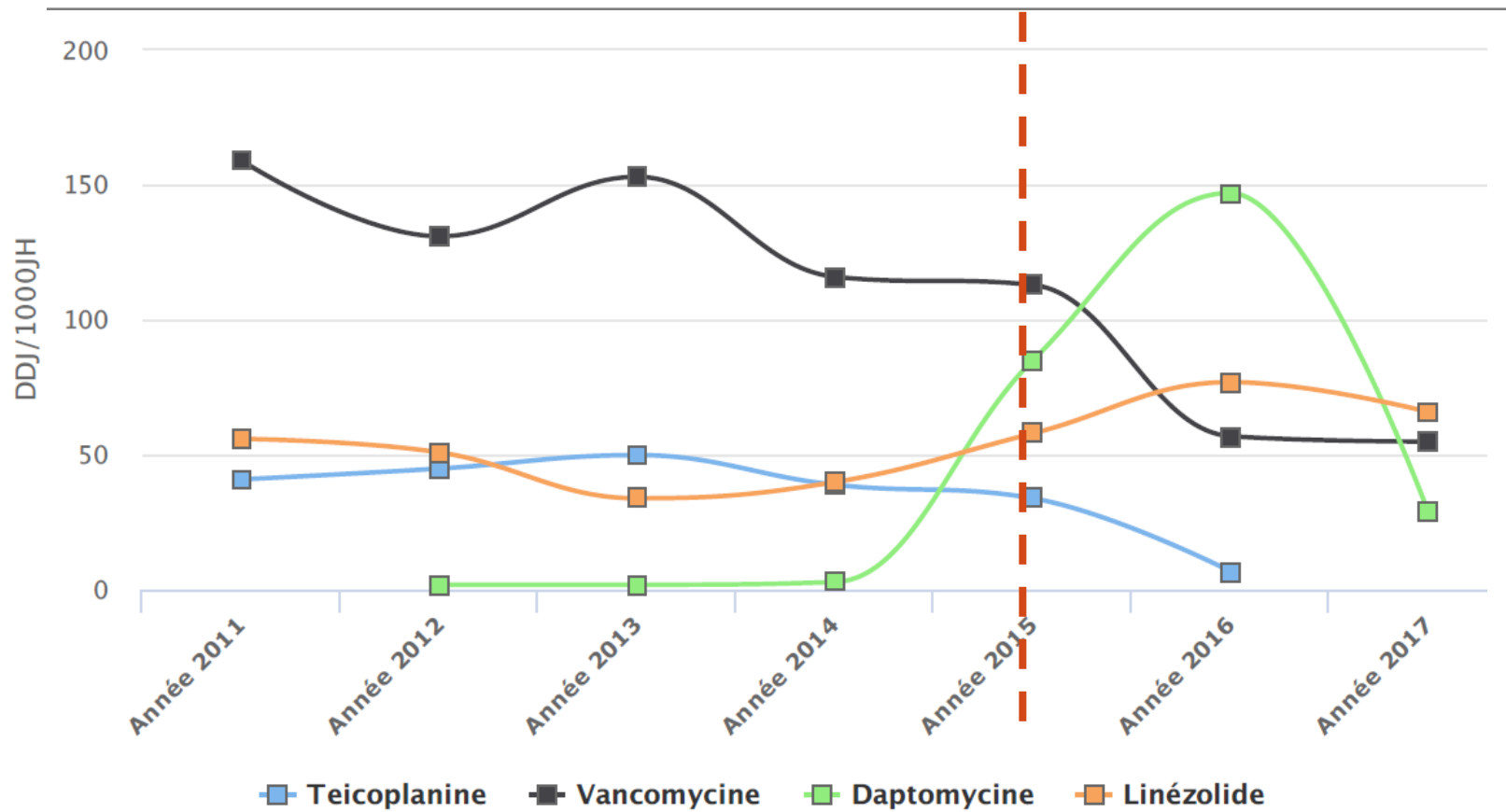


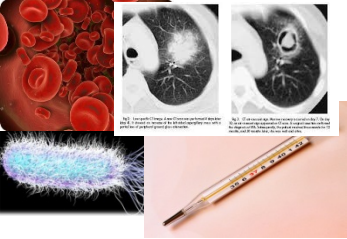
Bilan de la consommation des antibiotiques





Bilan de la consommation des antibiotiques

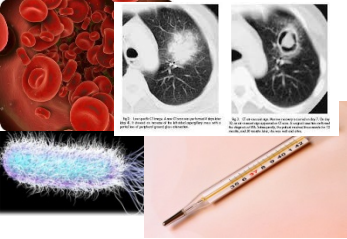




Perspectives : PK/PD des antibiotiques

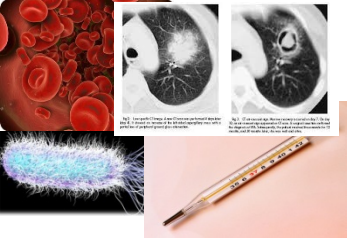
- PK/PD en hémato => idem réa
 - Volume de distribution augmenté
 - Hyperfiltration rénale
 - Sous-exposition fréquente aux bêta-lactamines => échec clinique
- Perfusion continue : pas forcément évident en hémato (KTC monolumière, incompatibilité...)

Etude préliminaire des dosages des bêta-lactamines utilisées en routine dans le service d'hématologie au CHRU de Nancy

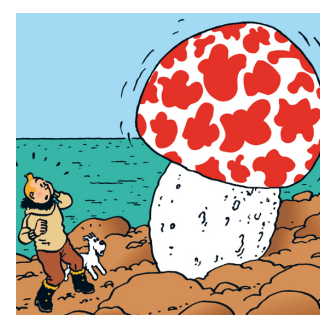


Résultats préliminaires

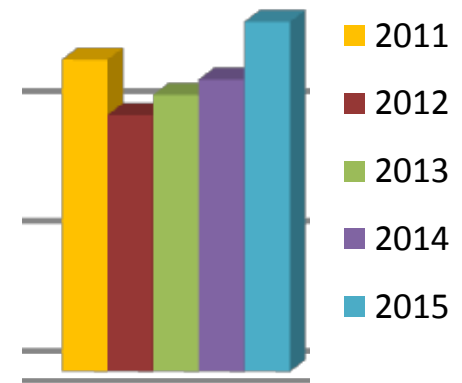
	CEFEPIME	PIPERACILLINE TAZOBACTAM	MEROPENEME
Nombre	12	12	5
<u>Continu</u> /Discontinu	<u>1</u> /11 1 dose de charge	<u>6</u> /6 4 doses de charge	5
Valeurs du dosage Basse/ <u>bonne</u> /haute	4/ <u>7</u> /1	5/ <u>5</u> /2	5/ <u>0</u> /0
Non documentée	7 (39%)	8 (44,4%)	3 (16,7%)
Evolution Guérison/échec	7/5	10/2	1/4



Et du côté anti-fongiques...

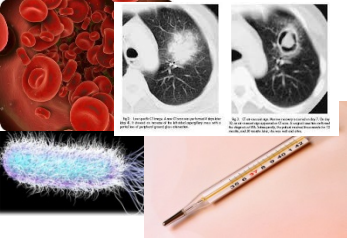


- Augmentation des consos d'antifongiques depuis 2012
- Qui s'est poursuivie depuis
- Modification des pratiques (isavuconazole +++)
- Habitudes variées des médecins selon les patients
- Epidémie d'IFI dans le secteur protégé / travaux CHU



Evolution conso totale d'antifongique en héματο





Et du coté anti-fongiques...



Résultats Ag aspergillus positif
reçus automatiquement lors
de la validation par le
biologiste 2 fois/semaine

Répondre Répondre à tous Transférer

**** ALERTE ANTIGENE ASPERGILLUS ****

m.machouart@chru-nancy.fr

À : Infection Transversale; HENARD Sandrine; ARNOUX Frederic; MACHOUART Marie-claire

lundi 8 octobre 2018 15:46

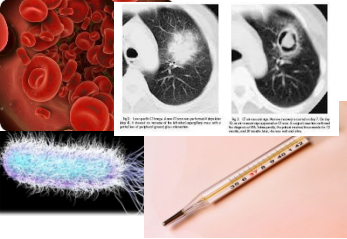
- Ce message a été envoyé avec une importance haute.

*****RECHERCHE D'AG ASPERGILLUS POSITIVE*** Résultat : 6.698**

Pour le patient	MICHEL
Né(e) le :	20/08/1951
IPP :	
Numéro de visite :	
Uf d'hébergement à la création du dossier :	HEMAT.MED.INTERNE SECT.1
Dossier labo N° :	183275072405/10/18
Prélèvement :	Respiratoire
UF Hébergement actuelle :	

*****RECHERCHE D'AG ASPERGILLUS POSITIVE*** Résultat : 6.698**

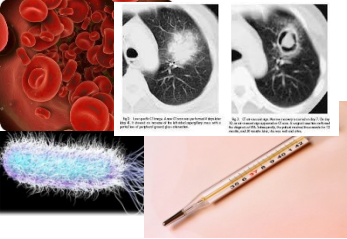
Toute prescription d'anti-fongique est validée par un duo infectiologue / pharmacien



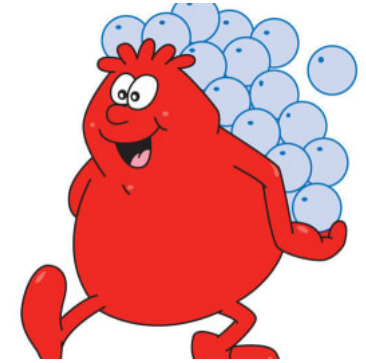
Conclusion

- **Beaucoup de travail déjà réalisé grâce notamment :**
 - aux hématologues qui sont ouverts et prêts au changement
 - à la collaboration étroite avec les microbiologistes et les pharmaciens
- **Mais il reste beaucoup à faire... !!**
 - PK/PD
 - Vaccination
 - Prophylaxie anti-fongique
 -

Le bon usage est possible en
hématologie !! Et passionnant !!



**Merci pour votre
attention**



Des questions ?

