

Infections chez l'immunodéprimé

Infections in the immunocompromised patient

© SRLF et Springer-Verlag France 2013

SO073

Épidémiologie et déterminants des complications infectieuses dans les suites d'une transplantation cardiaque

S. Pons¹, R. Sonnevile², L. Bouadma², E. Mariotte¹, S. Chemam²,
G. Voiriot², M.-P. Dilly³, B. Mourvillier², J.-F. Timsit¹, R. Dorent⁴,
P. Nataf², M. Wolff²

¹Réanimation médicale et infectieuse, CHU Bichat–Claude-Bernard,
Paris, France

²Service de réanimation médicale et infectieuse,
CHU Bichat–Claude-Bernard, Paris, France

³Réanimation cardiovasculaire, CHU Bichat–Claude-Bernard,
Paris, France

⁴Chirurgie cardiaque, CHU Bichat–Claude-Bernard, Paris, France

Introduction : Les indications de la transplantation cardiaque (TC) ont évolué avec notamment une augmentation de la TC en super-urgence (SU), chez des patients hospitalisés en réanimation pour insuffisance cardiaque terminale. L'évolution en post-TC est souvent marquée par la survenue d'infections bactériennes, virales ou fongiques précoces qui sont favorisées par l'immunosuppression. Nous proposons d'étudier l'épidémiologie et les facteurs associés aux complications infectieuses dans les suites d'une TC.

Patients et méthodes : Étude rétrospective monocentrique réalisée dans un CHU Parisien. Tous les patients ayant reçu une TC entre le 01/01/2011 et le 24/03/2013 ont été inclus. Toutes les complications infectieuses ayant conduit à l'introduction d'un traitement anti-infectieux dans les six mois post-TC ont été recueillies (site infecté et le germe responsable de l'infection). L'incidence des décès et leur cause ont également été relevées. Les facteurs associés à la survenue de complications infectieuses en post TC ainsi que les facteurs associés au décès à six mois ont été identifiés par analyse univariée. Les résultats sont présentés en nombre (%) ou médiane [Q1-Q3].

Résultats : Trente-neuf patients ont été inclus. L'âge était de 52 [38-61] ans, 28 (72 %) étaient de sexe masculin. Huit (21 %) patients avaient un antécédent de chirurgie cardiaque, 9 (24 %) un trouble ventilatoire obstructif, et 7 (18 %) étaient diabétiques. Les types de cardiopathies pré-TC étaient : une cardiopathie dilatée (n = 21, 53 %), ischémique (n = 10, 25 %), une cardiopathie valvulaire (n = 4, 11 %). Treize (33 %) patients étaient au domicile avant la transplantation, 9 (23 %) étaient hospitalisés en salle ou en soins intensifs de cardiologie et 17 (44 %) étaient en réanimation. Sept (18 %) patients ont présenté une infection bactérienne dans les huit jours préopératoires et 5 (13 %) étaient sous antibiothérapie en pré-transplantation. Le jour de l'intervention, 21 (55 %) patients étaient sous catécholamines, 8 (21 %) étaient sous ventilation mécanique et 8 (21 %) sous ExtraCorporel Membrane Oxygenation (ECMO). Vingt et un (55 %) patients ont été transplantés en super-urgence. La durée de circulation extracorporelle (CEC) était de 130 [100-164] minutes. Vingt trois (59 %)

patients ont nécessité une ECMO post-opératoire, pour une durée de 7 [5-11] jours. La durée d'hospitalisation en réanimation était de 16 [11-30] jours, la durée de ventilation mécanique de 6 [2-19] jours et 16 (42 %) patients ont nécessité des séances d'épuration extra-rénale. Vingt-cinq (66 %) patients ont présenté au moins une complication infectieuse bactérienne au cours des six premiers mois : 23 pneumonies chez 19 patients, 7 bactériémies, 7 infections de scarpa et 4 infections urinaires hautes. Les germes retrouvés étaient 27 entérobactéries dont 1 BLSE, 9 *Pseudomonas aeruginosa* dont un toto résistant, 2 *Stenotrophomonas maltophilia* et 12 cocci gram positif dont 1 *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline. Dix-neuf (51 %) patients ont présenté une complication virale : 13 réactivations CMV et 2 pneumonies à HSV. Six (16 %) patients ont développé une complication fongique dont 4 aspergilloses pulmonaires, une disséminée et une candidose invasive. Les facteurs associés à la survenue d'une complication infectieuse étaient l'âge (p = 0,04), la ventilation mécanique invasive pré-transplantation (p = 0,03), le temps de CEC (p = 0,02) et la nécessité d'une ECMO post transplantation immédiate (p = 0,01). Vingt huit (76 %) patients étaient vivants à six mois. Six (66 %) décès étaient liés à une cause infectieuse. Les facteurs associés au décès à six mois étaient la durée longue d'ECMO post transplantation (p = 0,04), la durée de ventilation mécanique (p = 0,03), le recours à une épuration extra-rénale en post transplantation (p = 0,04) et la présence d'une antibiothérapie en préopératoire (p = 0,04).

Conclusion : Les complications infectieuses sont fréquentes en post-transplantation cardiaque et semblent notamment favorisées par la situation clinique pré-transplantation, la durée de CEC et par la dysfonction primaire du greffon nécessitant une assistance circulatoire de type ECMO en postopératoire.

SO074

Infections fongiques invasives après transplantation pulmonaire

E. Cuquemelle¹, C. Picard², C. Cerf³, M.T. Ngo⁴, A. Roux²,
F. Parquin¹

¹Usi thoracique, hôpital Foch, Suresnes, France

²Pneumologie, hôpital Foch, Suresnes, France

³Service de réanimation polyvalente, hôpital Foch, Suresnes, France

⁴Chirurgie thoracique, hôpital Foch, Suresnes, France

Introduction : Les infections fongiques invasives (IFI) sont fréquentes après transplantation pulmonaire (TP) et sont dominées par les aspergilloses invasives (AI) et de mauvais pronostic [1]. Ainsi, dans notre série entre 1989 et 2004, l'incidence d'AI était de 15 % et la mortalité de 20 %. La prophylaxie reste actuellement encore largement débattue [2].

Patients et méthodes : Étude de cohorte rétrospective monocentrique observationnelle incluant toutes les TP consécutives réalisées

entre janvier 2010 et avril 2013. Les patients reçoivent pour toute prophylaxie antifongique une décontamination digestive par fungizone. Un cas de pneumocystose pulmonaire a été exclu de l'étude. L'objectif est de décrire ces IFI et de comparer deux groupes selon la survenue ou non d'une IFI pour identifier des facteurs de risque potentiels.

Résultats : 167 patients majoritairement transplantés bipulmonaires (98 %) ont été inclus. Les principales étiologies étaient la mucoviscidose (53,9 %), l'emphysème centro-lobulaire (20,4 %), la fibrose pulmonaire (12,6 %). La médiane de suivi était de 391 jours (136-634 j). Trente patients (18,9 %) ont présenté 32 IFI. Dans 72 % des cas, il s'agissait d'une AI (n = 23 patients) : 11 aspergilloses bronchiques invasives, 9 aspergilloses pulmonaires, 2 aspergilloses pleuropariétales et 1 endocardite. Les candidoses profondes représentaient 22 % des IFI. Enfin, 2 infections bronchiques invasives ont été rapportées l'une à *Scedosporium* et l'autre à *Fusarium*. Le délai médian d'apparition des IFI était de 85 j (10-225 j) après la TP, 53 % sont survenues dans les 3 premiers mois. Trois décès (9 %) sont attribuables à l'infection fongique, une seule dans les 3 premiers mois. Les 2 groupes sont comparables en ce qui concerne : 1) la pathologie préexistante mucoviscidose (17 pts vs 73, p = 0,73) ; 2) la durée de ventilation mécanique (1,5 j vs 2 j, p = 0,8) ; 3) l'administration d'un traitement d'induction (11 vs 72, p = 0,11) ; 4) la survenue d'un rejet aigu précoce (10 vs 30, p = 0,184). La mortalité globale est de 15,6 % similaire dans les 2 groupes (p = 0,3). Par contre, les pneumonies bactériennes avant J30 sont plus fréquentes dans le groupe IFI que dans le groupe non-IFI, respectivement 83,3 % vs 56,9 % (p = 0,007). On observe de même pour les ischémies bronchiques, respectivement 79,3 % vs 40,1 % (p < 0,0001), certaines nécessitant la mise en place de prothèses endobronchiques (14 vs 19, p < 0,0001).

Conclusion : L'incidence des IFI reste élevée dans notre cohorte, comparable aux données historiques [1]. Cependant, la mortalité a nettement chuté, la mortalité attribuable étant de 10 % dans notre étude. Cette amélioration est probablement liée à un diagnostic plus précoce et à des traitements plus efficaces. Les IFI ne sont pas plus fréquentes chez les patients atteints de mucoviscidose alors qu'ils sont fréquemment colonisés. Par contre les pneumonies bactériennes précoces (avant J30) et plus encore les ischémies bronchiques sévères sont significativement plus fréquentes dans le groupe IFI. De plus, ces complications bronchiques semblent plus graves nécessitant plus souvent la pose de prothèses endobronchiques (p = 0,03). On pourrait ainsi proposer une prophylaxie ciblée dans ce sous groupe de patients.

Références

1. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, et al (2010) Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis* 50:1101-11
2. Schaenman JM (2013) Is universal antifungal prophylaxis mandatory in lung transplant patients? *Curr Opin Infect Dis* 26:317-25

SO075

Performance diagnostique du β -D-glucane pour le diagnostic d'infection fongique invasive chez les patients d'hématologie admis en réanimation

E. Azoulay¹, N. Guigue², M. Darmon³, D. Mokart⁴, V. Lemiale¹, A. Kouatchet⁵, J. Mayaux⁶, F. Vincent⁷, M. Nyunga⁸, F. Bruneel⁹, A. Rabbat¹⁰, C. Lebert¹¹, R. Hamidfar-Roy¹², A.P. Meert¹³, D. Benoit¹⁴, F. Pene¹⁵

¹Service de réanimation médicale, CHU Saint-Louis, Paris, France

²Service de biologie, CHU Saint-Louis, Paris, France

³Réanimation médicochirurgicale, CHU de Saint-Étienne, hôpital Nord, Saint-Étienne, France

⁴Service de réanimation, institut Paoli-Calmettes, Marseille, France

⁵Service de réanimation médicale et de médecine hyperbare, CHU d'Angers, Angers, France

⁶Service de pneumologie et de réanimation médicale, CHU la Pitié-Salpêtrière, Paris, France

⁷Service de réanimation médicochirurgicale, CHU Avicenne, Bobigny, France

⁸Service de réanimation, CH de Roubaix, Roubaix, France

⁹Service de réanimation médicochirurgicale, CH de Versailles, site André-Mignot, Le Chesnay, France

¹⁰Service de réanimation pneumologique, CHU Cochin-Saint-Vincent-de-Paul, site Cochin, Paris, France

¹¹Service de réanimation, CHD les Oudairies, La Roche-sur-Yon, France

¹²Service de réanimation médicale, CHU de Grenoble, hôpital A.-Michallon, La Tronche, France

¹³Service de réanimation médicale, institut Jules-Bordet, Bruxelles, Belgique

¹⁴Service de réanimation, hôpital universitaire de Gent, Gent, Belgique

¹⁵Service de réanimation médicale, CHU Cochin-Saint-Vincent-de-Paul, site Cochin, Paris, France

Introduction : Les infections fongiques invasives (IFI) restent un événement péjoratif chez les patients d'hématologie. Le dosage du β -D-glucane a été proposé avec des résultats encourageants dans plusieurs études menées en hématologies [1]. La performance de ce test en réanimation reste cependant insuffisamment étudiée. L'objectif de cette étude était d'évaluer la performance diagnostique et pronostique du β -D-glucane dans une cohorte prospective multicentrique de patients d'oncohématologie.

Patients et méthodes : 737 patients d'hématologie admis dans 13 services de réanimation entre Janvier 2010 et Mai 2011 ont été inclus. Un échantillon de plasma a été centrifugé et congelé à l'admission. La prise en charge diagnostique et thérapeutique a été réalisée de façon routinière dans cette étude observationnelle. Les critères de diagnostic d'IFI ont respecté les dernières recommandations : critères EORTC pour le diagnostic d'aspergillose pulmonaire invasive (API), présence de trophozoïtes ou de kystes de *pneumocystis jirovecii* sur une expectoration induite ou un liquide de LBA pour le diagnostic de pneumocystose pulmonaire (PCP), hémoculture positive à *Candida* pour les candidémies ou à *Fusarium* pour les fusarioses, et présence de muco-rales sur une expectoration induite ou un liquide de LBA pour le diagnostic de zygomycose. Le dosage du β -D-glucane a été réalisé avec le kit fungitell selon les instructions de l'industriel. Les résultats sont rapportés en n (%) ou médiane (IQR).

Résultats : Parmi les 737 patients, les maladies sous-jacentes étaient 232 lymphomes, 200 LAM, 101 LMC/LLC, 97 myélomes multiples, 49 une LAL, et 41 syndromes myélodysplasiques et 17 maladies de Hodgkin. Ces hémopathies étaient inaugurales (n = 283, 38,4 %), en rémission (n = 174, 23,6 %), ou non contrôlées (n = 280, 38 %). A l'admission, 398 (54 %) patients étaient admis pour insuffisance respiratoire aiguë (IRA). 208 (28,2 %) patients étaient neutropéniques et 216 greffés de moelle (113 auto et 103 allo). Plus de 8 patients sur 10 recevaient un traitement de support comprenant une VNI (n = 231, 31,3 %), une ventilation mécanique (n = 341, 46,2 %), des amines (n = 360, 49 %) ou de la dialyse (n = 189, 25,6 %). La mortalité en réanimation et à l'hôpital étaient de 25,8 % et 37 % respectivement. La prévalence d'IFI dans la population était de 11,8 % (78 cas), incluant 54 API, 14 pneumocystoses, 12 candidémies, 2 fusarioses et 2 zygomycoses. Six patients ayant une combinaison d'IFI. Le dosage de β -D-glucane était à 56 (31-141), avec un taux de 50 (30-125) chez

les malades sans IFI et de 144 (77-510) chez les malades avec IFI ($P < 0,0001$). 381 patients avaient un taux négatif (< 60 pg/ml, 51,7 %), 74 (10 %) intermédiaires et 282 positifs (> 80 pg/ml, 38,3 %). Parmi les 78 cas d'IFI, 56 (71,8) avaient un taux de β -D-glucane positif et 10 un taux intermédiaire. Parmi les 282 patients ayant un taux de β -D-glucane positif, 132 (45,7 %) recevaient un traitement antifongique. Pour un taux de β -D-glucane > 80 pg/ml (seuil optimal), les courbes ROC montraient une AUC à 0,74 (0,69-0,79), avec une sensibilité à 72 %, une spécificité à 65 %, une VPP de 21 % et une VPN de 94 % (LHR+ : 2,06 et LHR- : 0,43). Ainsi, pour une probabilité pré-test estimée de 20 % d'IFI, un test positif amène une probabilité post-test de 34 % et de 10 % pour un test négatif. Les mêmes résultats pour une probabilité pré-test estimée de 60 % sont de 76 % et 39 % respectivement. Les performances du β -D-glucane ne sont pas différentes dans le sous-groupe des patients en IRA, des patients greffés de moelle, des patients neutropéniques ou pour le diagnostic des API. Les facteurs indépendamment associés à la présence d'une IFI étaient l'IRA [OR : 7,47 (3,62-15,44)], la neutropénie [OR : 2,21 (1,32-3,71)], et un taux de β -D-glucane positif [OR : 4,16, IC : 2,43-7,10]. Un traitement antifongique était administré à 282 (38,3 %) patients, comprenant 59 (20,9 %) patients avec IFI documentée. Parmi les IFI non PCP, 6 sont décédés avant de pouvoir recevoir un traitement antifongique, incluant 4 patients avec un β -D-glucane positif. Enfin, le taux de β -D-glucane était significativement différent chez les survivants et les non survivants (49 (27-112) vs 71 (37-223), $P < 0,0001$), et restait indépendamment associé à la mortalité en analyse multivariée ajustée sur le SOFA et les autres déterminants de la mortalité (ventilation, infection fongique, rémission). L'arbre de classification optimale, incluant l'apport du β -D-glucane, sera présenté lors du congrès.

Conclusion : Un taux de β -D-glucane positif (> 80 pg/ml) est fortement et indépendamment corrélé à la présence d'une IFI chez des malades d'hématologie admis en réanimation. Cependant, la performance du test reste limitée et le β -D-glucane en lui seul ne peut ni permettre de décider de la mise sous antifongique quand il est positif ni permettre d'arrêter les antifongiques quand il est négatif. Une étude couplant le β -D-glucane à d'autres marqueurs accessoires d'IFI devrait permettre d'en améliorer la sensibilité et la valeur prédictive négative.

Référence

1. Lamoth F, Cruciani M, Mengoli C, et al (2012) β -Glucan antigenemia assay for the diagnosis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: a systematic review and meta-analysis of cohort studies from the Third European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-3). Clin Infect Dis 54:633-43

SO076

Complications graves après chimiothérapie intensive et autogreffe de cellules souches périphériques dans les lymphomes

L. Kerhuel¹, S. Amorin², E. Azoulay¹, C. Thieblemont², E. Canet¹

¹Service de réanimation médicale, CHU Saint-Louis, Paris, France

²Service d'hématologie-oncologie, CHU Saint-Louis, Paris, France

Introduction : L'intensification des traitements par chimiothérapie améliore la survie des patients ayant un lymphome de mauvais pronostic ou en rechute, mais est associée à une toxicité liée à l'aplasie induite, réduite par la réinjection de cellules souches périphériques (CSP) autologues. L'objectif de cette étude est de décrire les complications

précoces survenant après chimiothérapie intensive avec autogreffe de CSP conduisant à une prise en charge en réanimation.

Patients et méthodes : Étude observationnelle rétrospective monocentrique réalisée sur 9 ans (01/2004-07/2013) incluant tous les patients admis en réanimation dans les 3 mois suivant une chimiothérapie intensive avec autogreffe de CSP pour le traitement d'un lymphome. Les données relatives à la greffe et au séjour en réanimation ont été colligées. Le statut vital et hématologique 6 mois après le traitement est également rapporté.

Résultats : Cinq cent trente-deux autogreffes de CSP ont été réalisées sur la période d'étude. Vingt-sept (5 %) patients ont été hospitalisés en réanimation pour une complication grave précoce. Les patients (52 % d'hommes) étaient âgés de 54 [38 ; 60] ans, sans comorbidité majeure. Les hémopathies étaient : un lymphome B diffus à grandes cellules (38 %), un lymphome de Hodgkin (18 %), un lymphome folliculaire (15 %), un lymphome T (7 %), un lymphome du manteau (7 %) ou un lymphome avec atteinte du système nerveux central (SNC) (7 %). Au moment du diagnostic, le score pronostique IPI du lymphome était de niveau intermédiaire à 2 [2 ; 3]. Au moment de la chimiothérapie intensive, tous présentaient un bon état général (ECOG 0-1 : 78 %), et étaient en rémission complète après 1 (55 %) ou 2 (45 %) lignes de chimiothérapie. Le type de chimiothérapie intensive était Z-BEAM (41 %), BEAM (37 %), R-BEAM (3 %) ou Thiotepa-Busulfan-Endoxan (7 %). L'admission en réanimation est survenue 9 [6 ; 13] jours après l'autogreffe. Soixante-six pour cent des patients étaient en aplasie. Le score SOFA à J1 était à 6 [5 ; 8]. Les motifs d'admission étaient : état de choc (64 %), détresse respiratoire aiguë (30 %), coma (4 %) ou hémorragie (4 %). Au cours du séjour en réanimation, 52 % des patients ont reçu des catécholamines, 25 % de la ventilation non invasive ou invasive, et 15 % de la dialyse. Les complications diagnostiquées étaient majoritairement infectieuses (89 %) : pneumonie (33 %), entérocolite (33 %), infection de cathéter (7 %), mucite sévère compliquée de septicémie (7 %). Cinquante pour cent des infections étaient microbiologiquement documentées, par 8 hémocultures positives, 2 aspirations nasopharyngées, 1 mise en culture de PAC et 1 prélèvement pulmonaire distal protégé. Il s'agissait d'infections bactériennes dans 83 % des cas. Les germes étaient des cocci gram positif dans 50 % des cas (2 *Streptococcus mitis*, 1 *Streptococcus oralis*, 1 *Enterococcus faecium* et 1 *Staphylococcus* à coagulase négative) et des bacilles gram négatif dans 50 % (2 *Escherichia coli*, 2 *Pyocyaniques*, 1 *Klebsiella pneumoniae*). Deux (16 %) pneumonies virales ont été diagnostiquées : une à VRS et une à virus *Parainfluenzae*. Aucune infection fongique ou parasitaire n'a été diagnostiquée. Les complications non infectieuses étaient un OAP, un AVC et une hémorragie digestive. La durée médiane de séjour était de 4 [3 ; 7] jours en réanimation et 29 [23 ; 35] jours à l'hôpital. Cinq patients sont décédés en réanimation, soit une mortalité de 0,9 % après chimiothérapie intensive et autogreffe de CSP, et de 18,5 % après admission en réanimation. Les causes de décès étaient : 3 entérocolites du neutropénique, une pneumonie et un AVC. A 6 mois de l'autogreffe de CSP, 70 % des patients sortis vivants de réanimation étaient en rémission complète, 20 % en rechute de l'hémopathie et 10 % décédés.

Conclusion : Les complications graves après chimiothérapie intensive avec autogreffe de CSP dans les lymphomes sont rares (5 %) mais associées à une mortalité précoce non négligeable (18,5 %) en cas d'admission en réanimation. Le principal motif d'admission était le choc septique secondaire à une pneumonie ou une entérocolite du neutropénique (typhlité). Aucune infection fongique n'a été documentée dans notre population. La majorité (70 %) des survivants sont vivants en rémission complète 6 mois après la greffe.

SO077

Complications infectieuses au cours des leucémies aiguës admises en réanimation à la phase inaugurale

M. Picard¹, E. Canet¹, E. Lengliné², J.-L. Donay³, L. Zafrani¹, N. Maziers¹, D. Reuter¹, S. Merceron¹, B. Schlemmer¹, E. Azoulay¹
¹Service de réanimation médicale, CHU Saint-Louis, Paris, France
²Service d'hématologie clinique, CHU Saint-Louis, Paris, France
³Laboratoire de bactériologie, CHU Saint-Louis, Paris, France

Introduction : La phase inaugurale d'une leucémie aiguë (LA) est particulièrement critique en raison du risque très élevé de complications infectieuses et spécifiques (leucostase, hémorragie, syndrome de lyse). Les plus sévères ont un impact pronostic majeur.

Patients et méthodes : Étude observationnelle rétrospective monocentrique réalisée sur 4 ans (01/2007-12/2010) incluant tous les patients éligibles pour une chimiothérapie curative, admis en réanimation à la phase inaugurale d'une leucémie aiguë. Les données relatives à la leucémie aiguë et au séjour en réanimation ont été colligées.

Résultats : Quatre-vingt-cinq patients (54 % d'hommes), âgés de 51 ans [27-63], sans comorbidité majeure, ont été inclus dans l'étude. Les LA étaient myéloïdes (67 %), lymphoïdes (31 %) et bi-phénotypiques (2 %). Le Performans Status (PS) au diagnostic était à 1 [1-2]. L'admission en réanimation survenait 3 [1-18] jours après le diagnostic et 1 [-3,5-13] jour après le début de la chimiothérapie. Le score SOFA à J1 était à 7,5 [4-14]. Le motif principal d'admission en réanimation était : respiratoire (35 %), hémodynamique (18 %), métabolique (13 %), neurologique (4 %), hémorragique (2 %), surveillance rapprochée (16 %). Les patients avaient 13,9 [0,8-120] G/L leucocytes, 8,9 [7, 8-10,3] g/dL d'hémoglobine et 34 [20-68,5] G/L plaquettes. Une CIVD était présente chez 1/3 des patients. Les LDH et l'uricémie étaient respectivement de 1 892 [933-4 027] UI/L et 406 [161-572] μmol/L. 69 % des patients étaient en aplasie en réanimation. Les patients recevaient de la dialyse (45 %), des catécholamines (42 %), de la ventilation mécanique (42 %) et de la ventilation non invasive (16 %). Les complications diagnostiquées au cours du séjour étaient : une infection (77 %), un syndrome de lyse tumoral clinique (39 %), un syndrome de leucostase (18 %), et un syndrome hémorragique (18 %). Les infections étaient documentées microbiologiquement dans 54 % des cas et cliniquement dans 46 % des cas. Les infections microbiologiquement documentées étaient majoritairement bactériennes (80 % des cas), à bacille gram négatif (64 %) et cocci gram positif (36 %), une seule était multirésistante (*S. Aureus Méti-Résistant*). Une infection fongique était documentée dans 10 % des (5 aspergilloses pulmonaires invasives probables et 4 candidémies). Cinq infections virales ont été diagnostiquées ainsi que 2 tuberculoses. Aucun cas d'infection parasitaire ou de pneumocystose n'ont été diagnostiqués. Le site infectieux était : pulmonaire (60 %), digestif (12 %), cutané/lié au cathéter (6 %) et ORL (6 %). Une bactériémie était présente chez 24 % des patients infectés. Dans 11 % des cas la porte d'entrée infectieuse restait indéterminée malgré les explorations diagnostiques. La durée d'aplasie était de 25 [17-30] jours. La durée de séjour était de 5 [3-11] jours en réanimation et 34 [23-45] jours à l'hôpital. La mortalité était de 24 % en réanimation et de 26 % à l'hôpital. 84 % des survivants étaient en rémission complète après la chimiothérapie d'induction. En analyse univariée, les facteurs associés à la mortalité en réanimation étaient : le score SOFA à J1 ($p < 0,01$), un PS à 3-4 (OR : 5,1 ; IC 95 % : (1,3-19,2) ; $p = 0,01$) et le fait d'avoir une infection documentée microbiologiquement (OR : 4,5 ; IC 95 % : (1,5-13,5) ; $p < 0,01$).

Conclusion : Les leucémies aiguës inaugurales admises en réanimation présentent des complications infectieuses dans près de 80 % des cas. La moitié d'entre elles sont microbiologiquement documentées,

ce qui est associé à une surmortalité précoce. Il s'agit essentiellement d'infections bactériennes mais les infections fongiques sont présentes dans 10 % des cas.

Références

1. Park HY, Suh GY, Jeon K, et al (2008) Outcome and prognostic factors of patients with acute leukemia admitted to the intensive care unit for septic shock. *Leuk Lymphoma* 49:1929-34
2. Pagano L, Caira M, Nosari A, et al (2011) Etiology of febrile episodes in patients with acute myeloid leukemia: results from the Hema e-Chart Registry. *Arch Intern Med* 171:1502-3

SO078

Évaluation de l'impact des antifongiques sur le pronostic à trente jours des patients sévères en réanimation

S. Bailly¹, R. Hamidfar-Roy², M. Garrouste-Orgeas³, M. Darmon⁴, M. Cornet⁵, S. Ruckly⁶, C. Schwebel², C. Adrie⁷, M. Rabilloud⁸, J.-F. Timsit⁹

¹Parasitologie mycologie, CHU de Grenoble, Grenoble, France

²Service de réanimation médicale, CHU de Grenoble, hôpital A.-Michallon, La Tronche, France

³Service de réanimation polyvalente, groupe hospitalier Paris-Saint-Joseph, Paris, France

⁴Réanimation médicale, CHU de Saint-Étienne, hôpital Nord, Saint-Étienne, France

⁵Parasitologie mycologie, CHU de Grenoble, Grenoble, France
⁶Lab Équipe 11, université de Grenoble, Inserm U823, Grenoble, France

⁷Laboratoire de physiologie et d'explorations fonctionnelles, CHU Cochin-Saint-Vincent-de-Paul, site Cochin, Paris, France

⁸Bio-statistiques, Hospices Civils de Lyon, groupement hospitalier Édouard-Herriot, Lyon, France

⁹Service de réanimation médicale, CHU de Grenoble, hôpital Couple-Enfant, La Tronche, France

Introduction : Les traitements antifongiques sont plus efficaces s'ils sont administrés précocement chez les patients présentant une infection fongique prouvée. Près de 40 % des infections fongiques invasives sont recensées dans les services de réanimation. Leur diagnostic est peu sensible et tardif amenant à administrer dans 75 % des cas un traitement antifongique probabiliste ; ce traitement est débuté chez plus de 5 % des patients en réanimation un jour donné. Son impact sur le pronostic est suggéré par certaines études sans preuve formelle. Les méthodes d'estimation utilisées ne permettent pas de tenir compte de l'ensemble des facteurs de confusion (gravité au cours du temps et propension à recevoir un traitement). L'objectif de cette étude est d'estimer l'impact d'un traitement antifongique sur le pronostic à trente jours des patients en tenant compte des facteurs de confusion initiaux et temps dépendant et des risques compétitifs liés à la sortie des patients vivants du service de réanimation.

Patients et méthodes : Étude rétrospective multicentrique concernant 5 services de réanimation français collaborant à une cohorte prospective. Les patients présentant une ventilation mécanique invasive de plus de 5 jours et n'ayant pas d'infection fongique invasive documentée à J5 ont été inclus dans l'étude. Dans un premier temps, la propension à recevoir un traitement antifongique chaque jour a été estimée par une régression logistique poolée en tenant compte de la gravité des patients, du case-mix, de l'utilisation des procédures invasives, de la colonisation fongique connue ainsi que des facteurs de risque connus. La pondération par l'inverse de la probabilité de traitement permet de faire une pseudo-randomisation de la population étudiée en fonction

des facteurs de confusion initiale et temps dépendants. Les risques compétitifs de sortie vivants du service de réanimation ont également été pris en compte à partir du calcul d'une probabilité de recevoir un traitement antifongique en dehors du service de réanimation grâce à l'analyse des prescriptions post-réanimation d'un échantillon randomisé de patients. Un modèle structural marginal de Cox pondéré par l'inverse de la probabilité de recevoir le traitement antifongique a été utilisé pour calculer le ratio de risque de décès ou d'infection fongique invasive avec traitement antifongique à 30 jours.

Résultats : Nous avons inclus dans l'étude 2 592 patients. Les patients avaient un âge de 64 ans \pm 15, étaient de sexe masculin dans 65 % des cas, le SAPS 2 à l'admission était de 48 \pm 17. Le motif d'admission était une chirurgie programmée dans 15 % des cas, une chirurgie urgente dans 17 % des cas. Au total, 11 % des patients étaient immunodéprimés, 16 % avaient une maladie tumorale (dont 31 % avec métastases, et 19 % avec une hémopathie maligne) et 62 % avaient au moins une maladie chronique. Tous les patients bénéficiaient d'une ventilation mécanique invasive d'au moins 5 jours. 818 patients (32 %) étaient en état de choc septique ou présentaient une défaillance multi-viscérale. A J5 5 % présentaient une colonisation multisites à *Candida* et le *Candida* score médian était de 1 (IQR = 0 ; 2). La durée moyenne d'hospitalisation avant l'admission dans le service de réanimation était de 3 jours \pm 1. A 30 jours, 468 patients (18 %) ont reçu au moins

une fois un traitement antifongique non lié à une infection fongique invasive documentée en cours de séjour pour une durée médiane de 6 jours (IQR : 3-11). 663 patients (26 %) ont présenté l'événement d'intérêt, dont 647 décès (25 %) et 22 infections fongiques invasives documentées (0,8 %). Après ajustement sur les facteurs de confusions à l'inclusion et les facteurs de confusion dépendants du temps, on ne notait pas d'association entre l'initiation d'un traitement antifongique empirique et la survenue de l'événement d'intérêt : Hazard Ratio 0,98 (IC 95 % : 0,7 ; 1,39).

Conclusion : Les résultats obtenus prennent en compte les facteurs de confusion dépendant du temps et les risques compétitifs liés à la sortie des patients. Ils ne mettent pas en évidence un impact protecteur du traitement antifongique probabiliste sur la survie sans infection fongique à trente jours. Une analyse de sensibilité concernant les populations considérées à haut risque (malades chirurgicaux, immunodéprimés, cancéreux, patients à niveau de gravité initiale élevé) et sur le type de traitement antifongique (candines et polyenes vs azolés) est en cours.

Bibliographie

1. Azoulay E, Dupont H, Tabah A, et al (2012) Systemic antifungal therapy in critically ill patients without invasive fungal infection. *Crit Care Med* 40:813-22