

# **Particularité(s) du Sepsis sévère / Choc septique en Hématologie**

didier gruson  
Réanimation CHU Bordeaux  
Réunion 22 Sept 2012

## Sepsis sévère

- De 0,5 / 1000 patients d'onco-hématologie à 66 / 1000 patients infectés avec certaines hémopathies et même 275 / 1000 patients avec LAM.
- Neutropénie n'est pas un facteur de risque associé à un sepsis sévère du à BGN en analyse multivariée, mais...
  - *Cheol-In Kang et al J of Infection 2011*
- Exclue des études de grade A

Infection = 1<sup>ère</sup> cause de décès

Death aetiology	N	%
Infection	380	47
Organ failure	201	25
Infarction	90	11
Haemorrhage	62	7
Cancer	83	10

Inagaki et al Cancer 33:568-573

Le taux de mortalité est corrélé avec la profondeur de la neutropénie : 20% à 80%

## **CASE PRESENTATION**

A young woman was admitted to the intensive care unit (ICU) with altered mental status, anuria, respiratory distress, and fever. She had undergone an allogeneic stem cell transplant 3 months previously for refractory large B-cell lymphoma but had recurrent disease requiring further chemotherapy. She was febrile, neutropenic, and was treated empirically with broad-spectrum antibiotics. During the 48 hours prior to ICU admission, she became anuric.

A young woman was admitted to the intensive care unit (ICU) with altered mental status, anuria, respiratory distress, and fever. She had undergone an allogeneic stem cell transplant 3 months previously for refractory large B-cell lymphoma but had recurrent disease requiring further chemotherapy. She was febrile, neutropenic, and was treated empirically with broad-spectrum antibiotics. During the 48 hours prior to ICU admission, she became anuric.

# Sepsis

(fièvre, FC>90, FR>20, PaCO<sub>2</sub><32,  
GB>12000) + infection

- Infection – immunosuppression
- Par définition : probablement infection sévère
- Sepsis sévère = sepsis avec au moins une dysfonction d'organe (autre qu'hématologique connue)



A young woman was admitted to the intensive care unit (ICU) with altered mental status, anuria, respiratory distress, and fever. She had undergone an allogeneic stem cell transplant 3 months previously for refractory large B-cell lymphoma but had recurrent disease requiring further chemotherapy. She was febrile, neutropenic, and was treated empirically with broad-spectrum antibiotics. During the 48 hours prior to ICU admission, she became anuric.

Sepsis + anurie = sepsis sévère

Sepsis sévère = réanimation

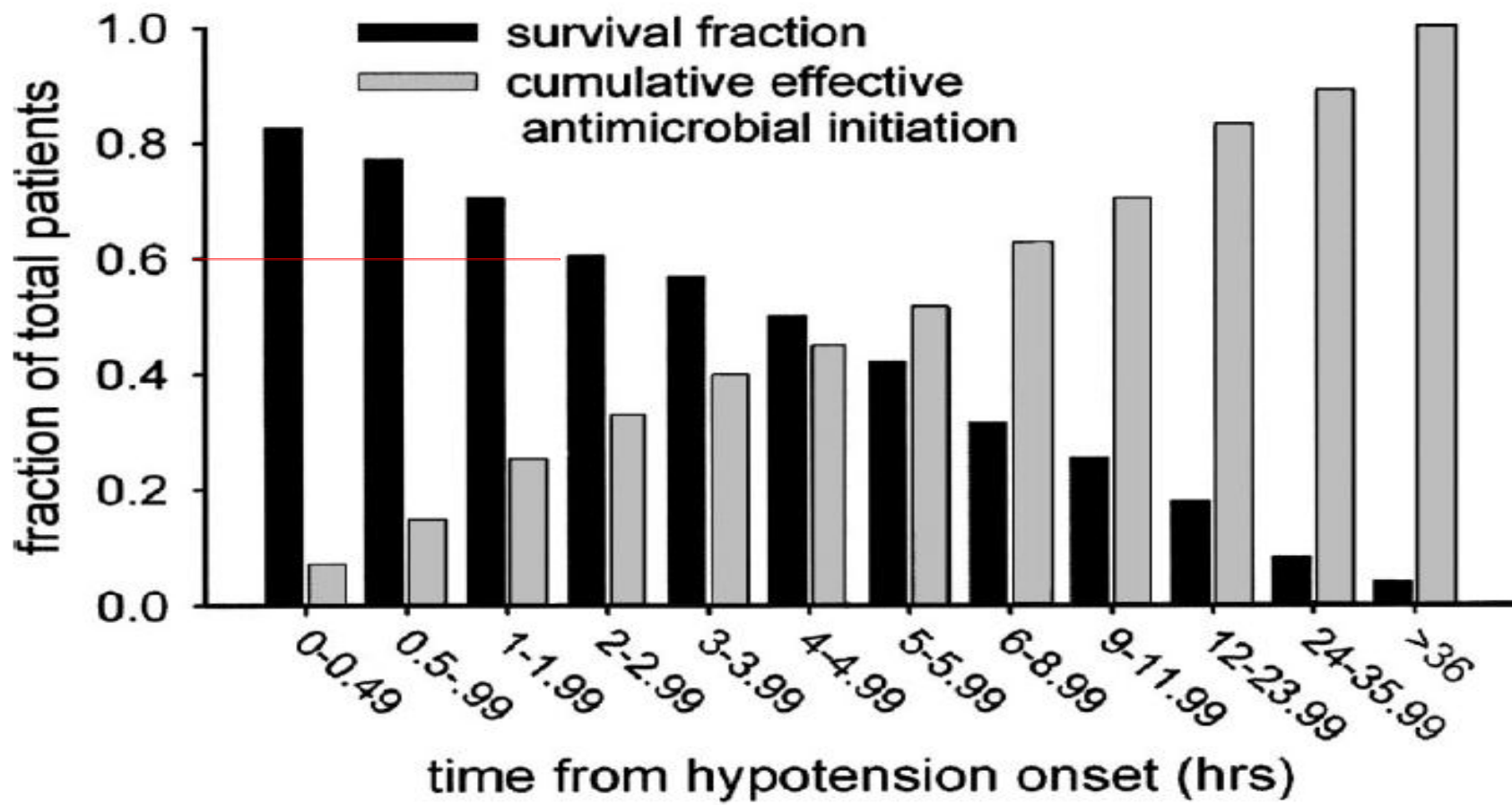
- Il s'agit d'un sepsis sévère avec une dysfonction rénale associée
- évoluant depuis 48h...

**= 48h de retard...**



<b>Sepsis</b>	SIRS en rapport avec une infection documentée ou suspectée
<b>Sepsis sévère</b>	<p>Sepsis compliqué de 1 ou plusieurs défaillances d'organes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lactatémie <math>&gt; 4 \text{ mol.l}^{-1}</math>, ou</li> <li>- Hypotension artérielle avant remplissage, ou</li> <li>- Dysfonction respiratoire : <math>\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 &lt; 300</math> ou <math>\text{FiO}_2 &gt; 0,5</math> pour <math>\text{SpO}_2 &gt; 92 \%</math>, ou</li> <li>- Dysfonction rénale : créatininémie <math>&gt; 176 \text{ mol.l}^{-1}</math> ou <math>&gt; 2\text{N}</math> ou oligurie, ou</li> <li>- Coagulopathie (<math>\text{INR} &gt; 1,5</math>), ou</li> <li>- Dysfonction hématologique : thrombopénie <math>&lt; 100\,000 / \text{mm}^3</math>, ou</li> <li>- Dysfonction hépatique : TP <math>&gt; 60 \text{ sec}</math>, bilirubine <math>&gt; 78 \text{ mmol.l}^{-1}</math>, transaminases <math>&gt; 2\text{N}</math>, ou</li> <li>- Dysfonction neurologique : GCS <math>&lt; 13</math></li> </ul>

- Neutropénie fébrile = urgence thérapeutique
- Sepsis sévère = urgence thérapeutique
- Neutropénique fébrile + Sepsis sévère = ??



**[Crit Care Med 2006; 34:1589–1596)**

# Message 1

- **Infection = chronomètre enclenché : au Temps 0:**
  - Examen clinique complet
  - Examens bactério...
  - **Antibiothérapie empirique urgente**
  - Pouls, PAS / PAD
  - Repérer l'hypotension artérielle menaçante
  - Urines, péniflow ou sonde urinaire si  $\Delta$ PAS  $\geq$  30 mmHg
  - Auscultation pulmonaire
  - Mental status
  - Peau : marbrure, civd
  - SpO2 au doigt
  - Biologie à relire ou à faire : Hb, GDS...
  
- Simple comme un coup de fil...: ne jamais hésiter

# Aminoglycosides

- Si sepsis sévère : en fonction de l'écologie amikacine ou gentalline
- Amk : 20 à 30 mg /Kg
- Genta : 7 mg / Kg en une dose en 30 min
  - *KM. Hajkowicza et al Intern J antimicrob agents 2011*
  - *Recommandations AFSSAPS 2012*
- Prélever un pic
- Bacilles Gram neg / complications - mortalité

# Antifongique empirique

- NF avec Fièvre persistante, 96<sup>ième</sup> h d'ATB bien conduit
- Objectif de réduire la mortalité des probables inf fongiques en traitant tôt
- Pour traiter tôt 2 infections fongiques : 100 NF96 vont être traiter pour rien...
- Quelle NF96 a vraiment besoin d'antifongiques empiriques ?
- Certainement toutes les NF96 en Sepsis sévère



# Signes de **compensation** à rechercher

- **Cardio-vasculaires**

- Tachycardie réflexe ( $DC = VES \times FC$ )
- Redistribution des débits régionaux vers les organes « prioritaires » à basse réserve (cerveau, coeur)
- Extrémités froides et cyanosées, marbrures cutanées

- **Respiratoires**

- Polypnée ( $> 20$  cycles/min) de compensation face à l'acidose lactique.

- **Rénales**

- oligo-anurie ( $< 0.5$  ml/kg/h)

Signes de **compensation** à rechercher

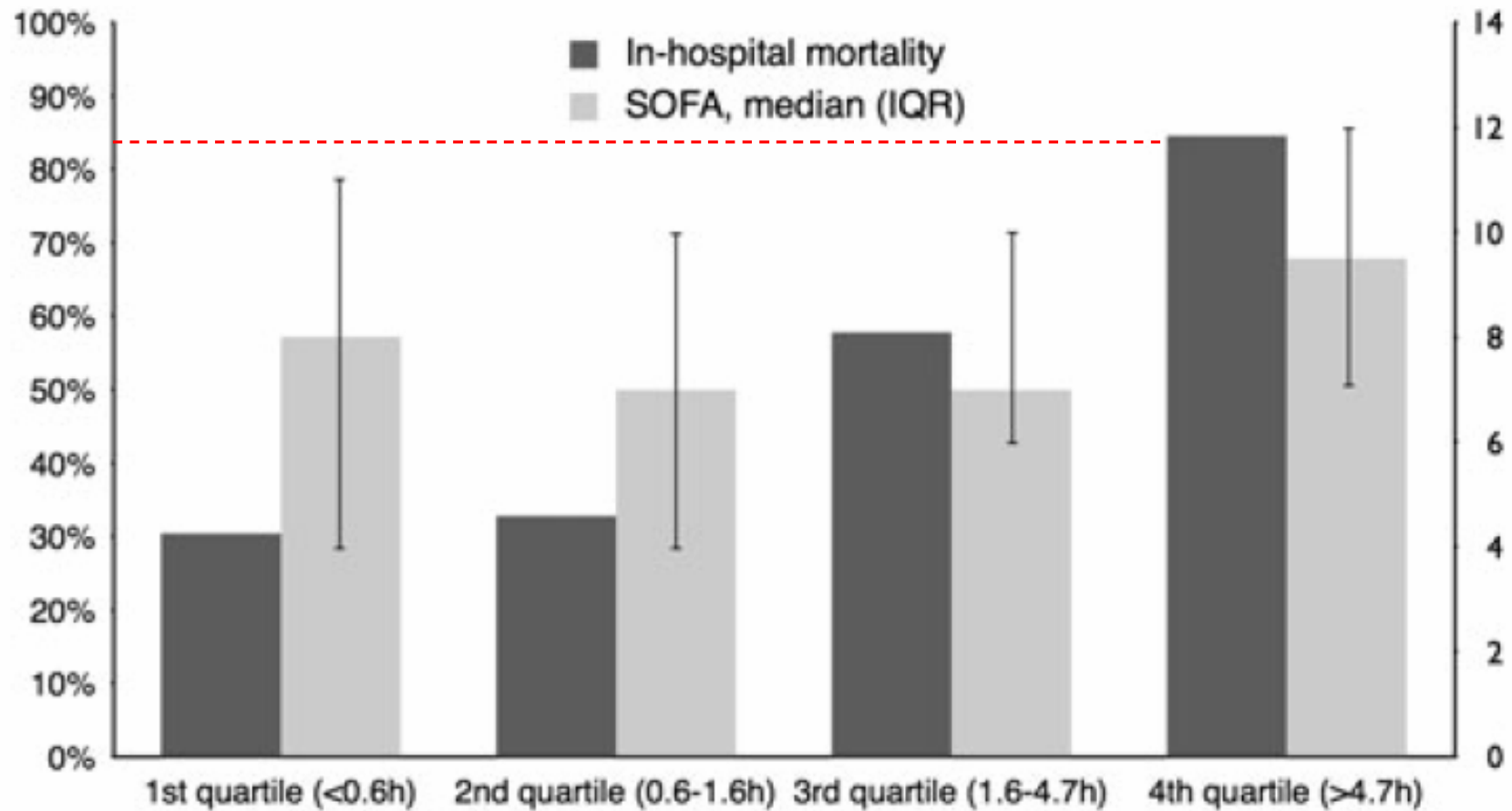
**Compensation**

=

Déjà en retard...

# Early intervention on the outcomes in critically ill cancer patients admitted to intensive care units

Jae-Uk Song ICM 2012



- **Infection = chronomètre enclenché :**

- **Tachycardie inhabituelle**
- **PAS < 90 mmHg ou PAM < 65 mmHg**
- **Repérer l'hypota menaçante PAS < 70 ou PAD < 45 mmHg**
- **Urines**, péniflow ou sonde urinaire si  $\Delta$ PAS  $\geq$  30 mmHg
- **Auscultation pulmonaire**
- **Mental status**
- **Peau : marbrure**, cird
- **SpO2** au doigt



**AA**

**Appeler le réanimateur  
Agir**

# Rappel : Sepsis sévère / Choc septique

- Défaillance primaire d'**UN** seul organe
- Composé de plus de  $10^{13}$  cellules
- D'environ 1 Kg
- D'une surface de 7000 m<sup>2</sup>
- Quel est il ?!!

# **ENDOTHELIUM VASCULAIRE**

Perméabilité sélective

Vasorégulation

Surface anti coagulante



## Rappel : sepsis sévère

- Dans le sepsis sévère/ choc septique :
- l'ischémie tissulaire existe :
  - Par altération de la distribution de l'O<sub>2</sub> aux cellules pouvant être lié à des anomalies de la distribution du débit cardiaque et/ou à **une altération propre de la microcirculation.**
  - Par dysfonction cellulaire primitive aboutissant à l'altération des possibilités d'utilisation de l'O<sub>2</sub> par la cellule. (**EO<sub>2</sub> basse**)

## Rappel : sepsis sévère

- Effet pro inflammatoire de l'infection
- Effet pro coagulant de l'infection
- Microthrombi disséminés
- Vasoplégie malgré la réaction neuro hormonale
- Perméabilité augmentée
- Chaîne mitochondriale altérée

# **HYPOXIE TISSULAIRE**

Entraîne toujours une  
vasodilatation de la circulation  
périphérique

Hypovolémie relative

# Rappel : sepsis sévère

- Il faut retenir, que dans le choc septique, l'apport en O<sub>2</sub> est normal, mais les cellules ne sont pas en mesure de l'exploiter...
- La cellule diminue son extraction, sa consommation en O<sub>2</sub> (mitochondries, microthrombi...)
- La conséquence est l'augmentation du transport en O<sub>2</sub>

# Rappel : sepsis sévère

- la perfusion capillaire semble suivre trois phases :
  - la microcirculation est fortement dépendante des paramètres macrocirculatoires (débit cardiaque, pression de perfusion)
  - une partie des anomalies microcirculatoires persistent malgré une macrocirculation normalisée (découplage aortocapillaire)
  - les perturbations microcirculatoires paraissent fixées et moins sensibles aux interventions thérapeutiques (microthrombi. . .)

Dans un premier temps,  
il s'agit d'optimiser **le plus  
rapidement**  
possible les paramètres  
macrocirculatoires déterminant  
l'apport en O<sub>2</sub>



# Hypovolémie

- Hypovolémie absolue = diminution du volume sanguin total circulant.
- **Hypovolémie relative** = diminution du volume sanguin central par mauvaise répartition de la volémie entre les compartiments central et périphérique
- Ayant pour conséquence, une diminution de la précharge ventriculaire (pression et volume télédiastolique du VG),
- Avec diminution du volume d'éjection systolique du VG

# Les bénéfices attendus du remplissage

- le RV peut ne pas à lui seul assurer la réalisation de tous les objectifs préalablement établis, ce malgré l'élévation du volume d'éjection systolique
  - ex :**
    - augmentation insuffisante de la PAM si vasoplégie
    - augmentation insuffisante de l'apport d'O<sub>2</sub> aux tissus si troubles de l'extraction périphérique de l'O<sub>2</sub>
    - absence de correction d'une IRA par tubulopathie
- Les effets hémodynamiques du RV sont influencés :
  - par les volumes administrés,
  - le débit d'administration du soluté,
  - l'administration concomitante d'amines vaso-actives

## Expansion volémique : par quoi ?

- H0 de l'hypotension en hématologie
- Test de lever de jambe
  
- Remplissage urgent (H0)
- **Sérum salé iso**

## Colloïdes : HEA

- Voluven 130 / 0,4 (Fresenius)
- Isovol 130 / 0,42 (BBraun)
- Plasmavolume 130 / 0,4 (Baxter)
- Restorvol 130 / 0,42
- Hesteril 240 / 0,5
- HyperHes 200 / 0,6
- Heafusine 200 / 0,5
- PlamoHes 200 / 0,6

## Doute sur les HEA

- Schortgen F et al LANCET 2001
- Brunkhorst FM et al N Engl J Med 2008
- Reinhart K et al ICM 2012 : « We recommend **not to use HES** with molecular weight  $\geq 200$  kDa and/or degree of substitution  $> 0.4$  in patients with severe sepsis or risk of acute kidney injury and suggest not to use 6% HES 130/0.4 in these populations outside the context of clinical trials. »

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

# Hydroxyethyl Starch 130/0.42 versus Ringer's Acetate in Severe Sepsis

Anders Perner, M.D., Ph.D., Nicolai Haase, M.D.,

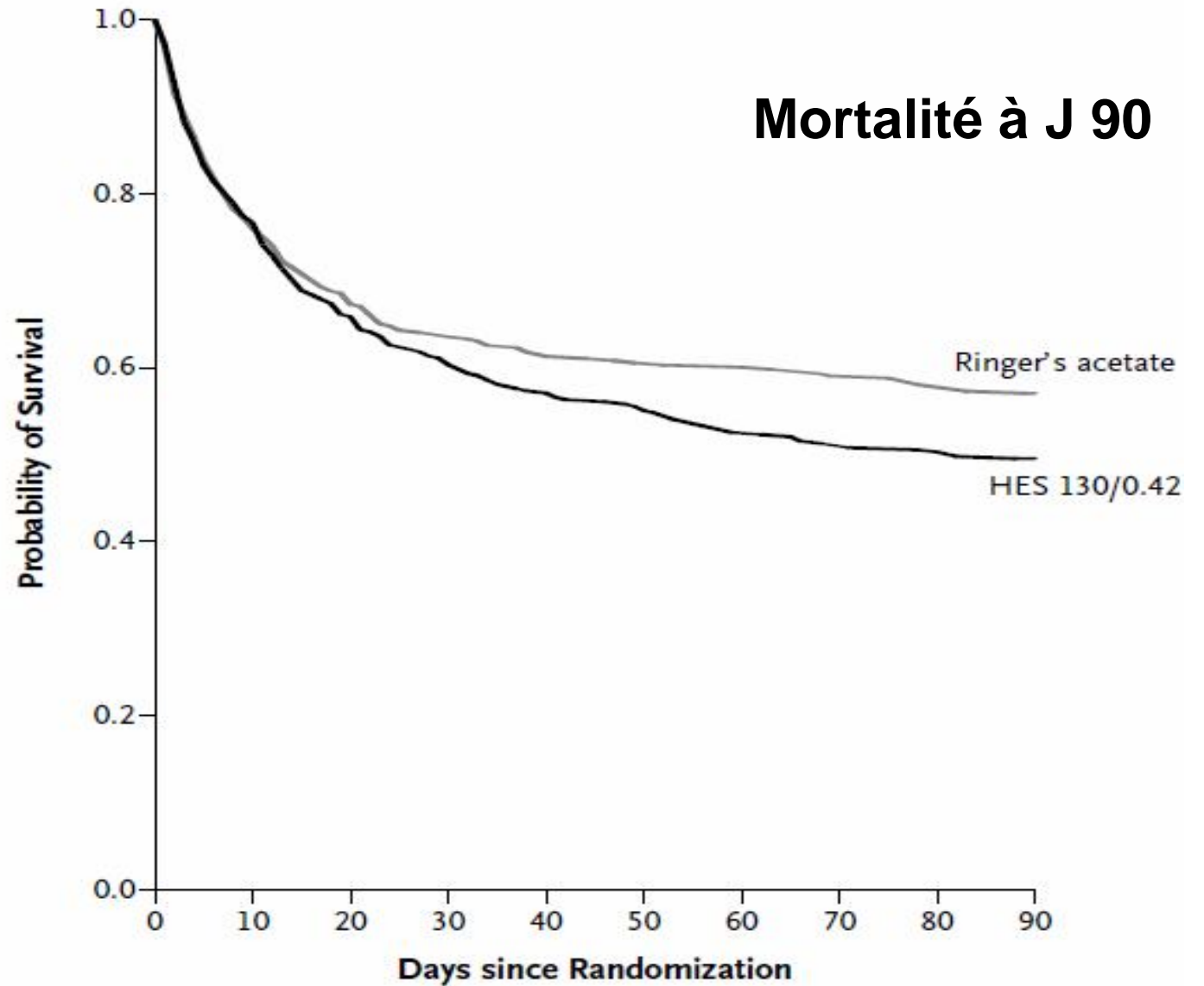
N ENGL J MED 367;2 NEJM.ORG JULY 12, 2012

- **L'objectif principal** : comparer chez 798 patients en sepsis sévère, la mortalité à 90 jours et le nombre d'insuffisance rénale terminale de deux groupes randomisés - HEA 130/0.42 versus Ringer's acetate;- de 398 versus 400 patients.
- Dans chaque groupe, 84% des patients étaient en choc septique et 60% sous ventilation mécanique invasive. L'épisode septique ne doit pas avoir régressé après 24 heures de réanimation.
- Après randomisation, le produit est perfusé en aveugle des équipes soignantes. Seul 33 mL/kg/j de perfusion du produit était autorisé, au delà, en cas de poursuite de l'expansion volémique, les équipes avaient le libre choix du produit en dehors de l'HEA.

### Time to Death

51% groupe HES vs  
42%- groupe Ringer  
RR :1,17 [1,01-1,36],  
p=0,03).

## Mortalité à J 90



#### No. at Risk

HES 130/0.42	398	240	209	197
Ringer's acetate	400	254	240	228



- un nombre significativement plus élevé de dialyse per-réanimation dans le groupe HEA (87 -22%- vs 65 -16%-, 1,35 [1,01-1,80],  $p=0.04$ ).
- Le nombre d'hémorragie grave n'était pas significativement différent dans les deux groupes (38 -10%- versus 25 -6%,-  $p=0,09$ ) mais le recours aux transfusions était supérieur dans le groupe HEA.
- Par ailleurs, le volume total quotidien comme les types d'autres solutés perfusés étaient comparables dans les deux groupes (44 mL/kg soit une médiane de 3000 mL/j dans les 2 groupes) ;

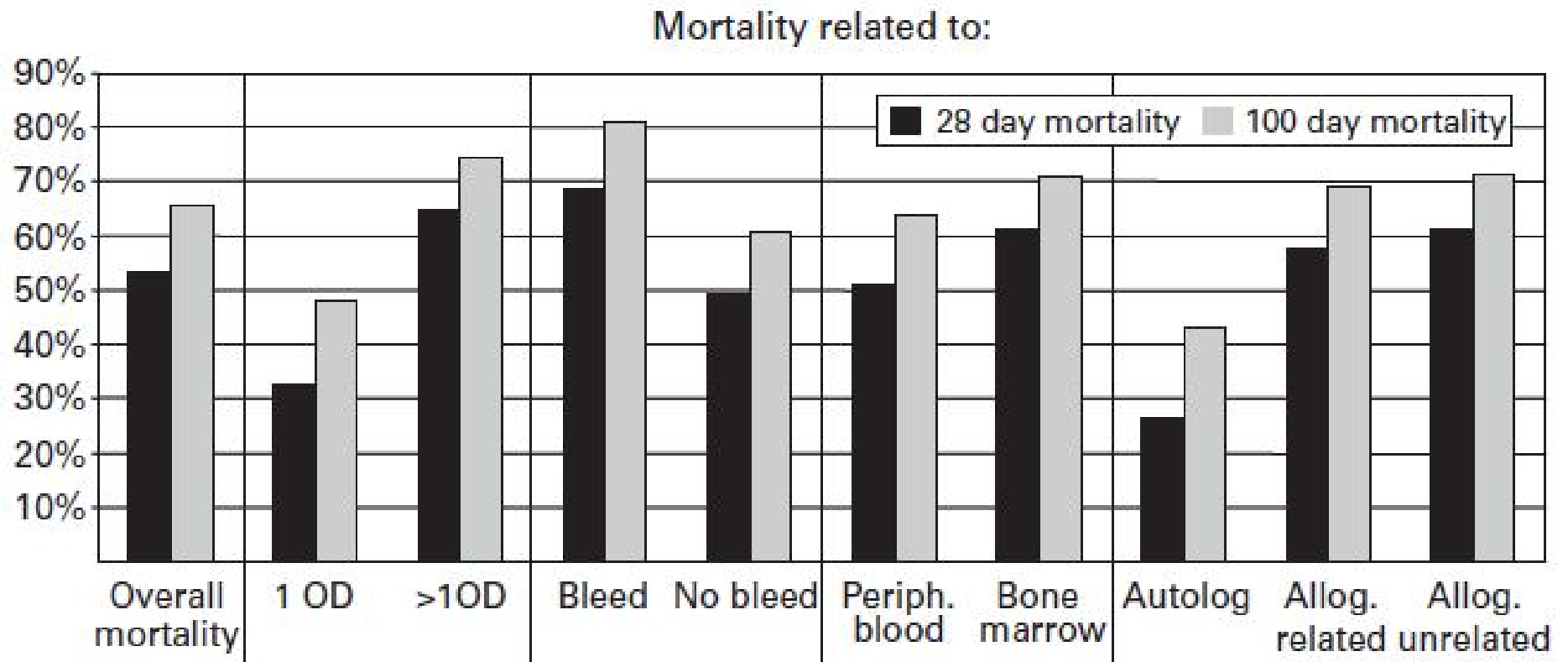
## Message 2

- Expansion volémique : **jamais SEUL**
- (Pourtant...) plus qu' urgente
- **Sérum salé** iso 1l à 1,5 l renouvelable
- 1 litre dans poche à pression en **15 min**
- Renouvelé (30 à 60 ml/Kg)
- Surveillance PAS/PAD et SpO2 (O2 nasal)
- Si Hb < 8g ; Ht < 30% : transfusion CGR

## Message 3

- Le pronostic vital est étroitement lié à la précocité, et à l'efficacité du traitement anti infectieux et hémodynamique.
- Tout se joue entre H0 et H6

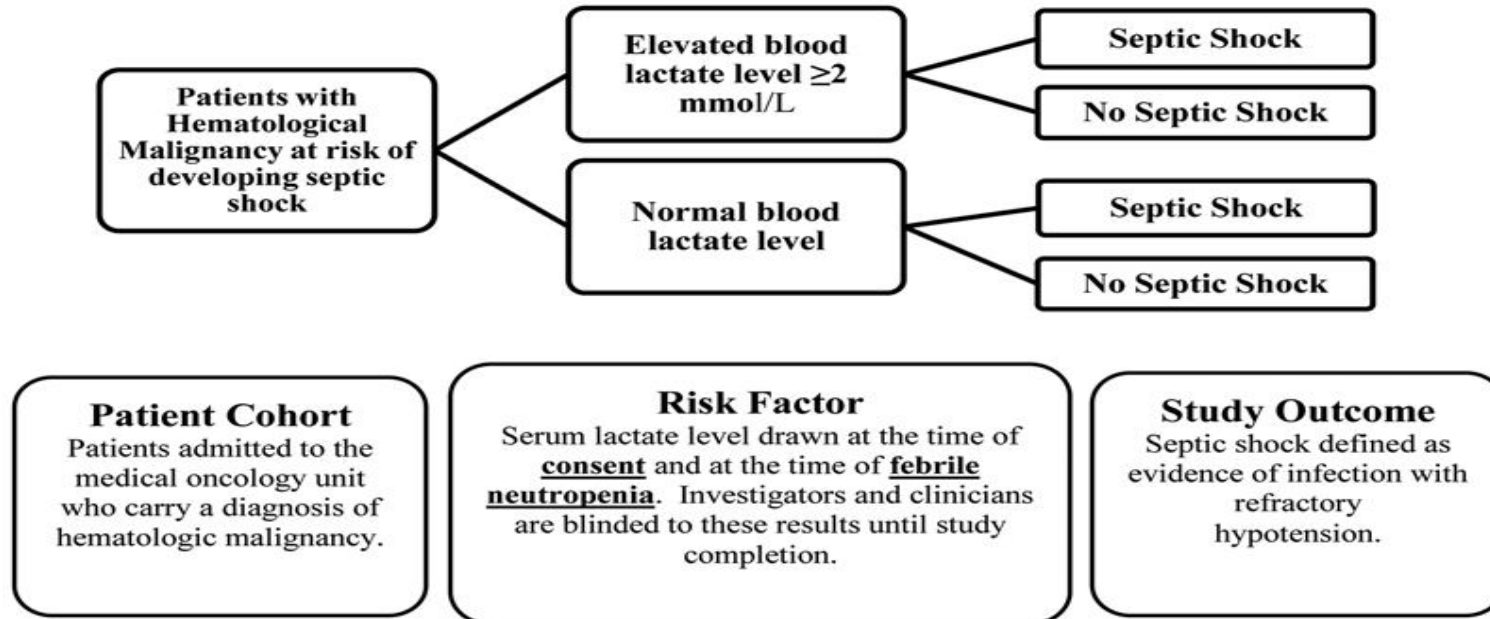
# Mortalité J 28 / choc septique



Comment aller plus vite ?

# Lactates

- Partie de la définition du sepsis sévère
- Élément pronostic dans le choc septique
- *AR Mato et al, Cancer Biology Therapy 2010*

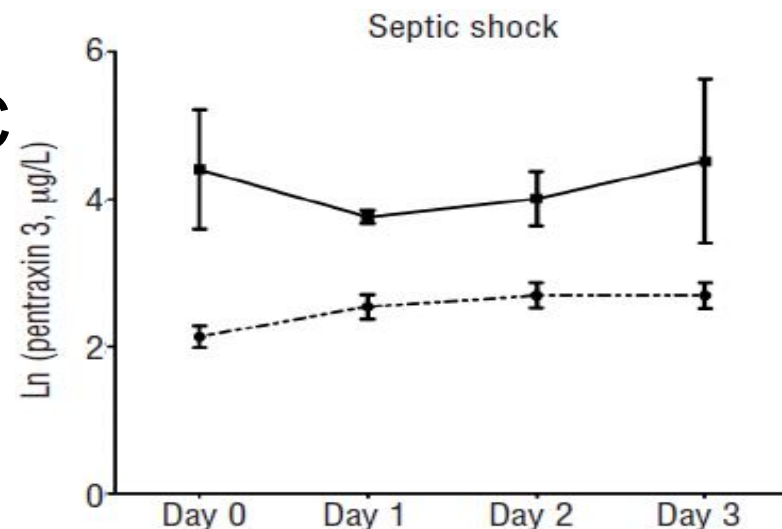


# Message 4

- Je dose les lactates artériels (GDS)

# Les biomarqueurs et sepsis sévère

- CRP / PCT / IL-10
  - Sakr et al *Infection* 2008 ; Tang et al 2007
  - AC Gac et al, *leukemia research* 2011
  - Matti Vänskä et al *Cytokine* 2012
- NT- ProBNP
- Cortisolémie
- Fibrinogène , AT III, Prot C
- Pentraxin 3
  - Matti Vänskä et al 2011





# Place des biomarqueurs en pratique

**AUCUNE à ce jour**

(à mon humble avis...)

## Le diagnostic microbiologique...

- Hémocultures : 1 CFU / ml ; gold standard
  - 10ml de sang, aérobie...
- Bactériologiste : H48 - H72 alors que H0 – H6 pour le clinicien
- LBA...ou pas TDM ou pas
- Existe-t-il d'autres moyens *supplémentaires* ou plus rentables ou plus rapides ?
- LightCycler SeptiFast Test ?
- $\beta$ -D-glucan ?

# Autres traitements du choc septique en réanimation

## Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the Treatment of Shock

Daniel De Backer, M.D., Ph.D., Patrick Biston, M.D., Jacques Devriendt, M.D., Christian Madl, M.D.,  
Didier Chochrad, M.D., Cesar Aldecoa, M.D., Alexandre Brasseur, M.D., Pierre Defrance, M.D.,  
Philippe Gottignies, M.D., and Jean-Louis Vincent, M.D., Ph.D., for the SOAP II Investigators\*

N Engl J Med 2010;362:779-89.

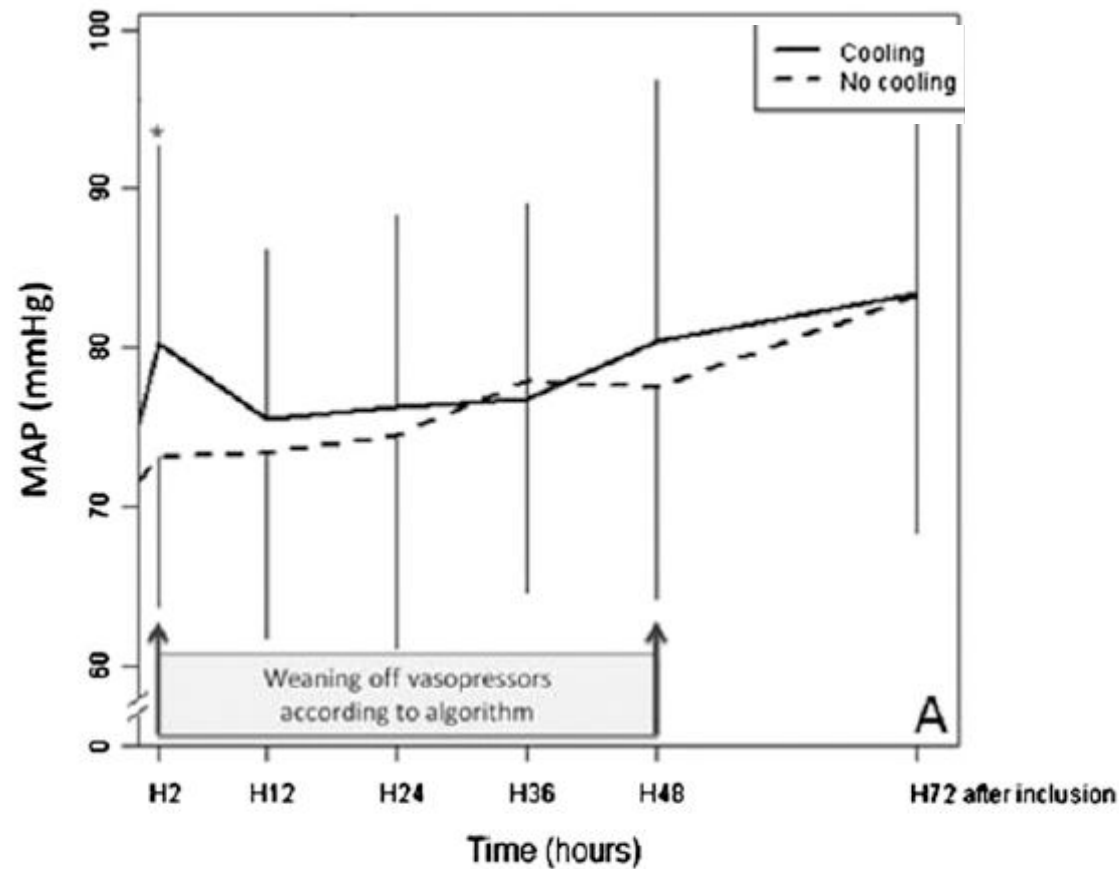
## Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial

*Djillali Annane, Philippe Vignon, Alain Renault, Pierre-Edouard Bollaert, Claire Charpentier, Claude Martin, Gilles Troché, Jean-Damien Ricard,  
Gérard Nitenberg, Laurent Papazian, Elie Azoulay, Eric Bellissant, for the CATS Study Group\**

*Lancet 2007; 370: 676-84*

# Fever Control Using External Cooling in Septic Shock

A Randomized Controlled Trial *Frédérique Schortgen* *Am J Respir Crit Care Med* May 15, 2012



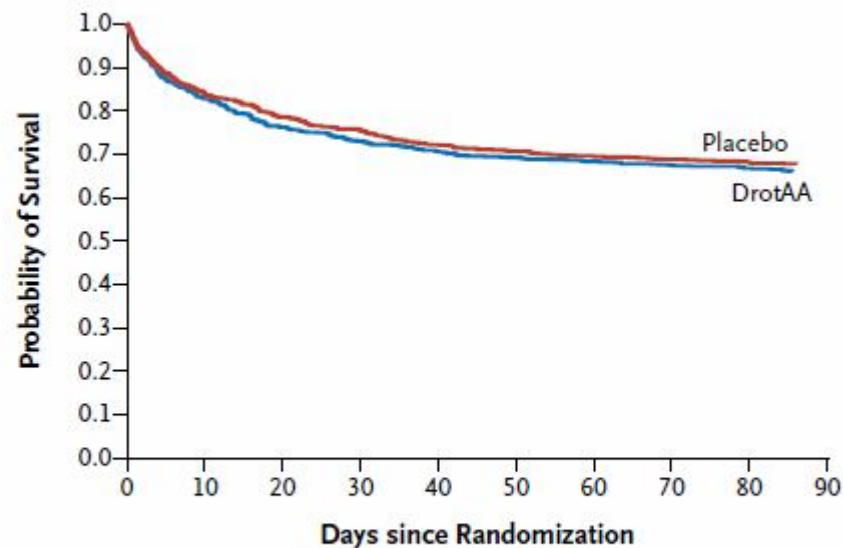
# Protéine C activée

- Effet pro coagulant de l'infection
- Résultats discordants depuis 2001 (immunocomp)
- Gros enjeux financiers / conflits d'intérêt
- Etude de dosage
  - *R Panwar et al J Haematol / Oncol 2009*
- Etude sur le saignement des patients greffés aplasiques (thrombopéniques)
  - *E Holler et al Bone Marrow Transplant 2009*
  - “ *Thus, there might be a therapeutic window for treatment strategies for severe sepsis in HSCT, such as drotrecogin alfa* ”

# Drotrecogin Alfa (Activated) in Adults with Septic Shock

V. Marco Ranieri, M.D., B. Taylor Thompson, M.D., Philip S. Barie, M.D., M.B.A., Jean-François Dhainaut, M.D., Ivor S. Douglas, M.D., Simon Finfer, F.R.C.P., Bengt Gårdlund, M.D., John C. Marshall, M.D., Andrew Rhodes, M.D., Antonio Artigas, M.D., Ph.D., Didier Payen, M.D., Ph.D., Jyrki Tenhunen, M.D., Ph.D., Hussein R. Al-Khalidi, Ph.D., Vivian Thompson, M.P.H., Jonathan Janes, M.B., B.Ch., William L. Macias, M.D., Ph.D., Burkhard Vangerow, M.D., and Mark D. Williams, M.D., for the PROWESS-SHOCK Study Group\*

**A** Probability of Survival



**No. at Risk**

Placebo	845	703	656	622	593	579	569	563	557	553
DrotAA	851	701	645	616	596	584	576	567	561	555

# Corticoïde (HSHC) à faible dose

- Sepsis sévère et thyroïde, surrénale
- 50 % Insuffisance surrénalienne relative
- Mais diagnostic biologique difficile en sepsis
- *Annane et al JAMA 2002* : choc septique dans les 8h
  - Patients neutropéniques exclus
  - Réduction de mortalité 53%
  - Absence d'effets secondaires (infectieux)
- *PROGRESS Registre 2002-2005 : Beale R et al Crit Care 2010*
  - 12570 sepsis sévères/choc : seulement 35% traités...dont 14% sans vasopresseurs
- *Corticus : Sprung et al* : + de patients, dans les 72h
  - Pas de différence de mortalité 36%
  - Plus de surinfections dans le groupe corticoïde



## Chez le patient neutropénique...

- Cortisolémie du patient neutropénique basse en cas de sepsis sévère
  - *Auni Juutilainen et al Ann Hematol 2011*
- Absence d'étude
- Risque infectieux secondaire majoré ?
- HSHC IVSE 200mg /j 7j ?

# Sans preuve

- G-CSF
- Insuline
- Perfusion d'Ig

# Neutropénie fébrile

## *6.2. Novel possible orientations*

Another possible approach to an improved management of high-risk neutropenic patients might be the early use of intensive care management. It seems, indeed, that the optimal time of admission to the intensive care unit plays a major role for the outcome [10]. Therefore, it might be necessary to revise our traditional attitude towards intensive care unit admissions which is usually considered only when organ failure(s) and/or refractory hypotension has developed; it is possible that earlier admission for surveillance of otherwise asymptomatic febrile neutropenic patients who have a high-risk predictive score would be worth to be considered and might require carefully designed controlled studies.

## Prise en charge à ce stade

- *S André et al Crit Care 2010*
- *47 centres d'urgences médicales d'hôpitaux en France*
- *Analyse de prise en charge des NF sur 6 mois*
- *Objectif : caractère adéquate de la prise en charge dans deux groupes : avec ou sans sepsis sévère*
  
- Résultats : 198 patients en 2008
  - 1 cas de NF / 4000 passages en moyenne (44% hémopathies)
  - 45% de Sepsis sévère
  - 1<sup>er</sup> antibiotique dans les 90 min : 22% (parmi eux 90% monothérapie)
  - Remplissage approprié : 49%
  - Seulement **7%** des sepsis sévères ont eu une prise en charge appropriée

**Merci !!**

**didier.gruson@chu-bordeaux.fr**