

# Staff Junior DES MIR

Amélie Cambriel  
Réanimation médicale et  
infectieuse  
Hôpital Bichat Claude Bernard  
8/02/17

# Objectifs pédagogiques abordés

- Diagnostic étiologique et cat devant une insuffisance respiratoire aigue de l'adulte immunocompétent
- Orientation diagnostique devant une pneumonie interstitielle aigue
- Conduite du traitement anti-tuberculeux en réanimation
- Prise en charge du choc cardiogénique
- Orientation diagnostique et cat devant une déglobulisation aigue en réanimation chez un patient sous anti-coagulant (notion de base)
- Orientation diagnostique devant une fièvre en post opératoire de chirurgie cardiaque (notions de base)
- Indications des antifongiques en réanimation
- Conduite à tenir devant une HTIC en réanimation

# Antécédents

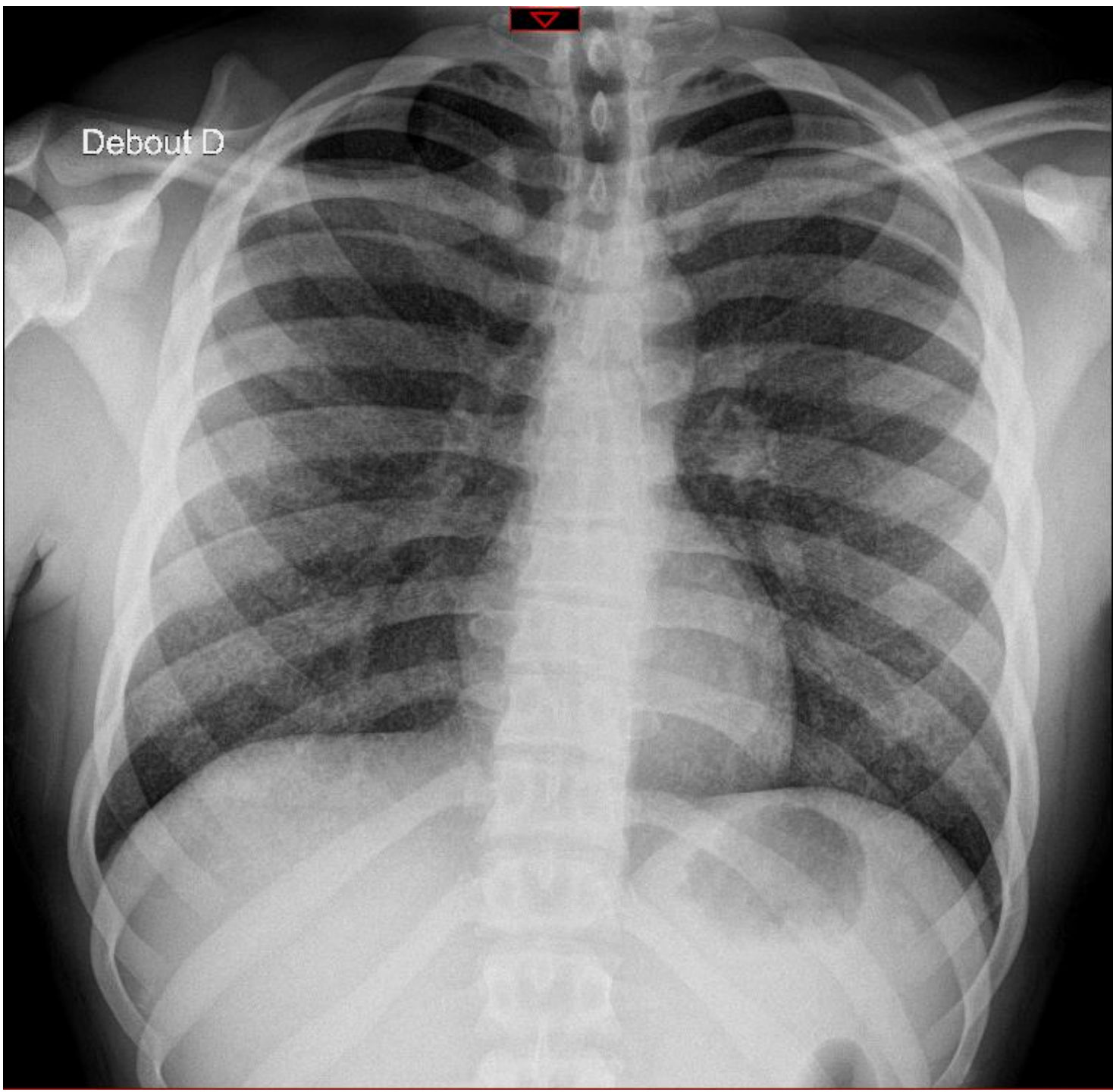
---

- 21 ans
- ATCD d'asthme dans l'enfance
- Né au Cameroun, en France depuis l'âge de 4 ans
- Etudiant en BTS de management
- Derniers voyages : Ecosse en 2016, Cameroun en 2007

# Histoire de la maladie

---

- Se présente le 3/11 au SAU Avicenne
  - Détresse respiratoire aiguë hypoxémique
  - AEG (-25kg en 3 mois)
  - fébrile
  - Hémodynamique stable, tachycardie sinusale
  - Sibilants expiratoires
- 
- => quels examens complémentaires ?



Debout D

# Examens complémentaires d'une pneumopathie hypoxémiante non grave

---

- Radio de thorax
- GDSA
- ECBC (si crachats)

# A vous de jouer !

---

- Quelles étiologies évoquez vous ?
- Que faites vous pour avancer dans votre diagnostic ?

# Pneumonie aigue communautaire

- Pathologie fréquente
- Pathologie grave
- Documentation microbiologique 50% des cas
- Exposition aux antibiotiques (spectre et durée)
- Émergence de la résistance





Europe  
5/1000

Country, investigator	Study period	Age	Annual incidence
England and Wales, Melegaro <i>et al</i> <sup>73</sup> *	1995–2000	15–44	0.2
		45–64	0.5
		65–74	1.5
		≥75	4.0
England, Trotter <i>et al</i> <sup>5</sup> *	1997–2005	<65	0.65–0.84
		65–74	2.63–3.55
		75–84	6.8–8.8
		≥85	16.0–22.4
Italy, Rossi <i>et al</i> <sup>24</sup> *	1997–1999	<65	0.8
		≥65	4.8
		Overall	1.6
Portugal, Froes <sup>4</sup> *	1998–2000	≥15	2.7
		≥65	9.8
Spain, Carretero Gracia <i>et al</i> <sup>74</sup> *	1995–1996	Mean 68 (range 42–94); 43% >80	3.2
Spain, Gutierrez <i>et al</i> <sup>28</sup> *	1999–2001	All ages	0.9
Spain, Monge <i>et al</i> <sup>75</sup> *	1995–1996	All ages	1.6
		≥65	5.2
Spain, Ochoa-Gondar <i>et al</i> <sup>70</sup> ‡	2002–2005	65–74	11.1♂; 4.3♀
		75–84	19.9♂; 8.71♀
		≥85	29.0♂; 16.4♀
		All ages	15.1♂; 7.0♀
Spain, Vila-Corcoles <i>et al</i> <sup>8</sup> †	2002–2005	>65	10.5
Sweden, Hedlund <i>et al</i> <sup>76</sup> †	1987–1988	18–49	17
		50–64	69
		65–84	120
		≥85	242

\*Cases per 1000 population.

† Cases per 1000 person-years.

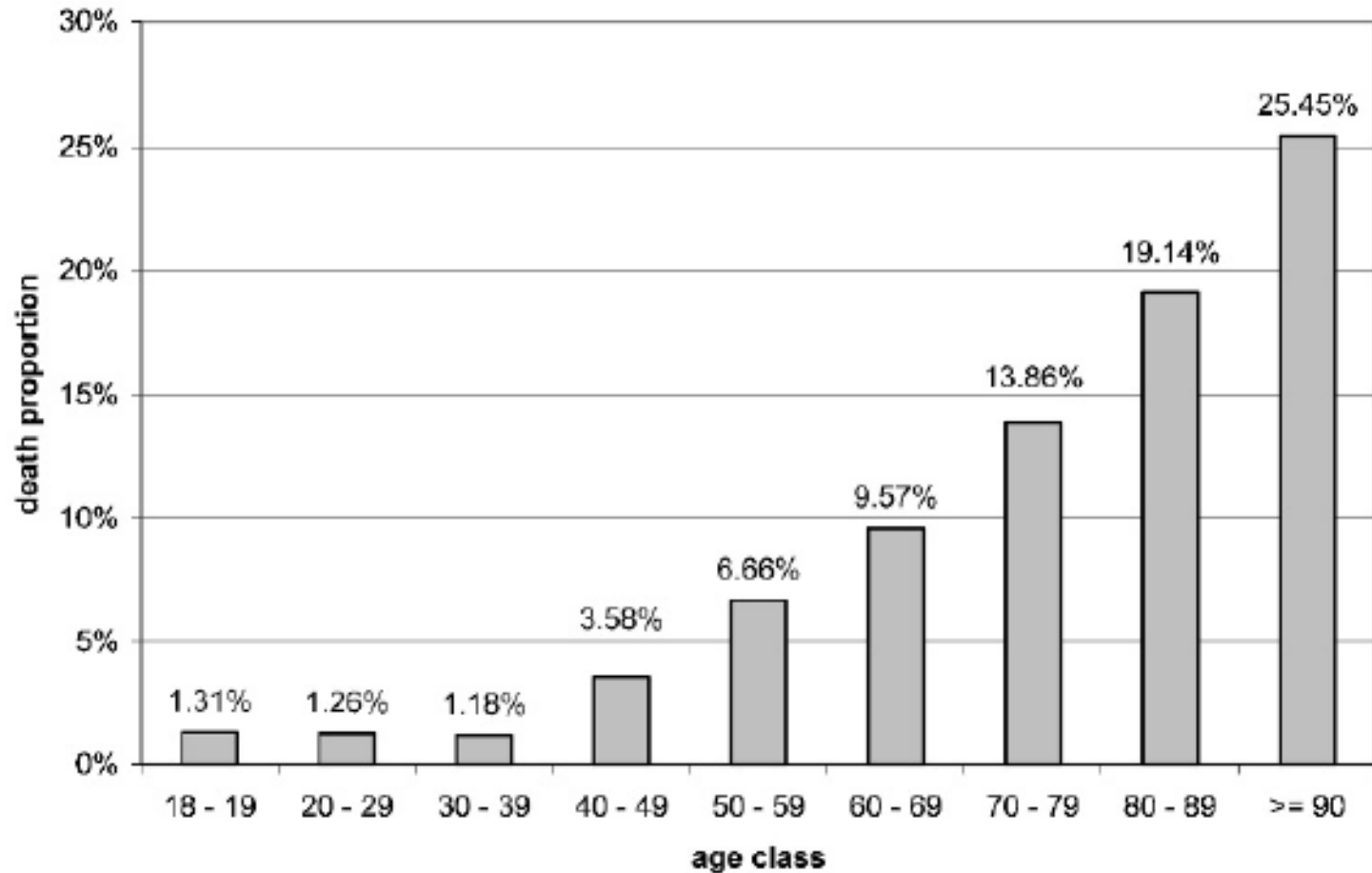
‡ Range between 1997–1998 and 2004–2005.

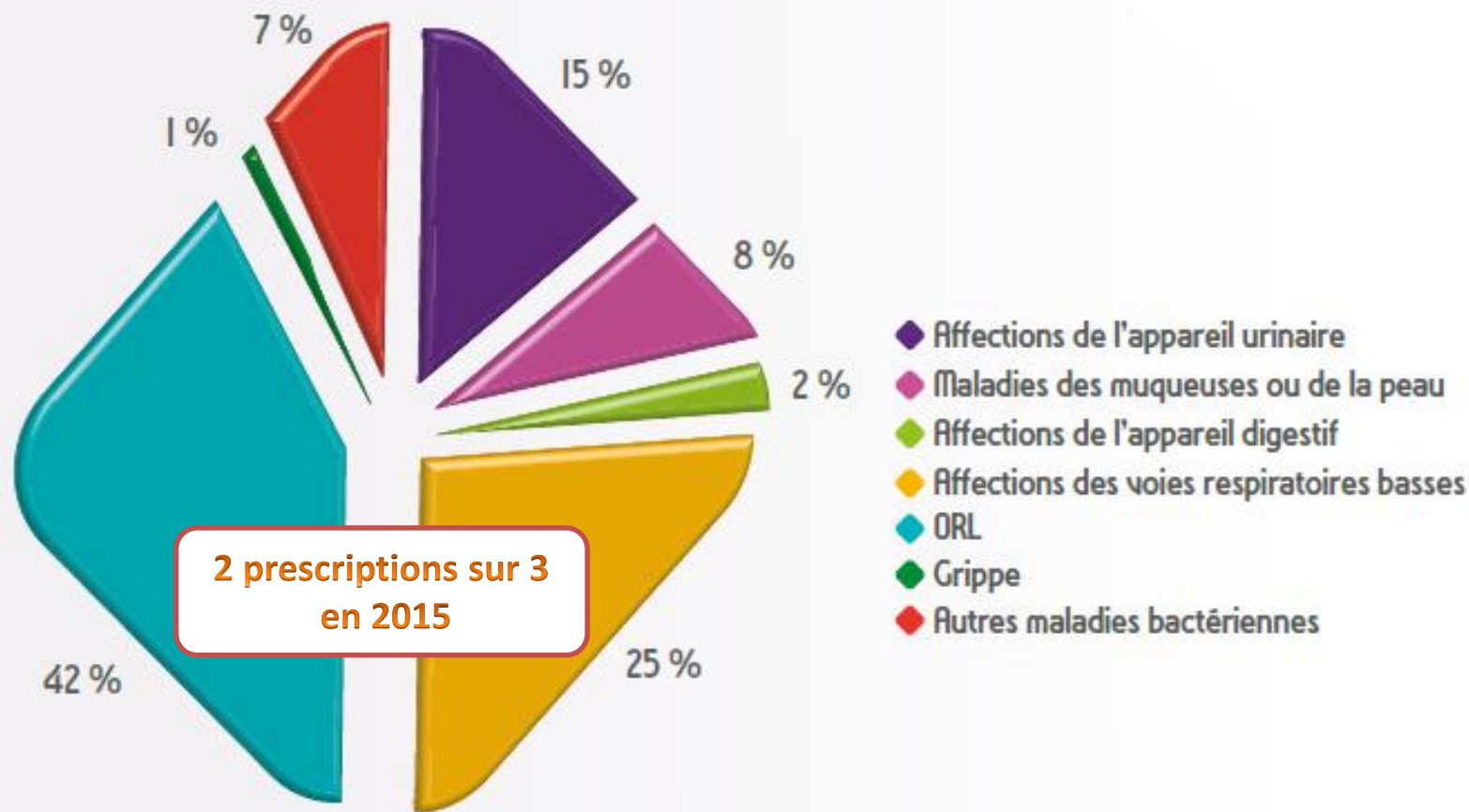


## Quelques chiffres

# Mortalité

New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality



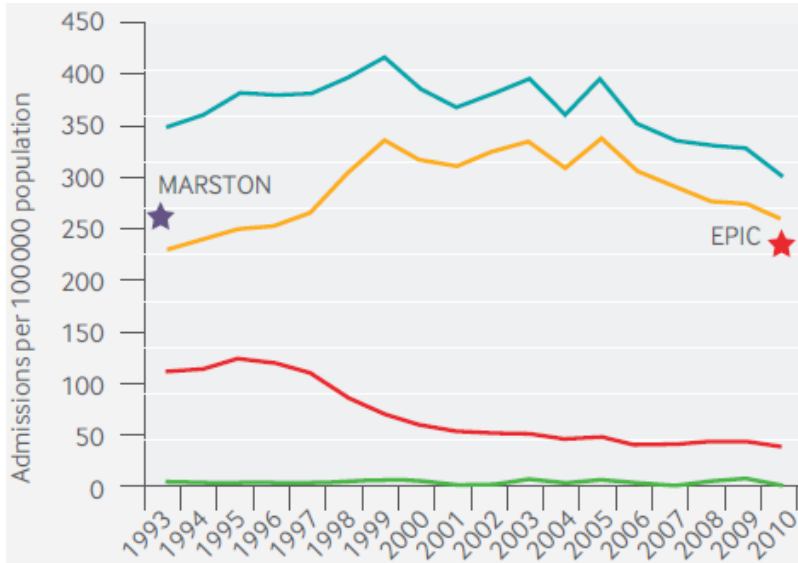


Source : Ims Health – EPPM (traitement ANSM)



# Quelques chiffres

# Incidence et mortalité



**États Unis**  
**248/100 000**

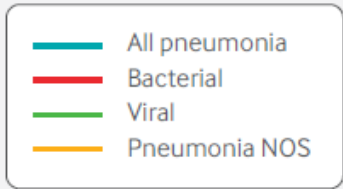


Fig 2 | Trends in discharges coded for pneumonia from the National Inpatient Sample.<sup>20</sup> NOS=not otherwise specified. Stars show two Centers for Disease Control sponsored, population based estimates<sup>19,21</sup>

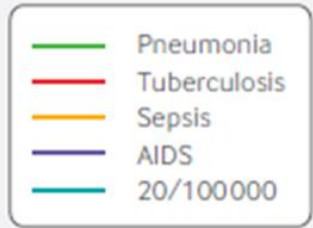
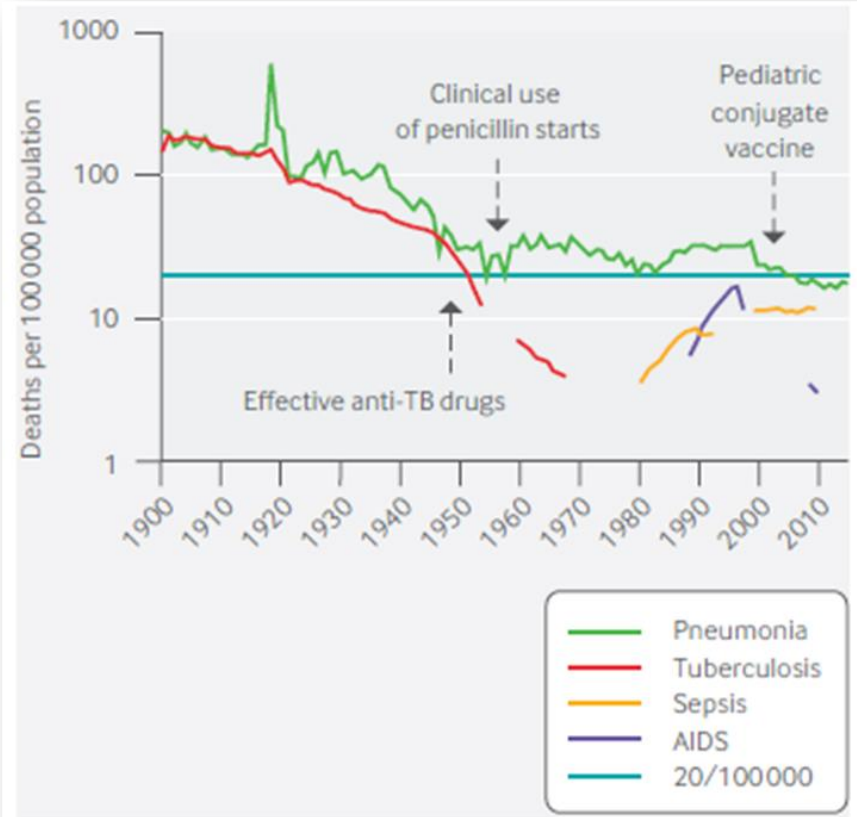
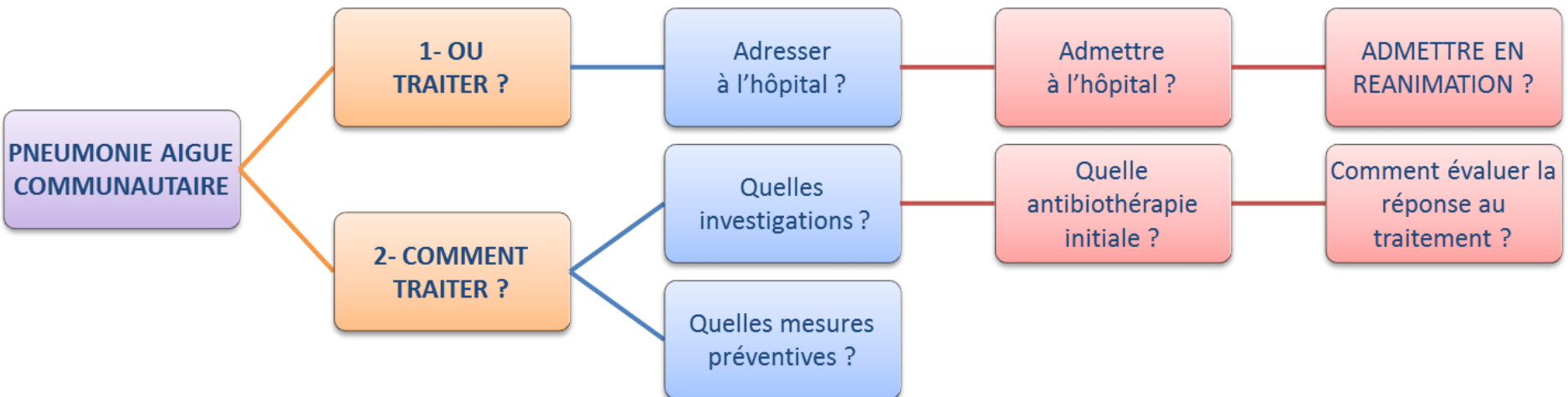


Fig 1 | Temporal trends in US mortality from pneumonia and influenza compared with other important infections since 1900 (source: Centers for Disease Control and Prevention). TB=tuberculosis

# Recommandations

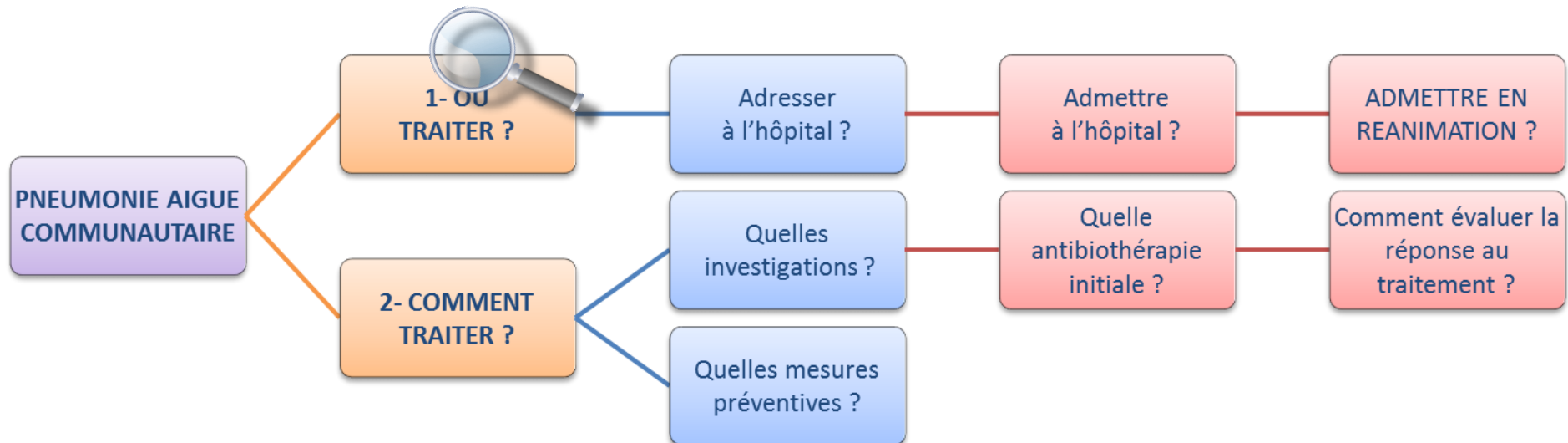




# Recommandations

## 1- Orientation initiale

- Evaluation de la gravité



Leroy O. *Intensive Care Med* **1995**; 21:24-31

Ewig S. *Thorax* **2004**; 59:421-27

Huang DT. *Am J Respir Crit Care Med* **2006**; 61:1169-1170

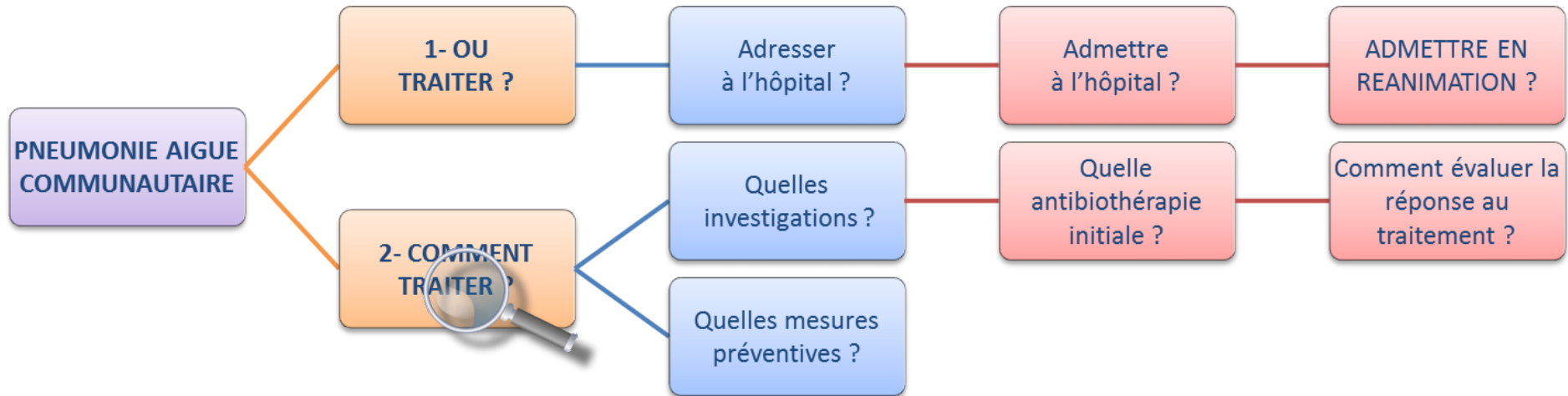
Renaud B. *Crit Care Med* **2009**; 37:2867-2874

Phua J. *Eur Respir J* **2010**; 36:826-33



# Recommandations

## 2- Investigations microbiologiques et antibiothérapie



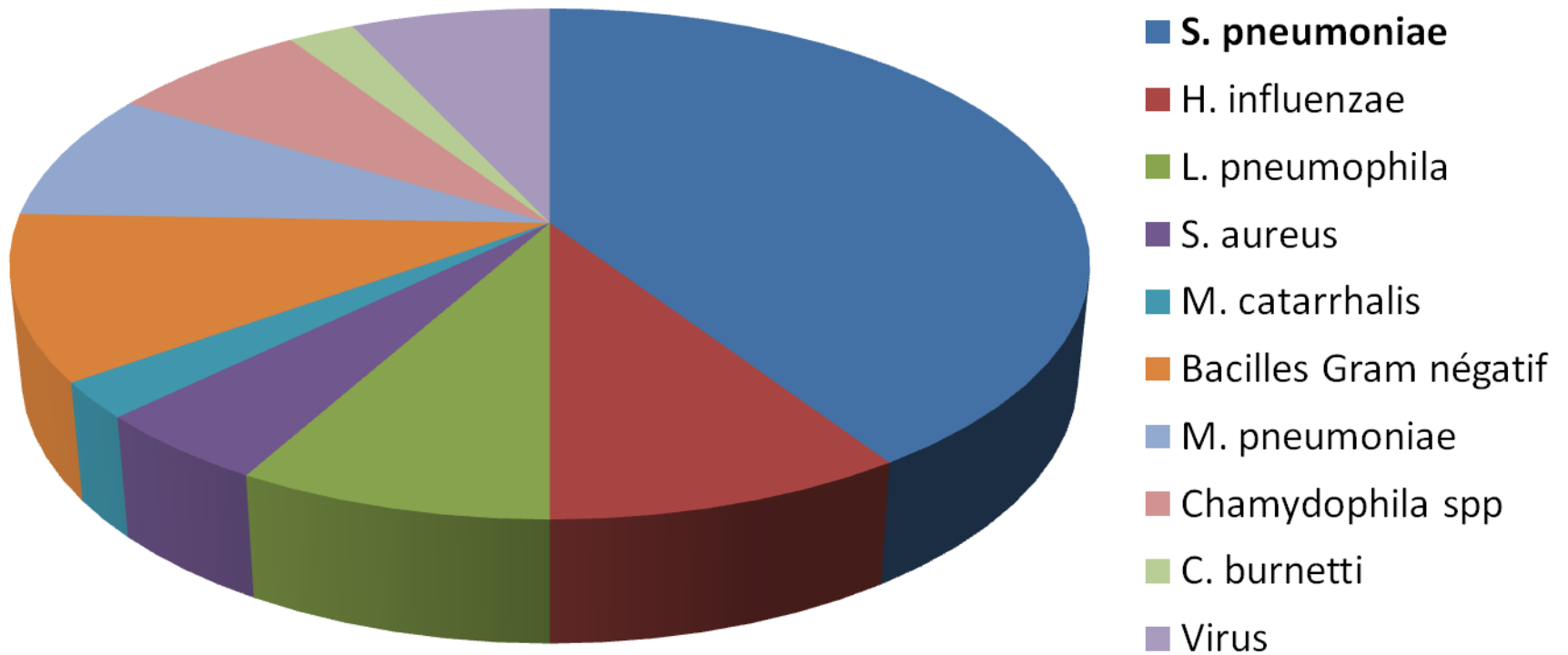
1. Faut-il réaliser des investigations microbiologiques ?

Si oui : lesquelles ?

2. Faut-il administrer des antibiotiques ?

Si oui : quelle antibiothérapie initiale ? Dans quel délai ? Pour quelle durée ?

# Spectre microbien « classique »







# Etiologies microbiennes et secteur de prise en charge

Organism	Community	Hospital	ICU
Studies n <sup>#</sup>	9	23	13
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19.3	25.9	21.7
<i>Haemophilus influenzae</i>	3.3	4.0	5.1
<i>Legionella</i> spp.	1.9	4.9	7.9
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.2	1.4	7.6
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0.5	2.5	
Gram-negative enteric bacteria	0.4	2.7	7.5
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	11.1	7.5	2
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	8	7	
<i>Chlamydia psittaci</i>	1.5	1.9	1.3
<i>Coxiella burnetii</i>	0.9	0.8	0.2
Viruses	11.7	10.9	5.1
Other organisms	1.6	2.2	7.4
No pathogen identified	49.8	43.8	41.5

Woodhead M. *Eur Respir J* 2002; 36:20S-27S

Pathogen	Percentage means		
	Outpatient	Hospital	Intensive care unit
<i>S pneumoniae</i>	38	27	28
<i>M pneumoniae</i>	8	5	2
<i>H influenzae</i>	13	6	7
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	21	11	4
<i>Staphylococcus aureus</i>	1.5	3	9
Enterobacteriaceae	0	4	9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	3	4
<i>Legionella</i> spp.	0	5	12
<i>C burnetii</i>	1	4	7
Respiratory viruses	17	12	3
Unclear	50	41	45

# Investigations microbiologiques

- 👉 **Antibiothérapie probabiliste** : fondée sur les probabilités étiologiques découlant de la connaissance de l'épidémiologie des pneumonies et des facteurs de risque propres au patient
- Place des **investigations à visée microbiologique**
  - **Critères de gravité**
  - Comorbidités
  - Présentation clinique et/ou radiologique « inhabituelle »
  - Situations épidémiques
  - *Patients hospitalisés (ERS 2011)*

# Investigations microbiologiques

	SPLF 2006	BTS 2009	ATS/IDSA 2007
<b>Ambulatoire</b>	Bilan microbiologique inutile pour les patients ayant des critères de faible gravité (PSI I et II)	For patients managed in the community, microbiological investigations not recommended routinely	Routine diagnostic tests to identify an etiologic diagnosis optional for outpatients with CAP
<b>Hospitalisation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients hospitalisés en dehors de la réanimation (PSI III et IV), hémocultures et analyse de l'expectoration peuvent être recommandées</li> <li>- AgU <i>S. pneumoniae</i> et/ou <i>L.pneumophila</i> non recommandées d'emblée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Blood cultures recommended, preferably before antibiotic therapy is commenced</li> <li>- <i>If a diagnosis of CAP has been definitely confirmed and a patient has low severity pneumonia with no comorbid disease, blood cultures may be omitted</i></li> <li>- Sputum samples from patients who are able to expectorate purulent samples and have not received prior antibiotic therapy.</li> <li>- Pneumococcal urine antigen tests should be performed for all patients</li> </ul>	Pretreatment blood samples for culture and an expectorated sputum sample for stain and culture (in patients with a productive cough) optional
<b>Réanimation</b>	Hémocultures, analyse cyto-bactériologique des sécrétions trachéobronchiques prélevées lors de l'intubation, AgU pneumocoque et legionelle recommandées	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Blood cultures preferably before antibiotic therapy is commenced</li> <li>- Culture of sputum or other lower respiratory tract samples</li> <li>- Pneumococcal and Legionella urine antigens</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Blood cultures, urinary antigen tests for <i>L. pneumophila</i> and <i>S. pneumoniae</i> performed, and expectorated sputum samples collected for culture</li> <li>- For intubated patients, an endotracheal aspirate sample should be obtained</li> </ul>

**ERS 2011: two sets of blood cultures should be performed in all patients with CAP who require hospitalization + sputum + AgU Lp & Sp**

# Recommandations

- 👉 **Antibiothérapie probabiliste** : fondée sur les probabilités étiologiques découlant de la connaissance de l'épidémiologie des pneumonies et des facteurs de risque propres au patient
- **Investigations microbiologiques** : critères de gravité, comorbidités, *patients hospitalisés (ERS 2011)*
- 👉 **Réévaluation clinique** à la 48-72ème heure
- Désescalade et ciblage de l'antibiothérapie

# Tests diagnostiques conventionnels

	Sensibilité	Spécificité	Délai
Hémocultures	1 à 30%	> 95%	24/48h
ECBC	30 à 60%	50 à 85%	24/48h
Binax Now (*) <i>S. pneumoniae</i>	50-80% 86%	> 90% 94%	15 minutes
Binax Now (*) <i>L. pneumophila</i>	60-90% 95%	> 95% 95%	15 minutes

(\*) Résultats communiqués par laboratoire commercialisant le test

# Désescalade et ciblage de l'antibiothérapie

## Réalisée dans 5% à 40% des cas

- croyances et convictions des cliniciens : «on ne change pas une équipe qui gagne»
- contraintes logistiques et organisationnelles
- pas de démonstration de l'impact pronostique de la désescalade antibiotique

Lidman C. *Scand J Infect Dis* **2002**; 34:873-9

Matta M. *Clin Microbiol Infect* **2010**; 16:1389-93

Shime N. *Infection* **2011**; 39:319-25

Harris A.M. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* **2014**; 79:454-457

# Bases de l'antibiothérapie probabili



Situation  
générale

Salle: *S.pneumoniae* +++, atypiques et  
intracellulaires

**REA** *S.pneumoniae* et *L.pneumophila*  
BGN (*P aeruginosa* si facteurs de risque)

Contexte  
épidémique

Salle: *S.pneumoniae* +++, *S.aureus*,  
*H.influenzae*, *S.pyogenes*

**REA** *S.aureus* PVL +

# Bases de l'antibiothérapie probabiliste

- **Précoce** (< 4 heures ; dans l'heure si choc)

Kahn LK. *JAMA* **1990**; 264:1969–1973

Meehan TP. *JAMA* **1997**; 278:2080-2084

Houck PM. *Arch Intern Med* **2004**; 164:637-44

*Clin Microbiol Infect* **2011**; 17 Suppl 6:E1-59

- **Large spectre, voie IV, active sur les pyogènes, les legionelles et les germes atypiques**

<b>Sujet jeune, sujet âgé, sujet avec co-morbidité(s)</b>	C3G (céfotaxime IV ou ceftriaxone IV) + macrolide IV ou FQAP (lévofloxacine) <sup>1</sup>
<b>Facteurs de risques de <i>Pseudomonas</i> :</b> bronchectasies, mucoviscidose, antécédents d'exacerbations de BPCO dues à <i>P. aeruginosa</i>	Bêta-lactamine anti- <i>Pseudomonas</i> <sup>2</sup> : - pipéracilline/tazobactam - ou céfépime - ou carbapénème <sup>3</sup> : - <i>imipénème/cilastatine</i> - <i>ou méropénème</i> - <i>ou doripénème</i>  + aminoside (amikacine ou tobramycine) au maximum 5 jours  + antibiotique actif sur les bactéries intracellulaires : macrolide IV ou FQAP IV (lévofloxacine) <sup>1</sup>





- « Le diagnostic de PAC est difficile »
- « Repose sur un faisceau d'arguments »
- « Données cliniques tributaires de l'expérience de l'examineur »
- « Signes cliniques rarement au complet »
- « Toux, dyspnée, douleur latéro-thoracique, expectoration, fièvre, tachycardie, polypnée, impression globale de gravité, matité localisée, foyer de crépitants »



- Signes et symptômes respiratoires évoluant depuis 7-10j
- Infiltrat radiologique
- Hyperleucocytose ou leucopénie
- Sujet immunocompétent



- Signes et symptômes respiratoires évoluant depuis 7-10j
- Infiltrat radiologique
- Hyperleucocytose ou leucopénie
- Sujet immunocompétent



## Early CT-Scan for Community-Acquired Pneumonia at the Emergency Department (ESCAPED)

- Probabilités pré-test (diagnostic clinique) et post-test (avec TDM)

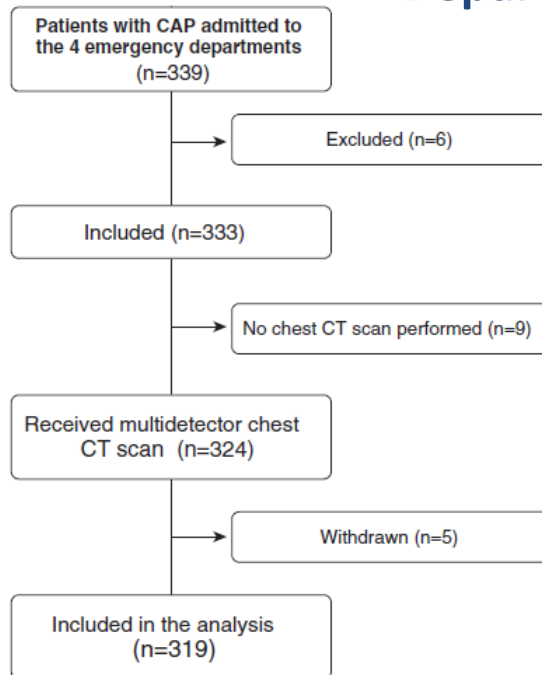
### 1. Diagnostic de pneumonie

certain    probable    possible    exclu →

### 2. Prise en charge : orientation initiale et antibiothérapie



## Early CT-Scan for Community-Acquired Pneumonia at the Emergency Department (ESCAPED)



→ Discordance diagnostique entre Probabilité pré-test et

Probabilité post-test

$\Delta$ diagnostic = 58,6%

Comité d'adjudication (J28)

$\Delta$ diagnostic = 31,3%

### Before CT scan emergency physicians CAP probability

Definite CAP: 143 (44.8%)  
 Probable CAP: 118 (36.9%)  
 Possible CAP: 54 (16.9%)  
 Excluded CAP: 4 (1.2%)

### After CT scan emergency physicians CAP probability

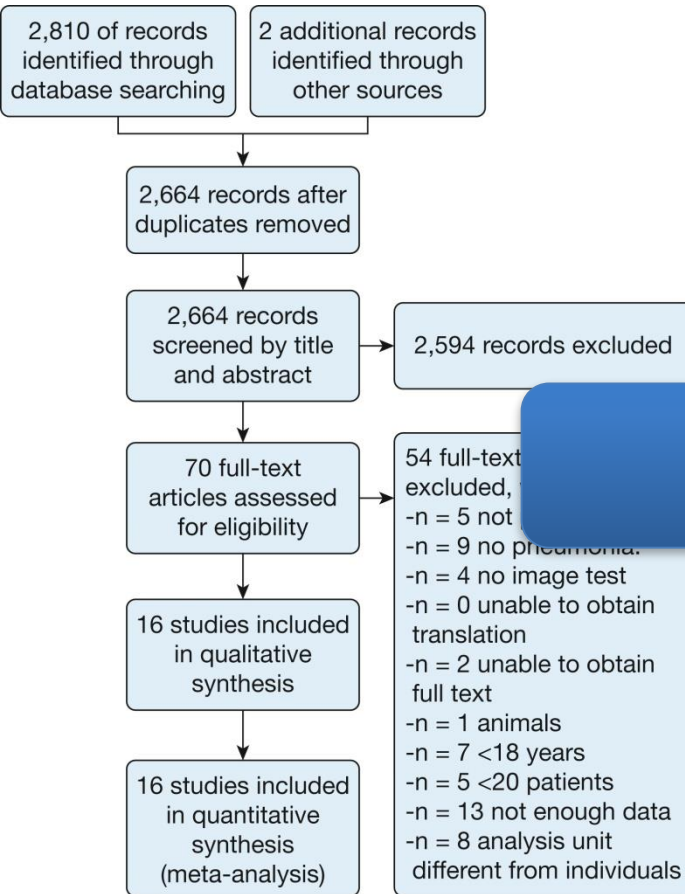
Definite CAP: 162 (50.8%)  
 Probable CAP: 35 (10.9%)  
 Possible CAP: 30 (9.4%)  
 Excluded CAP: 92 (28.8%)

### After CT scan adjudication committee CAP probability

Definite CAP: 150 (47.0%)  
 Probable CAP: 28 (8.7%)  
 Possible CAP: 36 (11.3%)  
 Excluded CAP: 105 (32.9%)

### Day 28 adjudication committee CAP probability (gold standard)

Definite CAP: 150 (47.0%)  
 Probable CAP: 13 (4.1%)  
 Possible CAP: 34 (10.7%)  
 Excluded CAP: 122 (38.2%)



Study	No.	Setting	Age, <sup>a</sup> y (range)	Inclusion	Type of Pneumonia
Bataille et al <sup>32</sup> /2014	136	ICU	68 ± 15	RF	Not specified
Berlet et al <sup>34</sup> /2015	57	ICU	61.3 (47.9-71.3)	MV not for respiratory cause	VAP
Bourcier et al <sup>33</sup> /2014	144	ED	77.6 ± 15.2	PS	CAP
Busti et al <sup>21</sup> /2014	69	Stroke unit	77.6 ± 9.3	PS	Nosocomial
Corradi et al <sup>39</sup> /2012	35	ED	67.09 ± 20.84	PS	CAP
				dyspnea	Not specified
					CAP
					CAP and nosocomial
Meziere <sup>36</sup> /2008					
Liu et al <sup>29</sup> /2015	179	ED	71.5 (36-88)	PS	CAP
Nafae et al <sup>41</sup> /2013	100	ICU	≥ 50 at 76.25%	PS	Not specified
Nazemi et al <sup>37</sup> /2014	151	Ward	61.44 ± 17.40	PS	CAP
Nazerian et al <sup>30</sup> /2015	285	ED	71 ± 14	Unexplained respiratory symptoms needing CT	CAP
Reissig et al <sup>22</sup> /2012	362	ED and ward	63.8 (19-95)	PS	CAP
Unluer et al <sup>31</sup> /2013	72	ED	Women, 68.4 ± 11 Men, 64.2 ± 12.4	Dyspnea	CAP
Zagli et al <sup>38</sup> /2014	221	ICU	56 ± 20.9	Cases of VAP, control subjects without VAP	VAP

→ sensibilité 80 - 90%  
 → spécificité 70% - 90%

**16 études  
(2359 patients)**

CAP = community-acquired pneumonia; LVF = left ventricular failure; MV = mechanical ventilation; PS = pneumonia suspected; RF = respiratory failure; VAP = ventilator-associated pneumonia.

<sup>a</sup>Age is expressed according to data extracted from each study as median ± SD, median (interquartile range), or percentage within a group.



# Pneumonie communautaire

	Hôte	Environnement
<b>Pneumonie communautaire</b>	Immunocompétent	Communauté
<b>Pneumonie communautaire du sujet âgé</b>	Age > 60 ans ou > 65 ans; <b>immunocompétent</b> ; statut fonctionnel non défini	Communauté ou Nursing Home*
<b>Pneumonie communautaire du sujet très âgé</b>	Age > 80 ans; <b>immunocompétent</b> ; statut fonctionnel non défini	Communauté ou Nursing Home*
<b>Pneumonie communautaire du sujet altéré sur le plan fonctionnel</b>	Sujet habituellement âgé sans critère d'âge; <b>immunocompétent</b> ; statut fonctionnel altéré	Communauté ou Nursing Home†
<b>Nursing Home « résidentiel »</b>	Sujet habituellement âgé sans critère d'âge; <b>immunocompétent</b> ; statut fonctionnel non défini	Nursing Home

\* La plupart des études n'excluent pas le « nursing home » (maison de retraite)

† Majoritairement nursing home

# Pneumonie « associée aux soins »

1. Patients ayant un contact avec les soins et développant une pneumonie dans la communauté (« community-onset ») avec des germes « nosocomiaux »
2. Non couverture d'agents pathogènes multi-résistants
  - inadéquation de l'antibiothérapie initiale
  - excès de mortalité
3. Identification de ces patients devant être traités par antibiothérapie large



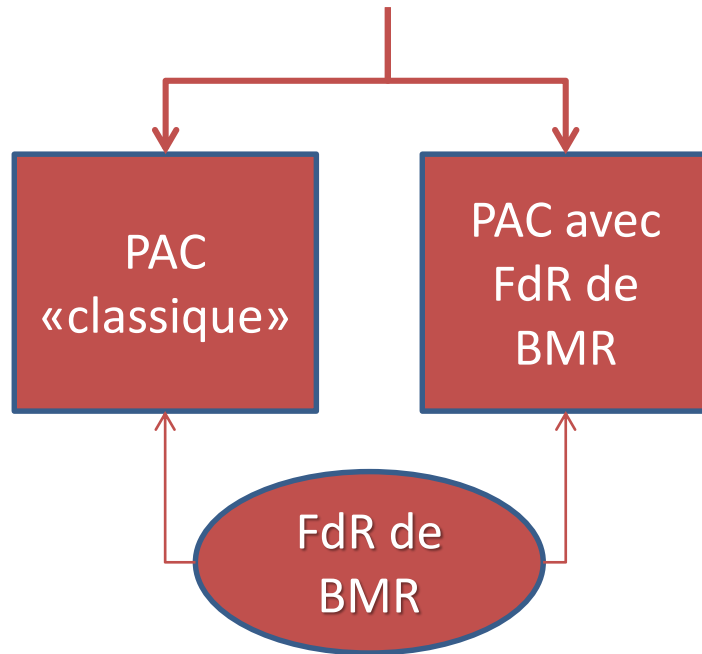
## RISK FACTORS FOR MULTIDRUG-RESISTANT PATHOGENS CAUSING HOSPITAL-ACQUIRED PNEUMONIA, HEALTHCARE-ASSOCIATED PNEUMONIA, AND VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA

- Antimicrobial therapy in preceding 90 d
- Current hospitalization of 5 d or more
- High frequency of antibiotic resistance in the community or in the specific hospital unit
- Presence of risk factors for HCAP:
  - Hospitalization for 2 d or more in the preceding 90 d
  - Residence in a nursing home or extended care facility
  - Home infusion therapy (including antibiotics)
  - Chronic dialysis within 30 d
  - Home wound care
  - Family member with multidrug-resistant pathogen
- Immunosuppressive disease and/or therapy

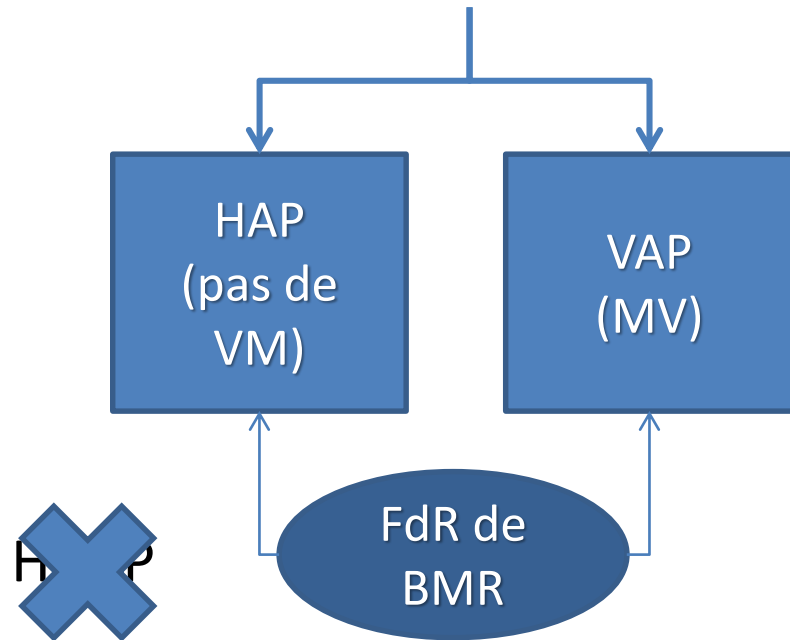
# Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society

Andre C. Kaili,<sup>1,a</sup> Mark L. Metersky,<sup>2,a</sup> Michael Klompas,<sup>3,4</sup> John Muscedere,<sup>5</sup> Daniel A. Sweeney,<sup>6</sup> Lucy B. Palmer,<sup>7</sup> Lena M. Napolitano,<sup>8</sup> Naomi P. O'Grady,<sup>9</sup> John G. Bartlett,<sup>10</sup> Jordi Carratalà,<sup>11</sup> Ali A. El Solh,<sup>12</sup> Santiago Ewig,<sup>13</sup> Paul D. Fey,<sup>14</sup> Thomas M. File Jr,<sup>15</sup> Marcos I. Restrepo,<sup>16</sup> Jason A. Roberts,<sup>17,18</sup> Grant W. Waterer,<sup>19</sup> Peggy Cruse,<sup>20</sup> Shandra L. Knight,<sup>20</sup> and Jan L. Brozek<sup>21</sup>

## Community-onset

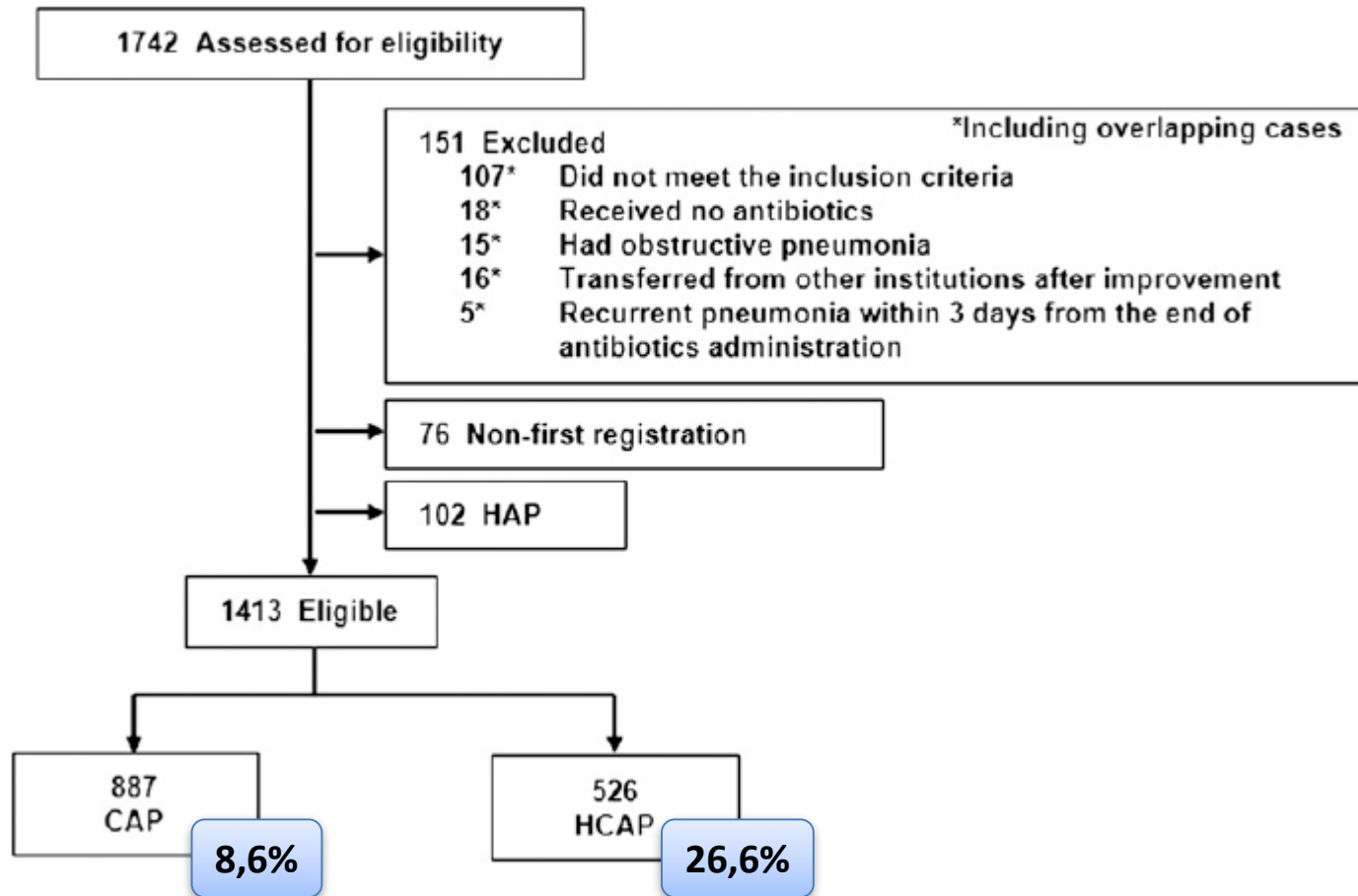


## Hospital-onset



**Use of iv antibiotics ≤ 90 days (OR 12.3; [6.48-23.35])**

# Risk Factors for Drug-Resistant Pathogens in Community-acquired and Healthcare-associated Pneumonia



# Risk Factors for Drug-Resistant Pathogens in Community-acquired and Healthcare-associated Pneumonia

	aOR	IC 95%
Hospitalisation antérieure (≥ 2 j dans les 3 mois précédents)	2,06	1,23 - 3,43
Immunodépression	2,31	1,05 - 5,11
Antibiothérapie dans les 3 mois précédents	2,45	1,51 - 3,98
Non ambulatoire	2,45	1,40 - 4,30
Sonde gastrique	2,43	1,18 - 5,00
Anti-acide	2,22	1,39 - 3,57

# Résultat des examens complémentaires

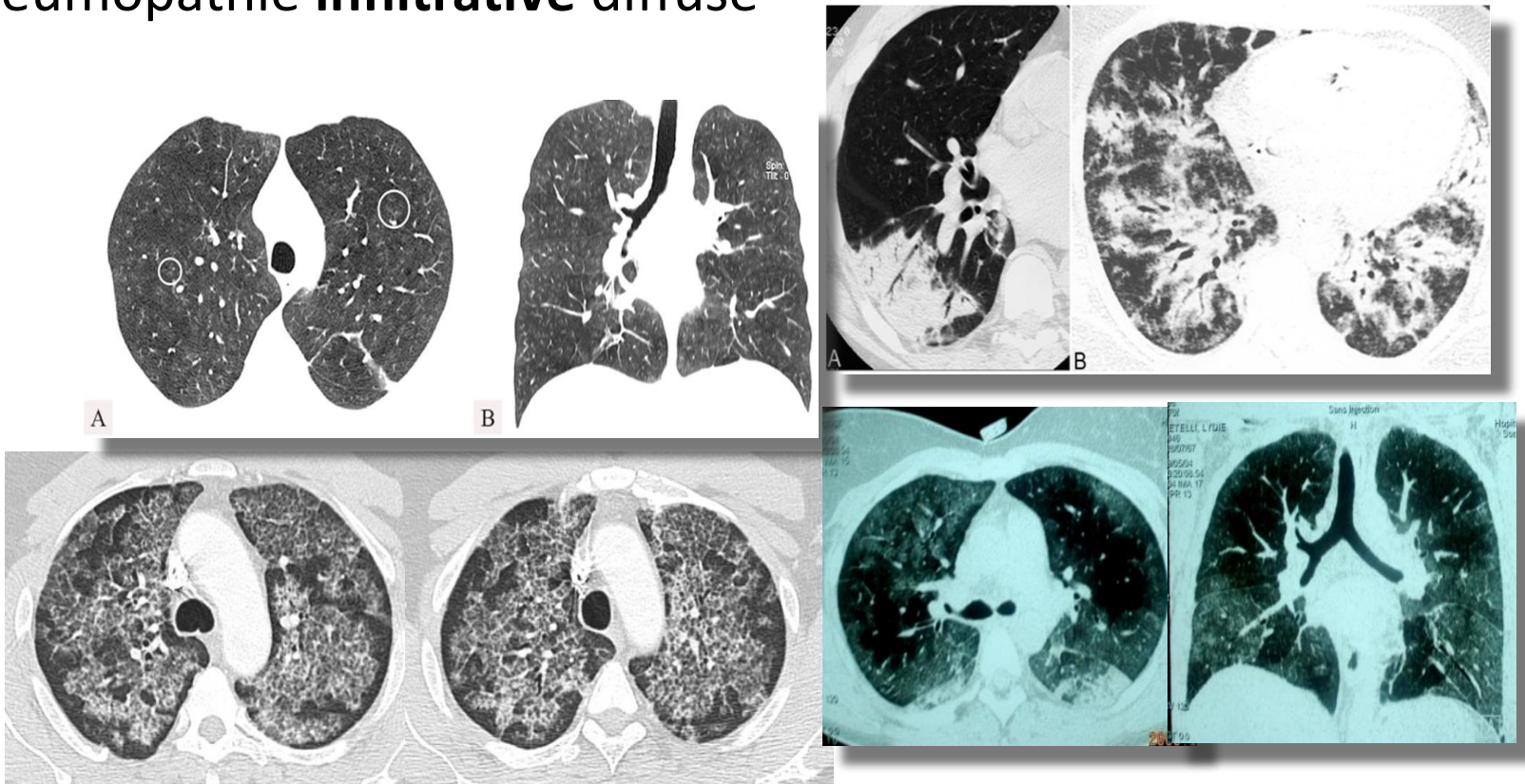
---

- Biologie :
  - GDS AA : pH 7,44, PaO<sub>2</sub> 59, PaCO<sub>2</sub> 29mmHg, SaO<sub>2</sub> 88%, lactate 1,1 mM
  - Bilirubine 20, ASAT 192 U/L, ALAT 239 U/L GGT 389, PAL 648, TP 67%, TCA 1,20, CRP 39, Na 128mM, créatinine 92 mM, urée 7,8
- PCR Grippe négative
- Prélèvement = 0
- TDM thoracique

**Pneumopathie interstitielle du patient non  
immunodéprimé  
Comment raisonner ?**

# Terminologie

- ☞ Pneumopathie **interstitielle** diffuse
- ☞ Pneumopathie **infiltrante** diffuse
- ☞ Pneumopathie **infiltrative** diffuse



# Définition histo-pathologique

**Infiltration diffuse de l'interstitium pulmonaire**, des espaces aériens distaux alvéolaires et bronchiolaires et des petits vaisseaux

- **lésions cellulaires** inflammatoires ou tumorales
- **lésions non cellulaires** fibreuses, œdémateuses ou substance anormale





**Secteur PÉRIPHÉRIQUE**  
interstitium sous-pleural  
septa interlobulaires

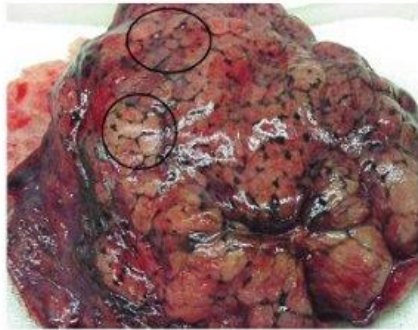
**Secteur AXIAL**  
péri broncho-vasculaire

**Secteur INTRALOBULAIRE**

# Le lobule pulmonaire secondaire = unité élémentaire

## Macroscopie

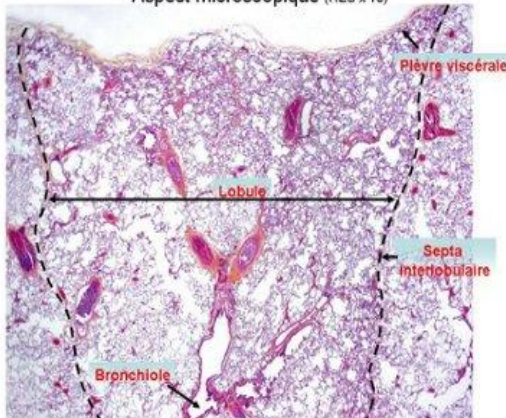
Lobule pulmonaire secondaire :  
aspect macroscopique



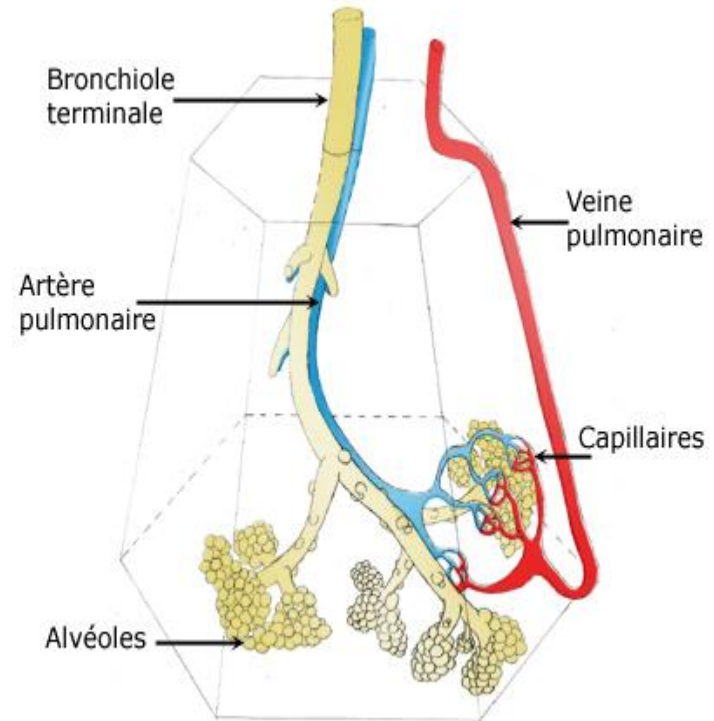
Dépôts anthracosiques le long des septa interlobulaires dessinant les lobules

## Microscopie

Lobule pulmonaire secondaire  
Aspect microscopique (HES x 10)



## Physiologie



### Dimensions des structures lobulaires

Largeur du lobule	10-25 mm
Largeur de l'acinus	7-8 mm
Artériole terminale (diamètre)	1 mm
Bronchiole terminale (diamètre)	0,6 mm

# Épidémiologie des PID

	Grèce		Espagne	Flandres	Allemagne	Italie	N Mexique
Publication, année	2009		2004	2001	1996	2001	1994
Cas, n	967	259	511	362	234	1382	202
Prévalence/100000	17,3						H 80,9 – F 67,2
Incidence/100000/an		4,63	7,6	1			H 31,5 – F 26,1
<b>FPI (%)</b>	<b>19,5</b>	<b>20,1</b>	<b>38,6</b>	<b>19,8</b>	<b>32,5</b>	<b>37,6</b>	<b>31,2</b>
<b>Sarcoïdose (%)</b>	<b>34,1</b>	<b>23,2</b>	<b>14,9</b>	<b>30,9</b>	<b>35,5</b>	<b>29,2</b>	<b>7,9</b>
POC (%)	5,3	7	10,4		6,9	5	0,5
CTD (%)	12,4	11,6	9,9	7,4	2,1		8,9
PHS (%)	2,6	2,7	6,7	12,9	13,2	3,6	1,5
Médicament (%)	1,8	1,5	3,3	3,3	2,6	1,7	1,5

Coultas DB. *Am J Respir Crit Care Med* **1994**; 150:967-72

Thomeer M. *Acta Clin Belg* **2001**; 56:163-72

Agostini C. *Monaldi Arch Chest Dis* **2001**; 56:364-8

Xaubet A. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* **2004** ; 21:64-70

Karakatsani A. *Respir Med* **2009**; 103:1122-9

Demedts M. *Eur Respir J* **2001**; 18: Suppl. 32, 2s-16s

# Éléments d'orientation diagnostique

## Age

Facteur prédictif indépendant pour le diagnostic de **FPI**  
OR 1,09 par année (95%IC 1,04-1,14)

## Sexe

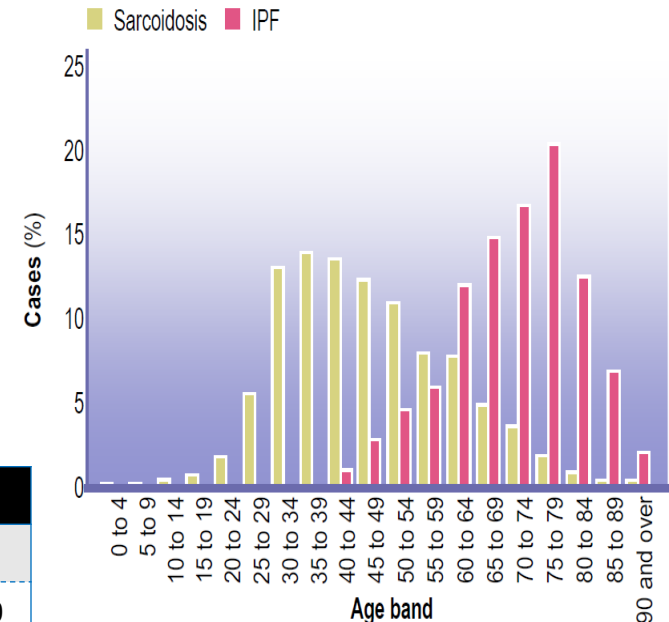
1,5-1,7 M/ 1 F

## Tabac

- ✓ Ancien fumeur : OR 1,6 (95%IC 1,1-2,4)
- ✓ Fumeur actuel : OR 1,9 (95%IC 1,3-2,9)
- ✓ 20- 40PA : OR = 2,3 (95%IC 1,3-3,8)

## Expositions

	OR	95%IC	OR ajusté	95%IC
Tabac	1,6	1,1-2,4	1,8	1,2-2,7
Coiffure	4,4	1,2-16,3	4,8	1,2-19,0
Eleveur d'oiseaux	4,7	1,6-14,1	4,1	1,3-13,4
Coupe de pierre / polissage	3,9	1,2-12,7	3,2	1,0-10,8
Poussière métallique	2,0	1,0-4,0	2,0	1,0-4,0
Talc	2,8	0,7-11,2	3,3	0,8-13,3
Bétail	2,7	1,3-5,5	2,2	1,0-4,7



Gribbin J. *Thorax* **2006**; 61:980-85  
 Fell CD. *Am J Respir Crit Care Med* **2010**; 181:832-7  
 Baumgartner KB. *Am J Respir Crit Care Med* **1997**; 155:242-8  
 Baumgartner KB. *Am J Epidemiol* **2000**; 152:307-15  
 Brownell R. *Thorax* **2017**; 72:424-429

# Classification des pneumopathies interstitielles diffuses

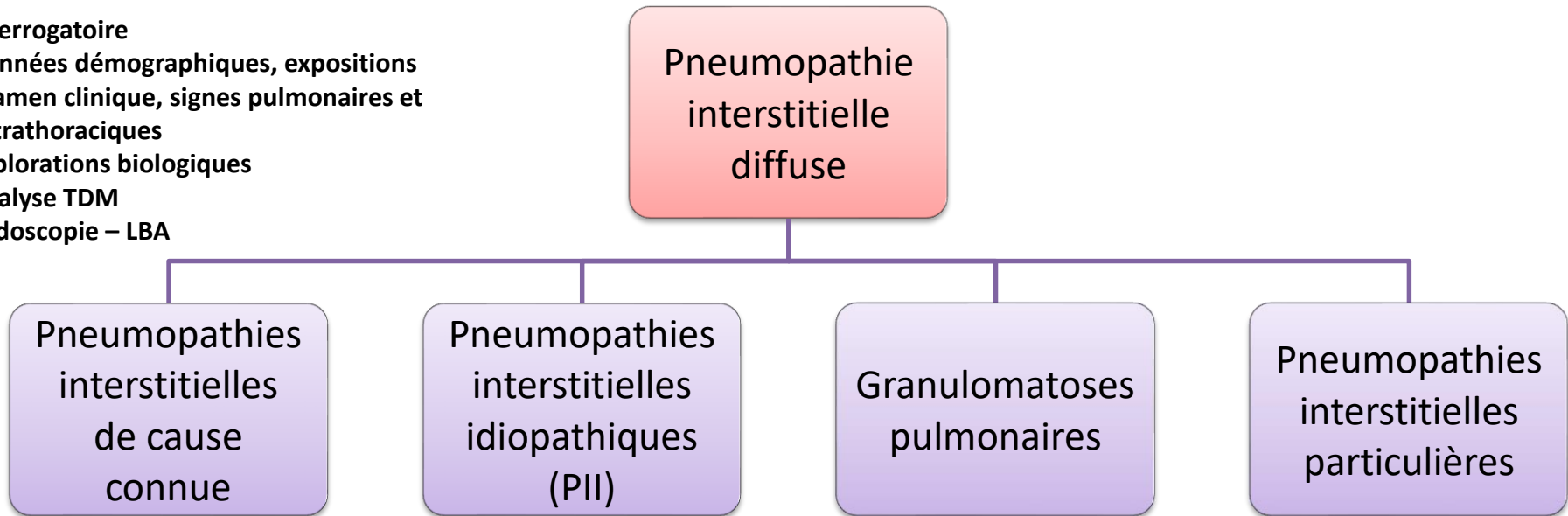
Interrogatoire

Données démographiques, expositions  
Examen clinique, signes pulmonaires et extrathoraciques

Explorations biologiques

Analyse TDM

Endoscopie – LBA

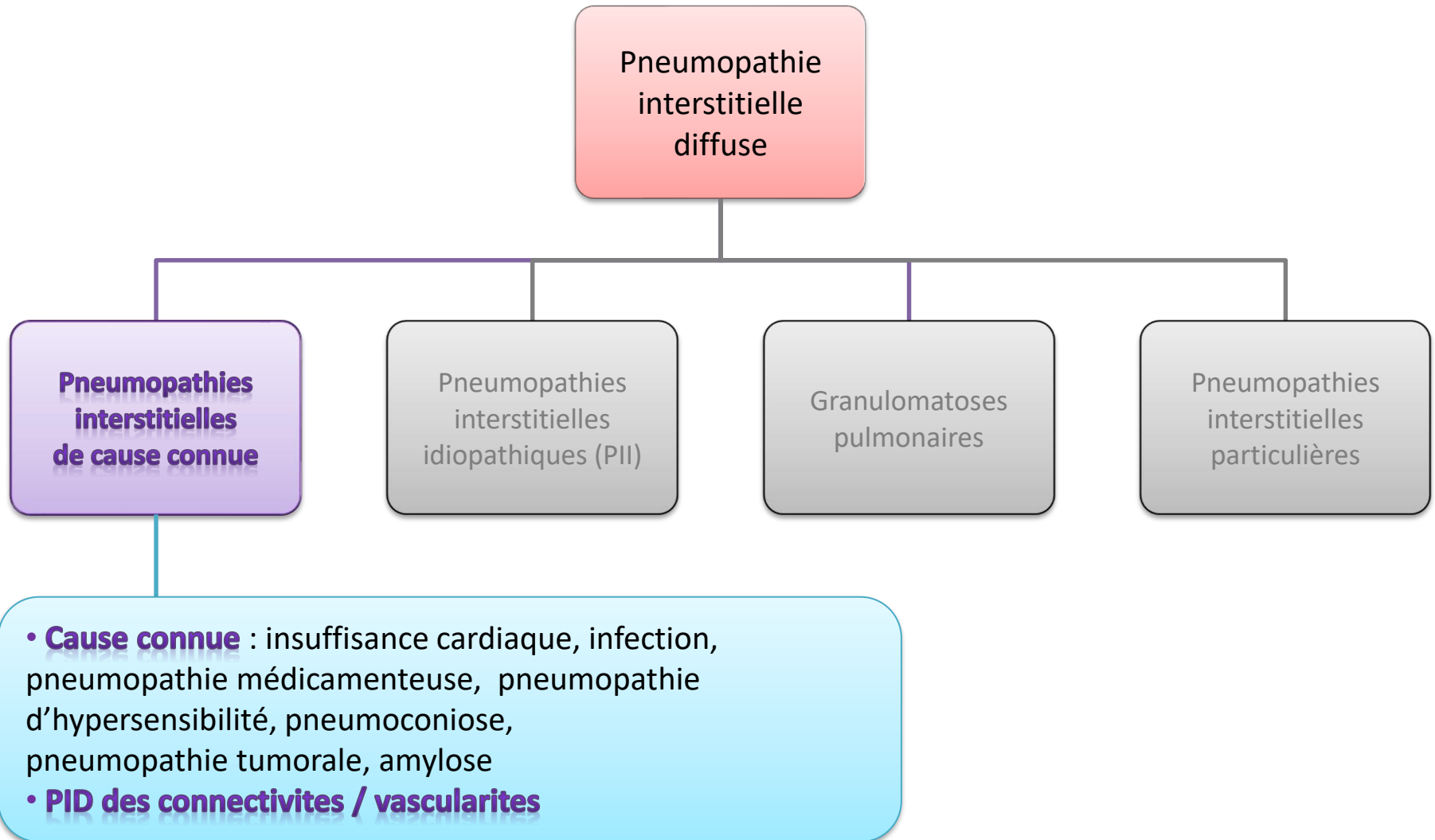


ATS/ERS International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* **2002**;165:277-304

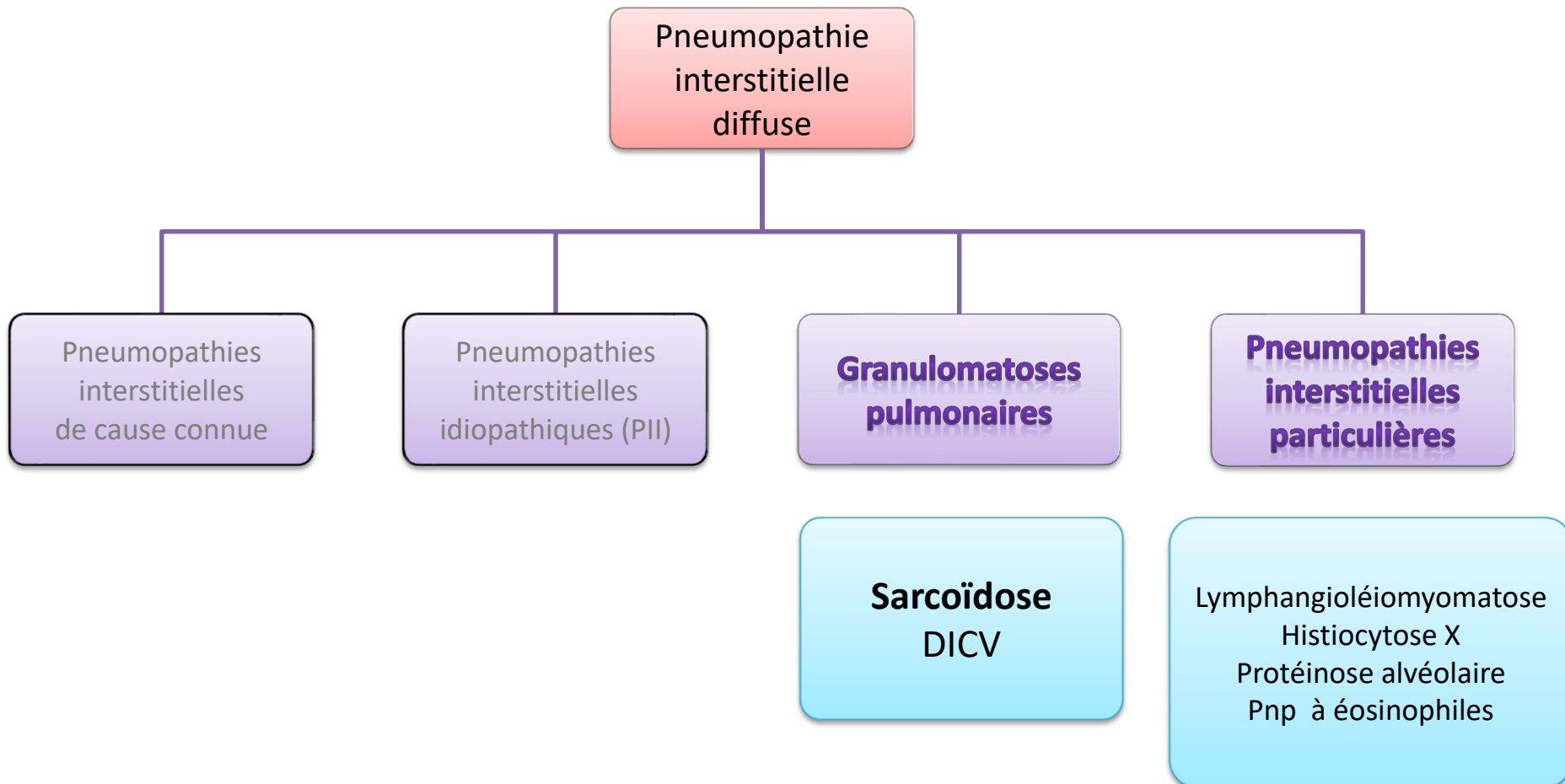
An official ATS/ERS statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* **2013**; 188:733-48

Debray M.-P. *Rev Pneumol Clin* **2017**; 73:13-26

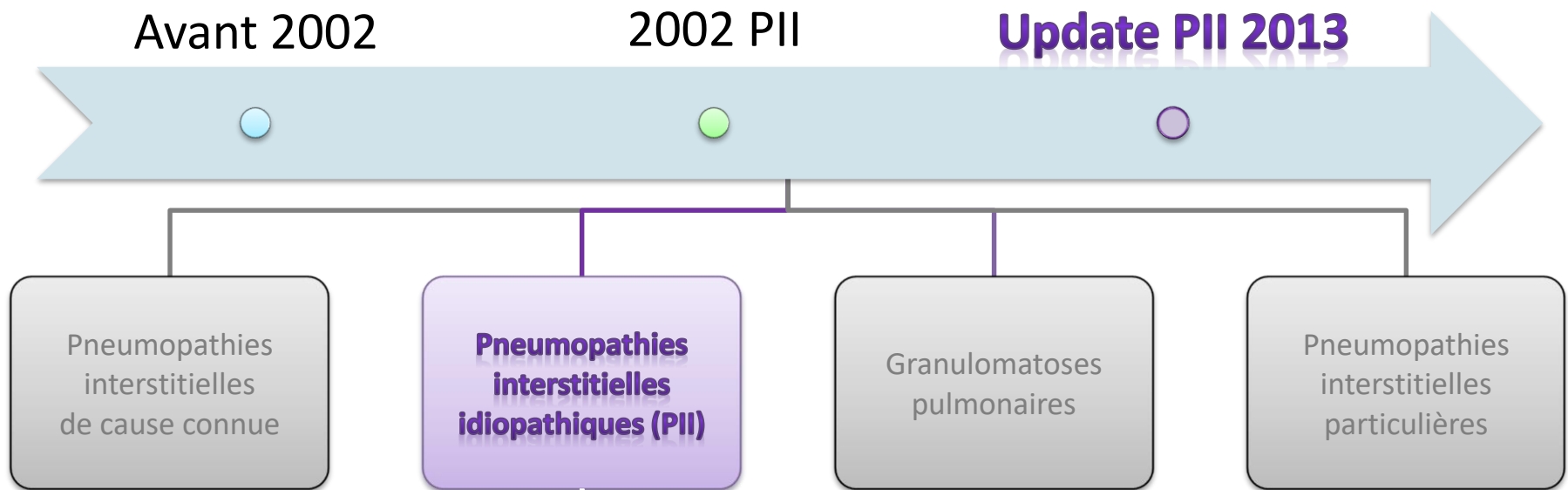
# Classification des pneumopathies interstitielles diffuses



# Classification des pneumopathies interstitielles diffuses



# Classification des pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques



**Définit trois grands cadres**

**Approche diagnostique dynamique multidisciplinaire**

**Possibilité de diagnostic sans recours obligatoire à la biopsie pulmonaire**

**Classification pragmatique**



**Pneumopathies  
interstitielles  
idiopathiques (PII)**

PII rares

**PII majeures**

PII inclassables

**Chroniques  
fibrosantes**

Liées au tabac

Aigues/subaigues

**FPI**  
PINS

RB-ILD  
DIP

POC  
PIA

# Classification des pneumopathies interstitielles idiopathiques

Entité anatomo-clinique	Pattern histologique
<b>Pnp interstitielles idiopathiques majeures</b> <b>Chroniques fibrosantes</b> Fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) Pneumopathie interstitielle non spécifique idiopathique (PINS idiopathique) <b>Liées au tabac</b> Bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle (BR-PI) Pneumopathie interstitielle desquamative (PID) <b>Aiguës/subaiguës</b> Pneumopathie organisée cryptogénique (POC) Pneumopathie interstitielle aiguë (PIA)	Pneumopathie interstitielle commune (PIC) Pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS)  Bronchiolite respiratoire (BR) Pneumopathie interstitielle desquamative (PID)  Pneumopathie organisée (PO) Domage alvéolaire diffus (DAD)
<b>Pnp interstitielles idiopathiques rares</b> PIL idiopathique FEPP idiopathique <b>Pnp interstitielles inclassables</b>	Pneumopathie interstitielle lymphoïde (PIL) Fibro-élastose pleuroparenchymateuse (FEPP)

# Radiographie thoracique

## Opacités

- nodules
- lignes
- réticulations

## Diffuses

non systématisées

## Bilatérales

± symétriques



# Tomodensitométrie thoracique

## 1. Hyperdensités

- condensations alvéolaires
- images en « verre dépoli »

## 2. Nodules - micronodules

## 3. Lignes et réticulations

## 4. Épaississements péri broncho vasculaires

## 5. Images en « rayon de miel »

## 6. Images indirectes

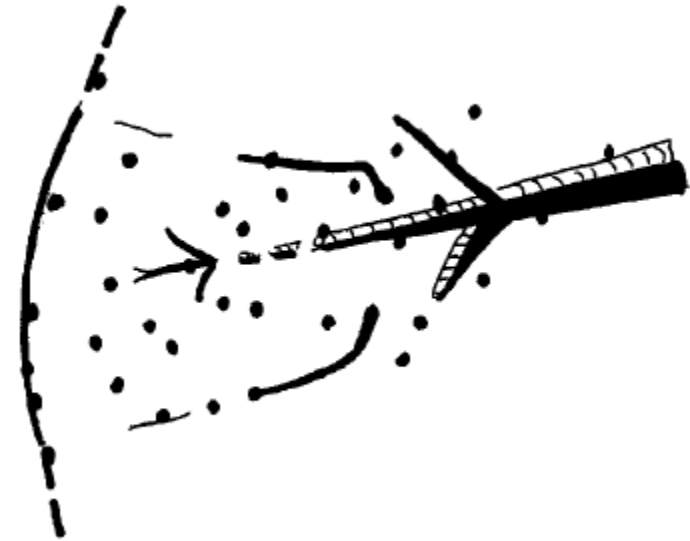
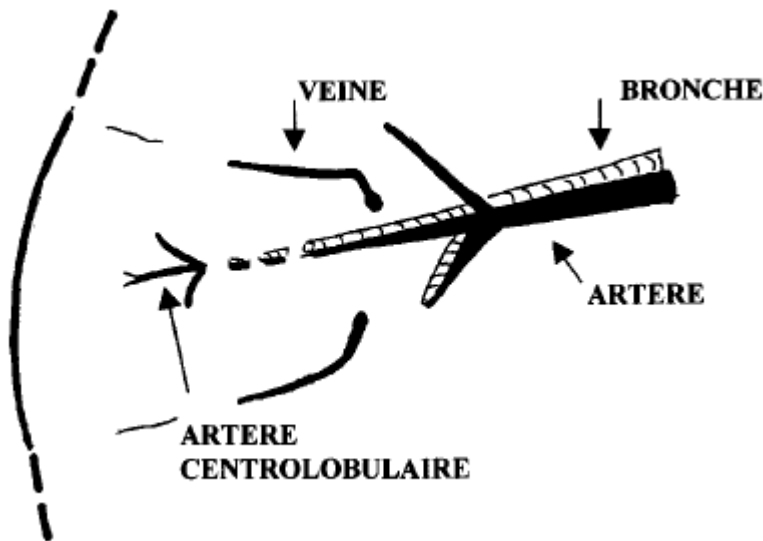
bronchectasies par traction

Lésion élémentaire	Description	Distribution
Hyperdensités (HD) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Condensation alvéolaire</li> <li>• Verre dépoli</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HD effaçant les contours des vaisseaux et des parois bronchiques</li> <li>• HD n'effaçant pas les contours des vaisseaux ni des parois bronchiques</li> <li>• ± bronchogramme aérique</li> </ul>	
Nodules	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Miliaire (grain de mil) : &lt; 3 mm</li> <li>• Micronodule : &lt; 6 mm</li> <li>• Nodule : 6 - 10 mm</li> <li>• Macronodule : 10 - 30 mm</li> <li>• Masse : &gt; 3 cm</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Au hasard</li> <li>• Péri-bronchovasculaire péri-lobulaire et centrolobulaire</li> <li>• Centrolobulaire</li> </ul>
Lignes et réticulations	Accentuation ou visualisation de structures anatomiques normalement non visibles	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interlobulaires</li> <li>• Intralobulaires</li> </ul>
Épaississement péri-bronchovasculaire et des interfaces (scissures, plèvre)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Régulier : non spécifique</li> <li>• Irrégulier (spiculé ou nodulaire)</li> </ul>	
Rayon de miel	Espaces kystiques aériques limités par des parois épaisses, jointifs, en couches successives à disposition sous pleurale	

	∅
Miliaire (grain de mil)	< 3 mm
Micronodule	< 6 mm
Nodule	6 – 10 mm
Macronodule	10 – 30 mm
Masse	> 3 cm

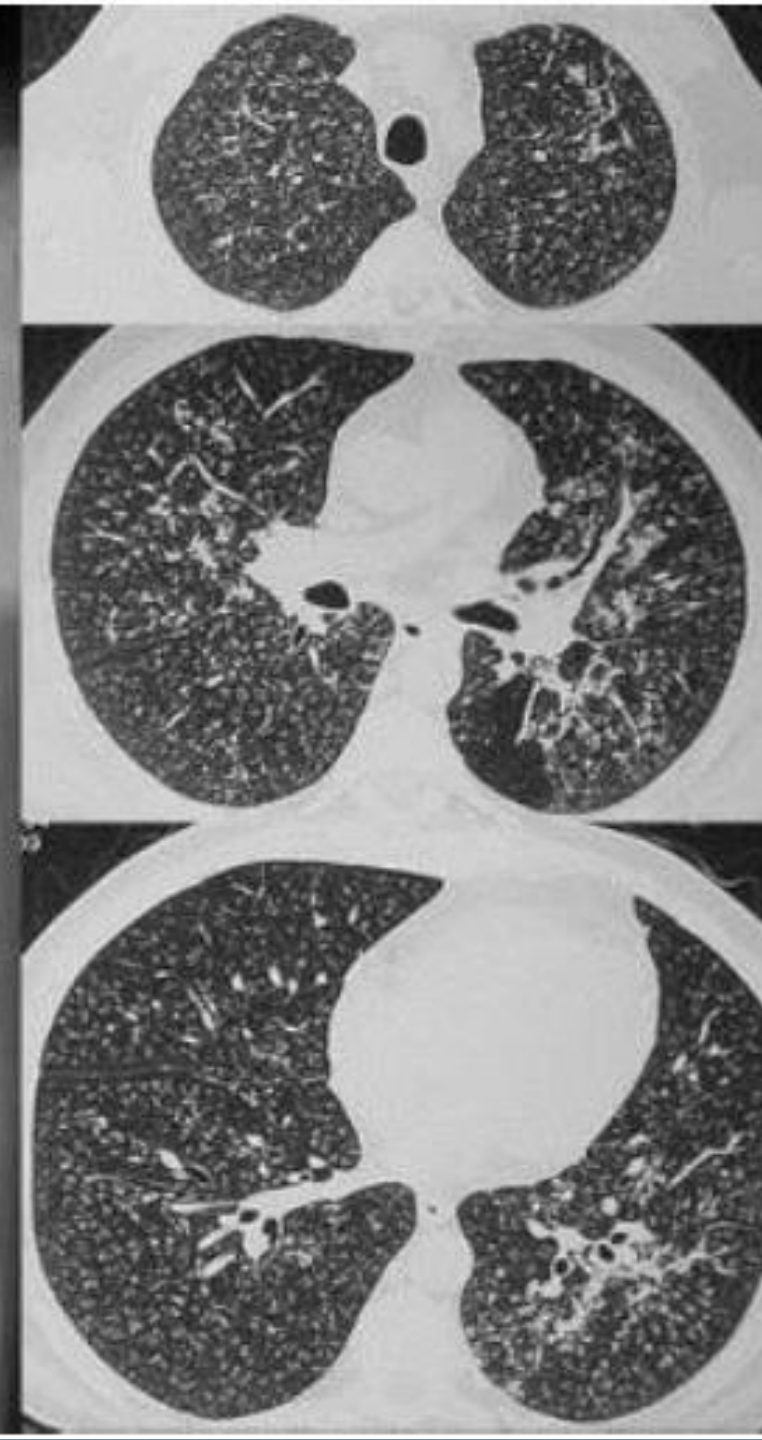
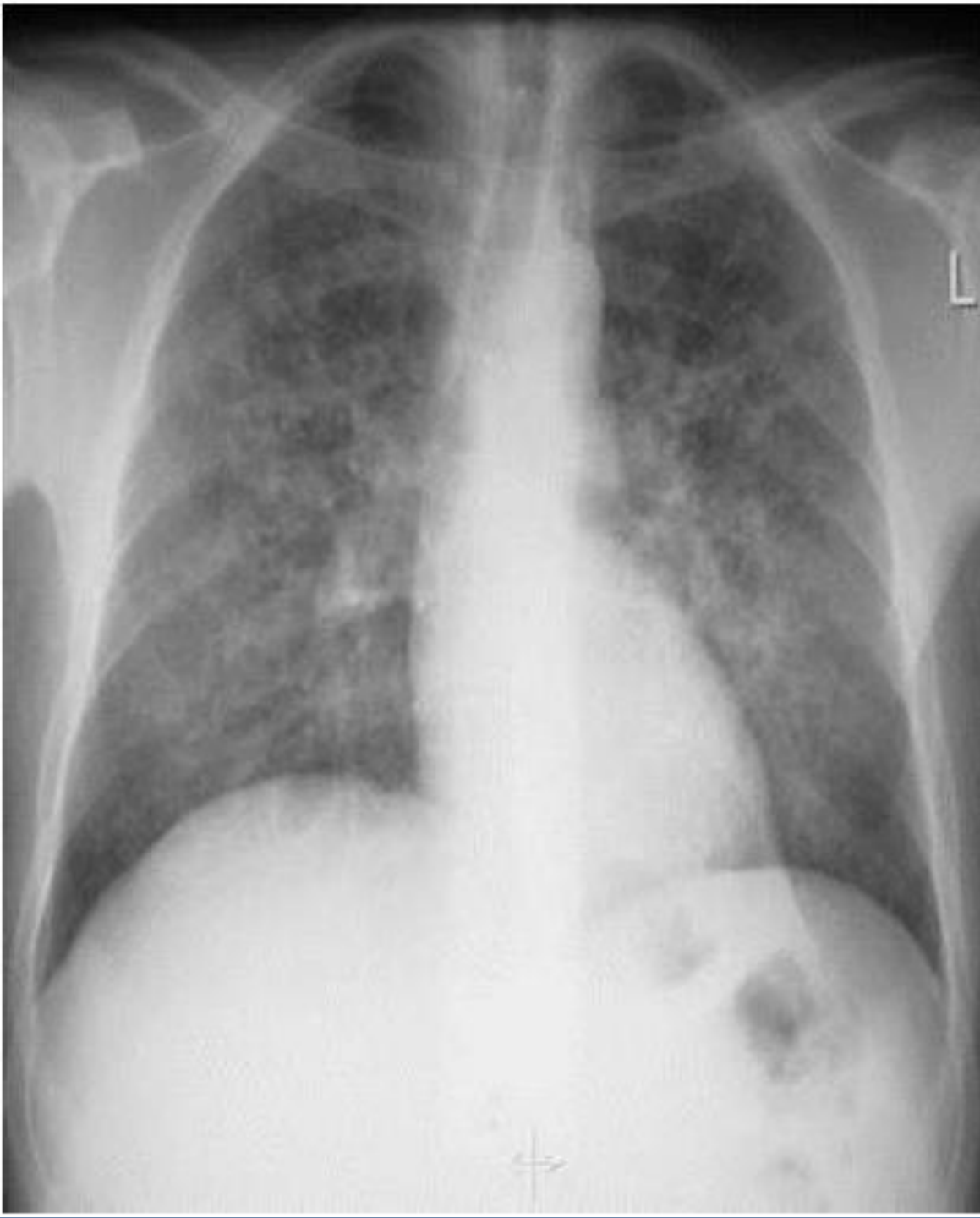
## Distribution au hasard

Lobule pulmonaire secondaire limité par la plèvre périphérique et les septa interlobulaires



## Atteinte hémato-gène

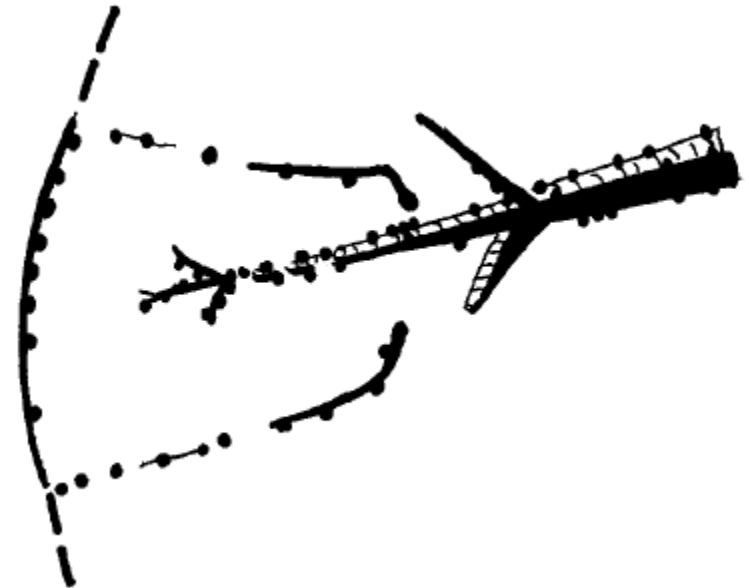
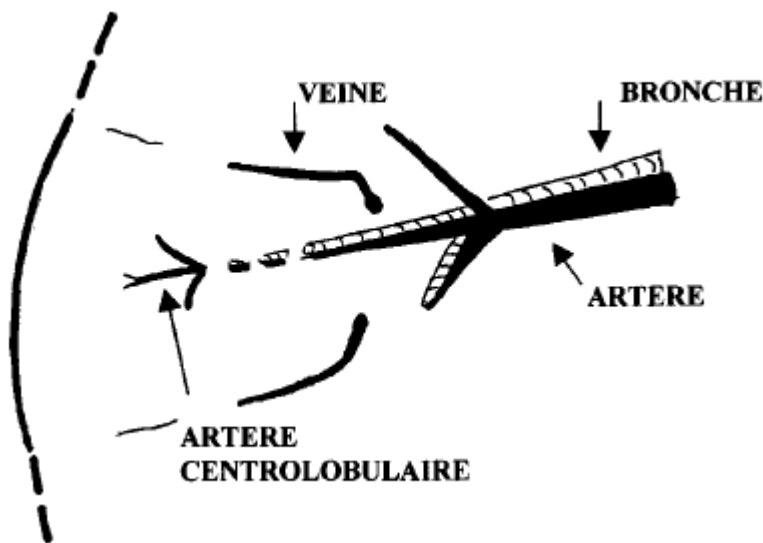
- Miliaire tuberculeuse
- Mycoses (histoplasmosse, candidose, blastomycose)
- Infections virales (CMV, herpès, varicelle)





# Distribution péri-bronchovasculaire péri-lobulaire et centro-lobulaire

Lobule pulmonaire secondaire limité par la plèvre périphérique et les septa interlobulaires

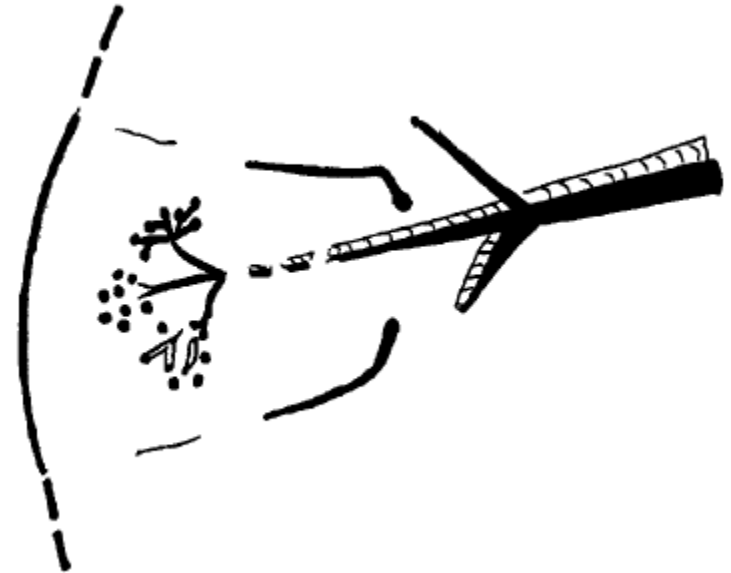
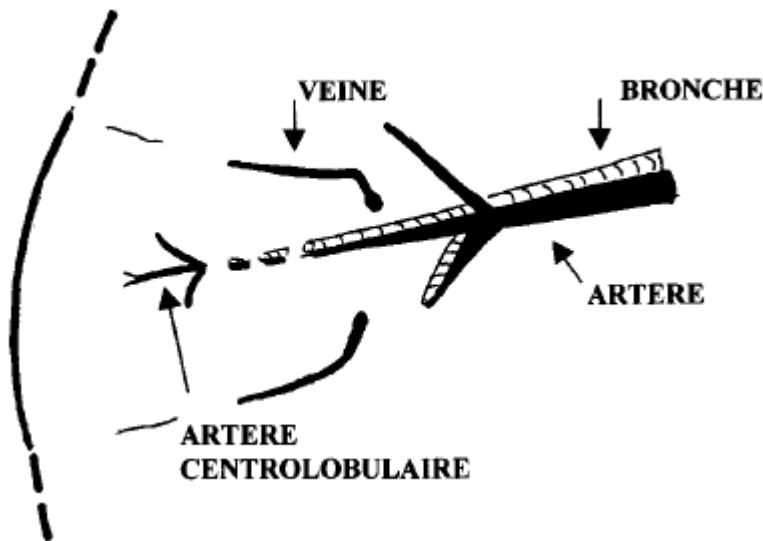


## Atteinte lymphatique ou péri-lymphatique

- Sarcoidose
- Lymphangite carcinomateuse.
- Silicose et pneumoconioses des mineurs de charbon

## Distribution centrolobulaire

Lobule pulmonaire secondaire limité par la plèvre périphérique et les septa interlobulaires



**Atteinte bronchiolaire et pérbronchiolaire ou  
atteinte vasculaire ou pérvasculaire**

# Conclusion du scanner thoracique

---

- Atteinte bilatérale avec micronodules et verre dépoli
- Nodule excavé de apex gauche et adénopathies sus et sous diaphragmatique
- Aspect de miliaire.

- Au vu de ces résultats, qu'évoquez vous ?

# Étiologies de miliaires

---

- Infectieuse :
  - Tuberculose
  - Bactéries : pneumocoque staphylocoque,
  - Virale : grippe, rougeole, MNI
  - Mycosique : histoplasme
  - Parasitose : syndrome de loëffler
- Mécaniques :
  - OAP,
  - hémosidérose secondaire (RM),
  - granité post hémoptoïque
- Lymphangite carcinomateuse, carcinose miliaire
- Pneumoconioses
- Granulomatose immunoallergique :
  - poumon de fermier,
  - éleveurs d'oiseaux,
  - maladie des champignonnistes
- Granulomatose : sarcoïdose, histiocytose X
- Collagénoses, phacomatoses, fibrose interstitielle

# Suite de la prise en charge

---

- A L'arrivée à l'hôpital Tenon :
  - Clinique :
    - Température 38,1°C, FC 91, PA 123/71, FR27 sat 97% sous 4L
    - Polypnée superficielle
    - Pas de signes d'insuffisance cardiaque
  - Biologie :
    - Na 129 mM, K 4,3mM, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 19mM, prot 61g/L
    - Créatinine 88 uM, urée 7,7mM
    - ASAT:191 U/L, ALAT 239 U/L, GGT 346 U/L, bilirubine totale 21uM, PAL 596 U/L, LDH 603 U/L
- Quelle est votre prise en charge ?
- Quels compléments d'examens faites vous ?

## Recherche de pneumonie communautaire

- ECBC négatif
- Antigénuries légionnelle et pneumocoque négatives
- Hémocultures

### LBA du 7/11 :

900 000 éléments,

- 45% macrophages,
- 30% lymphocytes,
- 10% PNE, 9%PNN
- Pas de siderophages

## Examens de première intention à la recherche d'une tuberculose :

- BK crachats du 3/11 : direct négatif
- Hémoculture BK en cours
- Urine BK direct négatif

### Par ailleurs :

- Test rapide VIH négatif
- ECBU direct négatif
- Sérologie mycoplasme et chlamydia en cours

**Antibiothérapie?**

# Réflexion devant un LBA

---

- Formule LBA normal :
  - 150 000- 250 000 cellules
  - 90% de macrophages
  - <10 % de lymphocytes maximum
  - <5% de PNN
  - <2% d'éosinophiles

## Principales étiologies des pneumopathies infiltrantes aiguës suivant la formule cytologique du LBA.

---

Lymphocytaire > 15	Éosinophiles > 25 %	Neutrophiles > 10 %	Panachée
Pneumopathies d'hypersensibilité Pneumopathies médicamenteuses Pneumopathies infectieuses (virales, atypiques)	Pneumopathies médicamenteuses Infections fongiques, parasitaires Pneumopathies éosinophiliques aiguës	Toute cause d'ALI	Pneumopathies virales, atypiques Pneumopathies médicamenteuses Pneumopathie organisée aiguë Cancer



# Fibroscopie bronchique

- Endoscopes traditionnels
  - Pédiatriques 2,8 mm ou 3,4 mm
  - Adultes 4,9 ou 5,5 mm
- Vidéo-endoscopes



# Lavage broncho-alvéolaire

## Matériel

- 1 prolongateur de tubulure de 25 cm
- 1 pot stérile de 180 ml
- 3 seringues remplies de NaCL 9/00 (50 ml) maintenu à température ambiante ou chauffé à 37°C

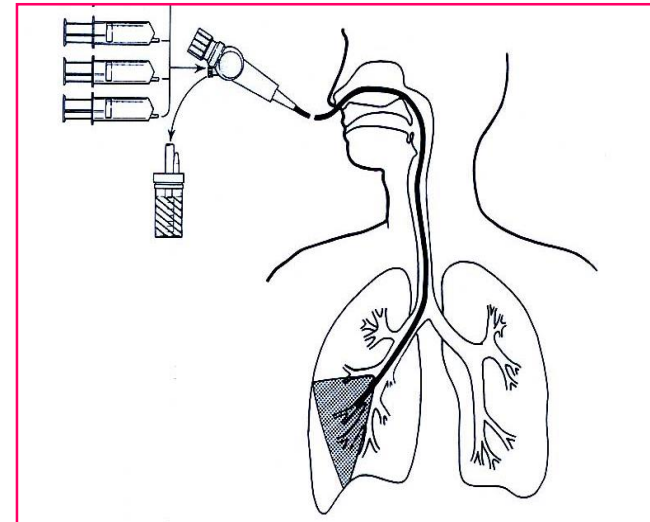


# Lavage broncho-alvéolaire

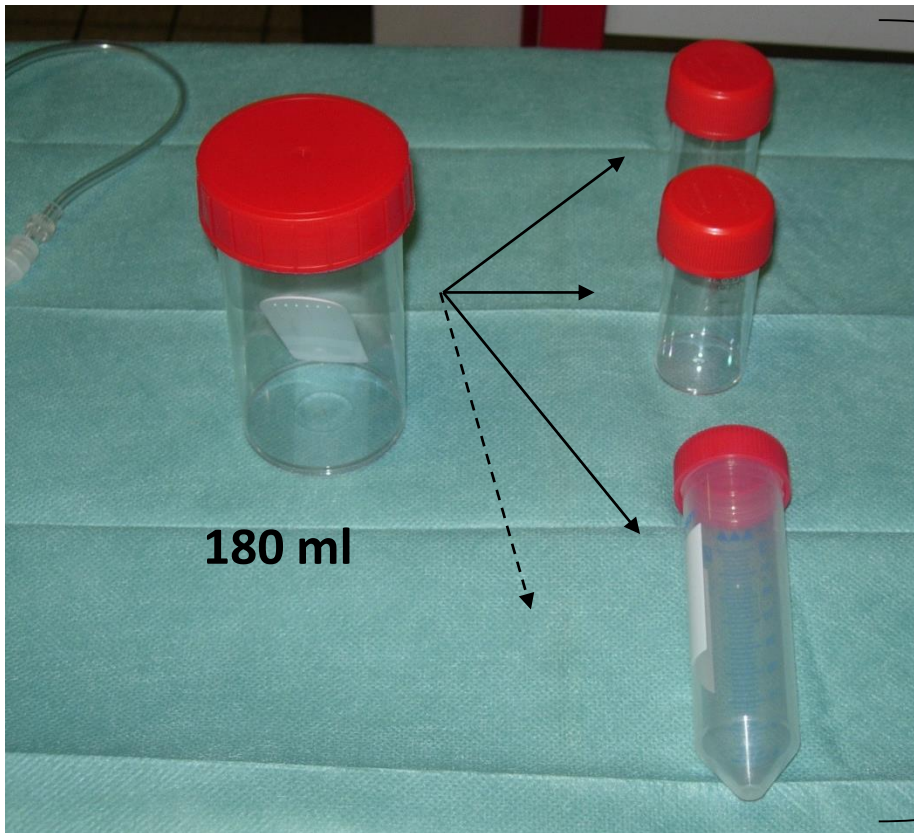
- Positionner l'endoscope (en cas de pneumopathie localisée: segment incriminé; en cas de pneumopathie diffuse: lingula ou lobe moyen)
- Relier le prolongateur de la tubulure à la première seringue et le placer au niveau du canal opérateur de l'endoscope
- Injecter lentement le sérum puis le ré aspirer
- Ne jamais forcer pendant l'aspiration, si résistance, relâcher légèrement la pression puis reprendre doucement
- Répéter cette opération pour les autres seringues
- En cas d'échec complet de la ré aspiration, la procédure est interrompue après injection de deux seringues (soit 100 ml)
- Comptabiliser la quantité de sérum recueillie dans les seringues et verser dans le pot de 180 ml
- Mélanger délicatement
- Répartir le liquide de lavage selon les différents examens demandés

# Lavage broncho-alvéolaire

- ▶ Technique
  - Territoire pathologique (repérage scanner +++)
  - Sérum physiologique stérile à T° ambiante ou 37°C
  - 3 x 50 cc
- ▶ Bactériologie standard
  - Examen direct, colorations spéciales, % de cellules infectées
  - Culture positive:  $10^4$  CFU/ml
- ▶ Mycobactéries
- ▶ Virologie
- ▶ Parasitologie
- ▶ Cytologie
  - Comptage et typage cellulaire
  - Cellules tumorales



# Lavage broncho-alvéolaire



Bactériologie standard  
Mycobactéries  
Virologie  
Parasitologie  
Cytologie

# Contre indications à la réalisation de la fibroscopie bronchique et du LBA

- Facteurs de risque de maladie à prions
- Pneumothorax non drainé
- Instabilité hémodynamique, malgré remplissage vasculaire et catécholamines
- Troubles majeurs de l'hémostase (TP<30%; plaquettes<30 000 /mm<sup>3</sup>) ou coagulation intra-vasculaire disséminée symptomatique
- PaO<sub>2</sub> < 60 mm Hg quelle que soit la modalité ventilatoire
- Détresse respiratoire avec intubation prévisible dans l'heure suivante
- Encephalopathie (coma glasgow score < 12 en VSou sous VNI)
- Suspicion d'hypertension intracrânienne

	Avant LBA	Après LBA
SaO <sub>2</sub> , %	93.7 ± 3.1	89.2 ± 4.7 *
CVF, %	70.5 ± 21.3	65 ± 20.3 *
VEMS, %	65.2 ± 20.4	58.9 ± 20.3 *
Tiffeneau	0.76 ± 0.05	0.75 ± 0.71
PaO <sub>2</sub> , mm Hg	92.5 ± 13.3	83.8 ± 20.7 *

# Contre indications à la réalisation de la fibroscopie bronchique et du LBA

- Le fibroscope est un instrument cylindrique plein qui occupe partiellement la lumière trachéo-bronchique
  - Trachée adulte  $\varnothing$  15-20 mm  $S = 150-250 \text{ mm}^2$
  - VS : BS  $\varnothing$  5 mm  $S = 20 \text{ mm}^2$ , soit 8 % ; BS  $\varnothing$  6 mm  $S = 28 \text{ mm}^2$ , soit 11 %
  - VM : chez un patient intubé avec une sonde de 7, le BS de 5 mm occupe 50 % de l'aire de section
- Diminue le flux aérien, augmente les résistances des VA proximales
- Modifie les rapports V/Q, bronchospasme, atélectasies distales

# Prévenir les complications (IRA hypoxémique non intubée)

- Améliorer l'hématose durant la procédure
- Assurer une meilleure sédation durant la procédure
- Anticiper la survenue d'une complication
  - **AL de qualité** chez le patient non intubé : anesthésie rhino-pharyngée (lidocaïne 5%, fosses nasales et pharynx, lidocaïne visqueuse pour les fosses nasales) ; anesthésie locale (lidocaïne 1% dans les bronches par aliquote de 2-3 ml sur la glotte et les éperons bronchiques principaux)
  - « **4 mains** », senior, IDE dans la chambre
  - **Réglages du ventilateur**
  - **Charriot d'intubation**



# Hémoptysie sous fibroscopie

- ✓ **Sérum physiologique glacé**  
seringue de 20 à 50 ml
- ✓ **Xylocaïne adrénalinée**  
0,2 mg d'adrénaline pour 20 ml de xylocaïne®
- ✓ **Sérum physiologique adrénaliné**  
1 mg d'adrénaline dans 20 ml de sérum physiologique
- ✓ **Glypressine®**  
1 mg dans 5 ml

# Oxygénothérapie évolutive (1)

**Lunettes à oxygène** : moyen débit, de 4 à 6L d'O<sub>2</sub> (40% de FiO<sub>2</sub> théorique maximale)

**Masque à oxygène** : débit supérieur, 6L d'O<sub>2</sub> (60% de FiO<sub>2</sub> théorique maximale)

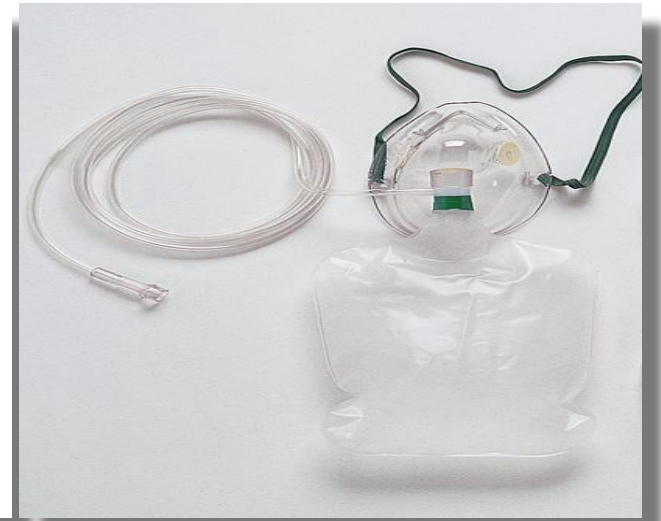
**MHC** : débit de 6 à 15L d'O<sub>2</sub> (FiO<sub>2</sub> théorique maximale de 90 à 100%)



FiO<sub>2</sub> 0.4



0.6



0.9-1

# Oxygénothérapie évolutive (2)

Oxygénothérapie nasale à haut débit humidifié



Masque facial de VNI



Sonde d'intubation



Maitre B. *Am J Respir Crit Care Med* **2000** ; 162 : 1063-7

Antonelli M. *Chest* **1996**; 110:724-28

Increased use of high-flow nasal oxygen during bronchoscopy. La Combe B. *Eur Respir J* **2016**; 48(2):590-2

# Fibroskopie sous AIVOC de Remifentanyl

- ▶ **L'Anesthésie Intra-Veineuse à Objectif de Concentration (AIVOC)** de *Remifentanyl* permet une sédation d'installation rapide, rapidement réversible et dont la profondeur est contrôlée par une seringue électrique se basant sur un modèle pharmacocinétique intégrant le sexe, l'âge, la taille et le poids du patient.
- ▶ L'AIVOC permet d'obtenir une titration précise et une concentration stable au niveau du site effet (cerveau), afin d'éviter le surdosage et de maintenir une ventilation spontanée adéquate.
- ▶ L'AIVOC permet de diminuer la douleur, la toux ainsi que l'inconfort liés à la procédure et facilite les conditions d'examen pour l'opérateur (diminution de l'agitation tout en gardant un contact avec le patient).

# Objectifs de concentrations cible au site effet (cerveau)

- ▶ Programmer une concentration cible initiale à 2 ng/ml
- ▶ Titrer par paliers de 0,5 ng/ml pour obtenir le confort du patient et abolir la toux et attendre 1 à 2 minutes entre chaque modification de cible afin d'obtenir l'équilibre du *Remifentanyl* au site effet
  - On obtient généralement le niveau de sédation recherché en restant dans des objectifs de concentration inférieurs à 5 ng/mL
- ▶ En cas de bradypnée ou d'apnée, stimuler le patient et baisser la concentration cible par paliers de 0,5 ng/ml (arrêter la perfusion en cas d'apnée sévère)

# Propriétés du *Remifentanil*

- ▶ Morphino-mimétique agoniste des récepteurs  $\mu$
- ▶ Analgésie dose-dépendante sans plateau
- ▶ Action hypnotique faible
- ▶ Pic d'analgésie 1,5 à 2 minutes
- ▶ Métabolisme sanguin et tissulaire par des estérases non spécifiques
- ▶ Décroissance très rapide de la concentration (petit volume de distribution)
- ▶ La demi-vie contextuelle (= temps de décroissance de 50% de la concentration plasmatique à l'arrêt de l'administration) 2 à 4 minutes quelles que soient la durée de perfusion, la fonction hépatique et la fonction rénale
- ▶ Effets indésirables: rigidité musculaire, bradycardie, hypotension, dépression respiratoire, apnée, nausées, vomissements, prurit

- L'état clinique du patient reste inchangé à J7 de traitement antibiotique probabiliste.

## Résultat des examens complémentaires

### Recherche de pneumonie communautaire

- ECBC négatif
- Antigénuries légionnelle et pneumocoque négatives
- Hémocultures négatives

#### LBA du 7/11 :

- 900 000 éléments,
- 45% macrophages,
- 30% lymphocytes,
- 10% PNE, 9%PNN
- Pas de sidérophages

Culture : FOP

BK, viro, parasitologie,  
mycologie négatifs

### Examens de première intention à la recherche d'une tuberculose :

- BK crachats du 3, 5, 6/11 négatifs
- Hémoculture BK négative
- Urine BK négative

#### Par ailleurs :

- Sérologies VIH, VHC, VHB, VHA, CMV, EBV négative
- ECBU, Hémocultures négatifs
- Sérologie mycoplasme et chlamydia négatives



- Au vu des résultats que vous avez récupéré, que faites-vous de plus ?
- Quelle est votre attitude diagnostique ?

# Miliaire tuberculeuse

---

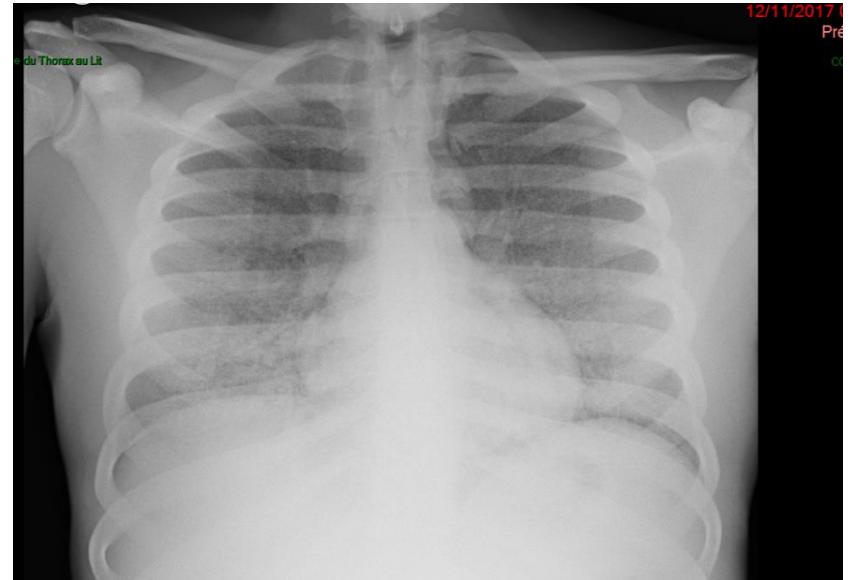
- Conséquence d'une **dissémination hématogène** du BK secondaire à l'érosion vasculaire d'une lésion tuberculeuse
- 1% des tuberculoses malades et 8% des formes extra respiratoires
- Peut être à l'origine de plusieurs défaillances d'organe
- CIVD fréquente
- Examen direct des prélèvements pulmonaires, urinaires généralement négatifs
- Diagnostic
  - souvent rétrospectif (culture)
  - biopsie pulmonaire, hépatique, médullaire.
  - Tubercules de bouchut au FO (50% des cas)
- **Plus fréquent chez le patient immunodéprimé**



# Suite de la prise en charge

---

- 10/11 : PBH et BOM retrouvant du granulome avec de la nécrose caséuse
- Nouvelle dégradation respiratoire.
- Que faites- vous ?



Pour mémoire :  
ASAT 191, ALAT 239 U/L  
Créatinine : 88uM, urée 7,7mM

### Diagnostic :

Mise en évidence de BAAR  
Granulome épithélioïde  
avec nécrose caséuse  
pathognomonique

### Bilan d'extension d'une miliaire :

*Ponction lombaire*

*Fond d'œil*

*ECG / ETT*

*Echographie abdominale*

*Bilan hépatique complet*

*ECBU*

*Sérologies VIH/VHB/VHC*

## Prise en charge d'une tuberculose

Spécificité de la réanimation

Traitement antituberculeux  
Bilan pré thérapeutique  
Toxicités  
Traitements adjuvants

### Bilan pré thérapeutique :

- Fonction rénale
- Transaminases
- Uricémie
- Recherche de grossesse
- FO, vision des couleurs, champ visuel si éthambutol

### Principe de traitement

- Hospitalisation
- Isolement avec précautions air
- Quadrithérapie deux mois
- puis bi thérapie

### Quadrithérapie :

Isoniazide,  
Pirazinamide  
Ethambutol,  
Rifampicine

## Traitement

### Traitements adjuvants :

Vitamine B6  
Corticothérapie ?

### Toxicités :

**Hépatique :** rifampicine, INH, PZA

INH :Neuropathie périphérique, troubles psychiques

Rifampicine : hypersensibilité, coloration liquides biologiques en orange

PZA : hyperuricémie

Ethambutol : névrite optique

### **Place de la corticothérapie :**

Péricardite

Forme neuroméningée

Discuter si miliaire, hypoxémiant, forme compressive

### **Insuffisance surrénale et tuberculose :**

Rare dans les miliaires

Fréquente dans la tuberculose (granulome surrénal)

- Représente 10% des causes d'insuffisance surrénalienne
- Calcifications bilatérales à la TDM dans 50% des cas

### **Spécificité de la réanimation**

- préférer un traitement IV ( sauf PZA qui n'existe que PO)
- Adapter les posologies à la fonction rénale et hépatique

# Tuberculose : « les basiques »

- L'une des maladies humaines les plus **anciennes**
- L'une des **10 premières causes de mortalité** dans le monde
- **Plus de 95% des décès** surviennent dans les **pays à revenu faible ou intermédiaire**. Six pays totalisent 60% des cas, avec **l'Inde** en tête, suivie de **l'Indonésie**, de la **Chine**, du **Nigéria**, du **Pakistan** et de **l'Afrique du Sud**
- Le **premier facteur de mortalité chez personnes VIH positives** : en 2015, 35% des décès de séropositifs étaient dus à la tuberculose

# Tuberculose : « les basiques »

- **Si elle est traitée** correctement, la tuberculose (souche sensible) est **curable** dans la très grande majorité des cas
- **Si elle n'est pas traitée**, la tuberculose est **fatale** dans 2/3 des cas
- **Le diagnostic et le traitement** de la tuberculose ont permis de **sauver 49 millions de vies entre 2000 et 2015**
  
- **L'incidence de la tuberculose n'a baissé en moyenne que de 1,5% par an depuis 2000**
- À l'échelle mondiale : **500 000** personnes ont une **tuberculose multi-résistante**



# Quelques repères historiques

## *DIAGNOSTIC*



Sputum smear microscopy

Discovered **1882**

## *VACCINATION*



BCG

Developed **1920s**

## *TRAITEMENT*



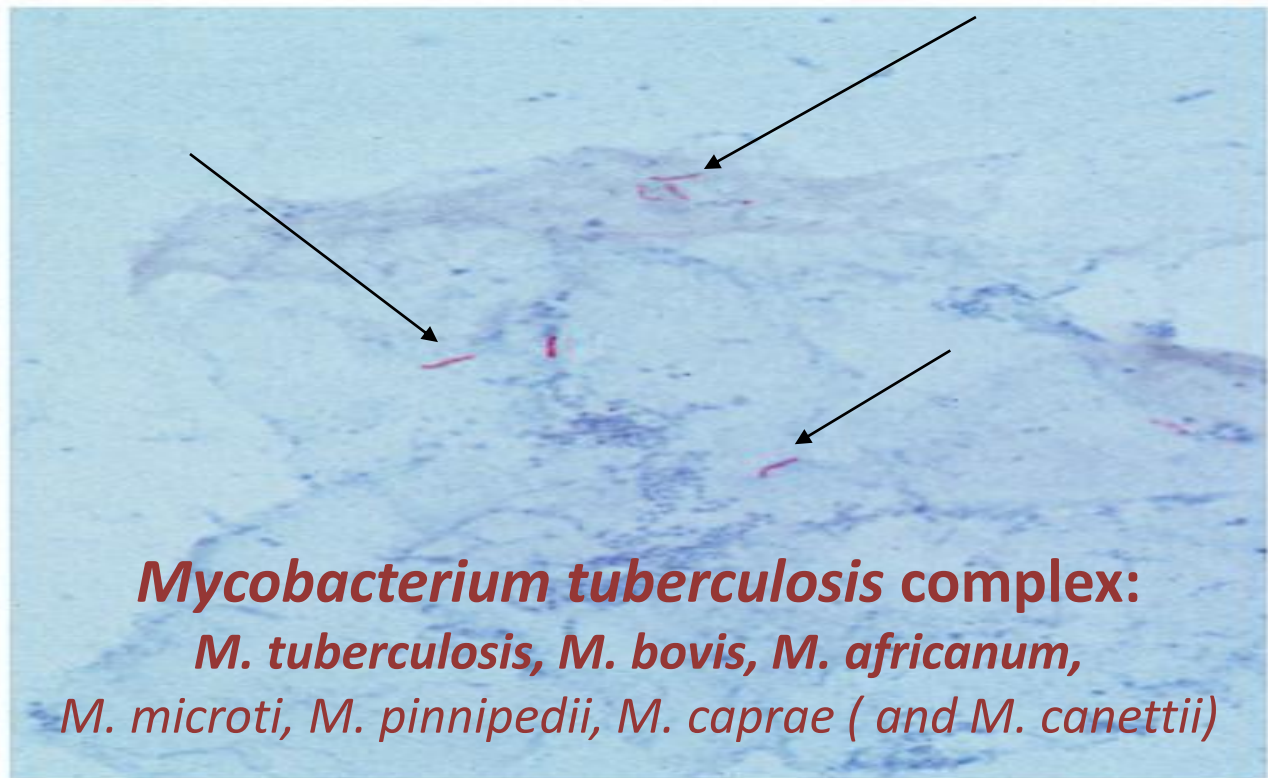
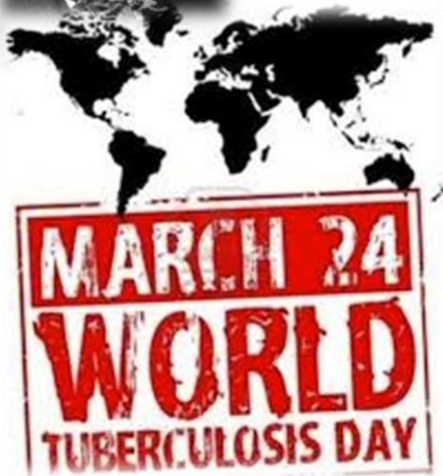
1st-line TB drugs

Discovered **1943-1970**



# Robert Koch

24 Mars 1882



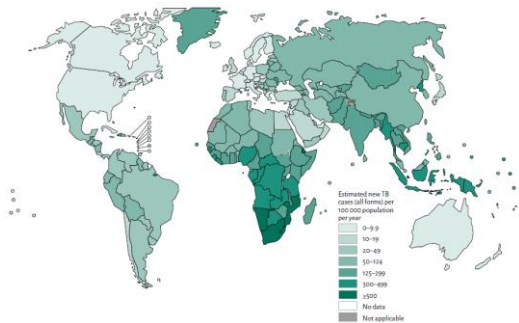
***Mycobacterium tuberculosis* complex:**  
*M. tuberculosis, M. bovis, M. africanum,*  
*M. microti, M. pinnipedii, M. caprae ( and M. canettii)*

## ***Mycobacterium tuberculosis***

- 1. n'est pas présent dans la flore rhinopharyngée**
- 2. peut être coloré spécifiquement** (structure originale de sa paroi) : **coloration de Ziehl-Neelsen** avec la fuchsine phéniquée (colorant fort rose) qui n'est pas éliminée par la double action de l'acide et de l'alcool (comme c'est le cas avec toutes les autres bactéries)

→ **BK = bacilles colorés en rose**  
autres bactéries = colorées en **bleu**

# Le poids de la tuberculose dans le monde



**Estimated number  
of cases**

**Estimated number  
of deaths**

**All forms of TB**

9,6 million  
(9,1–10 million)

1,5 million  
(1.3–1.6 million)

**HIV-associated TB**

1,2 million (12%)  
(1,1–1,3 million)

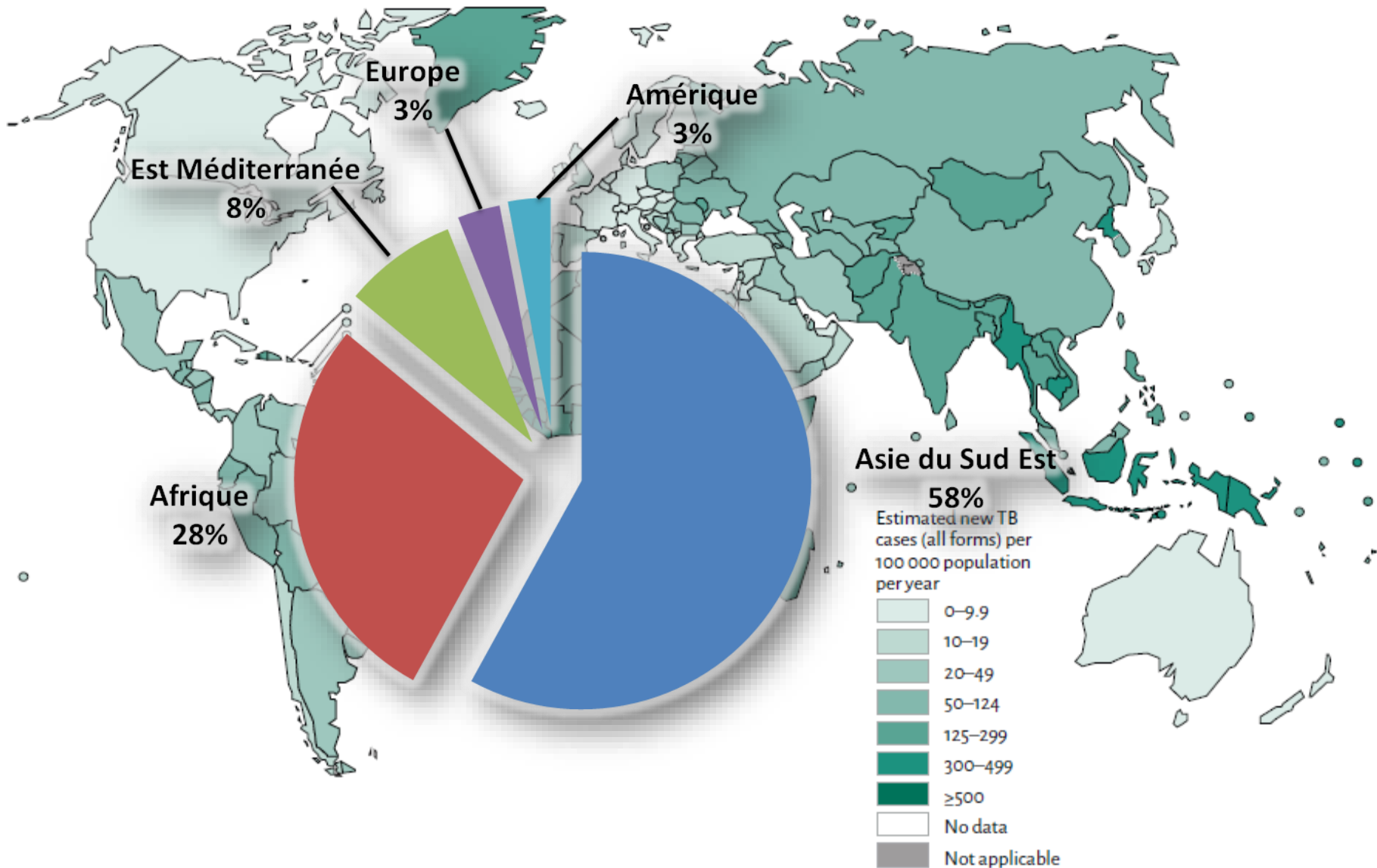
390,000  
(400,000–460,000)

**Multidrug-resistant TB**

Up to 0.5 million

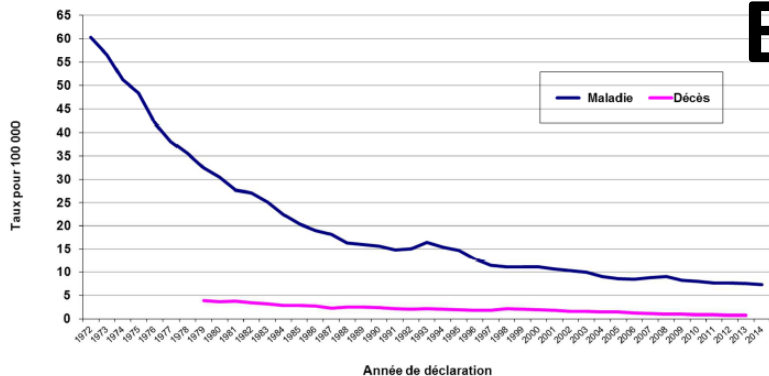
Source: WHO Global Tuberculosis Report 2015

# Incidence

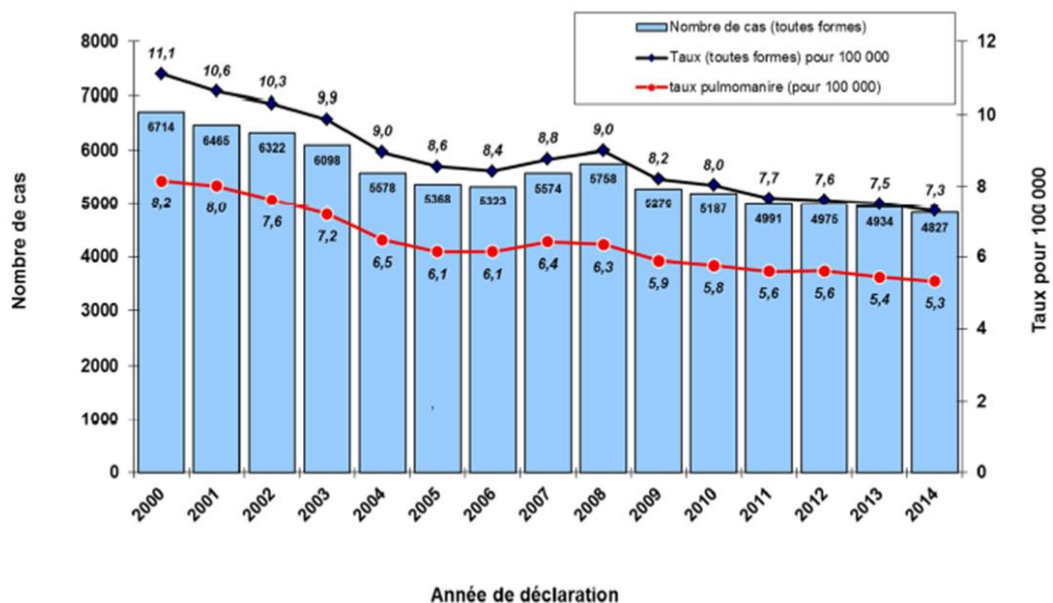


Morbidité et mortalité\* liées à la tuberculose,  
France métropolitaine 1972-2014

# En France



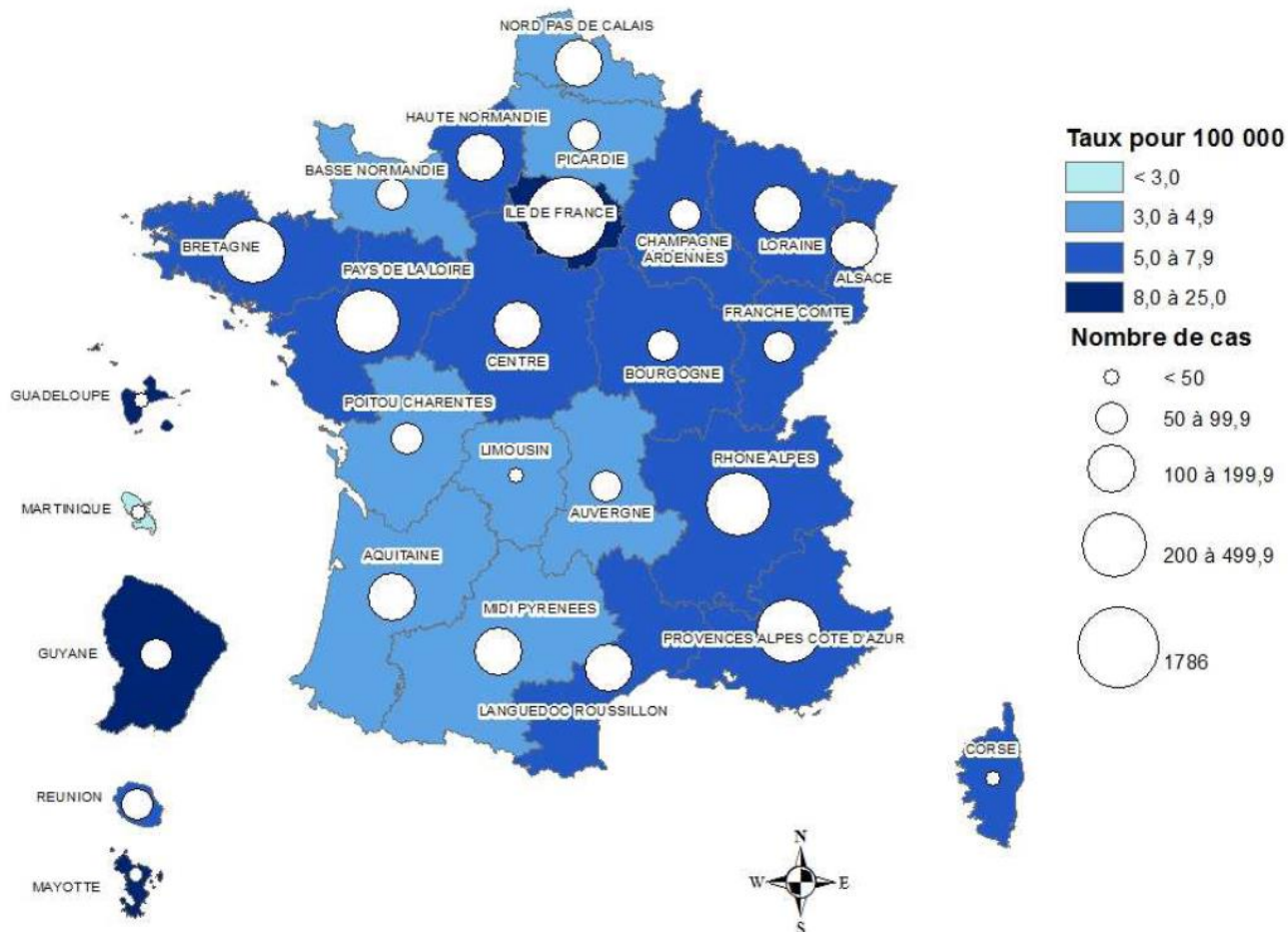
## Cas déclarés de tuberculose maladie (Nombre de cas et taux), France entière, 2000-2014



**5000 cas signalés  
(7,5/100 000 hab)  
80 MDR**

Source: InVS, déclaration obligatoire de tuberculose, INSEE, Estimations localisées de population

# Taux de déclaration de tuberculose maladie par région, France entière, 2014



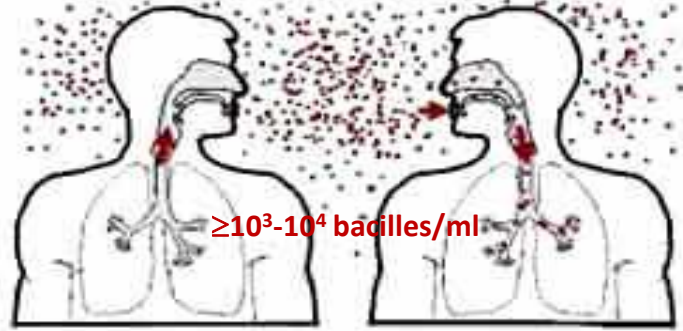
Sources : InVS; données de la déclaration obligatoire - INSEE; estimations localisées de population  
Date de création de la carte: mars 2016

# Histoire naturelle

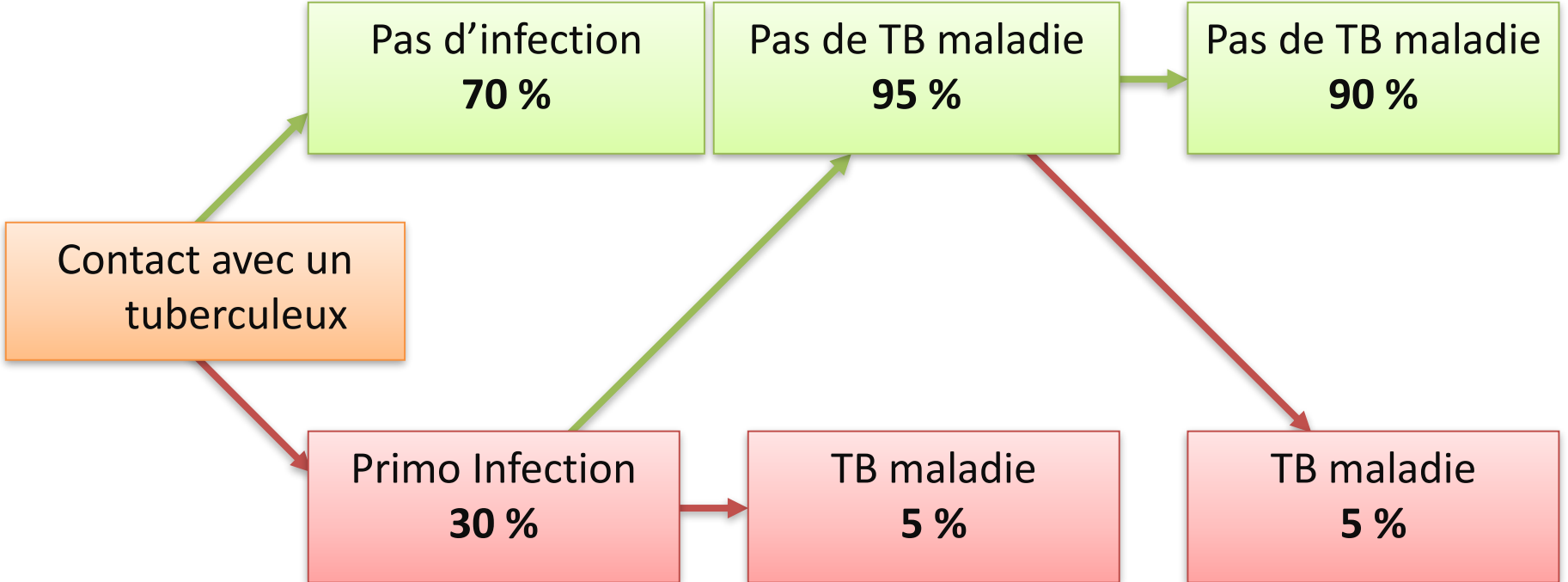


- Le BK peut être évacué par l'hôte initialement
  - pourcentage inconnu
- Ou être responsable d'une **primo-infection**
  - le plus souvent latente
  - parfois patente
- **Primo-infection latente** = responsable d'une réponse immune aux antigènes de *M. tuberculosis*
  - base de l'utilisation de l'IDR et des tests immunologiques

microgouttelettes de mucus :  
**gouttelettes de Flugge**  
contenant des bacilles  
tuberculeux (1 à 5/gouttelette)



toux : 3500 gouttelettes  
éternuement : 1 million gouttelettes



8 à 12 semaines

2 ans

10 ans...



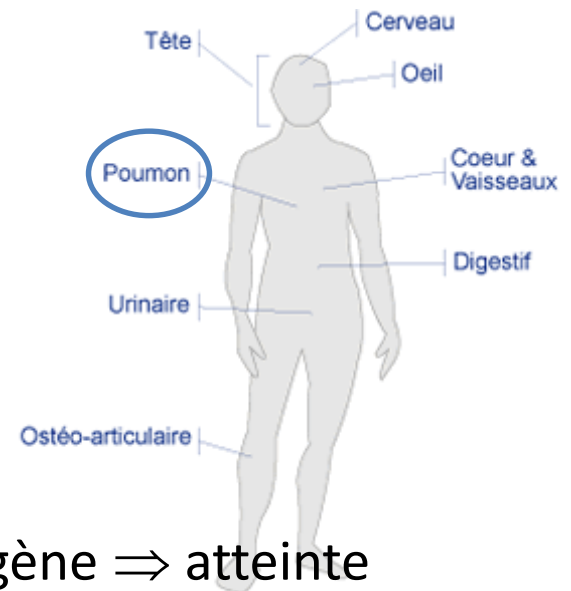
- Présence de *M. tuberculosis* dans l'organisme **sans signe de maladie clinique ou radiologique**
- Réaction au test cutané à la tuberculine (IDR) ou résultat positif au test de libération de l'interféron gamma (ex : Quantiféron®)
- **Non contagieuse**

- Le bacille entre dans un « état dormant » : persistance sans réplication  
pouvant rester dans cet état toute la vie de l'hôte  
ou reprise de la réplication en cas de déficit immunitaire avec réactivation de la maladie

- Signes cliniques et/ou radiologiques liés à une prolifération du bacille tuberculeux insuffisamment contrôlée par le système immunitaire
- Dans les suites immédiates d'une infection tuberculeuse ou par réactivation d'une infection jusque là restée latente

# Formes cliniques de la TB maladie

- Poumon = 37°C / bien oxygéné / obscurité = milieu de culture idéal  
⇒ **80% TB pulmonaires**
- **20% TB extra-pulmonaires**
  - ganglionnaire
  - osseuse
  - uro-génitale
  - péricardique
  - méningée ...
- **Miliaire tuberculeuse** : dissémination hémotogène ⇒ atteinte multi-viscérale (méningite +++)



# Tuberculose et réanimation



# Épidémiologie

- **Prévalence**

- prévalence locale de la tuberculose
- immunodépression (dénutrition, oncohématologie, HIV)
- prise en charge diagnostique

- **Sévérité**

- délai diagnostique
- délai thérapeutique
- comorbidités (dénutrition)
- défaillance multi-viscérale

# Présentations cliniques

## 1. Tuberculose aiguë avec défaillance(s) viscérale(s)

- **pulmonaire isolée** avec insuffisance respiratoire aiguë
- **disséminée** avec ou sans miliaire
- **extra pulmonaire** (difficultés diagnostiques)

## 2. Tuberculose chronique avec cachexie extrême (dénutrition, caverne, pyo-pneumothorax)

## 3. Séquelles de tuberculose avec complications vitales

- hémoptysie
- greffe infectieuse

# Motifs d'admission en réanimation

Étude rétrospective 2000-2009, Réanimation  
Bichat Claude Bernard, Paris

	<b>HIV + n=40</b>	<b>HIV - n=57</b>	<b>Total n=97</b>
Sepsis / choc septique	5 (12,5)	2 (3,5)	7 (7,2)
Insuffisance respiratoire aigue	12 (30)	30 (52,6)	42 (43,3)
Troubles neurologiques	13 (32,5)	12 (21,1)	25 (25,8)
Hémoptysie	2 (5)	5 (8,7)	7 (7,2)
Choc non infectieux	3 (7,5)	2 (3,5)	5 (5,1)
Autres	5 (12,5)	6 (10,5)	11 (11,3)

# Motifs d'admission en réanimation

Étude rétrospective 2000-2009, Réanimation  
Bichat Claude Bernard, Paris

	HIV + n=40	HIV - n=57	Total n=97
Sepsis / choc septique	5 (12,5)	2 (3,5)	7 (7,2)
<b>Insuffisance respiratoire aigue</b>	<b>12 (30)</b>	<b>30 (52,6)</b>	<b>42 (43,3)</b>
<b>Troubles neurologiques</b>	<b>13 (32,5)</b>	<b>12 (21,1)</b>	<b>25 (25,8)</b>
Hémoptysie	2 (5)	5 (8,7)	7 (7,2)
Choc non infectieux	3 (7,5)	2 (3,5)	5 (5,1)
Autres	5 (12,5)	6 (10,5)	11 (11,3)

# Présentation clinique

Étude rétrospective 2000-2009, Réanimation  
Bichat Claude Bernard, Paris

Lanoix JP. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; 18:581-587

	HIV + n=40	HIV - n=57	Total n=97
<b>Atteinte d'organe</b>			
Pleuro-pulmonaire	38 (95)	51 (89,5)	89 (91,8)
Neurologique	9 (22,5)	12 (21)	21 (21,6)
Hématologique	6 (15)	2 (3,5)	8 (8,2)
Disséminée	9 (22,5)	7 (12,3)	16 (16,5)
<b>Clinique et Imagerie</b>			
Pleurésie	9 (22,5)	13 (22,8)	22 (22,6)
Excavation	6 (15)	15 (26,3)	21 (21,6)
Pneumonie lobaire	2 (5)	13 (22,8)	15 (15,5)
Méningite	7 (17,5)	12 (21)	19 (19,5)
Tuberculome	1 (2,5)	1 (1,7)	2 (2,1)
Miliaire	3 (7,5)	10 (17,5)	13 (13,4)
Hémoptysie	2 (5)	8 (14)	10 (10,3)



# Présentation clinique

Étude rétrospective 2000-2009, Réanimation  
Bichat Claude Bernard, Paris

Lanoix JP. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; 18:581-587

	<b>HIV + n=40</b>	<b>HIV - n=57</b>	<b>Total n=97</b>
<b>Atteinte d'organe</b>			
Pleuro-pulmonaire	38 (95)	51 (89,5)	89 (91,8)
Neurologique	9 (22,5)	12 (21)	21 (21,6)
Hématologique	6 (15)	2 (3,5)	8 (8,2)
Disséminée	9 (22,5)	7 (12,3)	16 (16,5)
<b>Clinique et Imagerie</b>			
Pleurésie	9 (22,5)	13 (22,8)	22 (22,6)
Excavation	6 (15)	15 (26,3)	21 (21,6)
Pneumonie lobaire	2 (5)	13 (22,8)	15 (15,5)
Méningite	7 (17,5)	12 (21)	19 (19,5)
Tuberculome	1 (2,5)	1 (1,7)	2 (2,1)
Miliaire	3 (7,5)	10 (17,5)	13 (13,4)
Hémoptysie	2 (5)	8 (14)	10 (10,3)



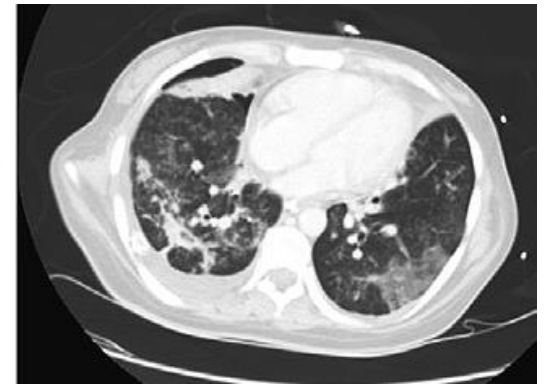
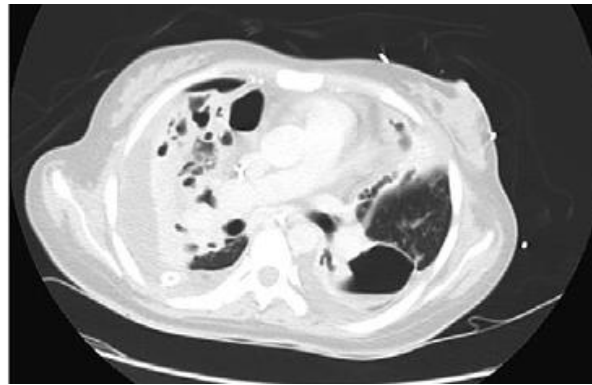
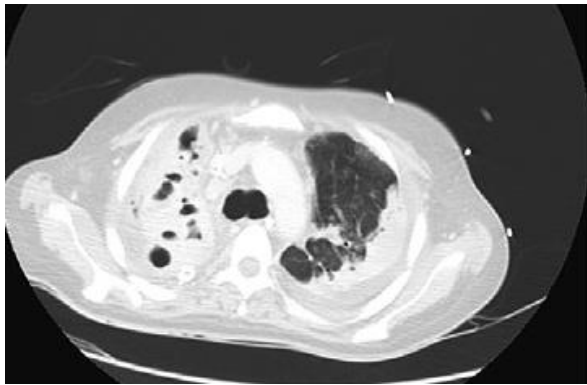
# Motif d'admission et présentation clinique

Étude rétrospective 2005-2007, Réanimation  
Porto Alegre, Brésil

Silva DR. *BMC Infectious Dis* 2010; 10:54

	n=67 (%)
<b>Motif d'admission</b>	
Insuffisance respiratoire aigue	42 (63%)
Sepsis / choc septique	9 (13,5%)
ACR	7 (10%)
Troubles neurologiques	4 (6%)
<b>Type d'atteinte</b>	
Tuberculose pulmonaire	45 (67%)
Tuberculose pulmonaire isolée	24 (36%)
Tuberculose extra-pulmonaire isolée	21 (31%)
Tuberculose pulmonaire + extra-pulmonaire	22 (33%)
<b>Clinique et Imagerie</b>	
Excavation	5 (7%)
Miliaire	8 (12%)

# Présentation clinique : SDRA tuberculeux



# Présentation clinique : SDRA tuberculeux

Études rétrospectives, Réanimation

## Inde

Agarwal R. *Intensive Care Med* 2005; 31:1284-1287

### 9 SDRA tuberculeux (5%) parmi 187 SDRA

- présentation clinique: 3 patients en défaillance multi-viscérale sans étiologie bactérienne documentée autre que BK
- imagerie: miliaire, n=8; condensation alvéolaire, n=1
- durée moyenne de ventilation 5j
- décès, n=2 (22%)

## Chine

Deng W. *BMC Infect Dis* 2012; 12:121

### 85 SDRA (18%) parmi 471 miliaires hospitalisées

- durée moyenne de ventilation 8,5j
- décès, n=40 (47%)

## Corée

Kim YJ. *Eur Respir J* 2008; 32: 1625-1630

### 60 SDRA (67%) parmi 90 patients en détresse respiratoire aigue

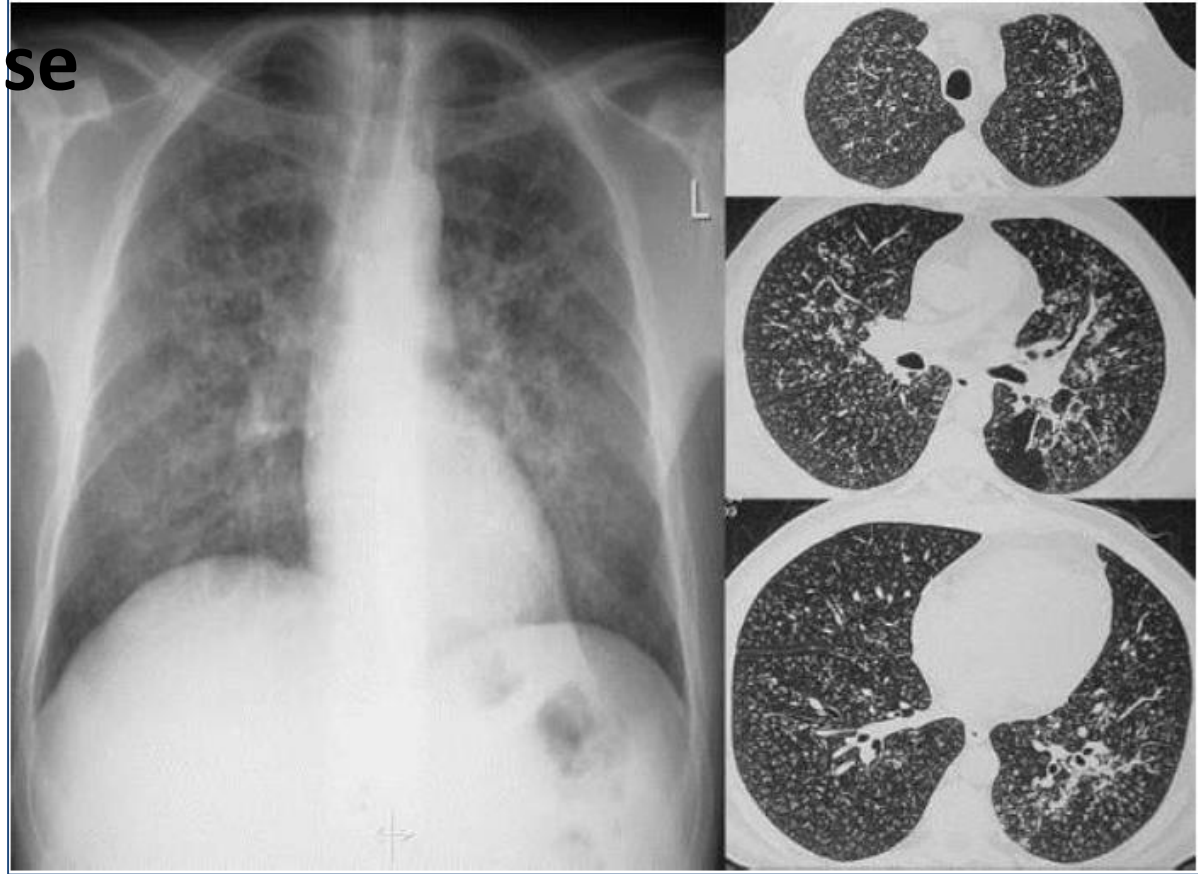
- imagerie: miliaire, n=20; condensation alvéolaire, n=40
- durée moyenne de ventilation 18j
- décès, n=38 (63%)

# Pneumonie tuberculeuse



Auteur	Année, pays	Pneumonie tuberculeuse/tuberculose en réanimation
Penner C	1995, Canada	6/13 (46%)
Zahar JR	2001, France	59/99 (60%)
Agarwal R	2005, Inde	1/9 (11%)
Kim Y	2008, Corée du Sud	66/90 (73%)
Lanoix JP	2014, France	15/97 (15%)

# Miliaire tuberculeuse



<b>Auteur</b>	<b>Année, pays</b>	<b>Miliaire tuberculeuse/tuberculose en réanimation</b>
Penner C	1995, Canada	7/13 (54%)
Zahar JR	2001, France	19/99 (19%)
Agarwal R	2005, Inde	8/9 (89%)
Kim Y	2008, Corée du Sud	24/90 (27%)
Lanoix JP	2014, France	13/97 (14%)

# Tuberculose extra-pulmonaire

- Méningée
- Hépatique
- Urogénitale
- Péricardique
- Hématologique
- Digestive
- ...

<b>Auteur</b>	<b>Année, pays</b>	<b>Tuberculose extra-P/tuberculose en réanimation</b>
Zahar JR	2001, France	22/99 (22%)
Lanoix R	2014, France	29/97 (30%)
Erbes R	2008, Allemagne	11/58 (19%)
Silva DR	2010, Brésil	21/67 (31%)

# Éléments d'orientation diagnostique (1)

## 1. Terrain

- Antécédents connus de tuberculose
- Conditions socio-économiques défavorables: migrants, SDF
- Comorbidités: alcoolisme, diabète, dénutrition, immunodépression

## 2. Phase prodromique

- Toux, fièvre, amaigrissement, anorexie depuis 45 jours [15-120]
- Amaigrissement dans les 3 mois précédents dans 71% des cas (6 Kg [0-25])
- Symptômes depuis 27 ( $\pm$  26 jours) avant admission
- Symptômes depuis 4 semaines (1-26 semaines) avant admission

Zahar JR. *Intensive Care Med* **2001**; 27:513-20

Agarwal R. *Intensive Care Med* **2005**; 31:1284-1287

Kim YJ. *Eur Respir J* **2008**; 32: 1625-1630

Erbes R. *Eur Respir J* **2006**; 27: 1223-1228



# Éléments d'orientation diagnostique (2)

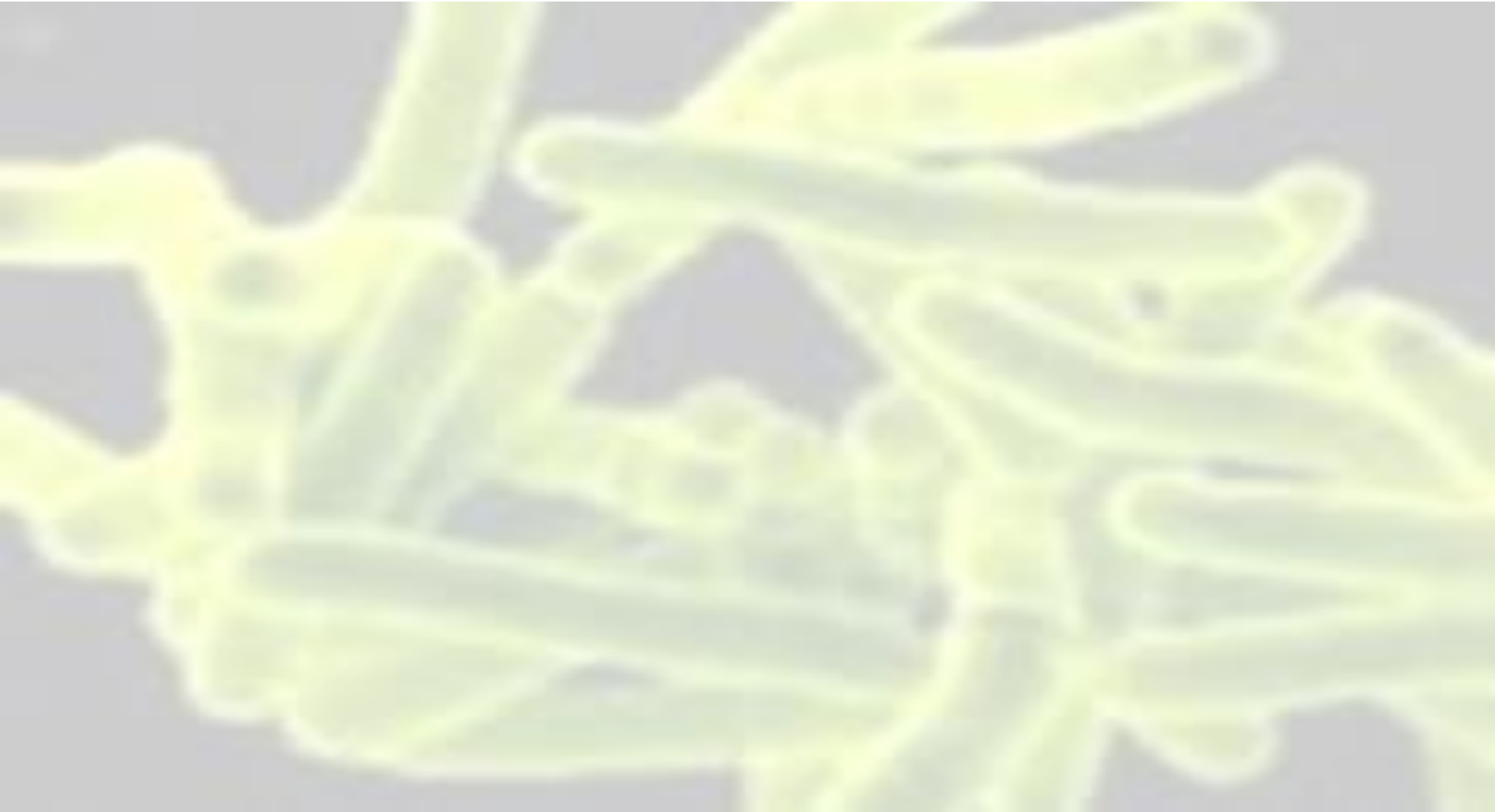
## 1. Certaines anomalies clinico-biologiques

- Hépatomégalie
- Splénomégalie
- Adénopathies périphériques
- Epanchement des séreuses
- Localisations cutanées
- Pancytopénie
- Hyponatrémie

## 2. Certains aspects radiologiques

- Miliaire
- Adénopathie médiastinale
- Excavation

# Diagnostic microbiologique et principes thérapeutiques



Suspicion TB



EXAMEN MICROSCOPIQUE = Étape clé +++

Permet de dépister les formes les plus contagieuses

**Objectif de l'OMS = diagnostiquer 70% des tuberculoses M+**

J1

M+

M-

Amplification génique et résistance RMP

Se 100%

Se 70%

J1-2

Culture

3 sem

Identification / Antibiogramme

+ 1-2 j

Moléculaire

- Identification
- Détection génétique de la résistance

Classique

- Tests biochimiques
- Résistance à certains antibiotiques
- Méthode des proportions

+ 3 sem

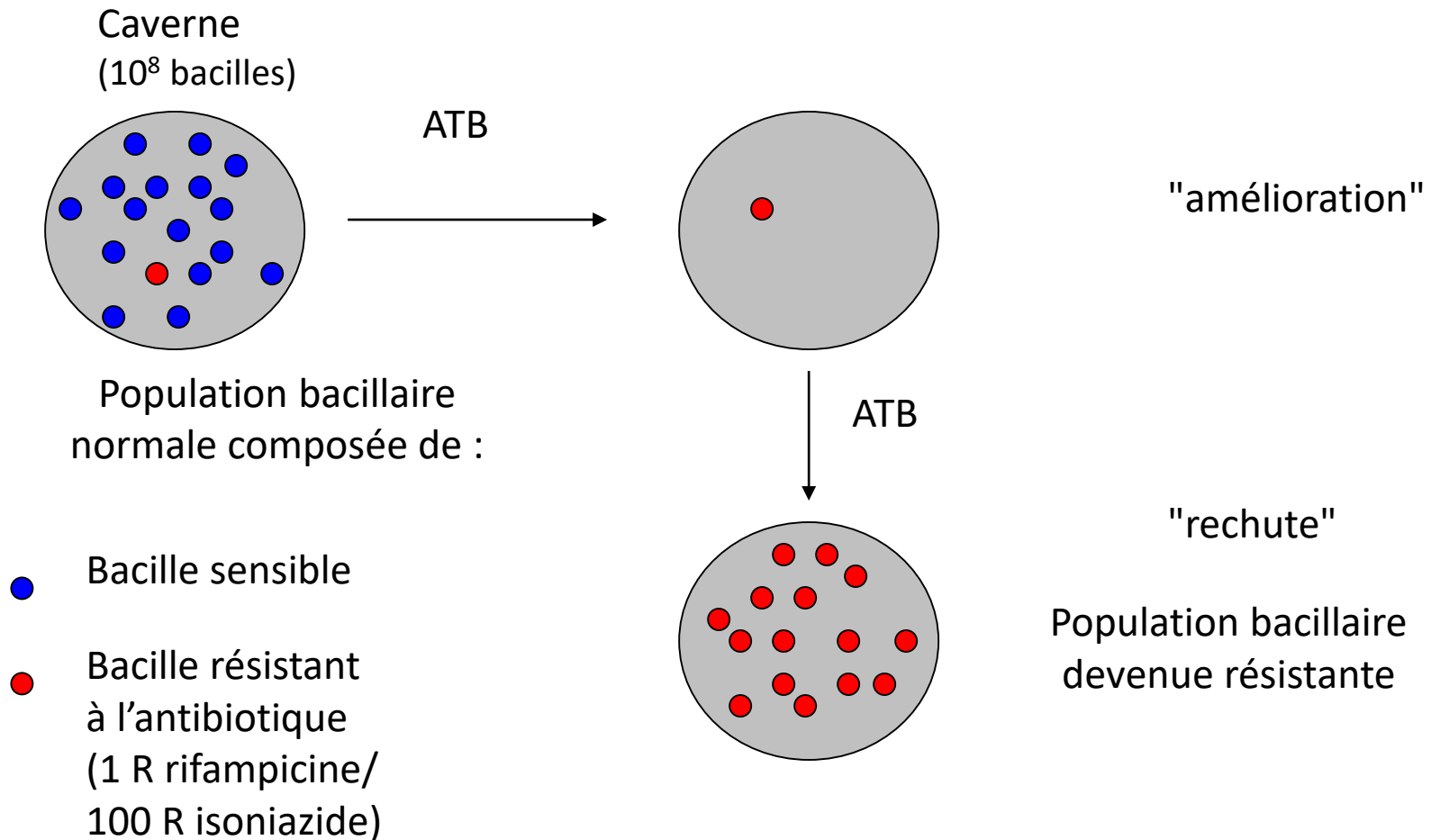
# Objectifs du traitement

- guérir le patient
- éviter le décès dû à la tuberculose ou ses séquelles
- éviter les rechutes
- diminuer la transmission de la tuberculose

# Antibiotiques actifs sur *M. tuberculosis* : nombre limité !

Date	Inactifs	Actifs
1935	Sulfamides	
1941 (1929)	Penicilline	
1944		Streptomycine
1950	Chloramphénicol Cyclines Macrolides	<b>Isoniazide</b>
1960	Ampicilline	<b>Ethambutol</b>
1966		<b>Rifampicine</b>
1980	Céphalosporines de 3 <sup>ème</sup> génération	<b>Pyrazinamide</b>
1985		Fluoroquinolones

# Bases microbiologiques du traitement de la tuberculose : sélection de mutants résistants



# Traitement

- Traitement standardisé de la tuberculose pulmonaire et la primo-infection clinique
- Isoniazide + rifampicine pendant 6 mois supplémenté pendant 2 mois par
  - Pyrazinamide (pour pouvoir ne traiter que 6 mois)
  - Éthambutol (pour éviter la sélection d'une souche multirésistante en cas de résistance préexistante à INH)

# Limites actuelles du traitement antituberculeux

Traitement long (6 mois)

complexe (4 antibiotiques)

Inefficace sur les souches MDR



# ANTITUBERCULEUX ET I. RENALE AIGUE

<i>Clairance de la créatinine (ml/min)</i>	<i>Rifampicine</i>	<i>Isoniazide</i>	<i>Ethambutol</i>	<i>Pyrazinamide</i>
<i>60-30</i>	10 mg/kg/jour	3 à 5 mg/kg/jour*	20 mg/kg toutes les 24 h	30 mg/kg toutes les 48 h
<i>30-15</i>	10 mg/kg/jour	3 à 5 mg/kg/jour*	20 mg/kg toutes les 48 h	30 mg/kg toutes les 48 h
<i>&lt;15 et HD</i>	10 mg/kg/jour <i>N'est pas dialysable</i>	3 à 5 mg/kg/jour* <i>Dialysable</i>	20 mg/kg toutes les 48 h <i>Dialysable</i>	30 mg/kg toutes les 48 h <i>Dialysable</i>
<i>DPCA</i>	10 mg/kg/jour	3 à 5 mg/kg/jour*	20 mg/kg toutes les 48 h	30 mg/kg toutes les 48 h

# ANTITUBERCULEUX ET FONCTION HEPATIQUE

- Lorsque le taux de transaminases se situe entre 3 et 6 fois la limite supérieure de la normale, sans atteinte clinique, surveillance biologique hebdomadaire.
- Lorsque le taux de transaminases dépasse
  - 3 fois la limite supérieure de la normale avec signes cliniques d'atteinte hépatique ou
  - 6 fois la normale avec ou sans signe clinique

→ arrêt du traitement

A

près retour des transaminases à la normale, reprise d'une trithérapie sans pyrazinamide (avec fluoroquinolone dans les formes bacillifères) et avec 3mg/kg/j d'isoniazide qu'on augmente progressivement jusqu'au dosage adapté.

La surveillance biologique devra se faire 2 fois par semaine pendant 2 semaines puis 1 fois par semaine dans les 2 semaines qui suivent.

# Suite de la prise en charge

10/11

---

- Introduction d'un traitement par Isoniazide, Rifampicine, Ethambutol Levofloxacin, Amikacine
  - Pas de pyrazinamide devant la cytolyse hépatique (ASAT 191, ALAT 239 U/L)
  - Amikacine arrêtée à J7
- Introduction d'une corticothérapie devant la forme miliaire hypoxémiant
  - Dexaméthasone 0,4mg/kg, relayée par Cortancyl 1mg/kg à J7, puis 60mg/j à J10
- Diminution de l'oxygène-requérance, régression de la cytolyse hépatique.

10/11

24/11

27/11

12/12

5/01

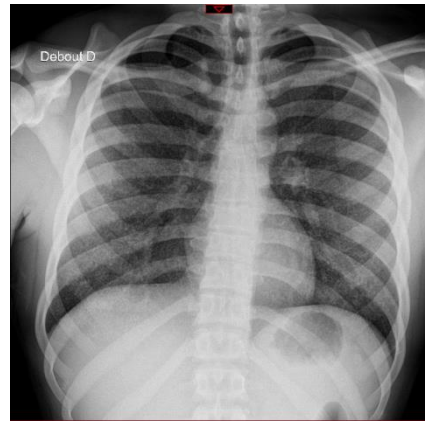
## Diagnostic tuberculose

ATCD =0    VIH -

### Traitement :

- isoniazide,
- Rifampicine,
- Ethambutol
- Levofloxacine,
- Amikacine
- Corticothérapie adjuvante

**Évolution initialement favorable**



# Suite de la prise en charge

20/11

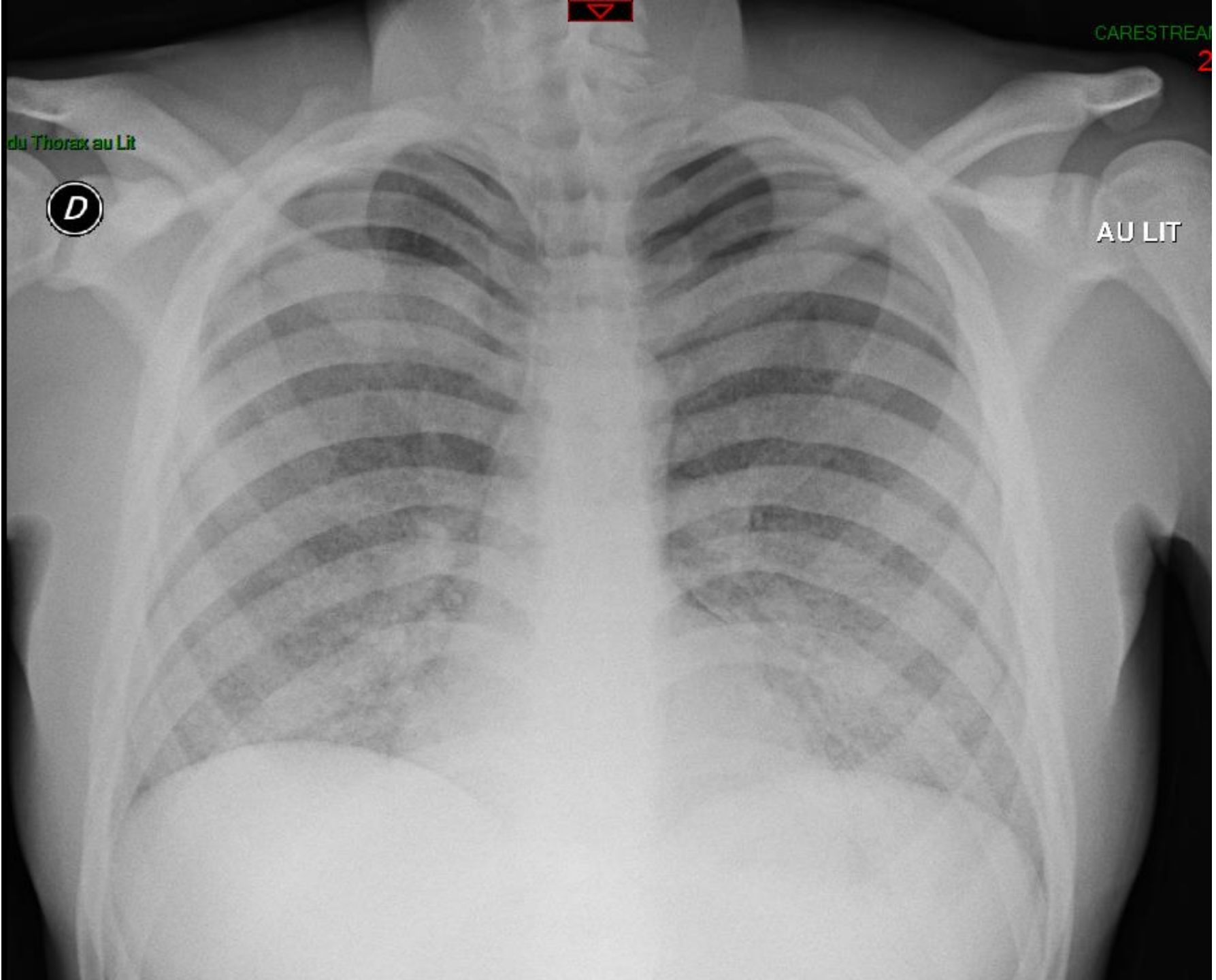
---

- Nouvelle dégradation respiratoire et majoration de l'hypoxémie
  
- Que faites vous ?

du Thorax au Lit

D

AU LIT



TDM

# Suite de la prise en charge

---

- Aggravation des lésions sur mode kystique
- Présence de pneumothorax bilatéraux
- Introduction de Bactrim (dans l'hypothèse d'une pneumocystose surajoutée )
- Drainage pleural gauche

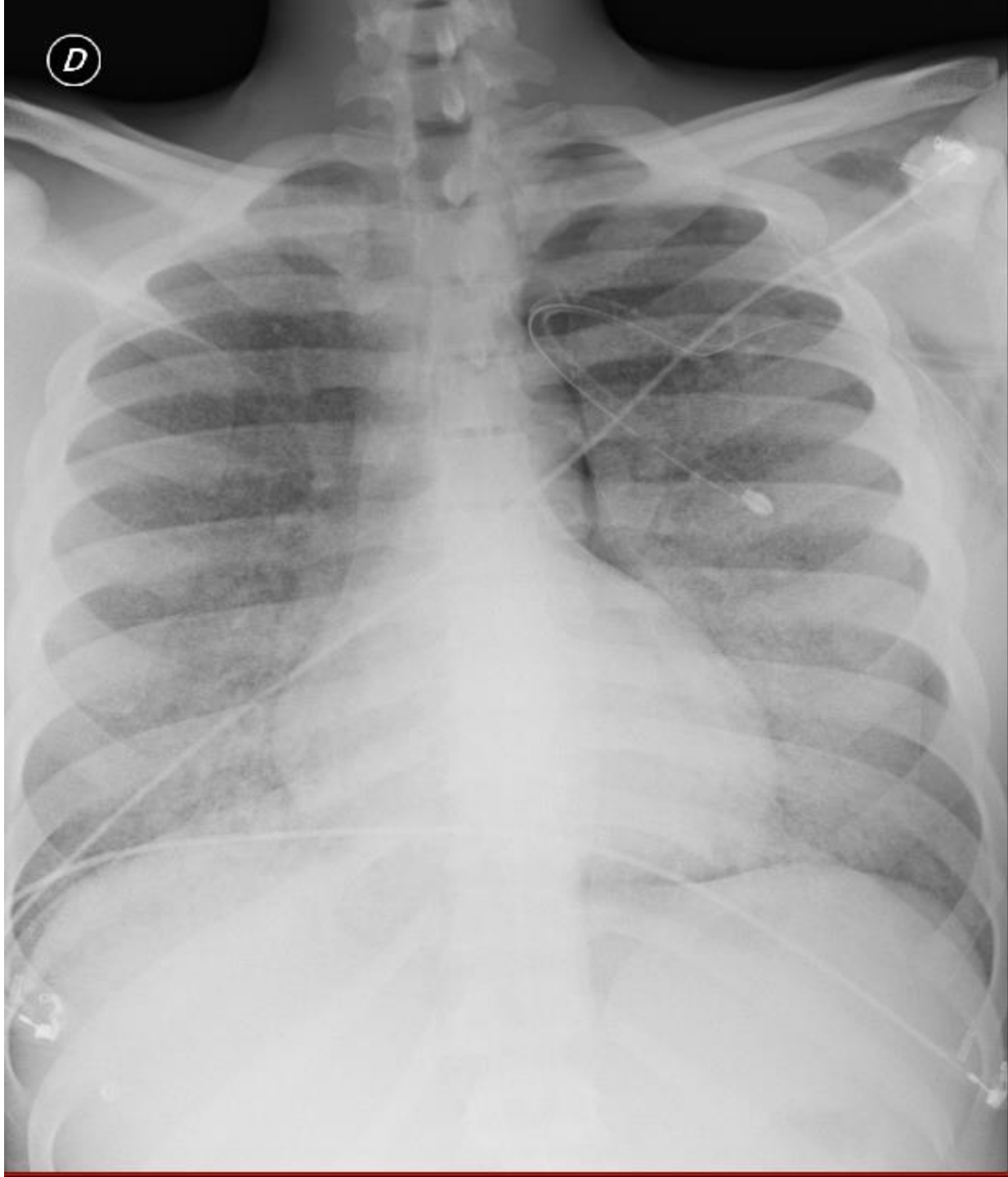


# Suite de la prise en charge

---

- 22/11 : dégradation respiratoire
  - Nécessité d'introduction d'Optiflow 100%
  - **Que faites vous ?**

D



# Clinique

- Patient hypotendu tachycarde
- Hypoxémie persistante (optiflow FiO2 1)
- Biologie :
  - GDSA : pH 7,14, PaCO2 45mmHg, PaO2 88mmHg, lactate 9mM
  - ASAT 4030 UI/L, ALAT 950 UI/L, bilirubine conjuguée 52UI
  - Créatinine 135
- ETT : FEVG <10%, VG hypokinétique, dilaté. Débit cardiaque 3,9L/min

**Prise en charge?**

10/11

24/11

Diagnostic  
tuberculose

## Choc cardiogénique

Atcd 0  
Quadrithérapie +  
CS  
Agravation  
secondaire à J10 :  
évolution kystique  
des lésions, PNO



# Choc cardiogénique

## Causes de décompensation

---

### Sur cœur sain :

- Myocardite
- Intoxication médicamenteuse (BB)
- sepsis

### Sur cœur pathologique :

- Augmentation de la pré charge
  - régime trop salé,
  - insuffisance rénale,
  - corticoïdes
- Augmentation de la post charge
  - poussée hypertensive
- Poussée ischémique
- Rupture de traitement

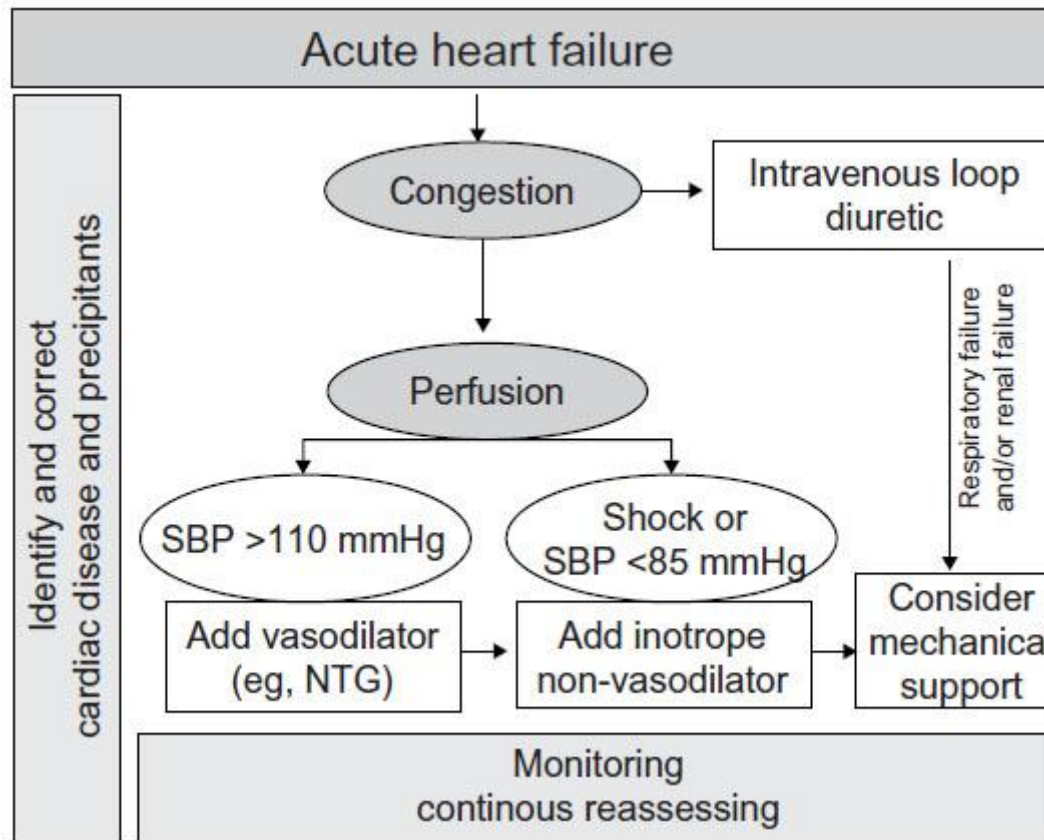
# Conduite à tenir devant un choc cardiogénique

---

# INSUFFISANCE CARDIAQUE AIGUE EVALUATION AT THE BEDSIDE

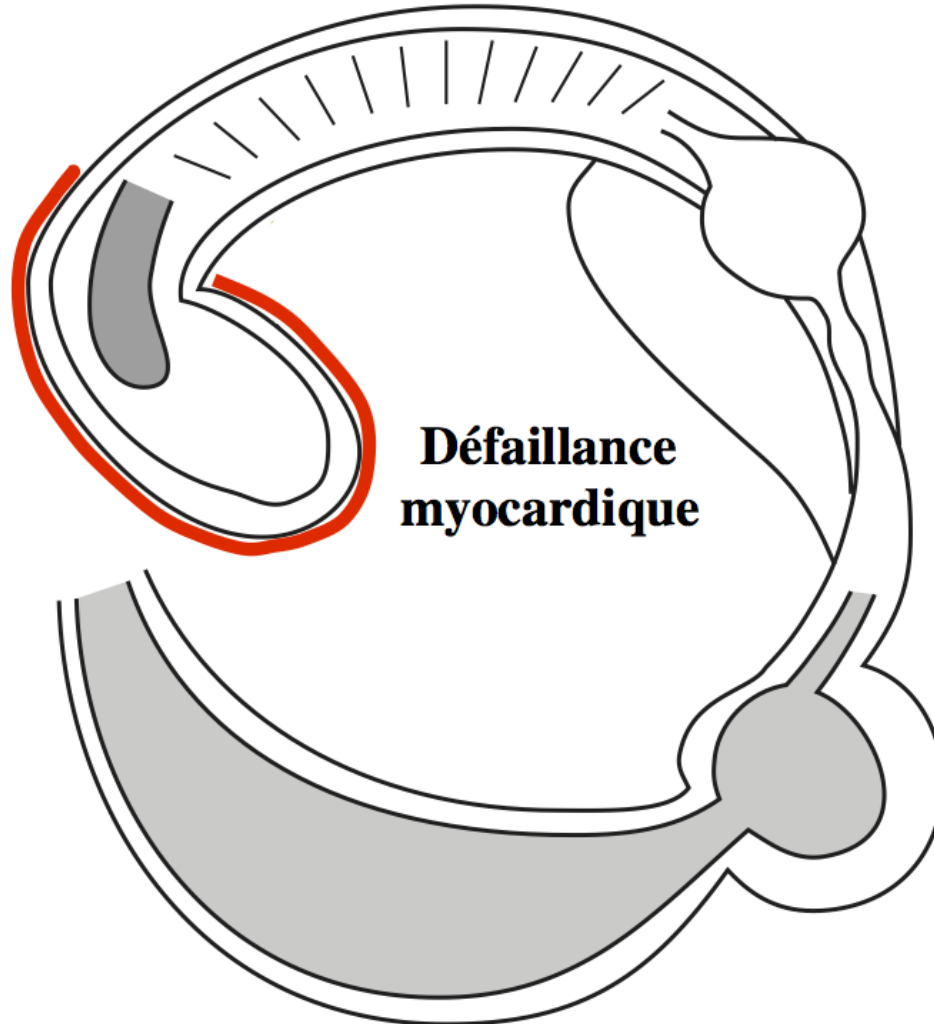
		Hemodynamic Profile in Advanced Heart Failure	
		Congestion at Rest?	
		No	Yes
Low Perfusion at Rest?	No	Warm and Dry A	Warm and Wet B
	Yes	Cold and Dry L	Cold and Wet C

# Acute decompensated heart failure: current pharmacological approaches





# Choc Cardiogénique



# DEFINITION HEMODYNAMIQUE

**Tableau 1: Caractéristiques hémodynamiques des différents types états de chocs.**

	IC	POD	PAPO	RVS	DAV SvO2
<i>Normales</i>	<i>2,8-4,2 l/min/m<sup>2</sup></i>	<i>0-8 mmHg</i>	<i>4-12 mmHg</i>	<i>800-1200 dynes/s/cm<sup>5</sup></i>	<i>4-6 ml d'O<sub>2</sub>/l</i>
<b>Choc Cardiogénique</b>	↓	↑	↑	↑	↑
<i>Choc Hypovolémique</i>	↓	↓	↓	↑	↑
<i>Choc distributif (septique)</i>	↑ / → / ↓	→ / ↓	→ / ↓	↓	↓
<i>Choc obstructif (EP proximale)</i>	↓	↑	↑	→ / ↑	↑

## Récepteurs cibles et principaux effets des différentes catécholamines.

	$\alpha 1$	$\beta 1$	$\beta 2$	Effet principal
<b>Dobutamine</b>	++	+++	++	Effet inotrope marqué
<b>Adrénaline</b>	+++	++	+++	Effet inotrope et vaso-constricteur
<b>Noradrénaline</b>	+++	++	+	Effet vaso-constricteur
<b>Isoprénaline</b>	∅	+++	+++	Effet chronotrope

# RECAPITULATIF DES TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES

	Choc hypovolémique	Choc septique	Choc anaphylactique	Choc obstructif	Choc cardiogénique
Remplissage vasculaire initial	Remplissage vasculaire massif par cristalloïdes jusqu'à régression des signes d'hypovolémie	Remplissage vasculaire par cristalloïdes pour un objectif de PAM > 65 mmHg	Remplissage vasculaire modéré par cristalloïdes	Remplissage vasculaire par cristalloïdes (modérée en cas d'embolie pulmonaire ou de tamponnade)	Remplissage vasculaire prudent en l'absence de signes congestifs
Catécholamine de première intention	-	Noradrénaline si PAM < 65 mmHg malgré un remplissage > 30 ml/kg	Adrénaline (administration initiale en bolus de 100 µg)	Noradrénaline (éventuellement)	Dobutamine
Catécholamine de deuxième intention	Considérer l'introduction de noradrénaline si persistance de l'état de choc	Ajout dobutamine si défaillance myocardique ou switch pour adrénaline	-	Dobutamine ou switch pour adrénaline (éventuellement)	Ajout noradrénaline si composante vasoplégique associée ou switch pour adrénaline
Traitement spécifique	Transfusion sanguine si choc hémorragique	Antibiothérapie probabiliste Contrôle de la porte d'entrée infectieuse	Eviction de l'allergène +++ Corticothérapie systémique ± antihistaminiques	Levée de l'obstacle +++ (EP : thrombolyse ; tamponnade : drainage)	Revascularisation coronarienne si syndrome coronarien aigu Assistance mécanique

# Etiologies du choc cardiogénique

## Infarctus du myocarde

### Défaillance primaire de la pompe ventriculaire

Infarctus étendu  
Récidive d'infarctus  
Infarctus survenant sur une dysfonction ventriculaire gauche

### Complications mécaniques

Insuffisance mitrale (ischémie ou rupture de pilier)  
Rupture septale  
Rupture de paroi libre avec tamponnade

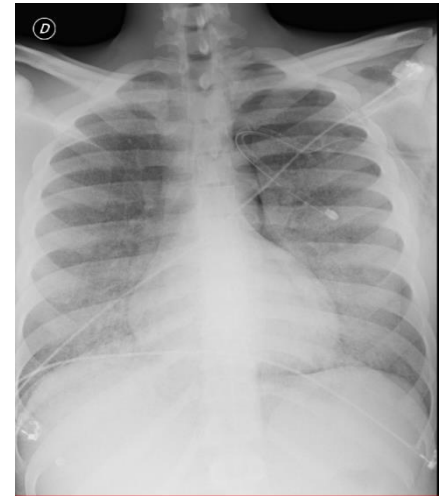
## Autres cardiopathies

Cardiopathie dilatée terminale décompensée  
Tamponnade  
Embolie pulmonaire massive  
Insuffisance aortique aiguë (p.ex. endocardite)  
Insuffisance mitrale aiguë (rupture de cordage)  
Myocardites aiguës  
Dysfonction ventriculaire post CEC  
Rejet aigu de greffe cardiaque  
Obstacle à l'éjection du ventricule gauche  
Rétrécissement aortique  
Cardiomyopathie hypertrophique obstructive  
Gène au remplissage du ventricule gauche  
Rétrécissement mitral  
Myxome de l'oreillette gauche  
Choc septique avec dysfonction myocardique sévère  
Contusion myocardique  
Toxiques (béta-bloquants, inhibiteurs calciques, quinine...)  
Syndrome de Tako-Tsubo

# Suite de la prise en charge

---

- Ajout de 10µg/kg/min de dobutamine
- puis 5mg/h d'adrénaline seul
- Ajout méropénème + linezolide
  - Dans l'hypothèse d'une pneumopathie nosocomiale
- Intubation
- Appel UMAC, pose ECMO,
- Transfert à Bichat



# Extra Corporeal Membrane Oxygenation

ECMO V-A  
ECMO-VV

# Philipp Drinker, 1959





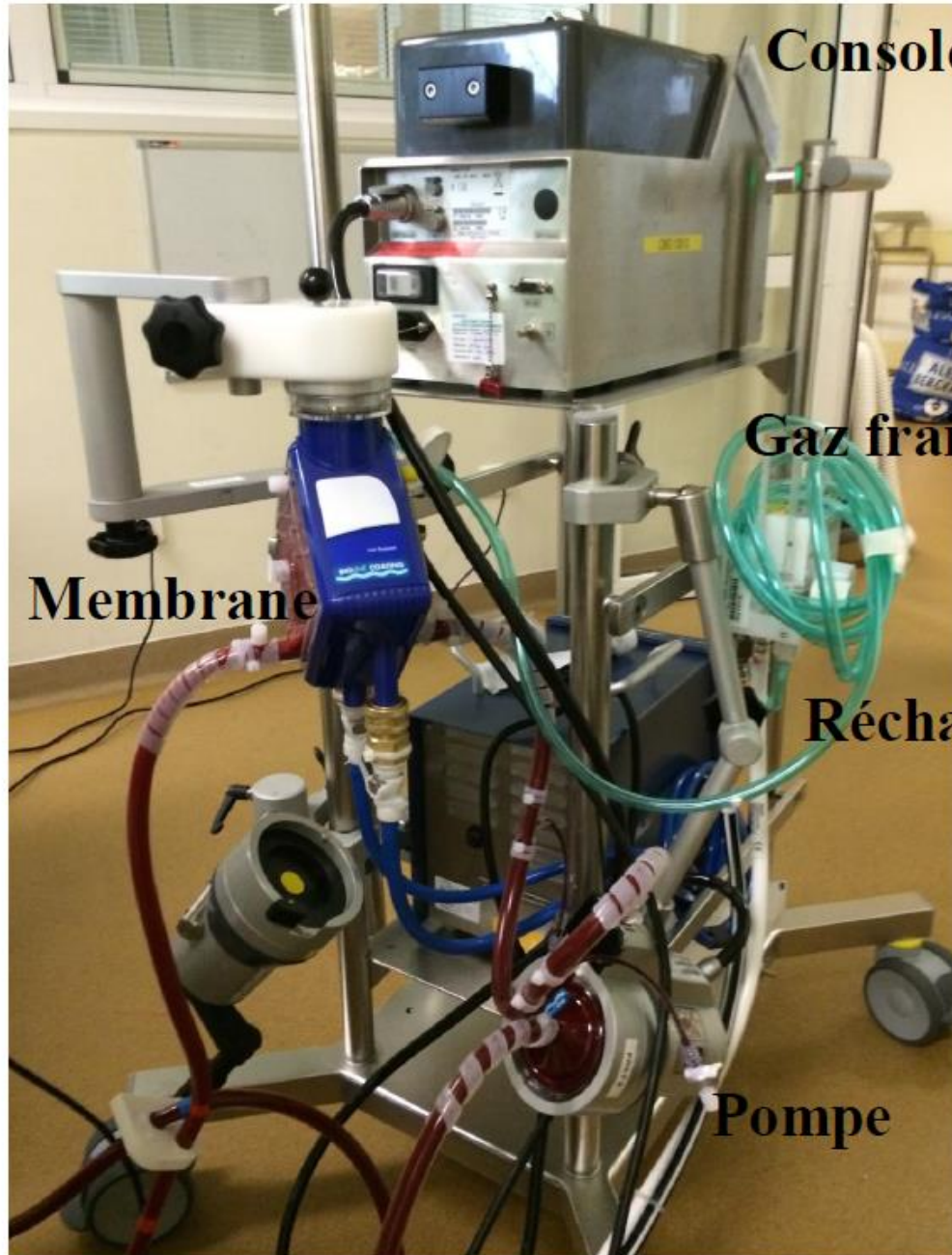
# 1971: Premier patient adulte



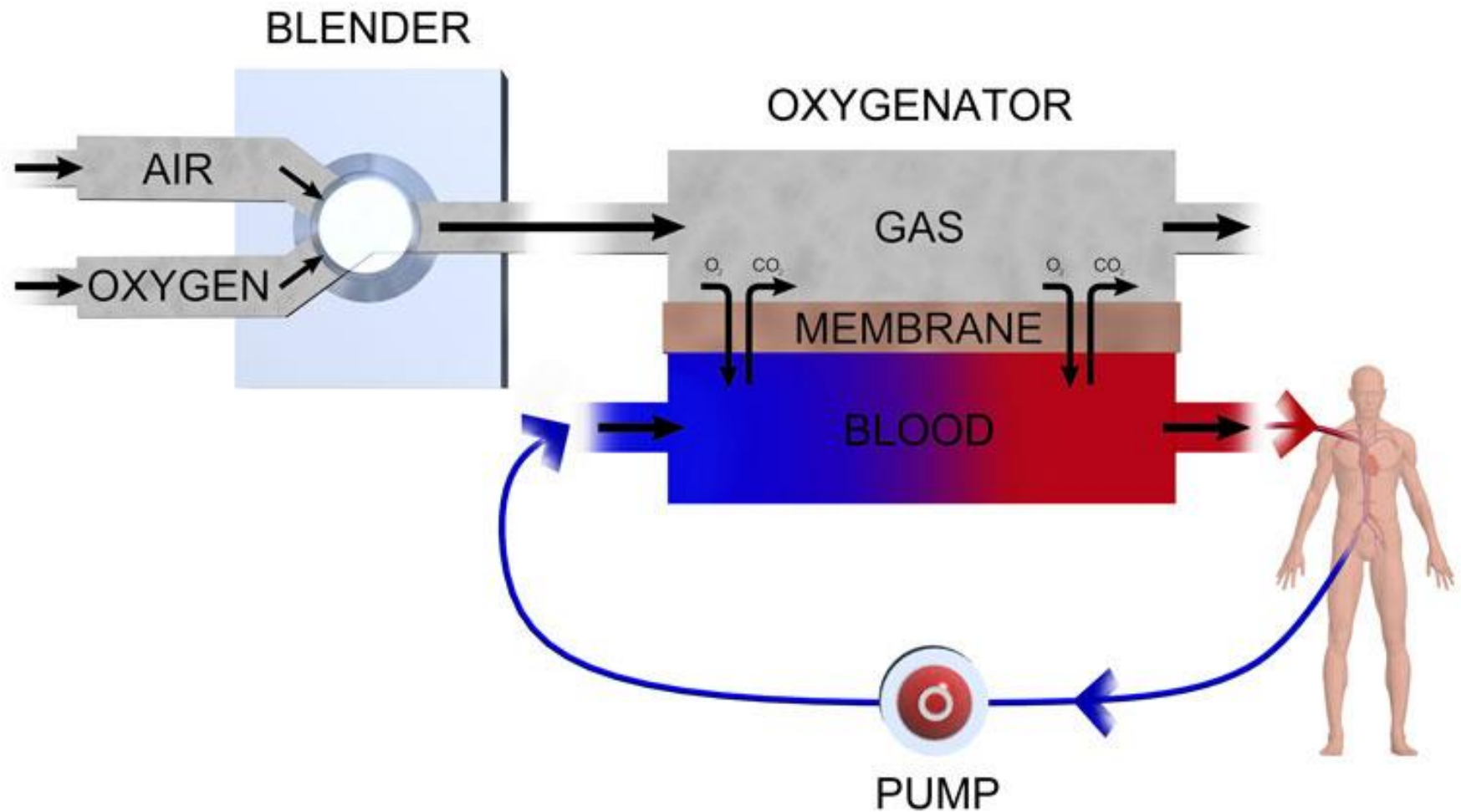
## 2011: Patient ambulatoire



**Figure 2 : Circuit d'ECMO VA**



# ECMO V-A ECMO V-V PRINCIPLES



Membrane



Console

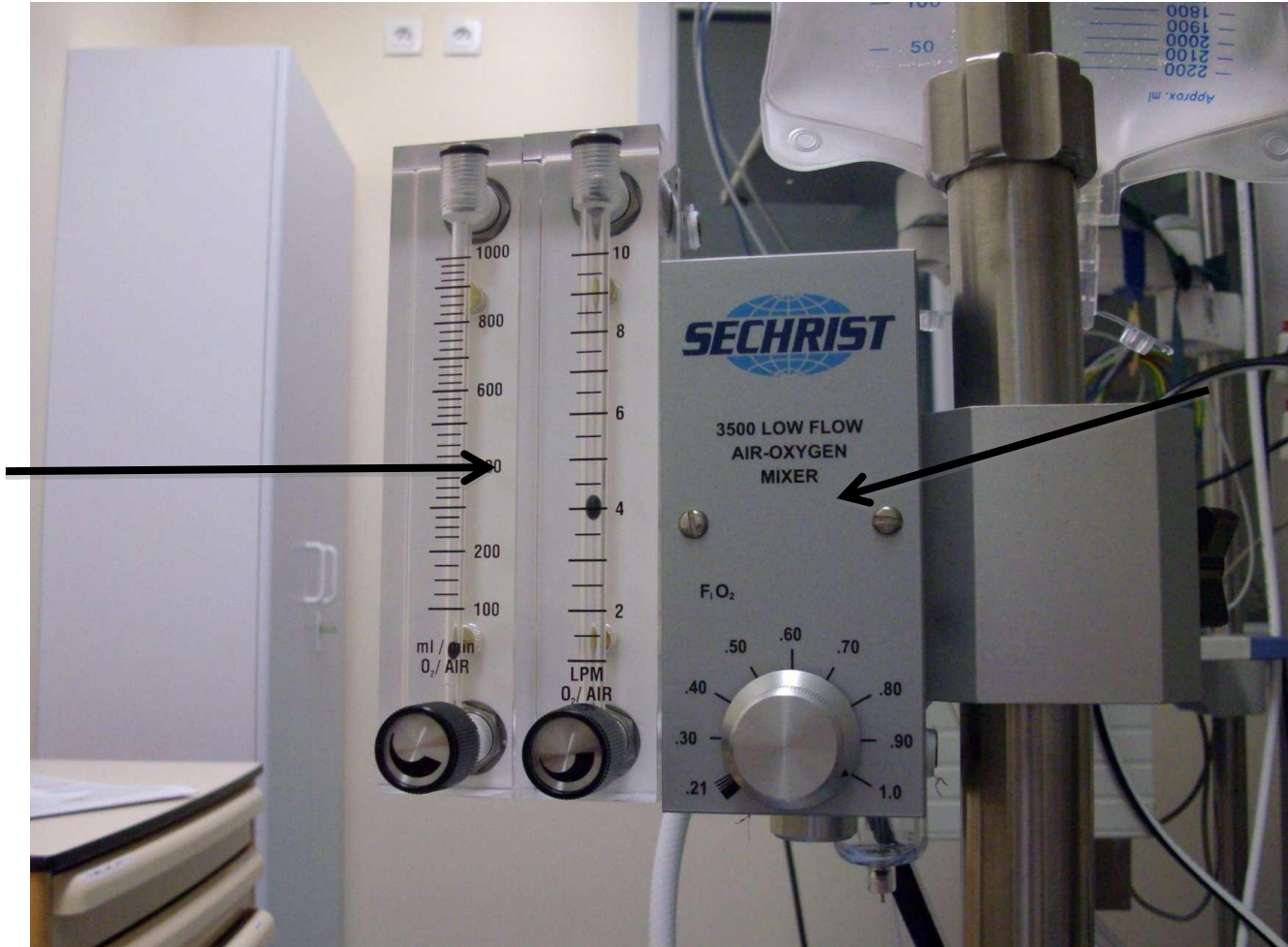


Pompe centrifuge non occlusive



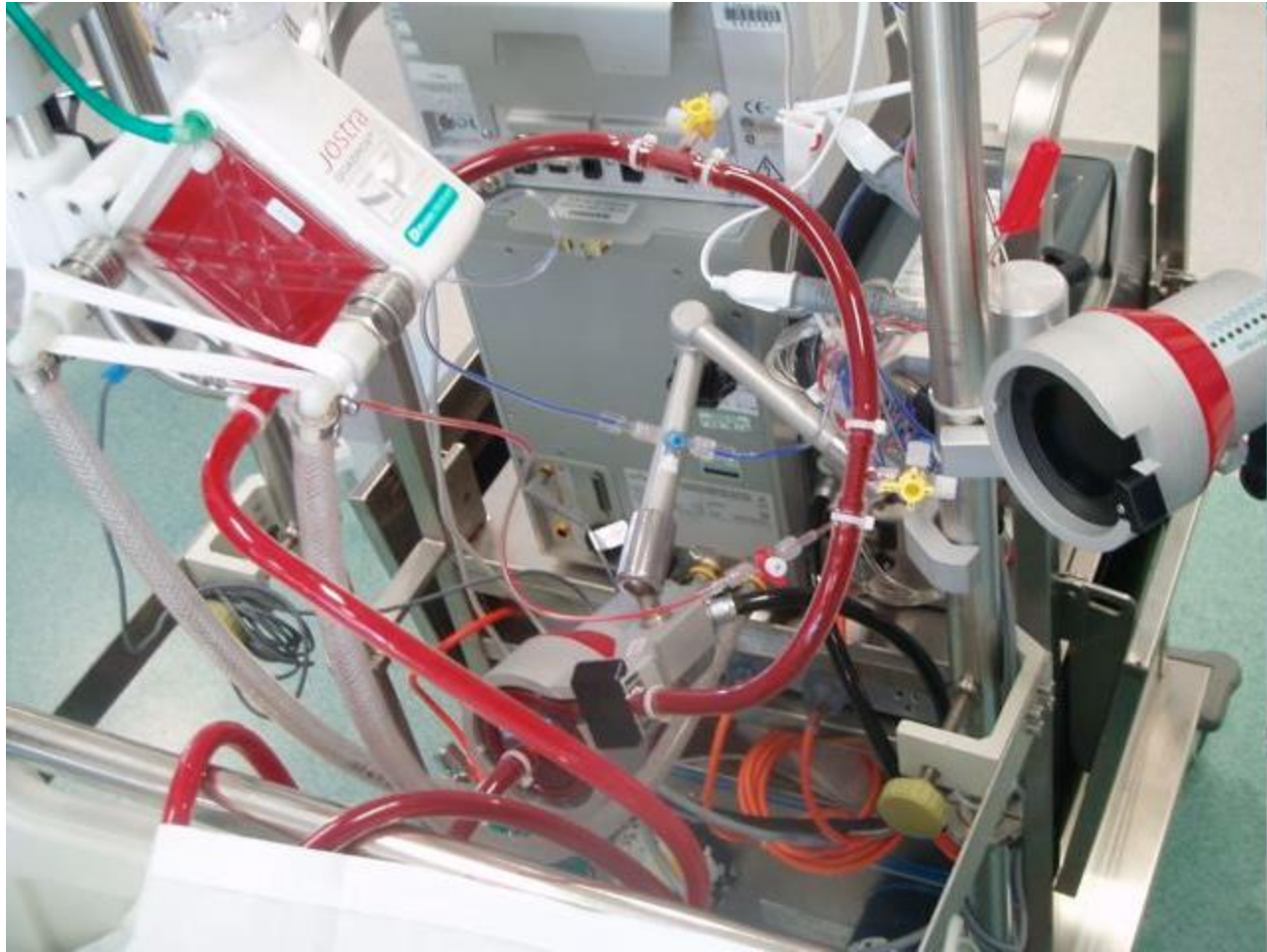
**Débit**

PaCO<sub>2</sub> Mb



**FiO<sub>2</sub>**

PaO<sub>2</sub> Mb



# ECMO INDICATIONS

## 3 Indications:

- 1) Défaillance cardiaque isolée
- 2) Défaillance poumon isolée
- 3) Défaillance cardiaque et pulmonaire

## Objectifs:

Assurer une perfusion et/ou une oxygénation optimale des organes en attendant:

- amélioration (bridge to recovery)
- transplantation (bridge to transplantation)
- autre moyen (bridge to destination therapy)



# Indications ECMO V-A

## CHOC CARDIOGENIQUE AIGU et REFRACTAIRE

- ✓ Infarctus du myocarde +++
- ✓ Myocardites aiguës
- ✓ Dysfonction ventriculaire post CEC
- ✓ Rejet aigu de greffe cardiaque
- ✓ Contusion myocardique massive
- ✓ Médicaments ( $\beta$ -bloquants, calcium bloqueurs...)
- ✓ Hypothermies profondes
- ✓ Arrêts cardio-circulatoires
- ✓ Embolies pulmonaires graves

Chen YS, et al. *J Am Coll Cardiol* 2003  
Magovern GJ Jr, et al. *Ann Thorac Surg* 1999  
Smedira NG, et al. *J Torac Cardiovasc Surg* 2001  
Nichol G, et al. *Resuscitation* 2006  
Chen JS, et al. *Crit Care Med* 2006  
Schwarz B, et al. *Crit Care Med* 2003  
Asaumi Y, et al. *Eur Heart J* 2005  
Doll N, et al. *Ann Thorac Surg* 2003  
Masseti M, et al. *Ann Thorac Surg* 2005

# Indications ECMO VV

## SDRA

✓ pH < 7,15 avec Peep = 5 cm H<sub>2</sub>O et Pression de plateau ≥ 35 cm H<sub>2</sub>O

OU

✓ SpO<sub>2</sub> < 88 % et / ou PaO<sub>2</sub> < 50 mmHg sous FiO<sub>2</sub> = 100 % +/- DV +/- NOi

OU

✓ Pplat ≥ 35 cm H<sub>2</sub>O avec Vt ≥ 4 ml/kg compatible avec pH ≥ 7,15 et PEP = 5

## SDRA lié à la grippe A (H1N1)-2009

### Recommandations pour l'assistance respiratoire

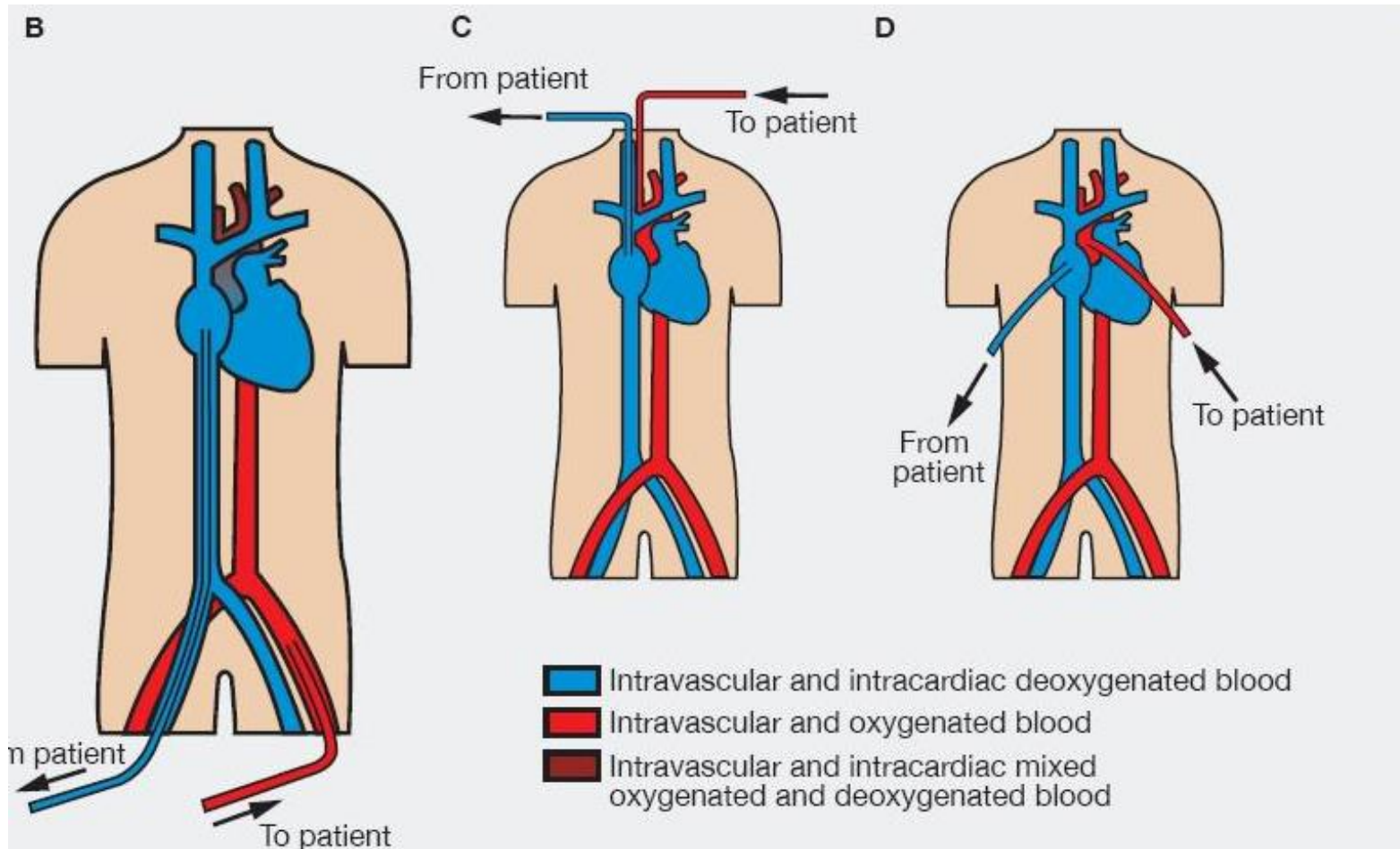
A. Mercat, J-C.M. Richard, A. Combes, J. Chastre,

J.D. Ricard, D. Dreyfuss, L. Brochard

Pour le Réseau de Recherche en Ventilation Artificielle

(REVA)

# ECMO V-A: LES CANULES



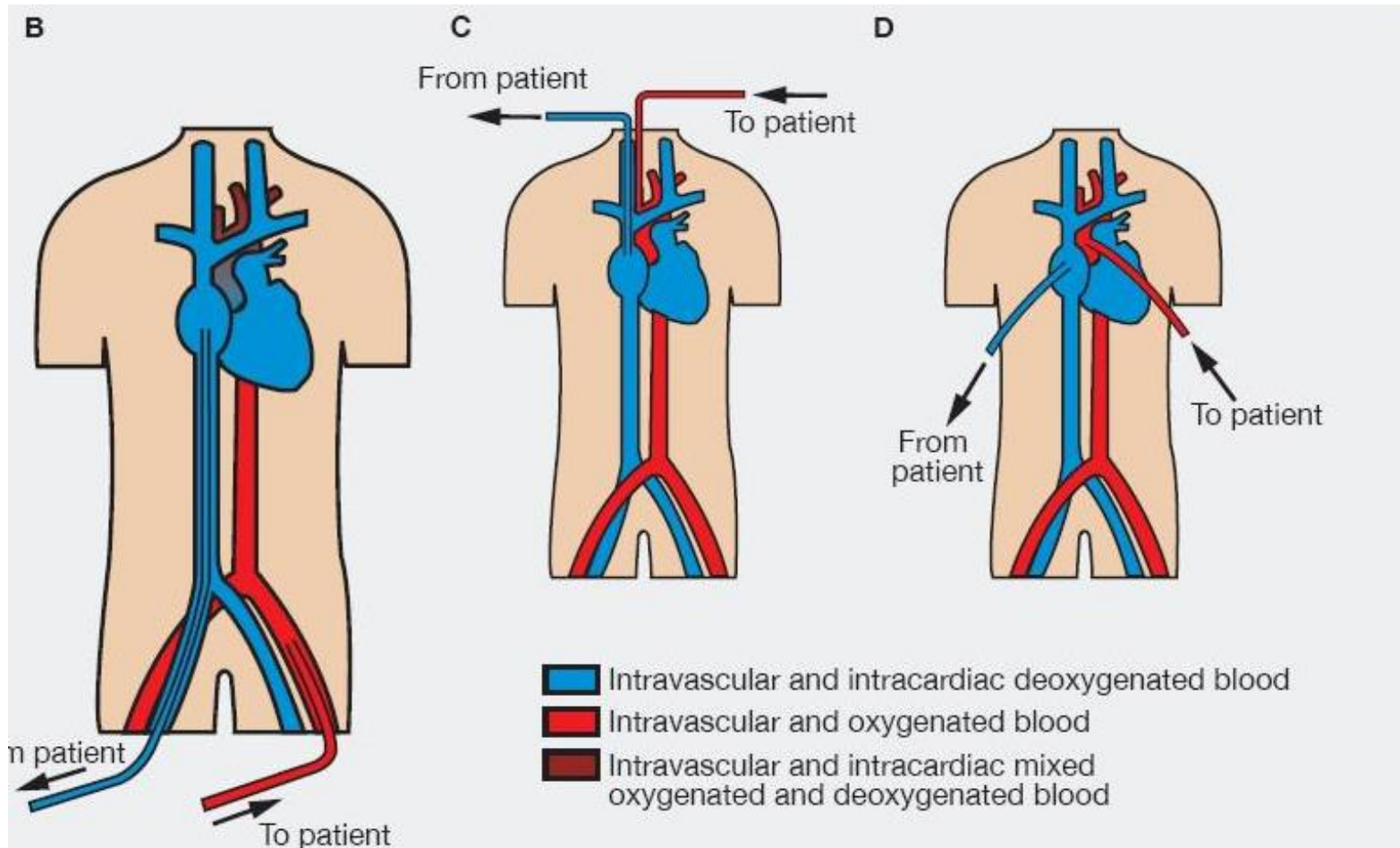
**CANULATION  
FEMORALE**

**CANULATION  
CAROTIDIENNE  
(pédiatrie)**

**CANNULATION  
THORACIQUE/CENTRALE**



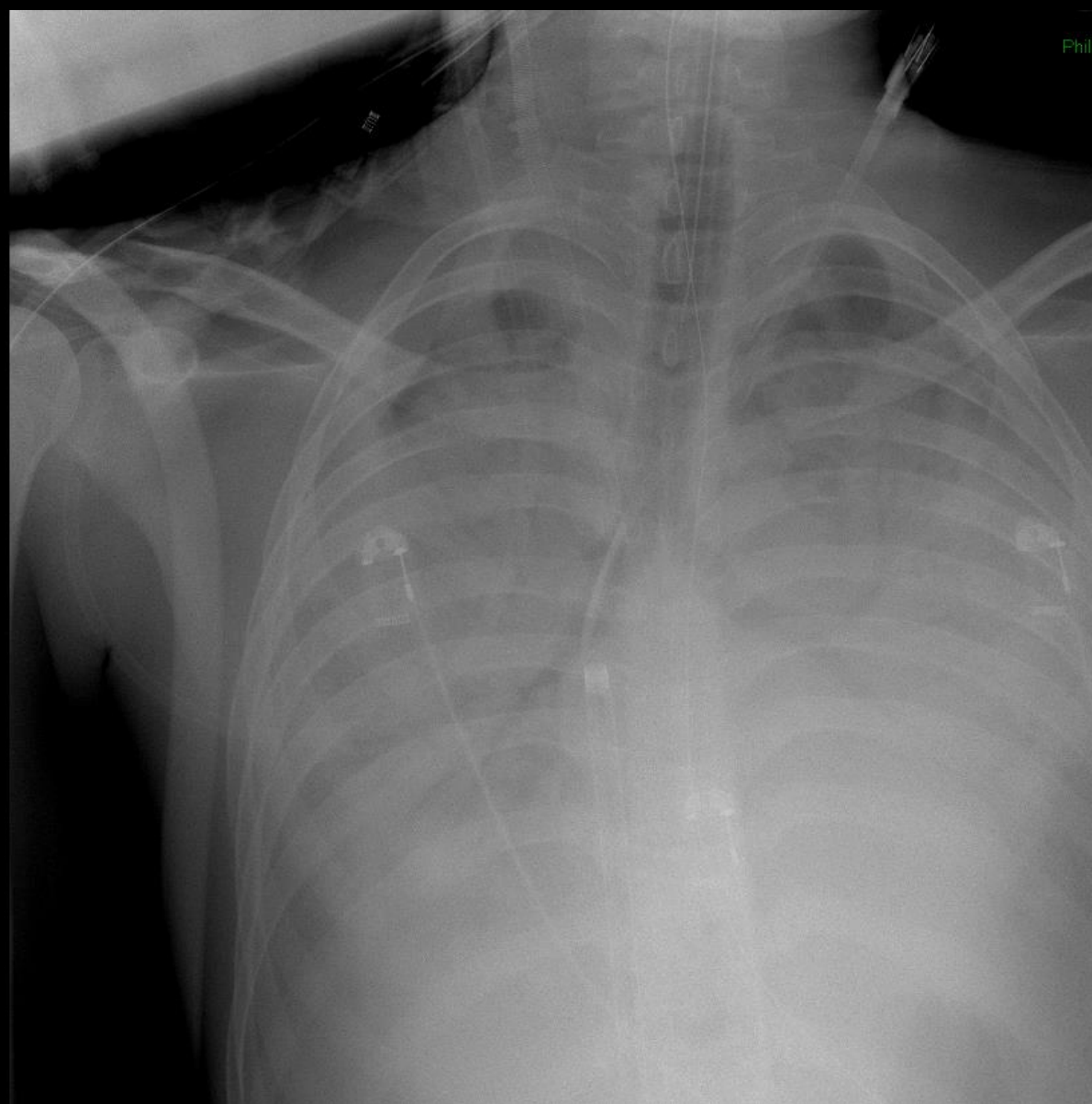
# ECMO V-A: LES CANULES



**CANULATION  
FEMORALE**

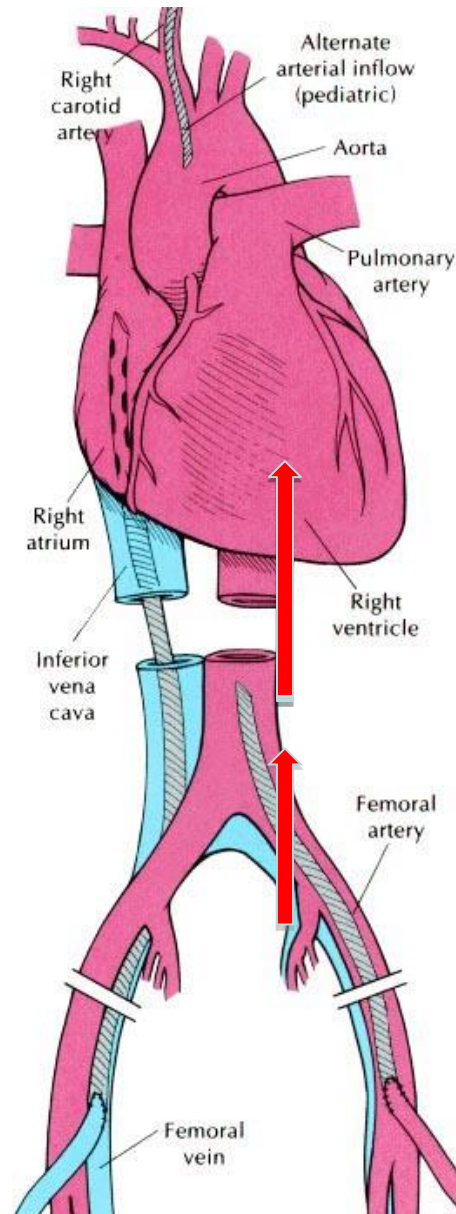
**CANULATION  
CAROTIDIENNE  
(pédiatrie)**

**CANNULATION  
THORACIQUE/CENTRALE**



# ECMO V-A périphérique

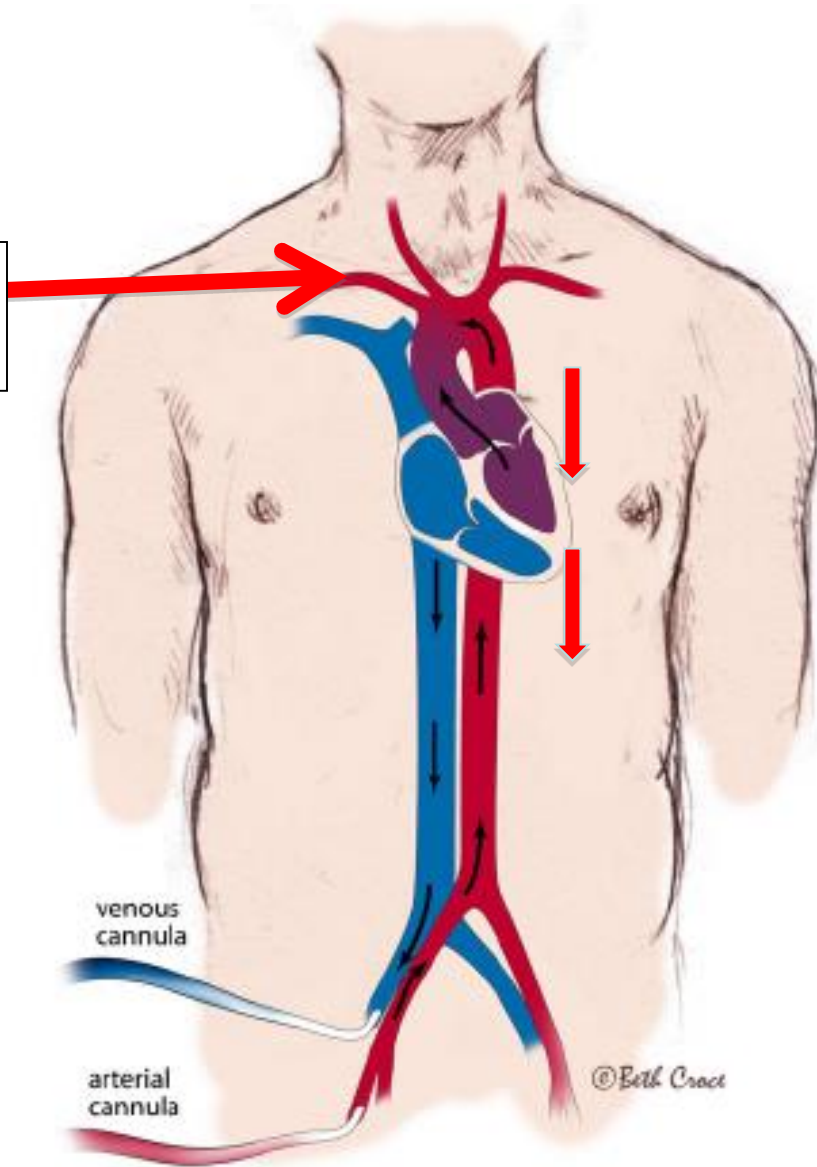
## ➤ PRESSION DANS LES VEINES PULMONAIRES



↑ Pression  
Veines Pulmonaires

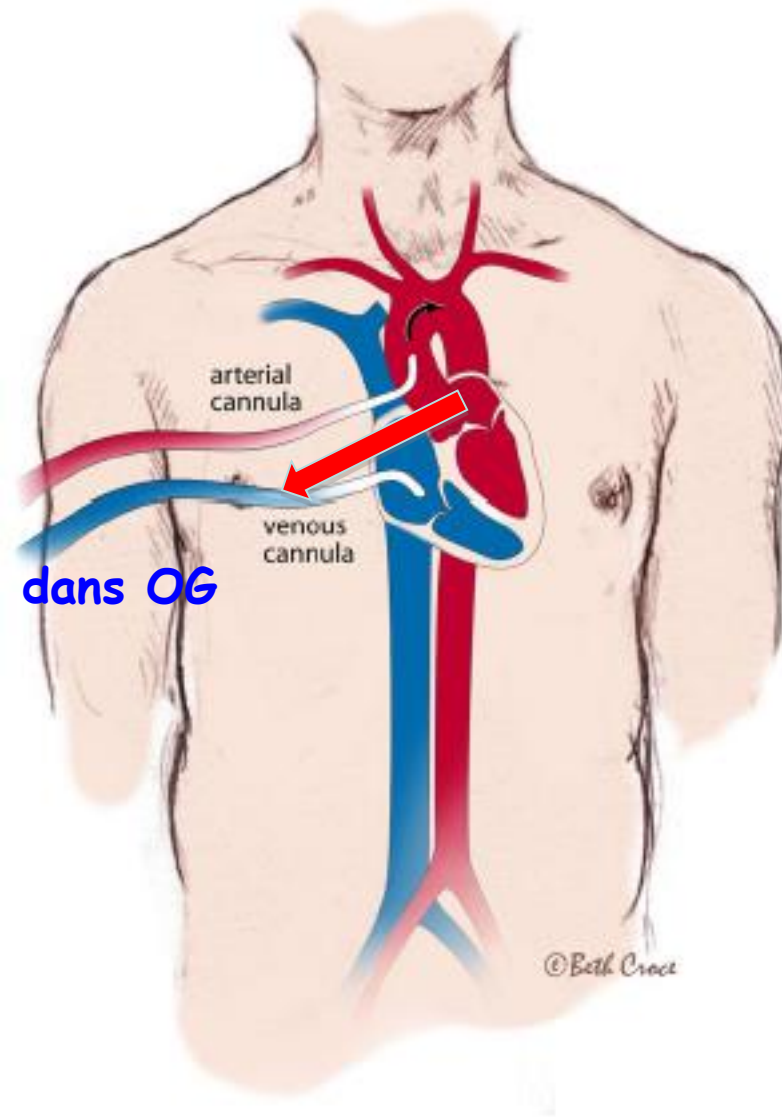
# CANNULATION AXILLAIRE DROITE

Canulation  
axillaire droite



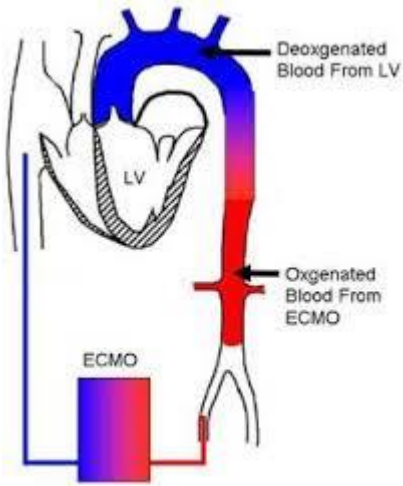


# Centralisation ECMO



2<sup>e</sup> canule veineuse dans OG

# SYNDROME d'ARLEQUIN



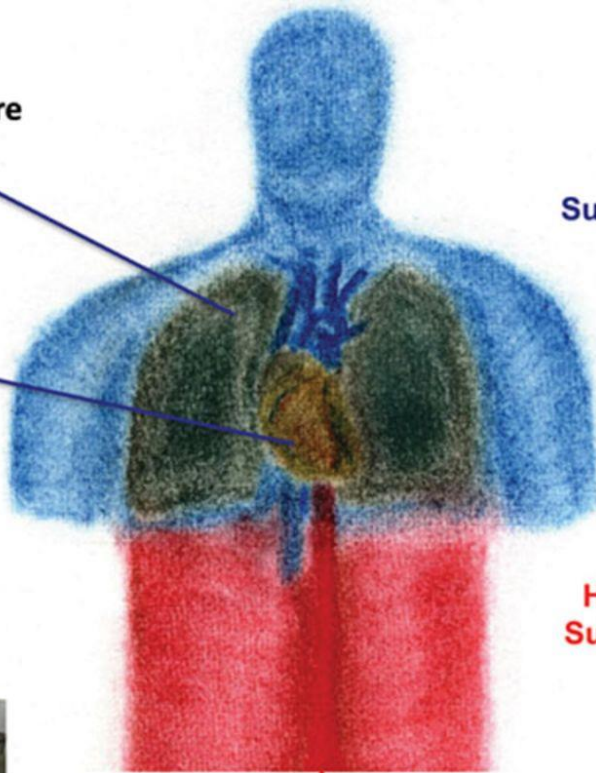
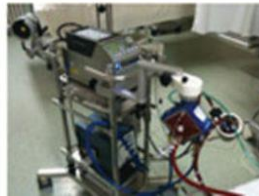
**Respiratory Failure**

**Recuperating Heart**

**Deoxygenated Blood  
Supplied to the Upper Part  
of the Body**

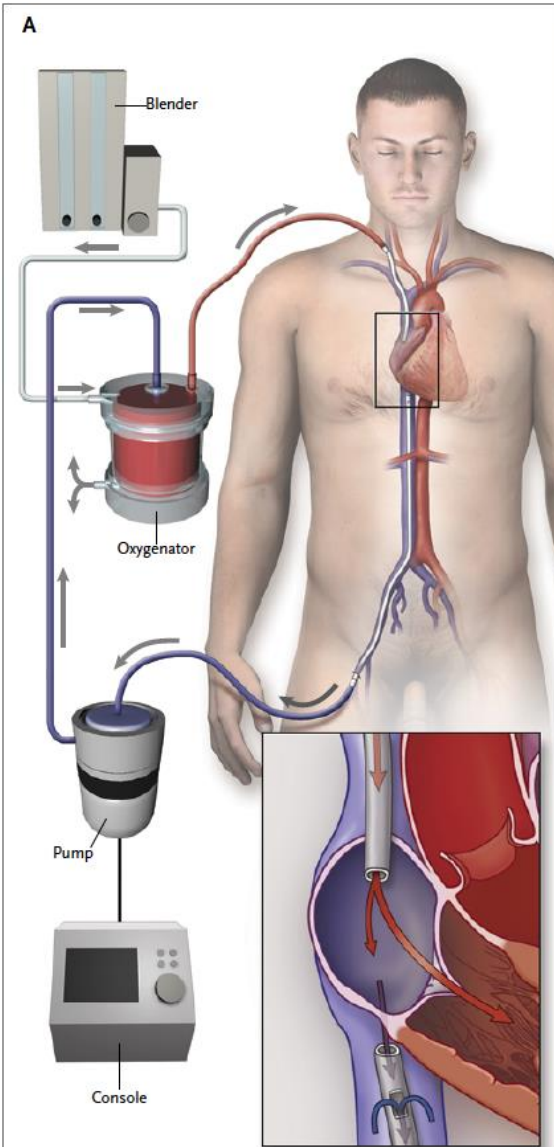
**Hyperoxygenated Blood  
Supplied to the Lower Part  
of the Body**

**Va-ECMO**

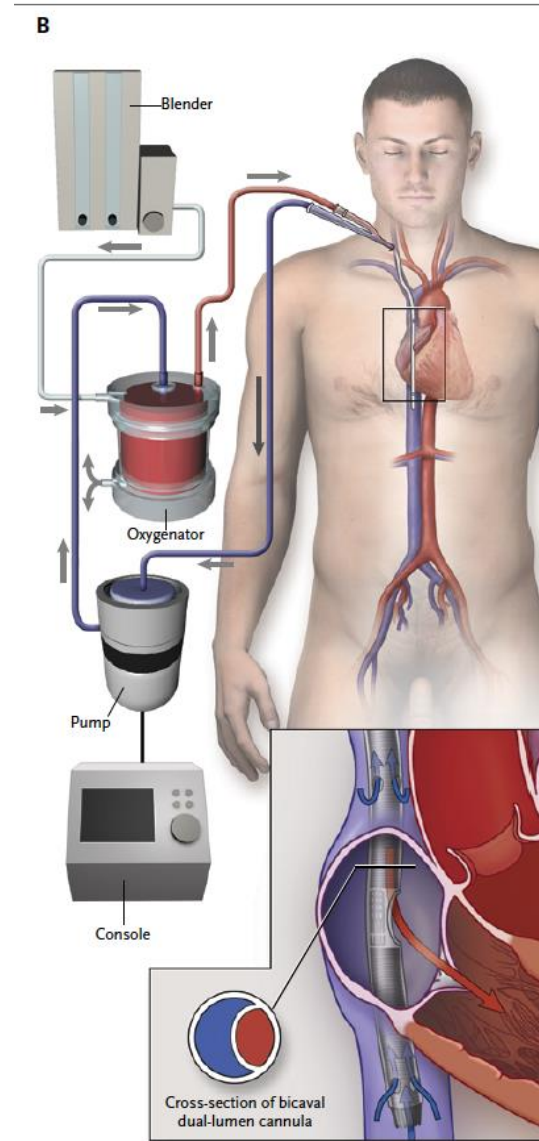


# ECMO V-V: LES CANULES

## 2 CANULES



## 1 CANULES



# Complications

- Rupture de vaisseaux ou de la paroi cardiaque à la pose
- Déplacement des canules
- Hémorragies (anticoagulant indispensable sous CEC)
  - Muqueuses digestives, bronchiques, cérébrales...
  - Sites insertion des canules
- Thromboses (AVC, canules.....)
- Ischémie de membre par défaut de reperfusion
- OAP pour ECMO V-A, syndrome d'ARLEQUIN

# SEVRAGE

**Le sevrage de l'ECMO doit être un objectif quotidien.**

- Patient hémodynamiquement stable (PAM > 60 mmHg, pas ou petites doses d'agents vasoactifs)
- Présence d'une courbe artérielle pulsatile pendant 24 h
- Pas de compromission de l'oxygénation

**Epreuve de sevrage:** diminution du débit de l'ECMO à 66% pendant 10-15 minutes puis à 33% et/ou jusqu'à un débit minimum de 1-1,5 l/min pendant 10-15 minutes avec :

- PAM > 60 mmHg
- Pas de signe de défaillance cardiaque
- Paramètres échocardiographiques
  - FEVG > 20-25%
  - ITV s/aortique > 10 cm
  - TDSa (pic de vitesse systolique mesuré par Doppler tissulaire au niveau de la partie latérale de l'anneau mitral > 6 cm/s)

Effectuer un clamage prolongé du circuit au bloc opératoire pendant 15 à 20 minutes

FEVG: fraction d'éjection du ventricule gauche; ITV s/aortique: intégrale temps vitesse mesurée par Doppler pulsé en dessous de l'anneau aortique; PAM: pression artérielle moyenne; TDSa: pic de vitesse systolique mesuré par Doppler tissulaire au niveau de la partie latérale de l'anneau mitral.

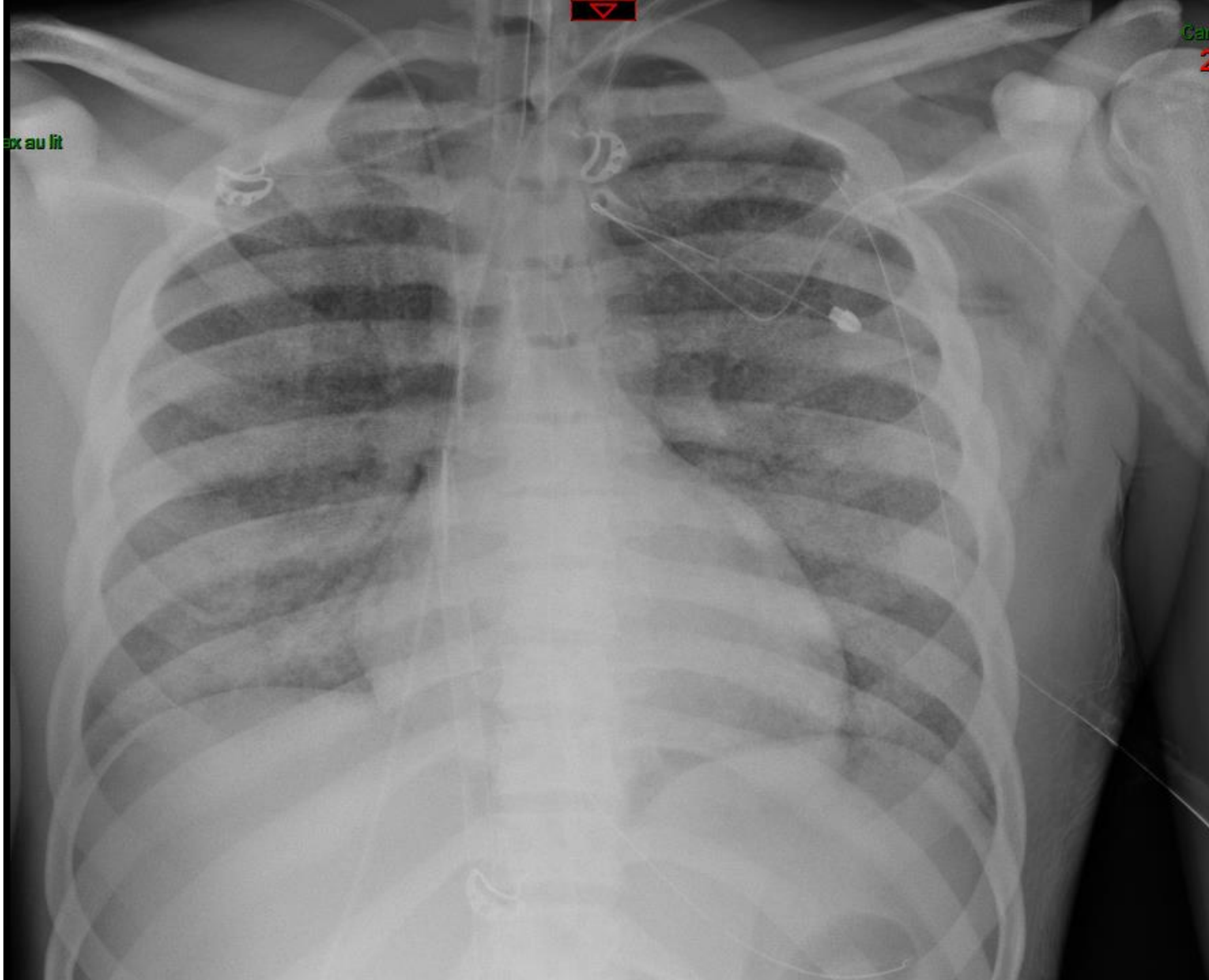
Amélioration clinique, radiologique, gazométrique et de la compliance pulmonaire

#### **Epreuve de sevrage de l'ECMO**

- Arrêter la ventilation de la membrane
  - Ajuster la  $FiO_2$  de l'ECMO à 21%
  - Le débit d'assistance à 2-2,5 l/min pendant au moins une heure
- En cas d'épreuve de sevrage prolongée, l'oxygénateur à membrane sera balayé par l'admission d'un mélange gazeux à fort débit toutes les heures pendant 30 secondes

#### **Retrait du dispositif envisageable si :**

- $PaO_2 > 8$  kPa
- $FiO_2$  sur le respirateur  $< 60\%$
- Pression de plateau inspiratoire  $< 30$  cmH<sub>2</sub>O
- Pas de signe de cœur pulmonaire aigu à l'échographie cardiaque



ex au lit

Car  
2

# ETT 24/11 (après pose ECMO)

---

- VG dilaté non hypertrophié
- DTVG 65mm
- FEVG 10%
- ITV 3-4
- Ouverture valve aortique sous 10gamma dobutamine, pas 5
- IM modérée
- VD non dilaté
- Péricarde sec
- Aorte non dilatée, pas de thrombose de l'aorte
- Pas de thrombose intra VG



10/11

24/11



Diagnostic  
tuberculose

**Choc cardiogénique  
réfractaire**

Atcd 0  
Quadrithérapie +  
CS  
Agravation  
secondaire à J10 :  
PNO

Assistance circulatoire  
ECMO VA

# Suite de la prise en charge

- Apparition d'une ischémie des membres inférieurs prédominant à droite. (coté de la canule artérielle)
  - Etiologies ?
  - Conduite à tenir ?

## Biologie :

Plaquettes 34 G/L

TC A1,5

TP 45%

Fg 2,16

Monomères de fibrine  
>150

- CIVD
- Artériographie : thrombose de l'artère poplitée droite.
- Echec de la fibrinolyse in situ.
- Nécrose du pied droit complète, nécrose orteils et talon gauche.

# Suite de la prise en charge

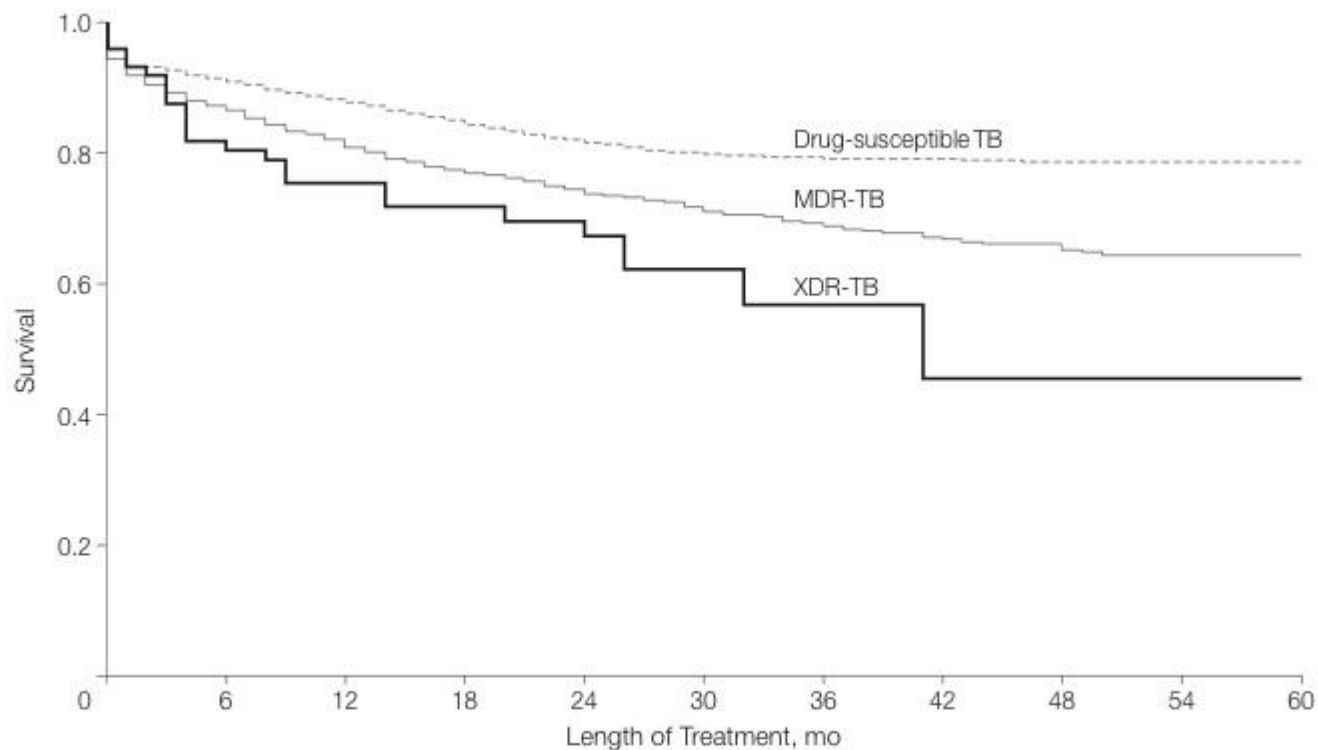
---

- Culture aspiration bronchique positive à BK
- PCR de résistance à l'isoniazide et la rifampicine positive
- Comment se définit alors cette tuberculose ?
- Que faites vous ?

# Résistance aux antituberculeux

- Deux types
    - Primaire : malade jamais traité
    - Secondaire : malade qui a déjà été traité
  - Multirésistance (MDR) : résistance aux 2 antituberculeux majeurs (isoniazide et rifampicine)
  - Ultrarésistance : MDR résistant aux fluoroquinolones et à au moins l'un des 3 antibiotiques injectables du traitement de seconde ligne (capréomycine, kanamycine et amikacine)
- fréquence très variable selon les pays, mais en augmentation constante

# Devenir des cas de TB aux USA : sensibles, MDR et XDR (1993-2007)



No. at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Drug-susceptible TB	156 533	119 806	24 202	7027	3059	2148	1827		1538		1406
MDR-TB	2914	2357	1953	1588	907	354	244		163		132
XDR-TB	75	55	41	33	29	13	6		3		2

# WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis

2016 update

OCTOBER 2016

THE  
**END TB**  
STRATEGY

**Table 6. Medicines recommended for the treatment of RR-TB and MDR-TB<sup>a</sup>**

<b>Group A. Fluoroquinolones<sup>b</sup></b>	Levofloxacin	Lfx
	Moxifloxacin	Mfx
	Gatifloxacin	Gfx
<b>Group B. Second-line injectable agents</b>	Amikacin	Am
	Capreomycin	Cm
	Kanamycin	Km
	(Streptomycin) <sup>c</sup>	(S)
<b>Group C. Other core second-line agents<sup>b</sup></b>	Ethionamide / prothionamide	Eto / Pto
	Cycloserine / terizidone	Cs / Trd
	Linezolid	Lzd
	Clofazimine	Cfz
<b>Group D. Add-on agents</b> (not part of the core MDR-TB regimen)	<b>D1</b> Pyrazinamide	Z
	Ethambutol	E
	High-dose isoniazid	H <sup>h</sup>
	<b>D2</b> Bedaquiline	Bdq
	Delamanid	Dlm
	<b>D3</b> <i>p</i> -aminosalicylic acid	PAS
	Imipenem–cilastatin <sup>d</sup>	lpm
	Meropenem <sup>d</sup>	Mpm
	Amoxicillin-clavulanate <sup>d</sup>	Amx-Clv
	(Thioacetazone) <sup>e</sup>	(T)

# Recommandations TB MDR

## OMS 2016

- Phase d'attaque de 8 mois – Injectable
  - 1 Fluoroquinolone (plutôt de dernière génération : levo, moxi, gati, sparflo)
  - 1 aminoside
  - Pyrazinamide
  - + 2 molécules du groupe C
- Puis poursuivre sans injectable pour 20 mois au total
- Discussion de traitements plus courts si les patients n'ont aucun résistance aux ttt de seconde ligne



# Suite de la prise en charge

---

- Il s'agit donc d'une tuberculose multi résistante
- Introduction d'un traitement par
  - Moxifloxacine, Ethambutol, Linezolide, Amikacine

10/11

24/11

27/11

Diagnostic  
tuberculose

ECMO VA

EER

Choc cardiogénique  
réfractaire

Découverte de  
Tuberculose  
multirésistante

Atcd 0  
Quadritherapi  
+ CS  
Agravation  
secondaire J10  
PNO

Assistance circulatoire  
ECMO VA

Adaptation thérapeutique  
Moxifloxacine,  
Ethambutol,  
Linezolid,  
Amikacine

# Suite de la prise en charge

12/12

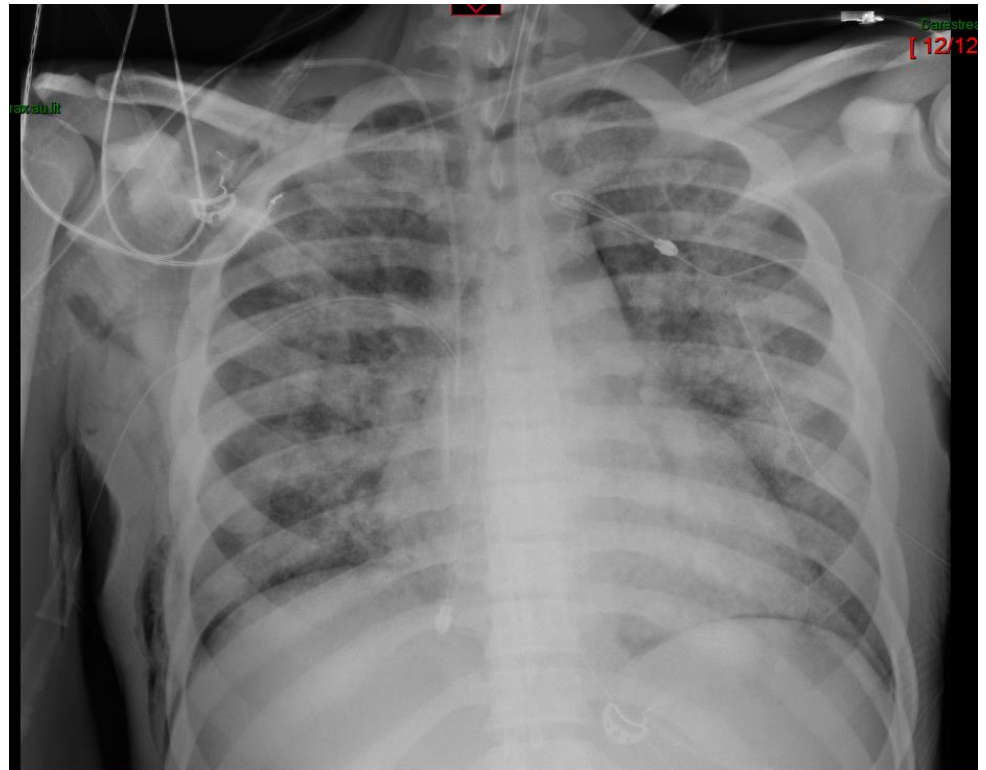
---

- 24/11 → 11/12: SDMV, anurie, Diminution de l'hypoxémie, réveil, amélioration partielle de la FEVG. Nécrose des pieds post ischémique++
- 12/12: Apparition d'un état de choc
  - 2500cc de remplissage
  - jusqu'à 9mg/h NAD
- Déglobulisation
  - transfusion 6 CG total sans rendement transfusionnel
- Pas de saignement extériorisé
- Quels examens complémentaires ?
- Quel diagnostic ?
- Quelle prise en charge ?

# Examens complémentaires

---

- Hb 7,5 malgré transfusion
- Plaquettes : 56 G/L
- TP 58%, TCA 1,56
- AxA 0,23
- Lactate 3,7 mM



# Suite de la prise en charge

---

- Remplissage par soluté cristalloïdes
- Transfusion en culots globulaires (objectif Hb = 8-9g/dL)
- FOGD : ulcère du bulbe saignant en nappe
- Pose de 2 clips + hémostase par sérum adrénaliné
- IPP IVSE
- Régression de l'état de choc

# PEC Ulcère de stress

---

- En urgence :
  - IPP 8mg/h IVSE
  - Traitement étiologique : FOGD et hémostase locale
  - Support hémodynamique par :
    - Remplissage
    - Transfusion QSP Hb 8-9 g/dL
    - Vasopresseurs si besoin
  - **Rapport bénéfique/risque des anticoagulants?**
- En prévention :
  - IPP si :
    - État de choc grave ?
    - Insuffisance rénale
    - Anticoagulant - thrombopénie
    - ATCD ulcère gastro duodéal
    - Corticoïdes/aspirine

# Transfusion et choc hémorragique

---

- Pas de bénéfice prouvé d'un objectif d'hémoglobine supérieur à 9
- Transfuser 1 PFC et un Concentré plaquettaire pour 3 CG
- Attention à la calcémie.

10/11

24/11

27/11

12/12

Diagnostic  
tuberculose

ECMO VA

EER

Choc cardiogénique  
réfractaire

Atcd 0  
Quadritherapi  
+ CS  
Agravation  
secondaire J10  
PNO

Découverte de  
Tuberculose  
multirésistante

Ulcère de stress  
Choc hémorragique

Assistance circulatoire  
ECMO VA

Adaptation thérapeutique  
Moxifloxacine,  
Ethambutol,  
Linezolid,  
Amikacine

FOGD  
Hémostase locale



# Evolution

---

- Favorable par la suite
- Stabilisation hémodynamique, sevrage de la noradrénaline. Dobutamine 2,5 gamma/kg/min
- Sur le plan respiratoire :
  - Ventilateur : FiO2 0,3, VSAI
  - ECMO : FiO2 40%, Balayage 1l
- Sur le plan infectieux :
  - Apyrexie (ECMO)
  - Poursuite de la quadrithérapie antituberculeuse
  - Pas d'argument pour une infection surajoutée.

- ETT :
  - VG dilaté DTVG 68mm
  - FEVG 20%
  - ITV sous aortique = 6-8 selon les cycles
  - Pas de valvulopathie aortique
  - IM modérée
  - VD non dilaté
  - VCI dilatée non compliant
- Décision de tentative de sevrage de l'ECMO

# Suite de la prise en charge

---

- H48 sevrage ECMO : nouvelle dégradation hémodynamique.

# ETT



ITV sous aortique 7-8 à 130bpm

FE 25%

Seule se contracte la partie basale de la paroi inférieure et inférolatérale

PAP  $40 + 15 = 55$  mmHg

Péricarde sec

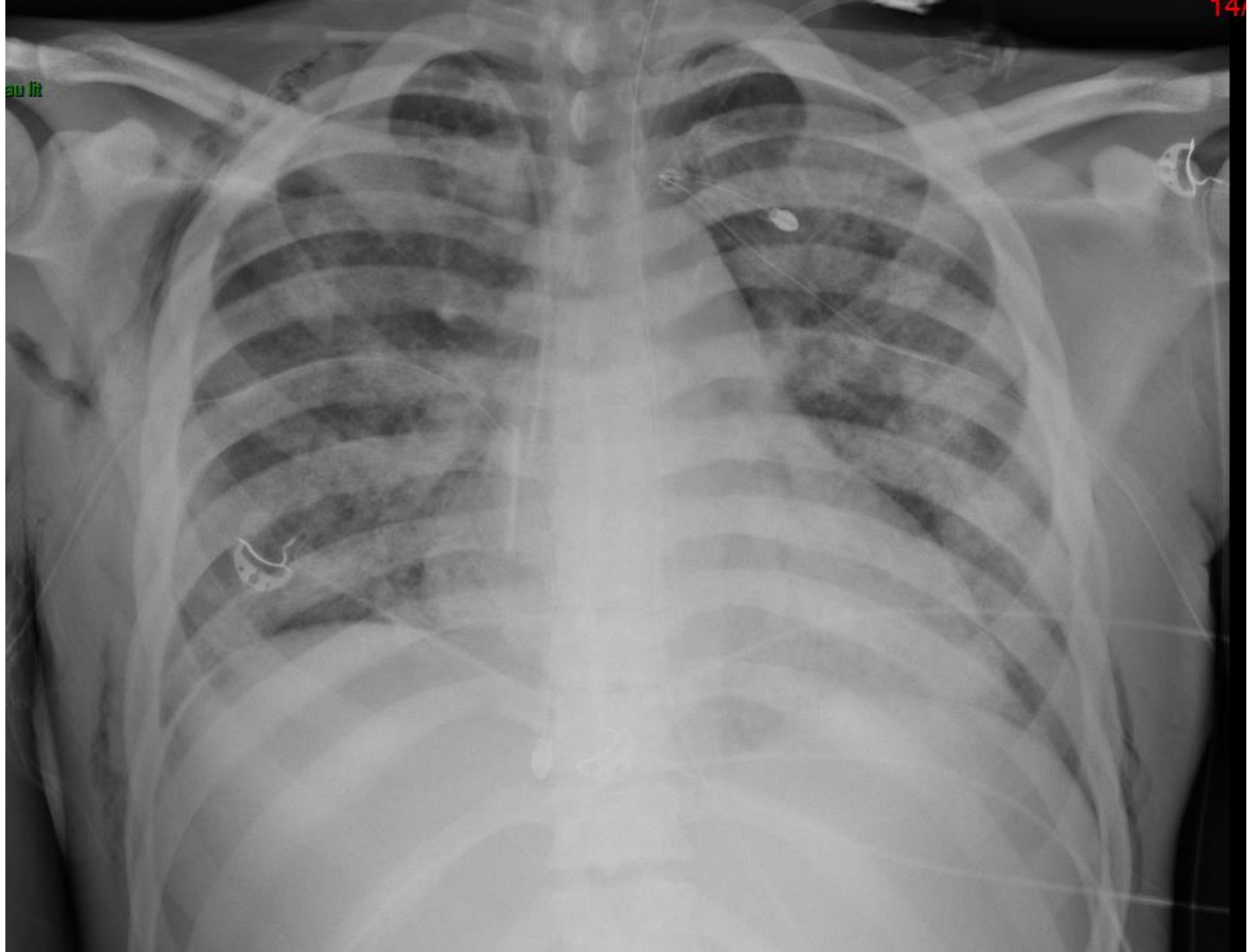
VCI dilatée non compliante

# Suite de la prise en charge

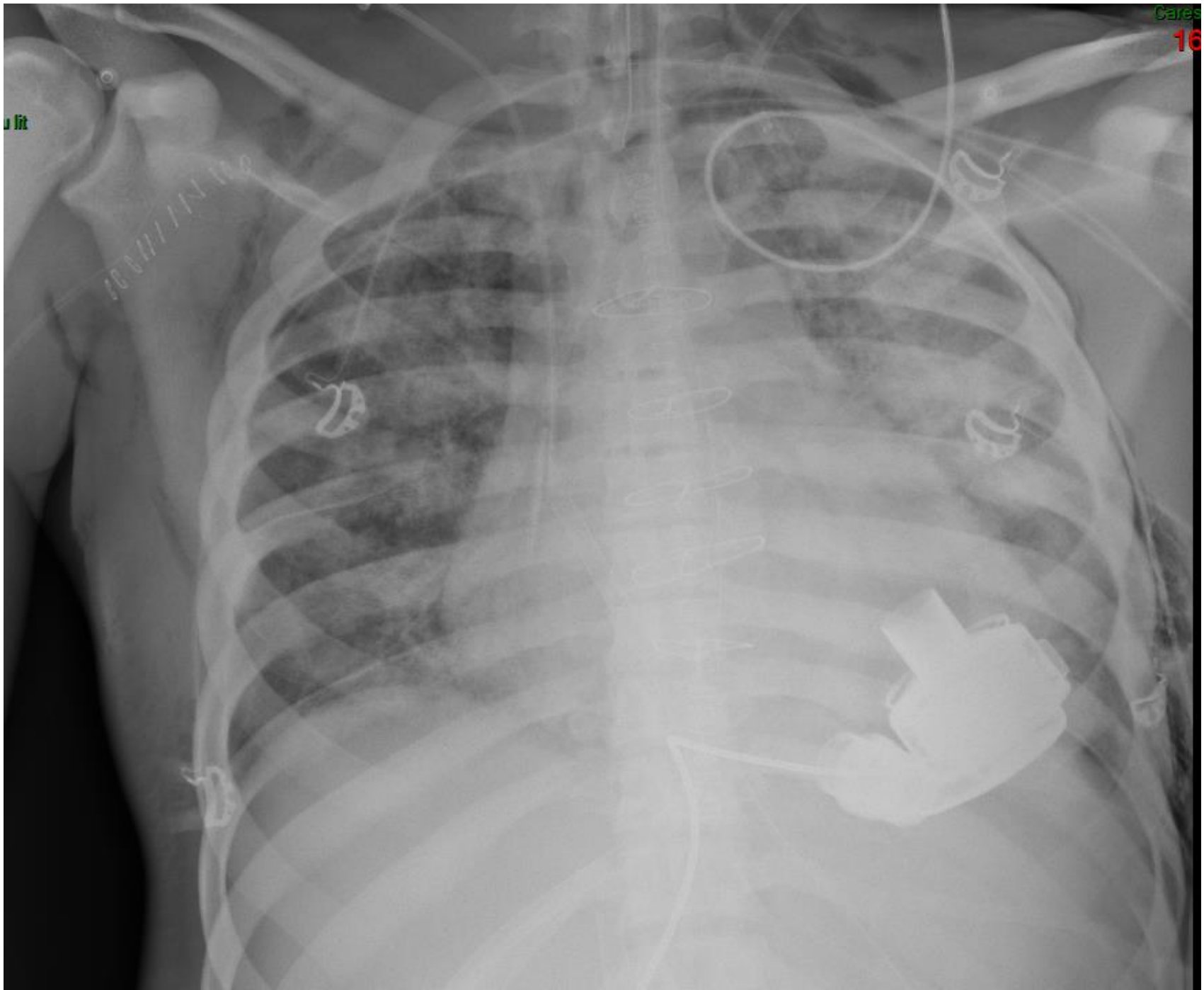
---

- Remise en place de l'ECMO dans l'attente de la pose d'un heartmate.
- Permettant une stabilisation hémodynamique

au lit



u lit



# Heartmate

- Assistance ventriculaire gauche intracorporelle





10/11

24/11

27/11

12/12

5/01

Diagnostic  
tuberculose

Choc cardiogénique  
réfractaire

Découverte de  
Tuberculose  
multirésistante

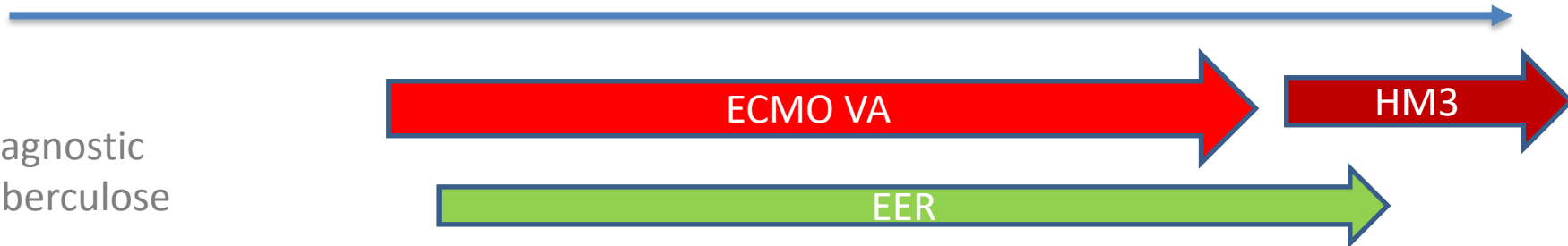
Ulcère de stress  
Choc hémorragique

Pose heartmate

ECMO VA

EER

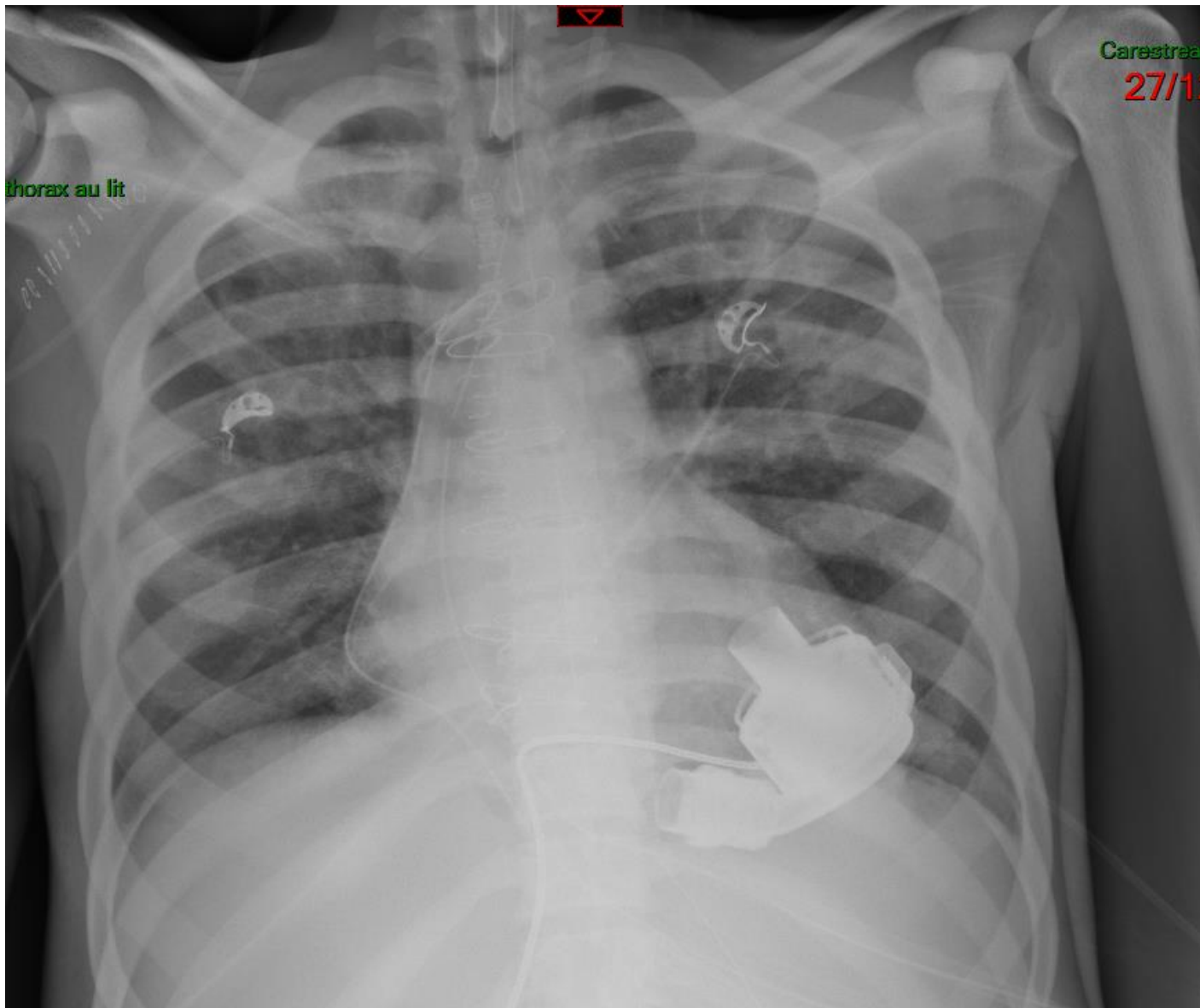
HM3



# Suite de la prise en charge

---

- Patient non sédaté, conscient.
- Hémodynamique stable
- Sur le plan respiratoire : VSAI FiO<sub>2</sub> 0,3
- Apparition d'une neuropathie de réanimation sévère
  - Possible toxicité du linezolide (surdosage)
  - Réanimation prolongée, fortes doses de sédation
- Pas d'infection aiguë, patient apyrétique, pas de syndrome inflammatoire.



# Apparition d'une cytololyse hépatique

- ASAT passent de 109 le 26/12 à 1020 le 30/12
- ALAT passent de 166 le 26/12 à 1077 le 30/12
- Que cherchez vous ?
- Quelles sont les étiologies possibles ?

**Médicaments :**

Deroxat (introduit récemment)

Atarax (introduit récemment)

Linezolide

Ethambutol

Inexium

Moxifloxacine

Échographie abdominale :

Pas de dilatation des voies biliaires

ETT :

Pas de signe d'insuffisance cardiaque

Arrêt des médicaments

Réintroduction progressives

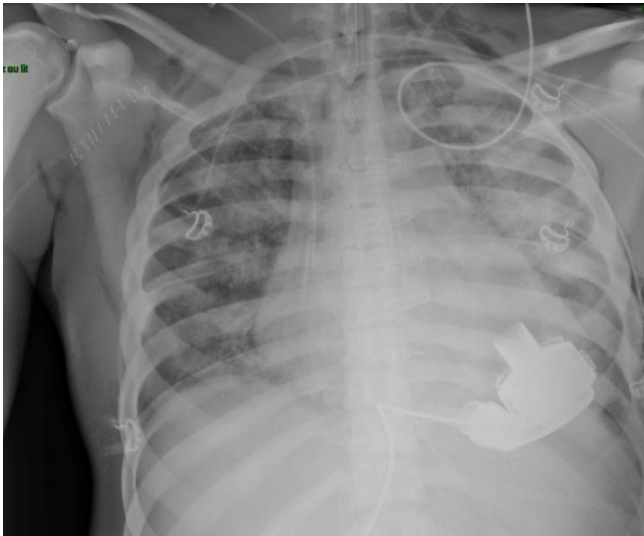
Imputabilité de la moxifloxacine

# Suite de la prise en charge

- 29 décembre: Apparition d'une fièvre qui persiste
- Que faites vous ?

## Explorations du 27/12 au 3/01

Radio thorax 28/12



### Poumon

LBA 01/01 :

GB 129

PNN 3%

Lymphocytes 26%

Autres cellules 71%

Bactériologie : -

Virologie : HSV +, CMV 3,85 log, VZV –

Culture : *C albicans* et *C glabrata*

Ag aspergillaire 0,05,

PCR asp négative

TDM TAP 2/01

KT propres

Hémocultures négatives

### Virus sang :

01/01

PCR VZV

PCR CMV 3,28 log

PCR HSV +

### Cartographie fongique

Tous les sites sont colonisés

*Candida glabrata* et *albicans*

ATF : Amb : 1, 5FC : 0,094, Fluco : 6,  
Vorico : 0,38 et myca : 0,016

Foyer infectieux possible au niveau  
de la nécrose des membres inférieurs

26/12 Urines positives à *C  
parapsilosis*

# Histoire fongique de M. R

- 17/01 : Hc mycosis négative
- 16/01 :
  - 4 liquides redon (1, 2, 3 et 4) : ED positif, *T inkin*
  - Hc positive à *T inkin*
- 15/01 : 2 Hc mycosis négative
- 13/01 : Hc mycosis négative
- 12/01 : 4 liquides redon (1, 2, 3 et 4) : ED non fait, *T inkin*
- 11/01 : 2 prélèvements orteils (1 et 3) positifs à *C parapsilosis*
- 10/01 : Hc mycosis négative
- 09/01 : liquide péricardique : ED neg, culture négative
- 08/01 :
  - Hc mycosis négative
  - BDglucane sérique >523
- 05/01 :
  - Talon positif à *C parapsilosis* et *T inkin*
  - 2 Hc négatives
  - Sérum Bdglucane >523, ag asp 0,10 et PCR asp négative
- 04/01 : liquide séreuse redon : *C albicans* et *C glabrata*
- 03/01 : début traitement par isavuconazole puis association micafungine
  - Ancien orifice de drain : *C albicans* et *C glabrata* et *T inkin* (culture tardive)
  - Aspi trachéale *C albicans* et *C glabrata*
  - Hc : *C albicans* ATF : Fluco 0,19, myca 0,003, Vorico : 0,006, AmB : 0,25, 5FC : 0,25
  - Liquide pleural : *C parapsilosis* : ATF : Fluco 0,5, Vorico 0,023, 5FC>32, Myca>32 et *T inkin* (culture tardive)
- 01/01 : LBA positif à *C albicans* et *C glabrata* Ag asp 0,05, PCR asp négative
- 26/12 :
  - Urines positives à *C parapsilosis*
  - Carto positive à *C albicans* et *C glabrata* ATF : Amb : 1, 5FC : 0,094, Fluco : 6, Vorico : 0,38 et myca : 0,016
- 23/12 : Urines positives à *C glabrata*
- 29/11 : LBA positif à *C albicans* et *C glabrata*
- 24/11 :
  - LBA positif à *C parapsilosis*
  - PCR histoplasmosé sérique négative

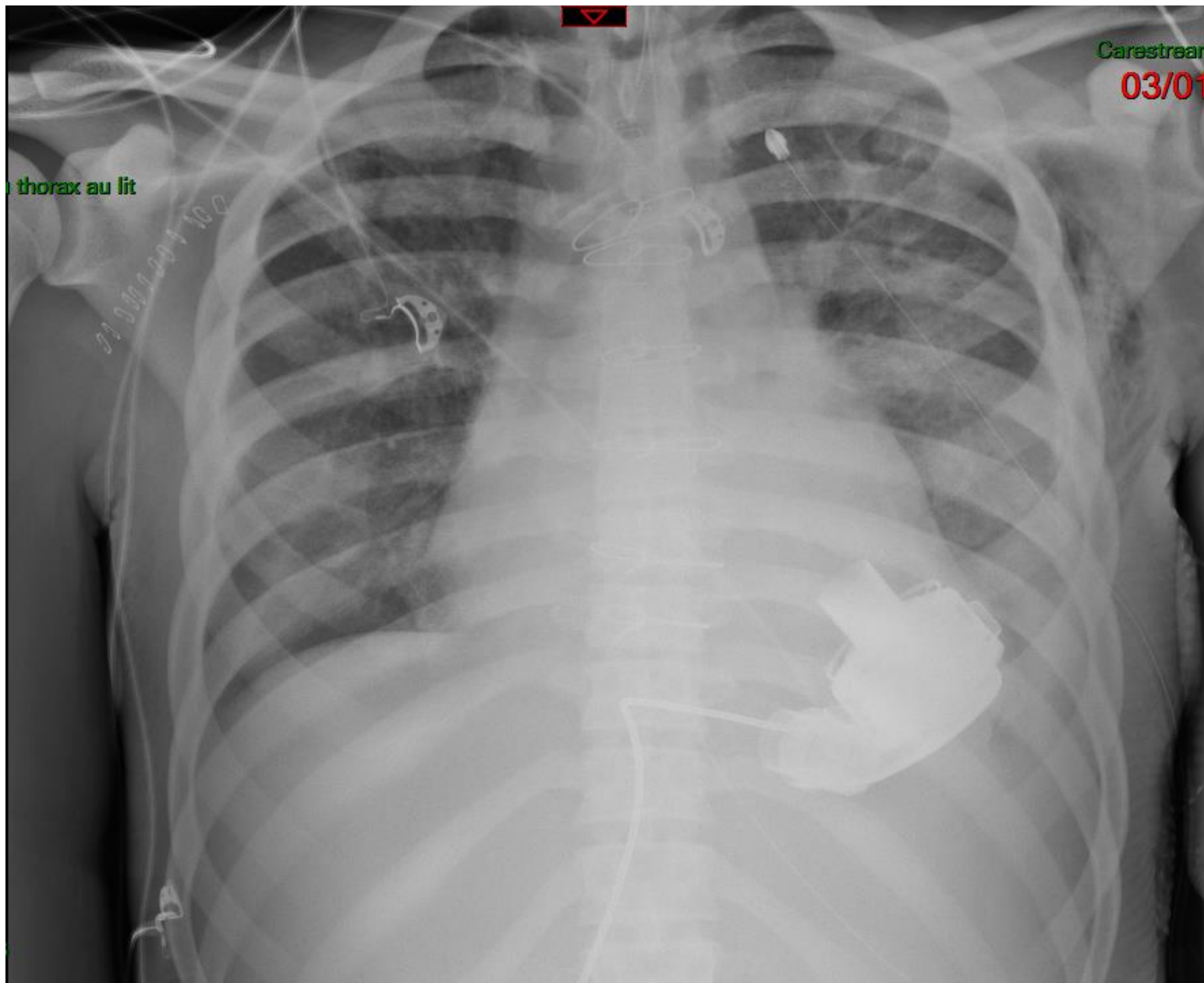


# Suite de la prise en charge

- 3/01 : nouvelle dégradation hémodynamique
  - Part d'hypovolémie suite à une reprise importante de diurèse
  - Possible part septique (patient fébrile  $>39^{\circ}\text{C}$ )
  - ETT : épanchement péricardique de moyenne abondance avec début de retentissement sur la voie d'éjection
- reprise au bloc opératoire pour tamponnade. Evacuation hématome, adhérences+++, 3 redons (direct négatif)
- Amélioration hémodynamique mais reste fébrile,

Carestrean  
03/01

thorax au lit



- Le 5/01 :
  - 1 Hémoculture du 3/01 positive à levures
  - Per op tamponnade positif à levures à J+2
  - Redon médiastin : positif à levures
  - Abscès sous cutané au niveau d'une cicatrice de drain pleural positif à levures
- Identification des levures : candida albicans et candida glabrata
- Prise en charge au bloc opératoire
  - Lavage thoracotomie
  - Parage et détersion talon G (positif à Candida parapsilosis à J2 puis à champignons filamenteux dans un second temps)

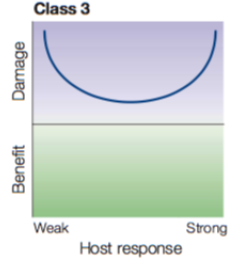
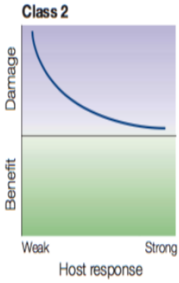
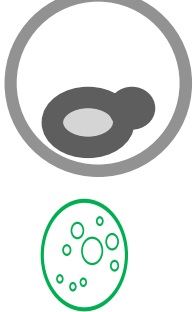
Broad spectrum  
antibiotherapy  
SDD/SOD

Translocation

Mucosal disruption  
Abdominal surgery

Candidaemia

Peritonitis



Lymphocytes / TH 7

- 1-T cell exhaustion -> decreased efficacy of innate immune response of Monocytes / Dendritic cells
- 2-Overexpression of Inhibiting co-factor = Immune check point = PDL1-CTLA4
- 3-underexpression of antigen-presenting molecules = mHLA-DR

Bacteria-Fungi uncontrolled  
Immune-activation ?

↓

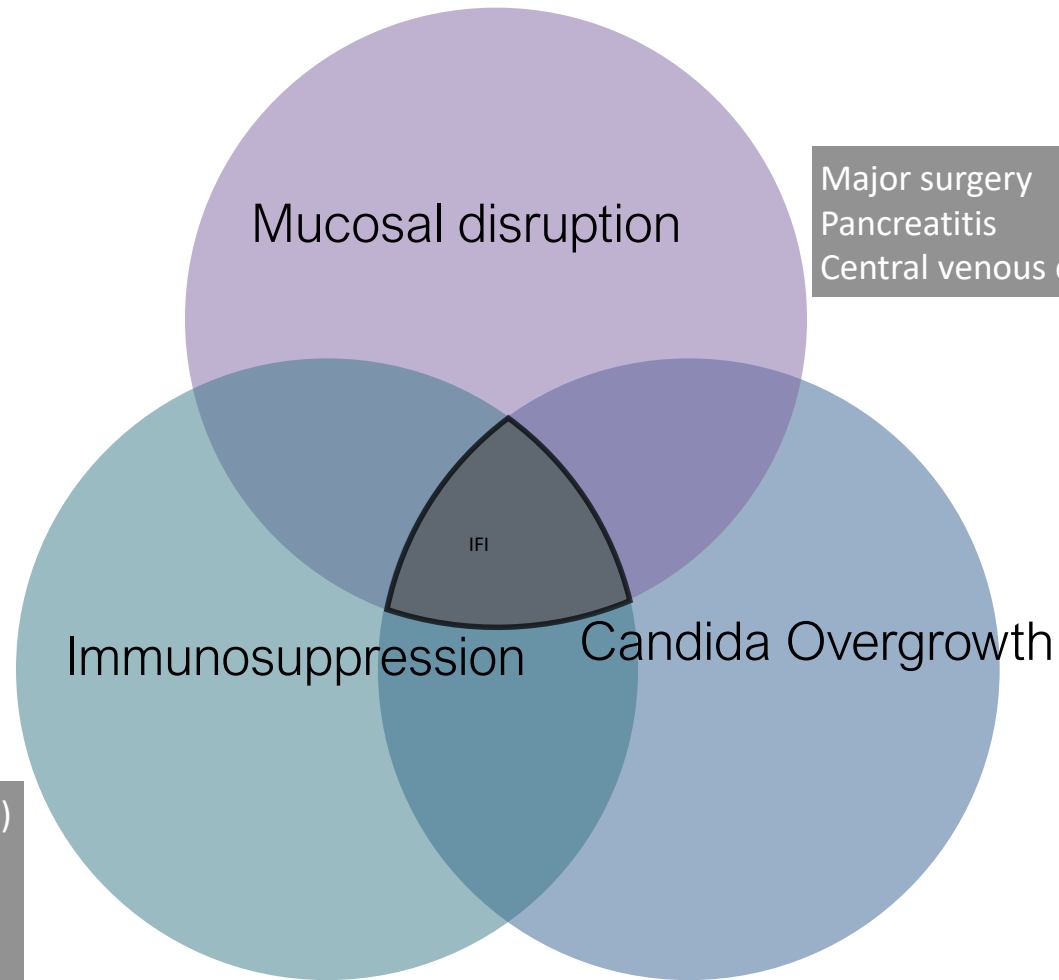
Septic shock

- Blood  
Neutrophils  
monocytes
- Organs  
Macrophages  
Dendritic cells

Phagocytes

Mucosal immunity

# Risk factors

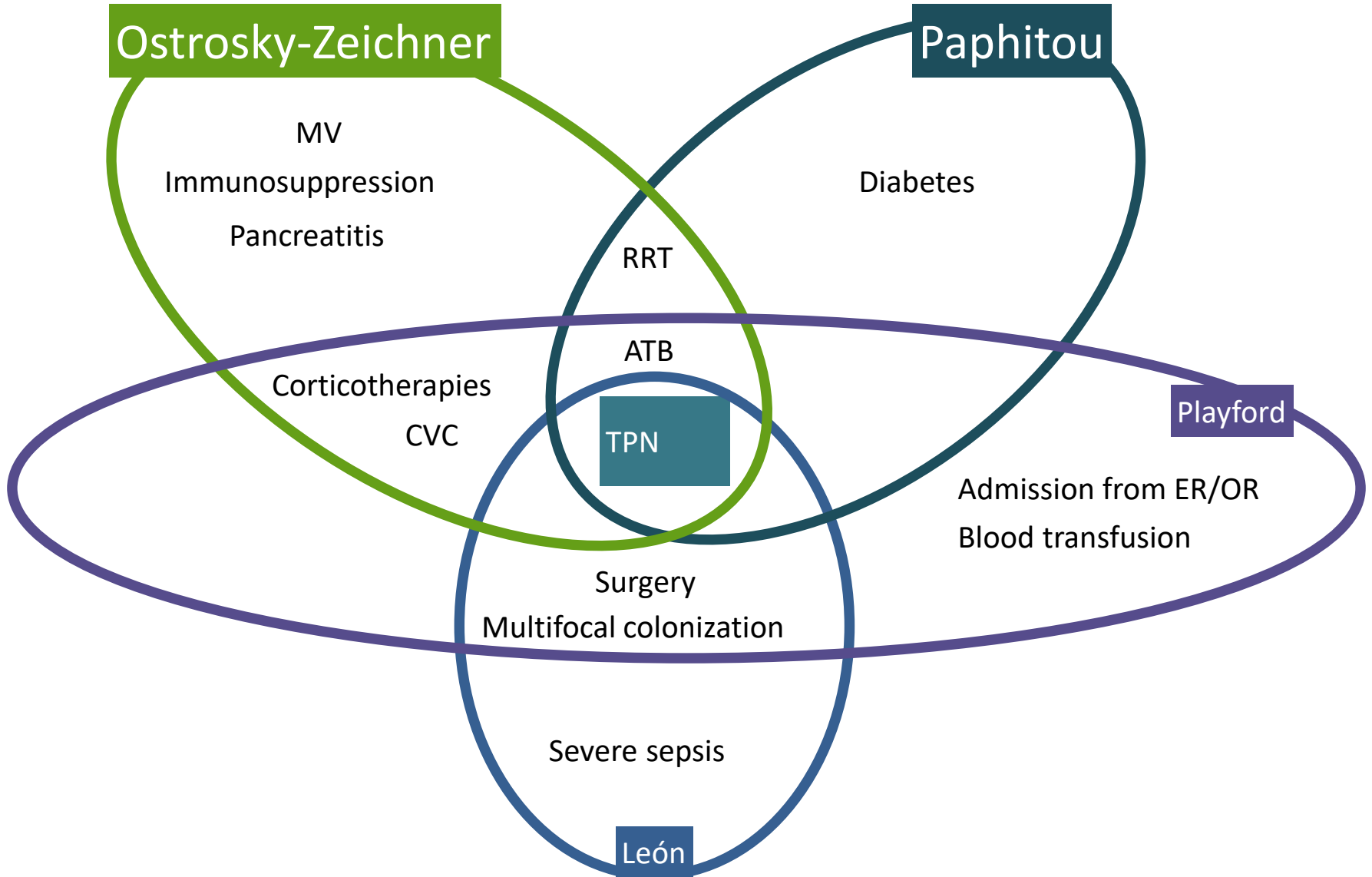


Major surgery  
Pancreatitis  
Central venous catheter (CVC)

Mechanical ventilation (MV)  
Immunosuppression  
Corticotherapy  
Diabetes  
Renal replacement therapy  
Severe sepsis  
Admission from ER/OR  
Blood transfusion

Broad spectrum antibiotherapy  
Total parenteral nutrition  
Multifocal colonization

# 4. Risk factors



<b>Facteurs de risque candidémies</b>	<b>Rôle possible</b>
Corticostéroïdes	Immunosuppression
Age	Immunosuppression
Chimiothérapie	Immunosuppression, lésions muqueuses
Cancers	Immunosuppression
Neutropénie <500/mm <sup>3</sup>	Immunosuppression
Malnutrition	Immunosuppression
Sévérité de la maladie	Immunosuppression/procédures invasives
<b>Hémodialyse/I Rénale</b>	Voie d'infection/Immunosuppression
<b>Cathéters</b>	Accès vasculaire direct
<b>Nutrition parentérale totale</b>	Accès vasculaire direct, hyperglycémie, contamination des poches
<b>Chirurgie digestive</b>	Voie directe d'infection, accès vasculaire direct
<b>Ventilation mécanique</b>	Voie d'infection
<b>Antibiotiques</b> <b>Nombre d'antibiotiques/durée traitement</b>	Favorise la colonisation fongique Nécessité d'un abord vasculaire
<b>Colonisation préalable</b>	Translocation
<b>Antiacides gastriques</b>	Colonisation et translocation
<b>Hospitalisation en réanimation</b>	Exposition à des pathogènes/à des procédures invasives

# Facteurs associés à la mortalité par candidémies

	OR	CI 95%
Score APACHE élevé	5.09	2.43-10.64
Défaillance multi-organes	10.10	2.70-38.6
Chirurgie abdominale	3.20	1.0-10.50
Dissémination viscérale de l'infection	6.0	3.30-11.00
Séjour en réanimation	1.95	1.31-2.9
Age entre 65 et 79 ans	2.49	1.60-3.56
Age > 79 ans	3.09	1.73-5.49
Présence d'un KTA	1.39	1.01-1.92
Pré-exposition à la caspofungine	3.83	1.29-11.35
Infection <i>C kefyr</i>	3.88	1.14-13.26
Infection <i>C parapsilosis</i>	0.43	0.25-0.76
Infection par <i>C glabrata</i>	0.65	0.43-0.98



# Les critères de choix des flacons

- Bactec Mycosis IC/F (Labo BD®):
  - culture sélective des champignons, présence de chloramphénicol et tobramycine (antibactériens)
  - Réduction de la moitié du temps moyen de détection par rapport au milieu classique (29h versus 70h) et jusqu'à 21 versus 126 pour *C glabrata*
- Attention ! Ne pas utiliser les hémocultures Myco F Lytic (bouchon rouge) réservées aux mycobactéries
- BacT/Alert FAN Plus ou BacT/Alert FAN (Biomérieux®):
  - billes de polymère adsorbant pour inhiber l'action des antibiotiques/antifongiques présents dans le sang, non spécifiques des champignons (FA : aérobie, FN : anaérobie) et activer la croissance des germes.
  - Pas de flacons spéciaux pour les mycoses



Bactec Myco/F-lytic



Bactec Mycosis IC/F



BacT/Alert FAN

# LES DIFFÉRENTES FAMILLES

## Les polyènes

- Amphotéricine B
- Amphotéricine B liposomale

## Les echinocandines

- Caspofungine
- Micafungine
- Anidulafungine

## Les Azolés

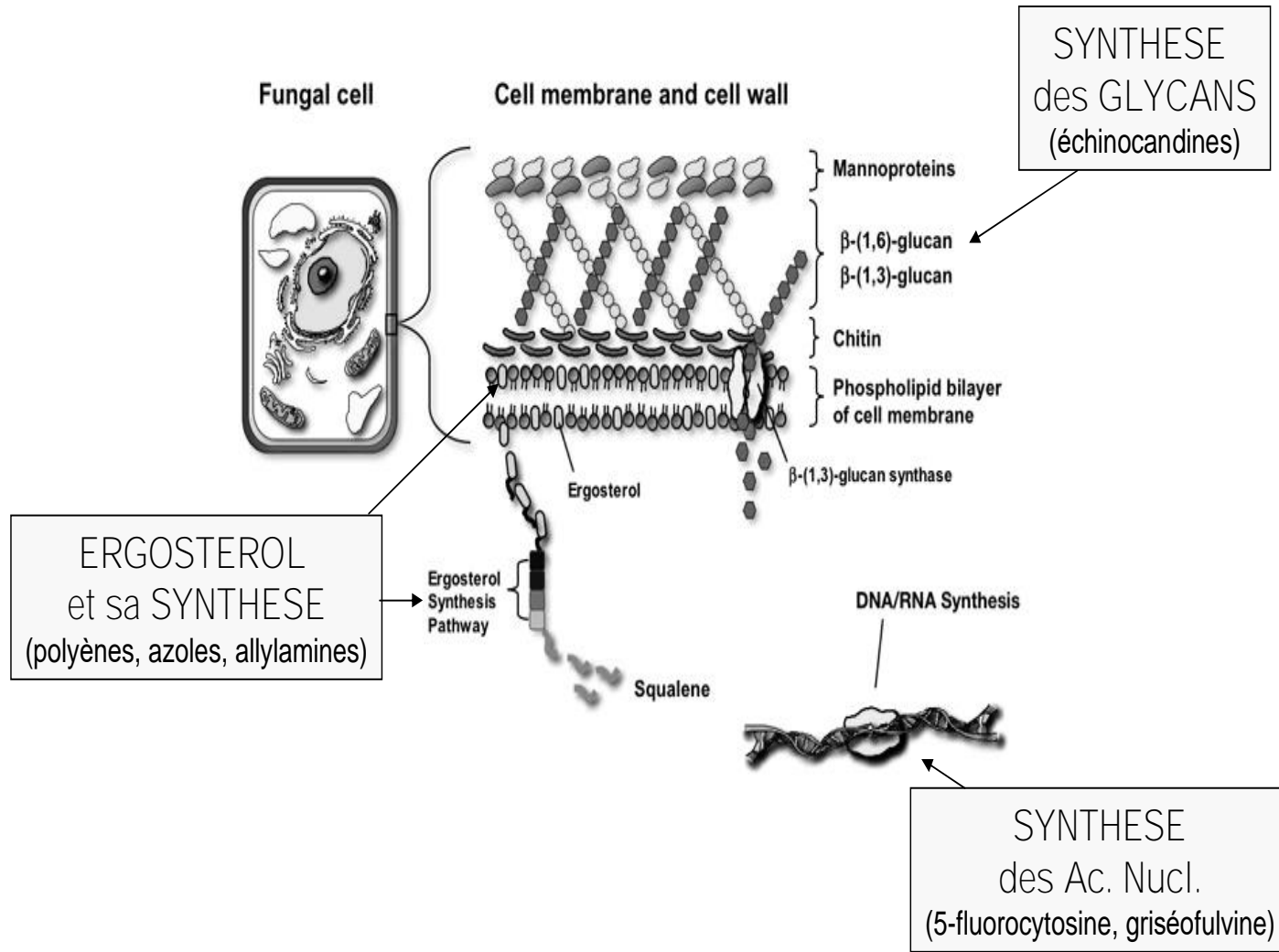
- Fluconazole
- Itraconazole
- Voriconazole
- Posaconazole
- Isavuconazole

## Pyrimidine

- Flucytosine



# Cibles des médicaments antifongiques



# Spectre des antifongiques systémiques

	Fluconazole	Voriconazole/Po saconazole/ Isavuconazole	Flucytosine	Amphotéricine B	Candines Caspofungine/ Micafungine
<i>C albicans</i>	S	S	S	S	S
<i>C dubliniensis</i>	S	S	S	S	S
<i>C tropicalis</i>	S (SDD)	S	S	S	S
<i>C parapsilosis</i>	S	S	S	S	S/I/R
<i>C glabrata</i>	SDD/R	SDD/I	S	S	S
<i>C krusei</i>	R	S	I/R	S/I	S
<i>C lusitaniae</i>	S	S	S	S/I/R	S
<i>Cryptococcus</i>	S	S	S	S	R
<i>Trichosporon sp</i>	R	S	R	I/R	R
<i>Geotrichum sp</i>	R	S	S/I	S	R

# Recommandations fongémies

1. En première intention : **Une échinocandine** :  
caspofungine: dose de charge 70 mg, puis 50 mg/j  
sauf si surpoids ou micafungine : 100 mg/j;
  2. Alternative Fluconazole, IV ou orale, 800-mg (12 mg/kg) dose de charge J1 à J3 puis 400 mg (6 mg/kg) par jour (patient stables, hors réanimation et pas de traitements préalables par un azolé).
  3. Faire un antifongigramme sur les souches isolées de hémocultures
- NB : rechercher la porte d'entrée (cathéters, foyers profonds, endocardite...)

# Recommandations fongémies

Surveillance et poursuite du traitement :

1. Réaliser un examen ophtalmologique (fond d'oeil) dans la semaine qui suit le diagnostic de candidémie (localisation secondaire de la fongémie)
2. Éliminer une endocardite
3. Prélever des hémocultures pour vérifier leur négativation sous traitement (14 jours après la dernière hémoculture positive)
4. **Desescalade de l'échinocandine au fluconazole** (souches sensibles et négativation des hémocultures sous traitement).
5. Si *C. glabrata*, desescalade de l'échinocandine au fluconazole 800 mg/j (12 mg/kg) ou voriconazole 200–300 (3–4 mg/kg) pour les souches sensibles.
6. Si *C. krusei*, desescalade de l'échinocandine au voriconazole 200–300 (3–4 mg/kg)
7. L'amphotéricine B liposomale (3–5 mg/kg daily) est une alternative possible en cas d'intolérance ou résistance des souches isolées.

# Recommandations infections ostéo-articulaires, médiastinite

## 1. Infection ostéo-articulaire :

- Fluconazole 400 mg/j (6 mg/kg/j) durant 6 à 12 mois OU
- une échinocandine : caspofungine: dose de charge 70 mg, puis 50 mg/j sauf si surpoids ou micafungine : 100 mg/j pendant 2 semaines relayée par fluconazole 400 mg/j (6 mg/kg/j) durant 6 à 12 mois OU
- Amphotéricine B liposomale (3 à 5 mg/kg/j) pendant 2 semaines relayée par fluconazole 400 mg/j (6 mg/kg/j) durant 6 à 12 mois
- Discuter du débridement chirurgical

## 2. Infection médiastinale = infection ostéo-articulaire

# Recommandations infection sur matériel intracardiaque

## 1. Infection sur matériel intracardiaque = endocardite sur valve native :

- En première intention : Amphotéricine B liposomale (3–5 mg/kg/J) +/- flucytosine (25 mg/kg 4 fois par jour) OU
- **une échinocandine forte dose** : caspofungine: 150 mg/j ou micafungine : 150 mg/j;
- **Desescalade de l'échinocandine au fluconazole 400 à 800 mg/j** (souches sensibles et négativation des hémocultures sous traitement).
- Si le dispositif intracardiaque ne peut être retiré, faire une prophylaxie à vie au fluconazole 400 à 800 mg/j selon l'espèce de levure.



# Les marqueurs indirects des candidoses invasives

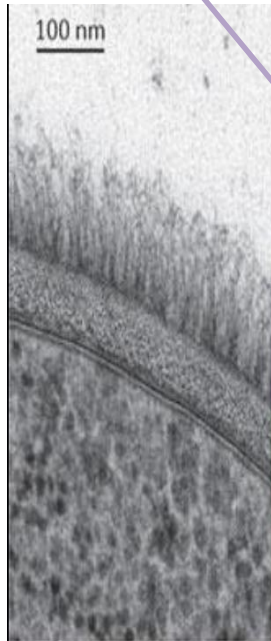
Dans le sérum des patients infectés

Ag Mannane

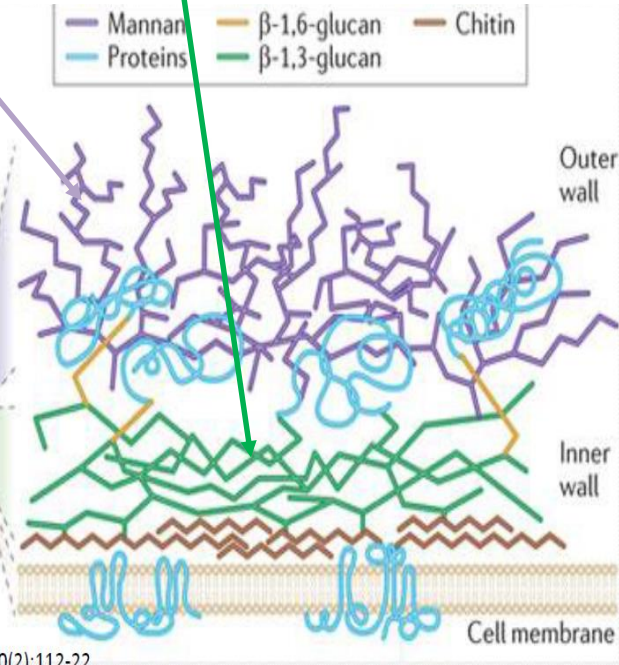
Bêta-D-1-3-Glucane

Ac Anti-mannane

IgG, IgA, IgM

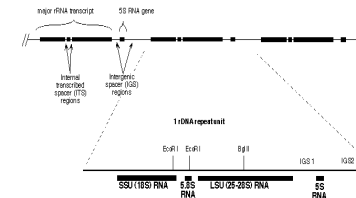


Nat Rev Microbiol. 2011 Dec 12;10(2):112-22



Sérum ou prélèvements profonds

Biologie moléculaire



# Mannanes/Anti-mannanes

## Diagnostic des candidoses invasives

Antimannanes (A-Mn)			Mannanes (Mn)		
	Sensibilité	Spécificité		Sensibilité	Spécificité
Mikulska *	59	83	Mikulska *	58	93
Held	59	71	Held	70	93

\* Ancien kit

Mn / A-Mn				
	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
Mikulska*	83	86		
Held	89	65	22	98

Mikulska M, et al. 2010 Crit Care. 14 ; R222 . Held et al. 2013 . J Clin Microbiol: 51; 1158-64.

Surtout pour *C albicans*, *C glabrata* et *C tropicalis*  
 Positifs avant les hémocultures ou les signes radiologiques

# Bêta D 1-3 glucane

- Fungitell<sup>®</sup>, seul réactif disponible actuellement = sérum : seuil 80 pg/ml
- Marqueur présent chez tous les champignons sauf Cryptocoques et Mucorales = Non spécifique d'une infection fongique à Candida
- Intérêt :
  - dans le diagnostic des candidoses invasives abdominales (Se et Sp 80%)
  - pour le diagnostic des candidémies mais faire deux déterminations à 48h
  - Suivi du traitement antifongique : diminution lente donc mauvais marqueur
- Problème du coût et de la faisabilité :
  - pas en routine pour l'instant dans la plupart des laboratoires
  - Fréquence de la réalisation des dosages pour les laboratoires
- Difficultés techniques :
  - problèmes de reproductibilité dosage
  - Nombreux faux positifs :
    - compresses médicales,
    - membranes contenant de la cellulose (dialyse),
    - utilisation de produit fabriqué par filtration sur membranes de cellulose (albumine),
    - les Ig injectables
    - antibiotiques tels que l'amoxicilline-acide clavulanique

Facteurs de risque  
Candida score > 3

Facteurs de risque	Points
Sepsis sévère	2
Chirurgie à l'admission	1
Alimentation parentérale	1
Colonisation multifocale à <i>Candida spp.</i>	1

Fongémies

Traitement :  
Probabiliste : échinocandine IV  
Puis adapté à l'antifongigramme

Éléments diagnostics

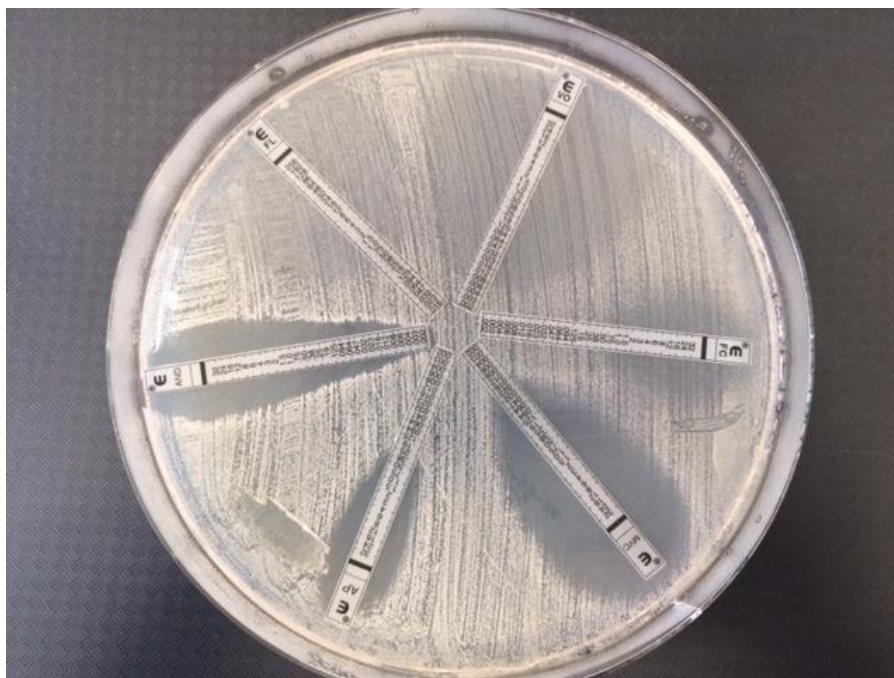
- Mise en évidence levure sur site supposé stérile
- Hémocultures mycosis
- BD glucane, mannane

Bilan extension :

- FO
- ETT

Changer tous les cathéters  
+- matériel étranger

# Antifongigrammes du patient



	Fluconazole	Voriconazole/Po saconazole/ Isavuconazole	Flucytosine	Amphotéricine B	Candines Caspofungine/ Micafungine
<i>C albicans</i>	0,19 (S)	0,003 (S)	0,25	0,25	0,016 (S)
<i>C glabrata</i>	6 (SDD)	0,38	0,094	1	0,016 (S)
<i>C parapsilosis</i>	0,5 (S)	0,023 (S)	>32	0,25	>32

10/11                      24/11                      27/11                      12/12                      5/01



Diagnostic  
tuberculose



Choc cardiogénique  
réfractaire

Découverte de  
Tuberculose  
multirésistante

Ulcère de stress  
Choc hémorragique

Pose heartmate

Fongémie

# Spectre des antifongiques systémiques

	Fluconazole	Voriconazole/Po saconazole/ Isavuconazole	Flucytosine	Amphotéricine B	Candines Caspofungine/ Micafungine
<i>C albicans</i>	S	S	S	S	S
<i>C dubliniensis</i>	S	S	S	S	S
<i>C tropicalis</i>	S (SDD)	S	S	S	S
<i>C parapsilosis</i>	S	S	S	S	S/I/R
<i>C glabrata</i>	SDD/R	SDD/I	S	S	S
<i>C krusei</i>	R	S	I/R	S/I	S
<i>C lusitaniae</i>	S	S	S	S/I/R	S
<i>Cryptococcus</i>	S	S	S	S	R
<i>Trichosporon sp</i>	R	S	R	I/R	R
<i>Geotrichum sp</i>	R	S	S/I	S	R

Patient traité par isavuconazole et caspofungine

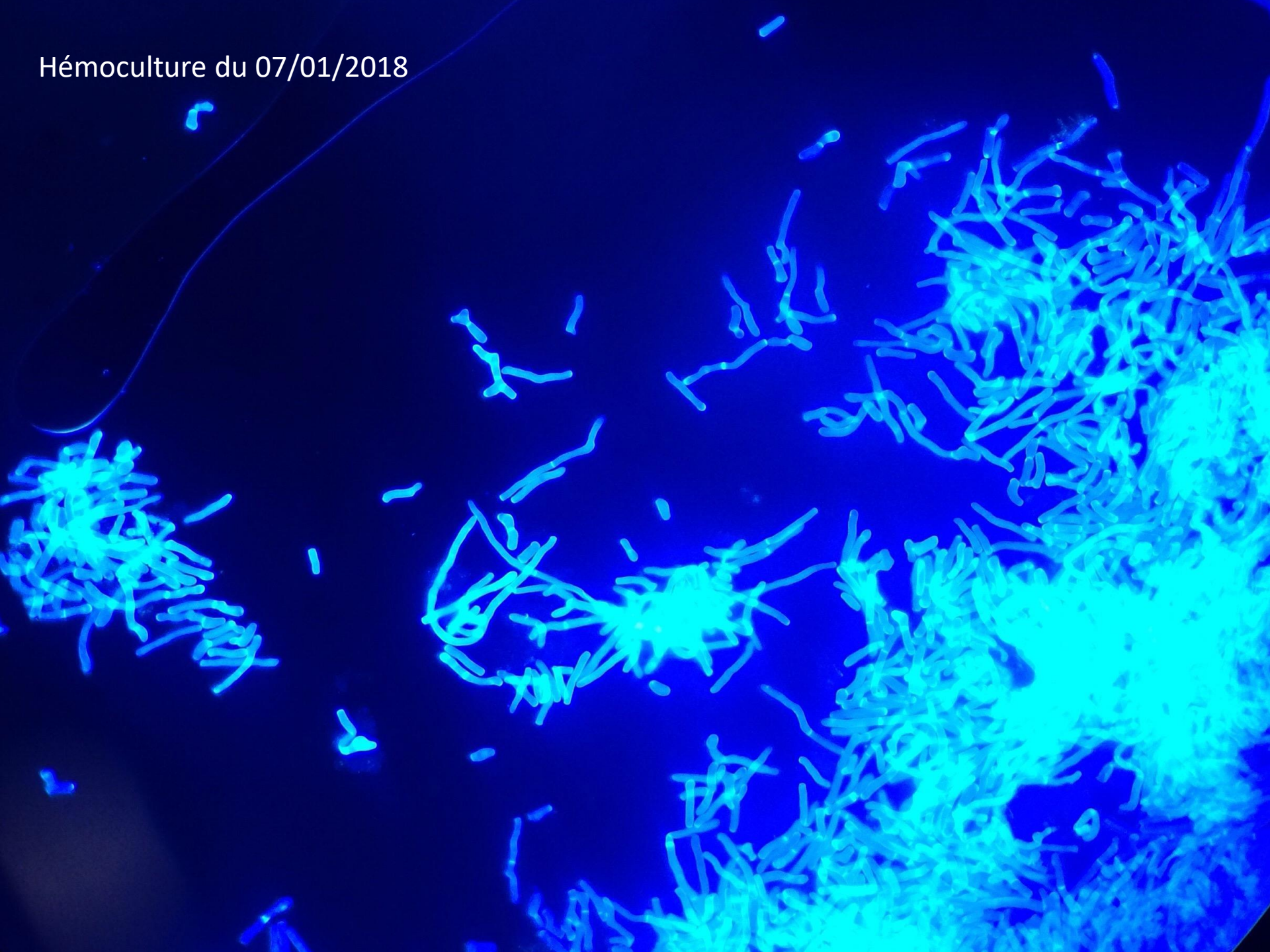
# Spectre des antifongiques systémiques

	Fluconazole	Voriconazole	Posaconazole/ isavuconazole	Flucytosine	Amphotéricine B	Candines Caspofungine/ Micafungine
<i>Aspergillus spp.</i>	R	S	S	R	S	S
<i>A terreus</i>	R	S		R	I/R	S
<i>Scedosporium spp</i>	R	S/R (selon espèces)	S/R (selon espèces)	R	S/I/R (selon espèces)	S/R (selon espèces)
<i>Fusarium spp</i>	R	S/R (selon espèces)	S/R (selon espèces)	R	S/I/R (selon espèces)	S/R (selon espèces)
<i>Mucorales</i>	R	R	S	R	S	R
<i>Histoplasmosse</i>	S/I/R	S	S	R	S	R

Patient sous isavuconazole et micafungine forte dose



Hémoculture du 07/01/2018



# Hypothèses diagnostiques

Dans les hémocultures, les filamenteux qui poussent : *Fusarium spp.*, *Geotrichum spp.* et *Trichosporon spp.*

- Spores en forme de fuseau, présence de macro et microconidies : *Fusarium spp.*

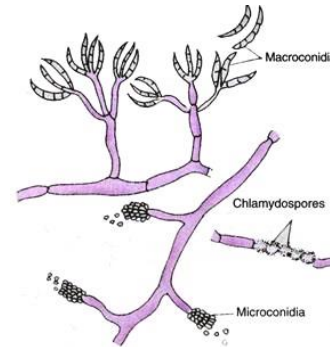
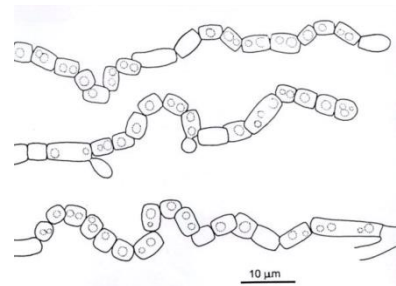
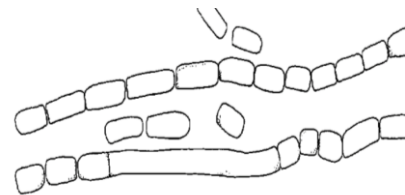


Fig. 16.7. *Fusarium*. Macroconidia and clustered microconidia. Portion of a hypha bearing chlamydoconidia is also shown.

- aspect typique avec présence de blastoconidies et d'arthroconidies : *Trichosporon spp.*



- Diagnostic différentiel *Geotrichum spp.* (test uréase et Ag « cryptocoque » positifs)



# Diagnostic biologique différentiel *Trichosporon spp./Geotrichum spp.*

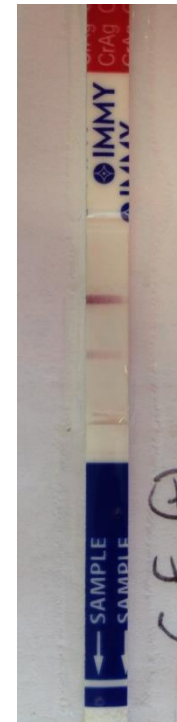
Identification importante car différence de sensibilité aux ATF

*Trichosporon spp./Geotrichum spp*

Tests rapides



Test à l'uréase positif



TDR antigène "cryptocoque"  
(glucurono-xylo-mannane) positif

# Epidémiologie *Trichosporon spp*

- Basidiomycète, très répandu dans la nature dans les régions tropicales et tempérées  
Sol, bois en décomposition, air, rivière, lacs, eau de mer, fromages, chauve-souris, pigeons, bétail, déjections d'oiseaux...
- Chez l'homme, retrouvé dans le microbiote intestinal ou cavité buccale
- Peut coloniser de manière transitoire le tractus respiratoire et la peau en particulier au niveau génital et inguinal

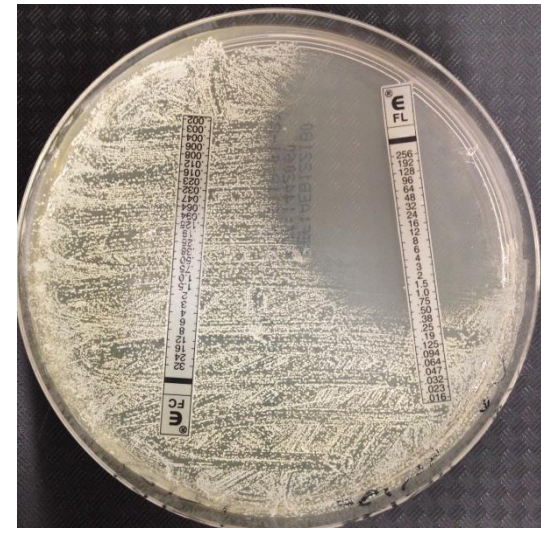
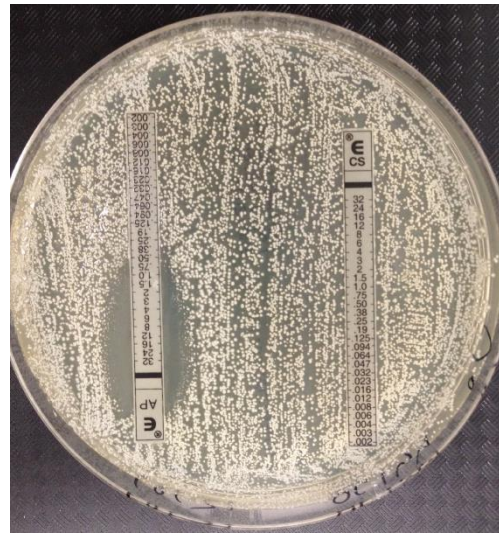
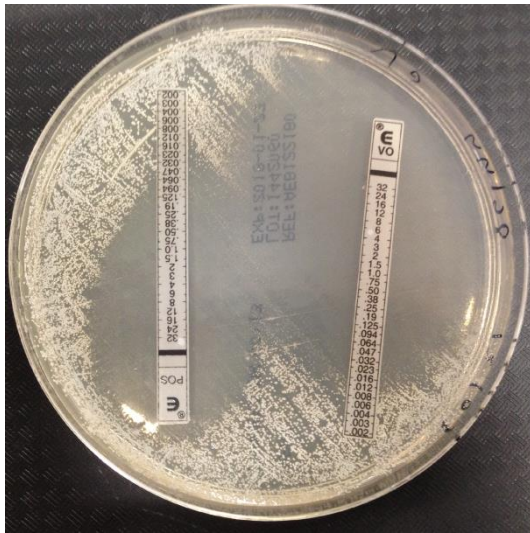
# Types d'infections

Types d'infection	Types d'attentes	Espèces en cause	Terrains
Superficielle	Piedra blanche	<i>T inkin</i> , <i>T cutaneum</i> , <i>T ovoides</i> , <i>T loubieri</i>	Jeune âge, sexe féminin, cheveux longs, humidité, mauvaise hygiène
Pneumonie allergique	Hypersensibilité	<i>T cutaneum</i>	Temps chaud et humide, contamination environnementale
Invasive	Fongémie, pneumonie, lésions cutanées, atteintes hépatiques, péritonite, endocardite, arthrite, oesophagite, méningite, abcès cérébraux, abcès splénique et infections utérines	<i>T asahii</i> , <i>T inkin</i> , <i>T mucoides</i> , <i>T asteroides</i>	Cancer, cathéters, sonde urinaire, transplantation organes, ATB large spectre

# Transmission

- Pour les infections disséminées :
  - Translocation d'origine digestive en particulier si cancer
  - Contamination percutanée via les cathéters (peau colonisée)
  - Contamination par les mains des personnels soignants
  - Contamination à l'accouchement des nouveaux-nés serait responsable des infections chez les nouveaux-nés de petits poids de naissance

# Antifongogramme du *T.inkin* isolé de l'hémoculture



	Fluconazole	Voriconazole/Posaconazole/Isavuconazole	Flucytosine	Amphotéricine B	Candines Caspofungine/ Micafungine
<i>C albicans</i>	0,19 (S)	0,003 (S)	0,25	0,25	0,016 (S)
<i>C glabrata</i>	6 (SDD)	0,38	0,094	1	0,016 (S)
<i>C parapsilosis</i>	0,5 (S)	0,023 (S)	>32	0,25	>32
<i>Trichosporon inkin</i>	0,25	0,008 0,047 0,064	>32	0,50	>32

# Suite de la prise en charge

- Le 17/01 : apparition d'un coma GSC 3 avec mydriase aréactive
- Quelle est votre démarche diagnostique et thérapeutique ?



- TDM cérébrale
- Prise en charge symptomatique HTIC ?
  - Mannitol
  - Corticoïdes
  - Prévention des ACSOS
    - Glycémie
    - HTA
    - PaO<sub>2</sub>
    - PaCO<sub>2</sub>
    - Hb

- TDM cérébral met en évidence un hématome intra parenchymateux avec effet de masse
- Pas d'indication à une prise en charge chirurgicale
- Décès le 22/01