



Journées du GREPI

des jeudi 14
et vendredi 15
Novembre 2013

Déclaration de conflits d'intérêt

Aucun

**QUOI DE NEUF
EN INFECTIOLOGIE PULMONAIRE
COMMUNAUTAIRE
2012-2013**

MAYAUD C.

1. Les corticoïdes inhalés : un facteur de risque de PAC ?
2. L'évolution de l'épidémiologie microbiologique des PACs
3. Améliorer le diagnostic des PACs à Pneumocoque
4. L'antigénurie Legionelle au cours des PACs
5. Les facteurs de risque de décès au cours des PACs
6. L'adjonction de macrolides dans le traitement des PACs
7. Raccourcir la durée d'hospitalisation des PACs

Les corticoïdes inhalés protègent ils des pleurésies parapneumoniques chez l'adulte ?

Variable	Nb pts	OR (95% CI)	P
Toutes pleurésies	633	0.40 (0.23-0.69)	0.001
Thoracocentèse (+)	263	0.26 (0.12-0.57)	0.001
Complications	135	0.32 (0.12-0.90)	0.03
Empyème	60	0.14 (0.02-1.15)	0.067
Pts BPCO (+)	634	0.40 (0.20-0.83)	0.013
Pts BPCO (-)	2979	0.51 (0.32-0.83)	0.005

AJRCCM 2013;187:1241 SELLARES J. TORRES A.

(stéroïdes = ↑ pH, ↑ glycopleurie, ↓ LDH, ↓ protides)

1. Les corticoïdes inhalés : un facteur de risque de PAC ?
2. L'évolution de l'épidémiologie microbiologique des PACs : un motif d'inquiétude ?
3. Améliorer le diagnostic des PACs à Pneumocoque
4. L'antigénurie Legionelle au cours des PACs
5. Les facteurs de risque de décès au cours des PACs
6. L'adjonction de macrolides dans le traitement des PACs
7. Raccourcir la durée d'hospitalisation des PACs

Quoi de neuf en épidémiologie microbiologique

Les alertes aux nouveaux virus

1. **Alerte au nouveau virus grippal A (H7N9)** sévissant en Chine = 120 cas humains, avec 90% de formes graves et 20% de décès. Pas de transmission interhumaine (données du 02/05/2013*)
2. **Alerte au nouveau coronavirus (MERS-CoV)** sévissant dans la péninsule arabique et les pays limitrophes mais également importés en Union Européenne (11 cas dont 2 en France) : 81 cas humains dont 75% VC et 48 décès. Transmission interhumaine limitée mais possible (données du 16/07/2013°)

* Note DGS 02/05/2013

° Note DGS 16/07/2013

Quoi de neuf en épidémiologie microbiologique

Les retombées chez l'adulte de la vaccination anti pneumococcique PCVC7 chez l'enfant

Infections invasives à pneumocoque (Hc, PP, PL)	Période pré PVC7 (1996 – 2001)		Période post PV7 (2005 – 2009)		change % (95% CI)
	Nb Cas	Cas/100 000 p/année	NB Cas	Cas/100 000 p/année	
Tous sérotypes	308	14.2	345	17.9 ↗	26% (8-47)
Sérotypes du PVC7	129	5.9	73	3.8° ↘	-36% (-52-15)
Autres sérotypes	179	8.2	272	14.1• ↗	79% (48-116)

BURGOS J. Clin Microbiol Infect 2013;19:385

(° ↘ 6B et 9V, • ↗ 1, 7F, et 19 A pourvoyeur de choc septique)

1. Les corticoïdes inhalés : un facteur de risque de PAC ?
2. L'évolution de l'épidémiologie microbiologique des PACs
3. Améliorer le diagnostic des PACs à Pneumocoque :
mythe ou réalité ?
4. L'antigénurie Legionelle au cours des PACs
5. Les facteurs de risque de décès au cours des PACs
6. L'adjonction de macrolides dans le traitement des PACs
7. Raccourcir la durée d'hospitalisation des PACs

Comment améliorer le diagnostic des pneumonies à pneumocoque ?

Des antigénuries plus performantes ? (UAD spécifique de 13 sérotypes)

Sensibilité ? testée au cours de 49 PACs bactériémiques à 1 des 13 sérotypes de pneumocoque.

sensibilité = 98% (vs 69.4% Binax)

Spécificité ? testée au cours de 79 PACs bactériémiques à 1 autre bactérie, 1 autre sérotype, ou à légionelle

spécificité = 100% (vs 98% Binax)

Gain diagnostique si UAD ajouté aux méthodes diagnostiques classiques sur 1095 PACs

Gain de 39% (257→357)

Comment améliorer le diagnostic des pneumonies à pneumocoque ?

Des rt-PCR plasmatiques ?

Technique diagnostique au cours des PACs (N)	Enfant (N=160)	Adulte (N=180)
Hémoculture (+)	n = 3*	n = 1*
Hc + rt-PCR (+)	n = 2	n = 11
Rt-PCR (>10 copies/ml) seule	n = 49	n = 30
	3.1%	6.7%
	32%	
	22.8%	

SPIK VC Scand J Infect Dis 2013;45:731 * (volume sanguin, charge DNA, inhibition ?)

1. Les corticoïdes inhalés : un facteur de risque de PAC ?
2. L'évolution de l'épidémiologie microbiologique des PACs
3. Améliorer le diagnostic des PACs à Pneumocoque
4. L'antigénurie Legionelle au cours des PACs
Quel rapport coût/bénéfices ?
5. Les facteurs de risque de décès au cours des PACs
6. L'adjonction de macrolides dans le traitement des PACs
7. Raccourcir la durée d'hospitalisation des PACs

Quel rapport coût/bénéfice de l'antigénurie légionelle au cours des PACs

1. Etude rétrospective de cohortes de 2 centres hospitaliers, portant sur une période de 7 ans, et concernant 2504 antigénuries légionelle effectuées au cours des PACs modérées à sévères
2. Indications recommandées dans le centre 1 (FINE ≥ 3 ou CURB 65 ≥ 2) et dans le centre 2 (CURB 65 ≥ 3)
3. Etude de l'apport diagnostique, de l'apport thérapeutique, et du coût

Quel rapport coût/bénéfice de l'antigénurie légionnelle au cours des PACs

1. Apport diagnostique ?

- Détection de 55 cas/2504 (2%) dont 26 non détectés par une autre méthode (culture/sérologie)

2. Apport thérapeutique ?

Modification de traitement dans 34 cas

Ajout d'un macrolide ou d'une fluoroquinolone dans 12 cas

3. Cout de l'antigénurie par cas identifié = 1041€ et par cas identifié par la seule antigénurie = 2203 €

Quel rapport coût/bénéfice de l'antigénurie légionelle au cours des PACs

1. Bénéfice individuel si résultat (+) ?
Moins d'examens complémentaires; Moindre morbidité ? Bithérapie ?
Durée moindre d'hospitalisation ? Moindre mortalité ?
2. Bénéfice collectif si résultat (+) ?
Déclaration obligatoire et retombées
3. Bénéfice collectif si résultat (-) ?
Arrêt des macrolides ou fluoroquinolones ? (cf guidelines)
4. Proposition
Respecter les indications = formes graves ou échec des β lactamines
(seulement 14% des 55 cas avaient un CURB -65>2 ou un FINE \geq IV)

1. Les corticoïdes inhalés : un facteur de risque de PAC ?
2. L'évolution de l'épidémiologie microbiologique des PACs
3. Améliorer le diagnostic des PACs à Pneumocoque
4. L'antigénurie Legionelle au cours des PACs
5. Les facteurs de risque de décès au cours des PACs
L'hôte ou la bactérie ?
6. L'adjonction de macrolides dans le traitement des PACs
7. Raccourcir la durée d'hospitalisation des PACs

Facteurs de risque de décès à j30 (Analyse multivariée chez 1580 adultes atteints de PAC à pneumocoque bactériémique)

Age	Nb pts	OR (95% CI)
< 45	230	1
45-54	182	2.59 (0.64-10.50)
55-64	341	4.84 (1.42-16.49)
65-74	301	7.10 (2.12-23.85)
75-84	323	11.30 (3.45-37.06)
≥ 85	203	29.43 (9-96.2)

NAUCLER P, ORTQVIST A Thorax 2013;68:57

(En absence de comorbidité; 1.5% de décès avant 65 ans et 11.9% de décès après 65 ans)

Facteurs de risque de décès à j30

Variable	Nb pts	OR (95% CI)
Sexe M	767	1.55 (1.09-2.22)
Tabac	337	1.79 (1.02-3.14)
Alcool	113	3.82 (1.85-7.85)
Mal hépatique sévère	23	5.15 (1.74-15.26)
Mal rénale	91	1.84 (1.02-3.33)
Tumeur solide	114	2.63 (1.53-4.50)
Charlson \geq 4	74	3.21 (1.75-5.90)

Facteurs de risque de décès à j30

Variable	Nb pts	OR (95% CI)
Sérotype 14	209	1
Sérotype 6B	78	2.09 (0.96-4.57)
Classe haute de léthalite*	507	1.63 (0.89-2.98)
Classe basse d'invasivité°	461	1.67 (0.70-4)
Pneumocoque Peni-I/R	45	1.07 (0.42-2.74)
Pneumocoque Ery-I/R	69	0.83 (0.32-2.16)
βLactamine seule	1098	1
βLactamine + aminoside	242	1.95 (1.16-3.27)
βLactamine +Macrol/Fq	57	0.24 (0.03-2.07)

NAUCLER P, ORTQVIST A Thorax 2013

*WEINBERGER D CID 2010; °BRUEGGEMANN A J Infect Dis 2004

1. Les corticoïdes inhalés : un facteur de risque de PAC ?
2. L'évolution de l'épidémiologie microbiologique des PACs
3. Améliorer le diagnostic des PACs à Pneumocoque
4. L'antigénurie Legionelle au cours des PACs
5. Les facteurs de risque de décès au cours des PACs
6. L'adjonction de macrolides dans le traitement des PACs
Pour en finir avec ?
6. Raccourcir la durée d'hospitalisation des PACs

Rôle bénéfique de l'adjonction de macrolide dans le traitement des PACs

1. Etude = audit national (BTS) de pratiques, portant sur l'antibiothérapie des PACs hospitalisées en UK, au cours de 2 périodes (Décembre et Janvier, en 2010 et en 2011)
2. Patients = GI traité par β lactamine + macrolide (n=3289)
GII traité par β lactamine seule (n = 2001)
3. Méthodes = Recherche par régression logistique d'une association entre adjonction de macrolide et évolution après ajustement sur âge, sexe, maison de retraite, comorbidité, CURB 65, antibiothérapie IV et admission en USI

Rôle bénéfique de l'adjonction de macrolide dans le traitement des PACs

4. Résultats = risque relatif de décès lié à l'adjonction de macrolide ?

- OR = 0.72 [CI 0.60-0.85] globalement
- OR = 0.80 [CI 0.56-1.16] si CURB \leq 1
- OR = 0.54 [CI 0.41-0.72] si CURB 65 = 2
- OR = 0.76 [CI 0.60-0.96] si CURB 65 \geq 3*

RODRIGO C WOODHEAD M Thorax 2013;68:493

* Pas de gain sur admission en USI, VC, vasosuppresseur

Rôle bénéfique de l'adjonction de macrolides dans le traitement des PACs

1. Limites à cette étude = **mortalité inhabituelle** de 24%
Biais possibles = indications thérapeutiques* ? Traitements associés ? Modalités de l'antibiothérapie• ?
2. Proposition = **étude randomisée**, pour les **PACs modérées à sévères**, étudiant la mortalité mais aussi la durée d'hospitalisation, l'oxygénorequérance, l'évolution des biomarqueurs.

BROWN J, HILL A Thorax 2013;68:404

(*bithérapies chez les sujets, plus jeunes, avec moins de comorbidités, peu en maison de retraite)

(•Amoxicilline [23.3%], Extencilline [17.6%], Augmentin [42.7%], Tazocilline [12.8%]

C3G [3.6%])

Rôle bénéfique de l'adjonction de macrolides dans le traitement des PACs sévères

Méta-analyse

	Nb patients	Nb études	Hétérogénéité étude
Macrolide E traitement	9850	27	63%
Macrolide E bithérapie	8872	25	60%
Macrolide vs macrolide + β lactame + Fq	4241	19	25%
Macrolide (PAC + VC)	718	4	0%
Macrolide (PAC + choc)	484	4	56%
Macrolide (PAC à SP)	499	6	35%
Macrolide (E prospectives)	2356	12	25%
Macrolide (FR ajustés)	2629	8	57%

Rôle bénéfique de l'adjonction de macrolides dans le traitement des PACs sévères

Méta-analyse

	RR de décès (95% CI)	P
Macrolide € traitement	0.83 (0.7-0.97)	0.02
Macrolide € bithérapie	0.84 (0.71-1)	0.05
Macrolide vs macrolide + β lactame + Fq	0.83 (0.67-1.03)	0.09
Macrolide (PAC + VC)	0.79 (0.61-1.01)	0.06
Macrolide (PAC + choc)	0.82 (0.49-1.37)	0.45
Macrolide (PAC à SP)	1.17 (0.76-1.78)	0.48
Macrolide (E prospectives)	0.90 (0.73-1.11)	0.32
Macrolide (FR ajustés)	0.75 (0.58-0.96)	0.02

Rôle bénéfique de l'adjonction de macrolides dans le traitement des PACs sévères

Méta-analyse

1. Limites à cette métaanalyse = 27 études observationnelles, hétérogènes, avec seulement 13 prospectives et 11 en USI, et aucune randomisée

Biais possible = indications thérapeutiques ? modalités variables de l'antibiothérapie ? traitements associés (stéroïdes, statines) ?

2. Proposition théorique = étude randomisée de 6200 patients pour démontrer un gain absolu de 3% de mortalité ?
3. Proposition pratique = **suivre les guidelines recommandant une bithérapie (β lactam et macrolides) dans les PACs sévères (LIM WS BTS guidelines. Update 2009 Thorax 2009)**

1. Les corticoïdes inhalés : un facteur de risque de PAC ?
2. L'évolution de l'épidémiologie microbiologique des PACs
3. Améliorer le diagnostic des PACs à Pneumocoque
4. L'antigénurie Legionelle au cours des PACs
5. Les facteurs de risque de décès au cours des PACs
6. L'adjonction de macrolides dans le traitement des PACs
7. Raccourcir la durée d'hospitalisation des PACs
Est-ce possible ?

Raccourcir la durée d'hospitalisation des PACs en toute sécurité = est ce possible ?

1. Etude prospective randomisée de 2 stratégies de prise en charge
2. Patients (n=401) non immunodéprimés, se présentant aux urgences, avec une PAC et une indication d'hospitalisation
 - PSI IV ou V
 - PSI I ou III et
 - * 1 signe vital ($>37^{\circ}8$, $NC>100$, $PAPs<90$)et/ou * $PaO_2 < 60\text{mmHg}$ et/ou $SaO_2 \leq 90\%$
et/ou * échec d'une antibiothérapie $> 48\text{h}$
et/ou * déséquilibre d'un comorbidité
3. Critères d'exclusion (n= ≥ 2) = déglutition, pleurésie, USI d'emblée, choc, grossesse, conditions socio-économiques problématiques

Raccourcir la durée d'hospitalisation des PACs en toute sécurité = est ce possible ?

3. Méthodes

- Groupe stratégie 1 = prise en charge usuelle
- Groupe stratégie 2 = prise en charge respectant un **algorithme en 3 étapes**
 - **1^{ère} étape** = mobilisation précoce du patient*
 - **2^{ème} étape** = passage de l'antibiothérapie de la voie IV à la voie PO sur 5 critères objectifs (voie orale; absence de déséquilibre d'une comorbidité majeure; $T \leq 37^{\circ}8$, $NR \leq 24/mn$; $PAPs > 90mmHg$, sur plus de 8 heures)
 - **3^{ème} étape** = retour à domicile sur 2 critères prédéfinis supplémentaires (état mental, $PaO_2 \geq 60 mmHg$ ou $SaO_2 \geq 90\%$)

* MUNDY L Chest 2003;124:883

Raccourcir la durée d'hospitalisation des PACs en toute sécurité = est ce possible ?

	Groupe 1 prise en charge usuelle	Groupe 2 algorithme en 3 étapes	Δ (95% CI)	P
Patients (Nb)	n = 200	n = 201		
Hospitalisation (j)	6j	3,9j	-2.1j*(-2.7 à - 1.7)	<0.001
Antibiothérapie IV (j)	4j	2j	- 2j (-2 à -1)	<0.001
Effets 2 aires (%)	15,9%	4,5%	- 11.4% (-17.2 – 5.6)	<0.001

Absence de Δ sur la mortalité (j30) les réhospitalisations (j30) la satisfaction du patient

* 1 jour = 2273\$

J'aurais pu aussi vous parler

- des Mimivirus
- des virus respiratoires
- des biomarqueurs
- des scores de gravité
- des bactéries résistantes
- des corticoïdes oraux

Mais je préfère conclure par les facteurs susceptibles d'influer sur votre mode de vie.

Facteurs de risque de PAC surgis d'études cas-contrôle

Facteur de risque de PAC	OR	leçon de vie
Alcool modéré ($\leq 40\text{g/j}$) d'alcool	0.53 et 0.88	Boire ?
Surpoids	0.6 et 0.78	Manger ?
Benzodiazepines si ≤ 60 ans	0.53 (0.31-0.91)	Se droguer ?
Maisonnée de 10 personnes	2.20 (1.21-4)	Vivre seul ?
≥ 3 enfants à la maison	3.2 et 3.41	Se « préserver » ?
Dentiste dans les 30 jours*	0.71 (0.55-0.92)	Bien choisir son
≥ 30 visites chez un généraliste dans l'année	3.73 (3.14-4.42)	ou sa dentiste ?

Comment améliorer le diagnostic
des pneumonies à pneumocoque ?
Effet d'une antibiothérapie préalable sur la performance
des tests diagnostiques

Test diagnostique	Nb études	RR (95% CI)	P
Hémoculture	17	0.33 [0.23-0.47]	<0.001
ECBC	17	0.66 [0.47-0.92]	<0.015
Binax Now	17	0.74 [0.56-1]	0.047

Rôle bénéfique de l'adjonction de macrolides dans le traitement des PACs sévères

Rappel = première méta analyse de 23 études (137 574 patients) ne montrant pas de rôle bénéfique de l'adjonction de macrolides dans les PACs hospitalisées (mais non sévères) si l'on se limite aux études randomisées et aux études comparant des traitements conformes aux guidelines.

ASIDI L Clin Infect Dis 2012.55.371