



X^{èmes} Journées Nationales d'Infectiologie

10-12 juin 2009, Lyon

Best of : Infections des Voies Respiratoires

Christian Chidiac

Maladies Infectieuses et Tropicales , CHU de Lyon

INSERM U851, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France

UFR Lyon Sud – Charles Mérieux

christian.chidiac@chu-lyon.fr





Quels Marqueurs au Cours des PAC ?



CLINICAL RESEARCH STUDY

THE AMERICAN
JOURNAL *of*
MEDICINE®

C-Reactive Protein Is an Independent Predictor of Severity in Community-acquired Pneumonia

James D. Chalmers, MBChB, MRCP (UK), Aran Singanayagam, MBChB, Adam T. Hill, MD, FRCPE

Department of Respiratory Medicine, Royal Infirmary of Edinburgh, Edinburgh, Scotland, UK.



Description de l'Etude

- Etude prospective monocentrique sur 2 ans.
- Pts avec PAC confirmée Rx
- CRP mesurée à l'admission et J4
- Critères d'évaluation
 - Mortalité à J30
 - Ventilation mécanique et/ou inotropes +
 - Complication (abcès, empyème, pleurésie)
- Tests prédictifs évalués en analyse multivariée



Critères d'exclusion

Critères	n
Pneumonie nosocomiale	31
Maladie maligne	54
Immunodépression	29
Transplantation organe solide	2
Maladie hépatique	6
Image Rx au suivi	49
Traitement non approprié	18
Diagnostic différent au suivi	20
Diagnostic de cancer pulmonaire	33
Pathologie pulmonaire chronique	124



Caractéristiques de la Population

Caractéristiques	Population	Pts avec mesures CRP J4
Nombre	570	358
Age (années)	62 (44-76)	62 (44-78)
Sexe M %	48.8%	48%
Durée de séjour (days)	5 (2-11)	6 (3-11)
Cardiopathie	75 (13.2%)	49 (13.7%)
Maladie cérébro-vasculaire	51 (8.9%)	35 (9.8%)
Insuffisance rénale chronique	25 (4.4%)	16 (4.4%)
Diabète	38 (6.6%)	18 (5%)
Tabagisme	204 (36%)	121 (33.8%)
Anciens tabagiques	145 (25%)	87 (24.3%)
Non tabagiques	221 (39%)	150 (41.9%)



CRP à l'Admission et Issue

CRP Mg/L	n	mortalité J30	VM et/ou inotropes	Complication de la PAC
CRP \geq 400	70	18.8%	33.3%	21.7%
CRP 300-399	82	18.8%	20%	7.5%
CRP 200-299	106	9.6%	13.5%	15.4%
CRP 100-199	132	10.7%	15.2%	3.1%
CRP < 100	180	1.1%	2.2%	0.6%
CRP < 50	115	0.9%	0.9%	0%
CRP < 10	39	0%	0%	0%



Valeur Prédicative de Sévérité : CRP vs CURB-65 et PSI

Prédiction	VPP	VPN	Se	Sp	AUC
Mortalité J30					
CRP > 100	13.3	98.8	96.3	24.5	0.70 (0.66-0.74)
CURB \geq 3	23.6	97.6	85.2	71.1	0.83 (0.80-0.87)
PSI \geq III	14.5	99.1	96.3	40.7	0.83 (0.8.-0.87)
VM/Inotropes					
CRP > 100	18.7	97.8	94.8	35.7	0.71 (0.67-0.74)
CURB \geq 3	22.0	95.9	81.6	59.9	0.77 (0.74-0.81)
PSI \geq III	20.7	99	97.4	41.8	0.79 (0.75-0.82)
PAC compliquée					
CRP > 100	10.5	99.4	97.6	33.9	0.76 (0.48-0.59)
CURB \geq 3	5.7	94.8	40.6	61.5	0.54 (0.48-0.59)
PSI \geq III	7.4	97.1	81.3	37.9	0.60 (0.55-0.65)



CRP à l'Admission et à J4

CRP	n	CRP à J4	Mortalité	VM/Inotropes	PAC compliquée
Total pts	570	NA	9.6%	13.5%	7.3%
Total pts	175	↘ ∩ 50%	0.5%	1.7%	2.3%
Total pts	93	↗ / ↘ < 50%	18.3%*	22.6%*	19.4%*
CRP < 100	83	↘ < 50%	0%	0%	0%
CRP < 100	13	↗ / ↘ < 50%	15.4%*	7.7%**	15.4%*
CRP ∩ 100	92	↘ ∩ 50%	1.1%	3.3%	4.3%
CRP ∩ 100	80	↗ / ↘ < 50%	18.8%*	26.3%*	20%*

* P < 0.001 ** p = 0.01

Chalmers JD Am J Med 2008; 121: 219-225



Conclusion

- Un taux de CRP < 100 mg/L à l'admission
 - Écarte le diagnostic de PAC sévère
 - Est utile à la décision de sortie du patient
 - A une VPN solide *versus* CURB65 et Fine.
- Un taux de CRP qui ne diminue pas de 50% au moins à J4 :
 - Risque de mortalité (faible) à J30
 - Nécessité de VM et/ou inotropes +
 - Complication de la pneumonie



THORAX

Markers of treatment failure in hospitalised community acquired pneumonia

R Menéndez, M Cavalcanti, S Reyes, J Mensa, R Martinez, M A Marcos, X Filella, M Niederman and A Torres

Thorax 2008;63;447-452; originally published online 1 Feb 2008;
doi:10.1136/thx.2007.086785



Patients, Méthodes

- Étude prospective, 2003-2004
- Pts consécutifs hospitalisés pour PAC
- Deux hôpitaux
- Dosages de cytokines, PCT et CRP à J1 et H72
- Critère d'évaluation : échec thérapeutique
 - Précoce < 72 h
 - Tardif > 72 h



Analyse en Régression logistique. Prédiction des l'Échec, Précoce et Tardif

	Echec thérapeutique			Echec précoce			Echec tardif		
	OR	IC 95%	P	OR	IC95%	P	OR	IC95%	p
J1									
IL6	1,9	1,1-3,4	0,02	-	-	-	2,3	1,1-4,7	0,02
IL8	2,2	1,3-3,9	0,003	-	-	-	2,8	1,4-5,7	0,003
CRP	2,6	1,5-4,6	0,001	2,6	1,2-5,5	0,01	2,6	1,3-5,3	0,009
PCT	-	-	-	2,7	1,3-5,8	0,01	-	-	-
Fine IV-V vs I-III	1,7	1,1-2,9	0,04	2,6	1,2-5,9	0,01	-	-	-
J3-J4									
IL6	2,6	1,3-5,3	0,005	-	-	-	4,2	1,8-9,6	0,001
CRP	3,4	1,7-6,7	0,001	-	-	-	4,8	2,1-11,2	0,0001
Fine IV-V vs I-III	1,9	1,1-3,6	0,04	-	-	-	-	-	-
PCT	-	-	-	-	-	-	-	-	-



Conclusion

- Taux sériques de CRP, IL6, et PCT à J1 et J3
 - Associés à un risque élevé d'échec
- Des taux bas de PCT et CRP à J1 :
 - VPN d'échec



Quels Délais pour l'ABT ?



EVIDENCE-BASED EMERGENCY MEDICINE/CRITICALLY APPRAISED TOPIC

Evidence Behind the 4-Hour Rule for Initiation of Antibiotic Therapy in Community-Acquired Pneumonia

Kenneth T. Yu, MD, MBA
Peter C. Wyer, MD

From the Emergency Medicine Residency Program, New York Presbyterian Hospital, New York, NY (Yu, Wyer); and Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, NY (Wyer).

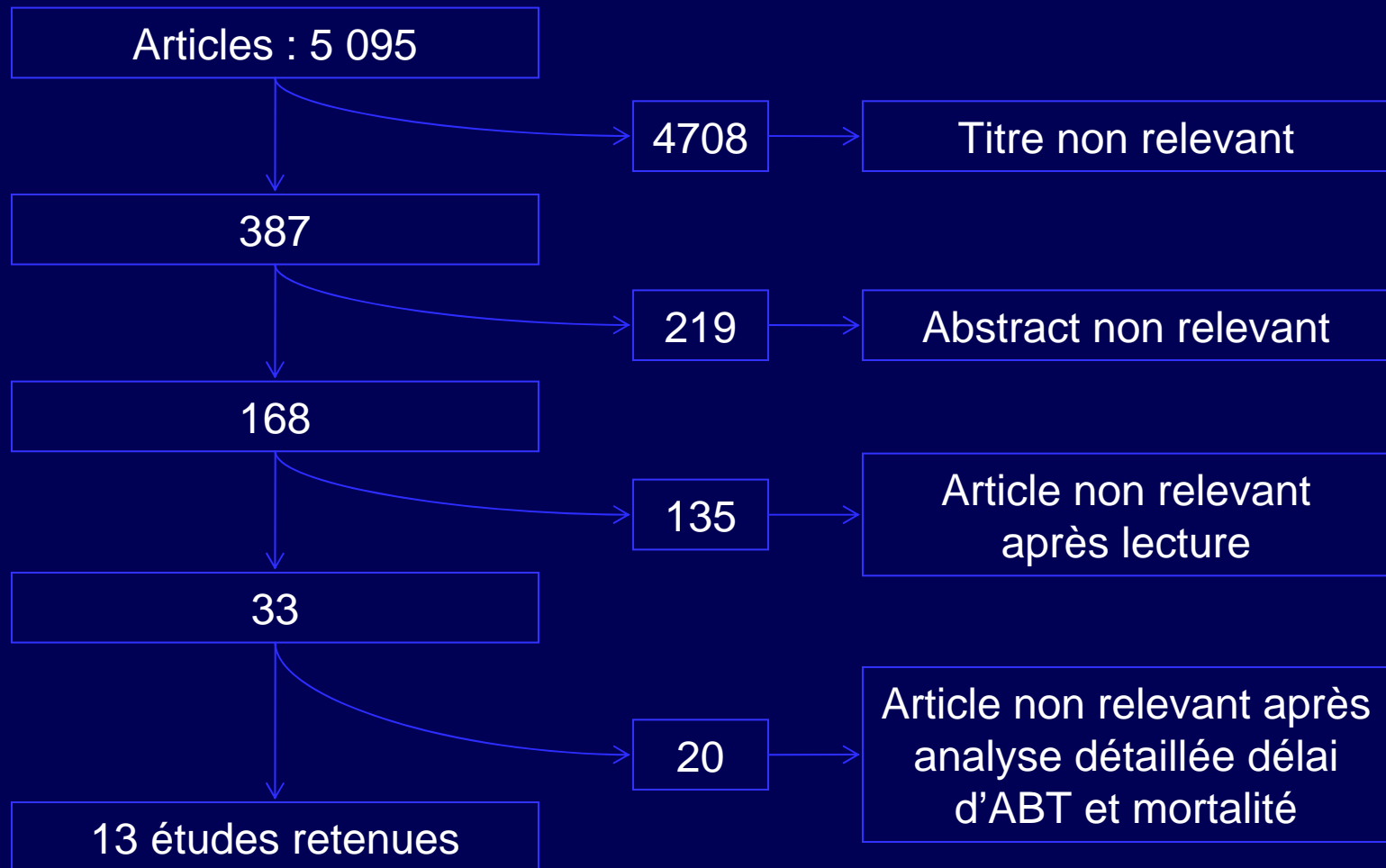


But, Méthode, Patients

- Recommandations US et PAC :
- ABT dans les 4 h après admission
- Justification ?
- Étude de la littérature
- Articles
 - Comparaison ABT précoce vs différée
 - Mortalité à 30J
 - Critères de sévérité des PAC



Sélection des Articles

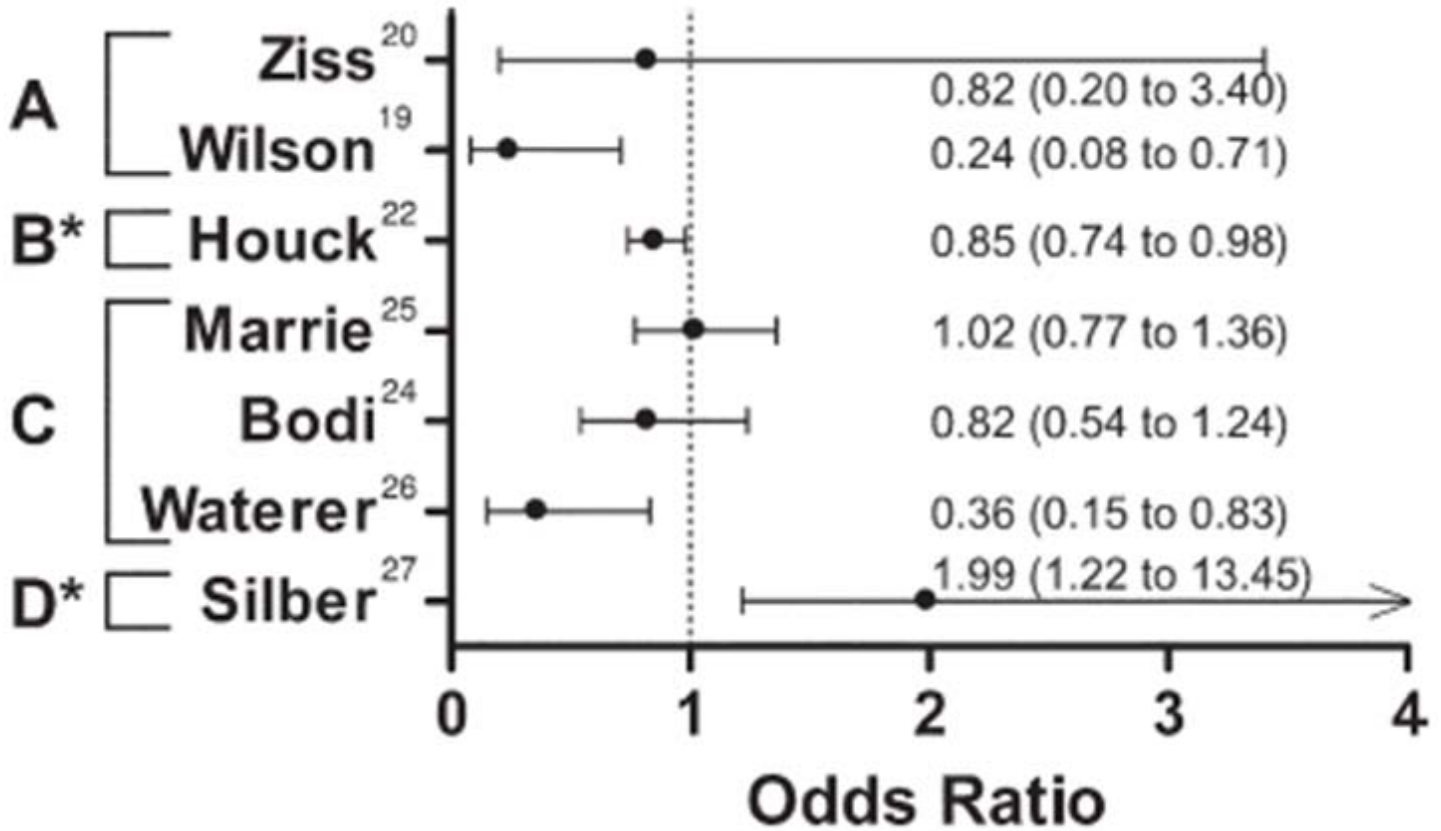




	Définition de l'issue	Résultats (OR and 95% CI)
Group A, études rétrospectives sans contrôle sur la sévérité‡		
<i>Ziss, 2003</i>	Mortalité hospitalière	0.82 (0.20–3.40)
<i>Wilson, 2005 (REA)</i>	Mortalité REA	0.24 (0.08–0.71)
Group B, études rétrospectives avec contrôle sur la sévérité‡		
<i>Houck, 2004 (age 65 > ans)</i>	Mortalité hospitalière	0.85 (0.74–0.98)
	Mortalité J30	0.85 (0.76–0.95)
Group C, études prospectives sans contrôle sur la sévérité‡		
<i>Marrie, 2005</i>	Mortalité hospitalière	1.02 (0.77–1.36)
<i>Bodi, 2005(REA)</i>	Mortalité REA	0.82 (0.54–1.24)
<i>Waterer, 2006</i>	Mortalité hospitalière	
	Tous âges	0.36 (0.15–0.83)▪
	Âge > 65 y	0.34 (0.11–1.09)▪
Group D, études prospectives Avec contrôle sur la sévérité‡		
<i>Silber 2003</i>	Mortalité hospitalière	1.99 (1.22–13.45)



Mortalité à J30. Délai du TT ABT < 4 h vs > 4 h





Conclusion

- L'ABT < 4 h après l'admission aux urgences repose
 - sur des études observationnelles
 - non randomisées
 - discordantes
 - avec disparition de la relation délai ABT<4h / mortalité dans les études de qualité supérieure
- Cet objectif clinique est mérité d'être scientifiquement étayé
- L'ABT « précoce » avant confirmation du diagnostic n'est actuellement pas justifié par l'analyse des études



Eur J Clin Microbiol Infect Dis
DOI 10.1007/s10096-009-0724-6

ARTICLE

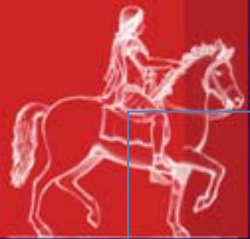
Time for first antibiotic dose is not predictive for the early clinical failure of moderate–severe community-acquired pneumonia

**A. H. W. Bruns • J. J. Oosterheert • W. N. M. Hustinx •
C. A. J. M. Gaillard • E. Hak • A. I. M. Hoepelman**



Patients et Méthodes

- Étude prospective, Pts PAC hospitalisés
- Délai de première administration d'ABT
- < 4 h *versus* > 4 h
- Echec clinique précoce : Proportion de pts avec
 - Instabilité clinique
 - Ou admission en réanimation
 - Ou mortalité à J3



200 patients
PAC
Modérée à sévère

37 patients (17%)
ABT
Avant hospitalisation

166 patients
PAC
Inclus dans l'analyse

14 patients (7%)
Perdus de vue

152 patients
PAC
Protocole complet



Résultats : < 4h versus > 4h

	< 4h	> 4h	OR (IC95%)	p
	n	n		
	%	%		
Instabilité clinique	24 26,4%	22 36,1%	0,65 (0,32-1,31)	0,22
Admission USI	3 3,3%	0 0,0%	2,04 (0,21-20,05)	0,16
Mortalité	1 1,1%	1 1,6%	0,65 (0,04-10,68)	0,77
Échec clinique précoce	27 29,7%	23 37,7%	0,69 (0,35-1,35)	0,28



Analyse Multivariée pour l'Échec Clinique Précoce

	OR	IC 95%	P
Confusion	2,63	1,14 - 6,06	0,02
<i>S. aureus</i>	7,26	1,33 - 36,69	0,02
Multilobaire	2,40	1,11 - 5,22	0,03
PSI	1,03	1,01-1,04	0,008



Conclusion

- PAC de gravité modérée à sévère, non admise en réanimation en première intention
- Paramètres prédictif de l'issue :
 - ABT < 4 h ou après 4h : NON
 - Paramètres cliniques : OUI
- **Priorité : établir un diagnostic clinique complet !!!**



INFECTIOUS DISEASE/ORIGINAL RESEARCH

Delayed Administration of Antibiotics and Mortality in Patients With Community-Acquired Pneumonia

Allen C. Cheng, MBBS, PhD,
MPH, FRACP

Kirsty L. Buising, MBBS,
FRACP, MPH

From the Department of Medicine, University of Melbourne, Melbourne, Victoria, Australia (Cheng); Centre for Clinical Research Excellence in Infectious Diseases, Melbourne, Victoria, Australia (Cheng, Buising); Menzies School of Health Research, Darwin, Northern Territory, Australia (Cheng); and the Victorian Infectious Diseases Service, Royal Melbourne Hospital, Melbourne, Victoria, Australia (Buising).



Patients et Méthodes

- Étude rétrospective, monocentrique (Australie)
- Pts avec PAC, 2003-06
 - Exclusion pts ayant reçu des ABT ou un tt ABT « palliatif »
- Évaluation du délai de l'impact du délai de tt ABT :
 - Chez les pts décédés
 - Chez les pts avec DDS prolongée
 - Dans différents sous-groupes
 - > 65 ans
 - PSI IV - V
 - Hypoxie
 - Hypotension



Résultats

- 501 pts PAC hospitalisés
- Délai du traitement ABT
 - Médiane : 2,7 j
 - 91% pts traités < 8 h
- Délai du traitement ABT
 - **Non** associé mortalité
 - **Non** associé DDS, pour **aucun** sous groupe
 - Délai plus courts si PAC sévère



Acute Bacterial Pneumonia is Associated With the Occurrence of Acute Coronary Syndromes

Vicente F. Corrales-Medina, MD, Jose Serpa, MD, Adriana M. Rueda, MD, Thomas P. Giordano, MD, MPH, Biykem Bozkurt, MD, Mohammad Madjid, MD, David Tweardy, MD, PhD, and Daniel M. Musher, MD



But, Patients, Méthodes

- Étude du lien entre PAC et Syndrome Coronarien Aigu (SCA)
- Étude rétrospective, 2000 – 2006
- Cas :
 - 206 patients hospitalisés
 - PAC à *S. pneumoniae* ou *H. influenzae*
 - Dont 22 SCA
- Contrôles : 395 pts



Analyse Multivariée des Facteurs Associés au SCA après Admission

	OR	IC 95%	p
Age	1,05	1,01-1,1	0,02
Pneumonie	8,52	3,35-22,23	<0,001
Maladie cérébro vasculaire	1,61	0,34-7,52	0,55
Insuffisance cardiaque	3,27	1,4-7,65	0,005
Facteurs de risques coronarien > 2	3,34	0,87-12,93	0,08

Diabète, HTA, dyslipidémie, tabagisme, ATCD familiaux de maladie cérébro-vasculaire



Incidence du SCA Post PAC

	Incidence	IC 95%
1-15 j post PAC	47,5	24,5 – 92,5
1 – 3 j post PAC	132,0	69,2 – 255,6
4 – 15 j post PAC	3,1	0,7 – 13,01



Conclusion

- PAC est significativement associée au SCA
 - Surtout si sujet âgé
 - Surtout si facteurs de risque coronarien
- En particulier dans les premiers jours
 - Lien de causalité ?
- Mécanismes ?
- Stratégies de prévention ?



Diagnosing, Treating and Preventing Hospital Acquired Pneumonia : A European Perspective.

**Torres A, Ewig S, Lode H, Carlet J
for the European HAP Working Group**

http://www.escmid.org/fileadmin/src/media/PDFs/4ESCMID_Library/2Medical_Guidelines/ESCMID_Guidelines/HAP_Guidelines_2nd_revision.pdf



Résistance de *P. aeruginosa* et *A. baumannii*. Études Européennes

Agents	<i>P. aeruginosa</i> (31)	<i>A. baumannii</i> (33)
Pipéracilline	26	80
Pipéracilline-tazobactam	26	63
Ceftriaxone	-	85
Ceftazidime	28	71
Imipénème	28	23
Amikacine	21	58
Gentamicine	-	70
Fluoroquinolones	32	40
CIP et LEV		



Antibiothérapie : HAP Précoce, sans Facteur de Risque Additionnel

	Choix antibiotique	Posologie
Pénicilline A + inhibiteur	Amoxicilline–acide clavulanique	2,2 g x 3
	Ampicilline–sulbactam	3 g x 3
ou		
C2G	Cefuroxime	1,5 g x 2
ou		
C3G	Cefotaxime	2 g x 3
	Ceftriaxone	2 g x 1
ou		
Quinolone respiratoire	Levofloxacin	750 mg x 1



Antibiothérapie : HAP Tardive

Association ABT Jusqu'à Documentation

Choix antibiotique	Posologie
Bétalactamine large spectre	
Pipéracilline/tazobactam	4,5 g x 3
Ceftazidime	2 g x 3
Imipenem/cilastatine	1 g x 3
Méropénème	1 g x 3
plus	
Quinolone	
Ciprofloxacine	400 mg x 3
Lévofloxacine	750 mg x 2
plus	
anti SARM si Stapylococcus suspecté	
Vancomycine	1 g x 2
Linézolide	600 mg x 2



Antibiothérapie : HAP avec Facteurs de Risque, tous Délais

Choix antibiotique	Posologie
SARM	
Vancomycine	2 g x 1
Linézolide	600 mg x 2
P. aeruginosa	
Association anti Pseudomonas idem début tardif	400 mg x 3
Acinetobacter spp.	
Imipeneme/cilsatatine	1g x 3
Ou Méropénème	1 g x 3
Ou Ampicilline-sulbactam	3 g x 3
Ou Tigécycline (très peu de données !!!)	100 mg x 1 puis 50 mg x 2
Légionellose	
Quinolone respiratoire (cf HAP précoce)	
Champignons	
Fluconazole	800 mg x 2
Caspofungine	70 mg x 1 puis 50 mg x 1
Voriconazole (si Aspergillus suspecté)	4 mg/kg x 2

http://www.escmid.org/fileadmin/src/media/PDFs/4ESCMID_Library/2Medical_Guidelines/ESCMID_Guidelines/HAP_Guidelines_2nd_revision.pdf



INFECTIOUS DISEASE/ORIGINAL RESEARCH

Staphylococcus aureus Community-Acquired Pneumonia During the 2006 to 2007 Influenza Season

Alexander J. Kallen, MD, MPH
Joan Brunkard, PhD
Zachary Moore, MD, MPH
Philip Budge, MD, PhD
Kathryn E. Arnold, MD
Gregory Fosheim, MPH
Lyn Finelli, DrPH
Susan E. Beekmann, RN, MPH
Philip M. Polgreen, MD
Rachel Gorwitz, MD
Jeffrey Hageman, MHS

From the Division of Healthcare Quality Promotion, National Center for Preparedness, Detection and Control of Infectious Diseases (Kallen, Budge, Fosheim, Gorwitz, Hageman), Epidemic Intelligence Service (Kallen, Brunkard, Moore), and Epidemiology Elective Program (Budge), Office of Workforce and Career Development, and Influenza Division, National Center for Immunization and Respiratory Diseases (Finelli), Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA; the Georgia Department of Health, Atlanta, GA (Arnold); the Infectious Diseases Society of America Emerging Infections Network, Iowa City, IA (Beekmann, Polgreen); and the Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Carver College of Medicine, University of Iowa, Iowa City, IA (Polgreen).

The findings and conclusions in this report are those of the authors and do not necessarily represent the views of the Centers for Disease Control and Prevention.



Patients, Méthodes

- Étude nov 2006 – avril 2007
- Analyse des PAC à *S. aureus* déclarées
 - Spontanément (CDC)
 - Réseau de surveillance (IDSA)
 - MMWR avril 2007 (Georgie et Louisiane)
- Analyse :
 - Descriptive
 - Régression logistique :
 - Effet taux des leucocytes et grippe sur la mortalité



Leucocytes Stratification selon les Caractéristiques des Patients

Catégorie	Leucocytes Médiane 1000/mm ³	Interquartile Range 1000/mm ³
Age, y, n = 41		
≤18, n = 20	8,1	2,0-23,7
19–50, n = 15	4,7	2,6-16,5
>50, n = 6	8,9	2,3–25,8
Influenza test, n = 27		
Positif, n = 8	2	1,0–2,5
Négatif, n = 19	9,1	2,3–25,3
Diagnostic viral, n = 40		
Oui, n = 17	2,6	1,6–16,5
Non, n = 23	9,4	3,5–21,2
Issue, n = 36		
Survivant, n = 21	16,5	7,1–22,0
Décédé, n = 15	2,3	1,5–3,5



Caractéristiques des Patients selon la Survie

Caractéristiques	Pts décédés n = 24 (%)	Pts survivants n = 23 (%)	RR	IC 95%
Grippe (test positif)			2.02	1.20–3.40
Oui	10 (91)	1 (9)		
Non	9 (45)	11 (55)		
Antécédents			1.45	0.75–2.68
Comorbidités	11 (58)	8 (42)		
Pas de comorbidité	10 (40)	15 (60)		
Bactériémie <i>S. aureus</i>			1.87	1.10–3.44
Oui	10 (67)	5 (33)		
Non	10 (36)	18 (64)		
Leucocytes < 4000/mm ³			5.87	1.99–17.30
Oui	12 (80)	3 (20)		
Non	3 (14)	19 (86)		
Leucocytes >10000/mm ³			0.23	0.06–0.86
Oui	2 (13)	13 (87)		
Non	13 (59)	9 (41)		
Bactérie			1.21	0.53–2.80
SARM	16 (48)	17 (52)		
SAMS	4 (40)	6 (60)		



Conclusion

- *S aureus* = étiologie de PAC
 - Majoritairement MRSA
 - Le plus souvent associé ou post grippe
- Pts de cette série
 - Présumés sains
 - Jeunes
 - Mortalité élevée
- Nécessité de poursuivre études
 - Incidence?
 - Facteurs de risque ?
 - Prévention ?