

Anti-inflammatoires et infections

- JP Stahl
- JP Brion

Infectiologie

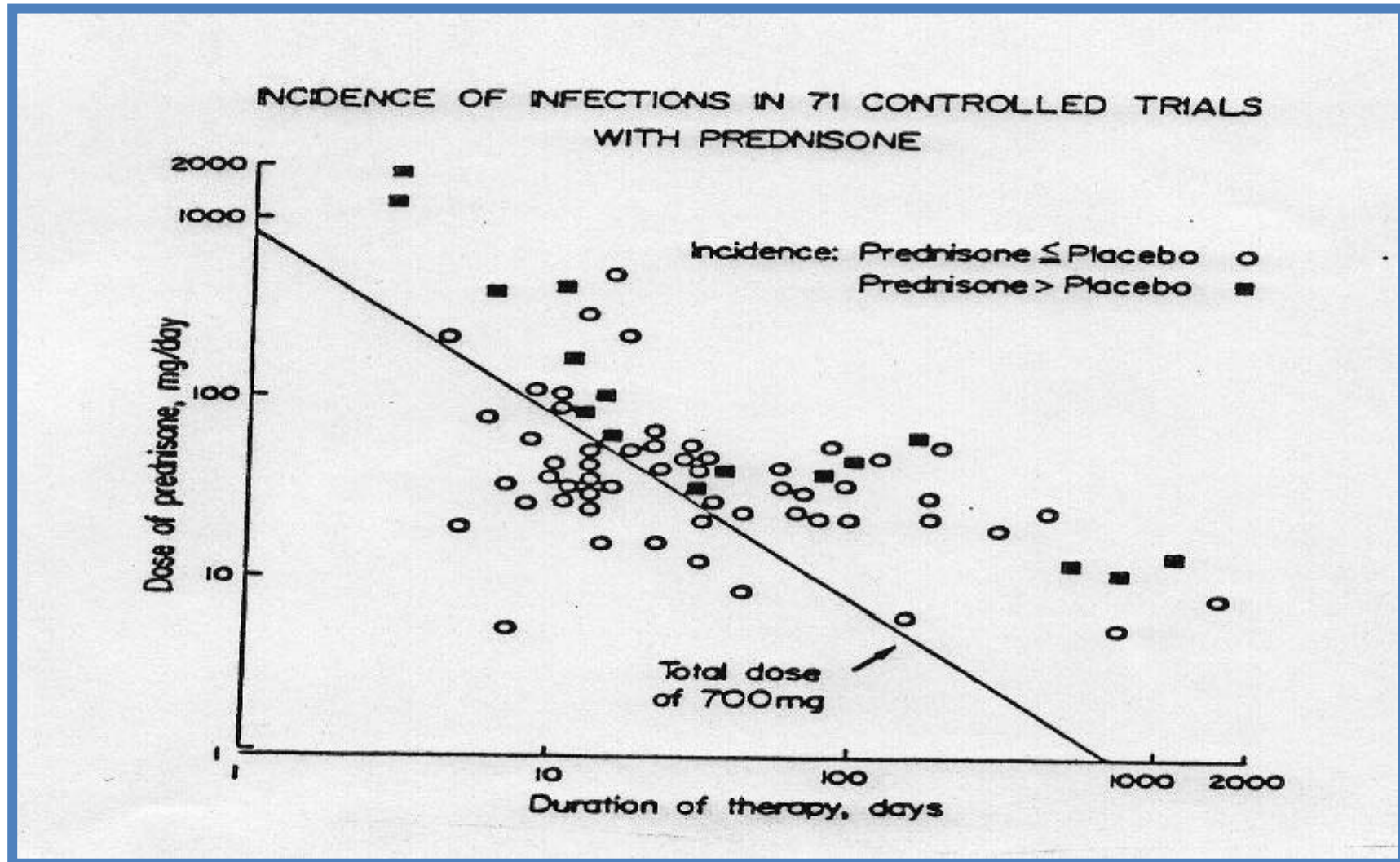
Université Grenoble 1

CHU Grenoble

Risque infectieux des corticoïdes

Rev. Infect. Dis, 1989, 6, 954-
63

Effet pro-infectieux des corticoïdes?



EN PRATIQUE

- Pas de risque infectieux significatif
 - poso quotidienne prednisone ≤ 10 mg
 - dose cumulée ≤ 700 (10j à 1 mg/kg)
- Au delà, risque d'autant plus grand que la pathologie sous jacente est
 - neuro $\approx 25\%$ patient-mois
 - grave

Risque de quoi?

- ▶ Rôle déterminant
 - ▶ Tuberculose
 - ▶ VZV, HSV, CMV
 - ▶ modèle Cushing: pneumocystose, aspergillose, cryptococcose, nocardiose
- ▶ Rôle aggravant certain
 - ▶ herpès cornéen
 - ▶ hépatite B
 - ▶ anguillulose
- ▶ Ailleurs plutôt cofacteur

Intérêt de la question cependant

- Morbidité et mortalité des infections graves stagnent.
- Modèles expérimentaux:
 - relation statistique paramètres inflammatoires / pronostic
 - Effet favorable de certaines tentatives d'immunomodulation sur le pronostic
 - Effet favorable des corticoïdes sur certaines évolutions fibrosantes
 - Les corticoïdes sont:
 - capables d'exercer de multiples effets immunosuppresseurs et anti-inflammatoires
 - Peu onéreux
 - Accessibles partout ou presque
- Données cliniques:
 - Certaines études semblent confirmer les données expérimentales
 - De nombreux cas cliniques...

Les corticoïdes au cours des infections: quand ?

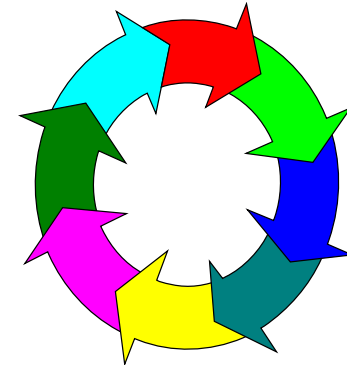
- Complications **générales** de l'infection:
 - Choc septique
 - Syndrome de détresse respiratoire aiguë (NEJM 2006; 354: 1671-84.)
- Complications **« locales »** de l'infection:
 - À court ou moyen terme: vascularite, œdème
 - A long terme: évolution fibrosante

- ▶ Pénétration
 - ▶ Bactériémie ou contiguïté: rupture de la barrière hémato-méningée: plexus choroïdes
 - ▶ Franchissement des méninges

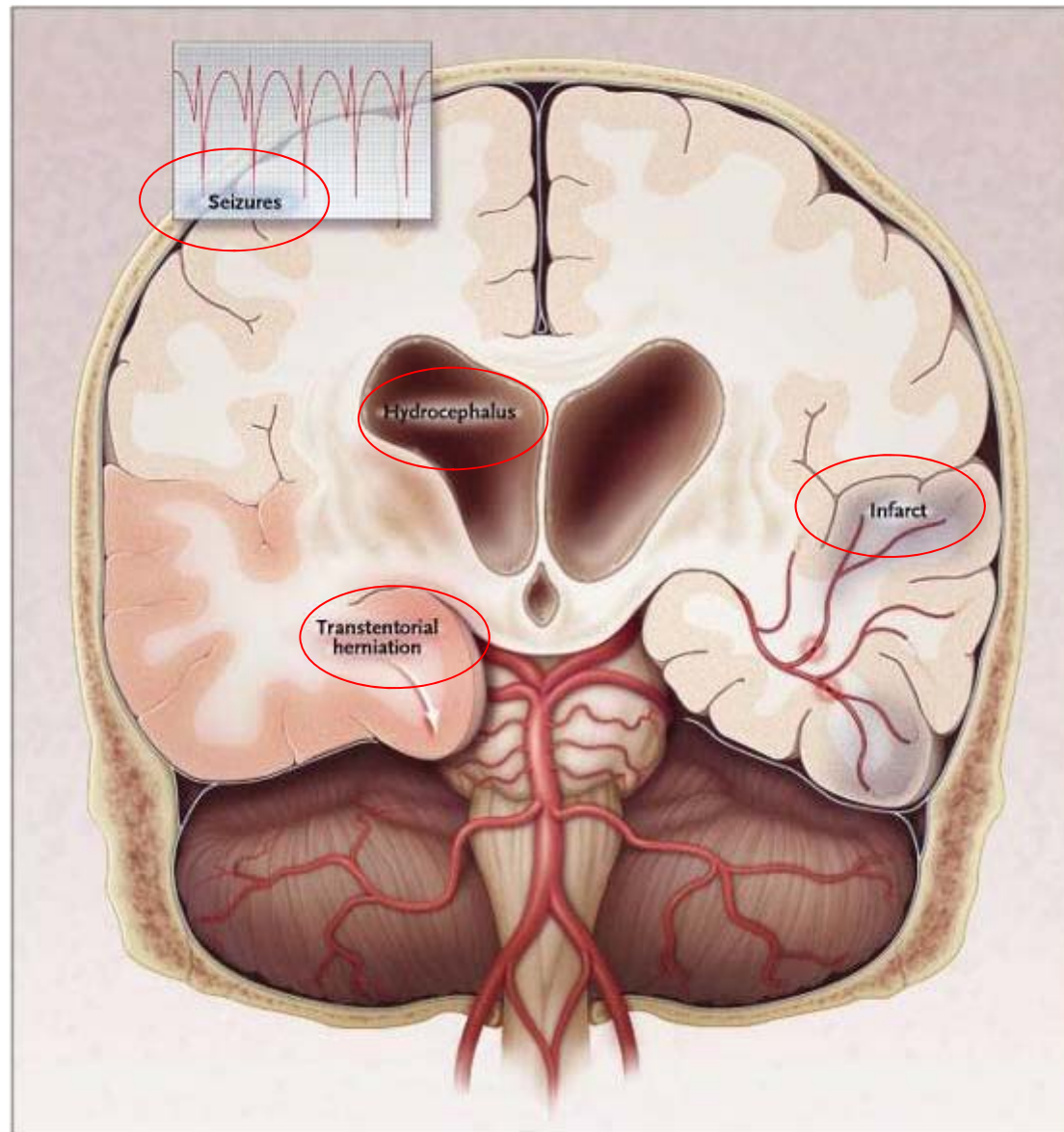
- ▶ Inflammation de l'espace sous-arachnoïdien
 - ▶ Production in situ: TNF, IL1, IL6: recrutement des PN
 - ▶ IL8, PAF, C5a, molécules d'adhésion (sélectines, Intégrines B2, ICAM2): Activation des PN

- ▶ Dysfn des cellules endothéliales
 - ▶ (IL1, TNF, PAF, Pg, NO, Radicaux libres)

- ▶ Altération de la barrière hématoméningée
 - ▶ Oedeme vasogénique
 - ▶ Inflammation méningée= vascularite=thrombose=ischémie= diminution du débit sanguin cérébral



Complications des méningites



DEXAMETHASONE IN ADULTS WITH BACTERIAL MENINGITIS
JAN DE GANS,PH.D.,AND DIEDERIK VAN DE BEEK,M.D.,FOR THE EUROPEAN
DEXAMETHASONE IN ADULTHOOD
BACTERIAL MENINGITIS STUDY INVESTIGATORS*

The New England
Journal of Medicine

Copyright ©2002 by the Massachusetts Medical Society

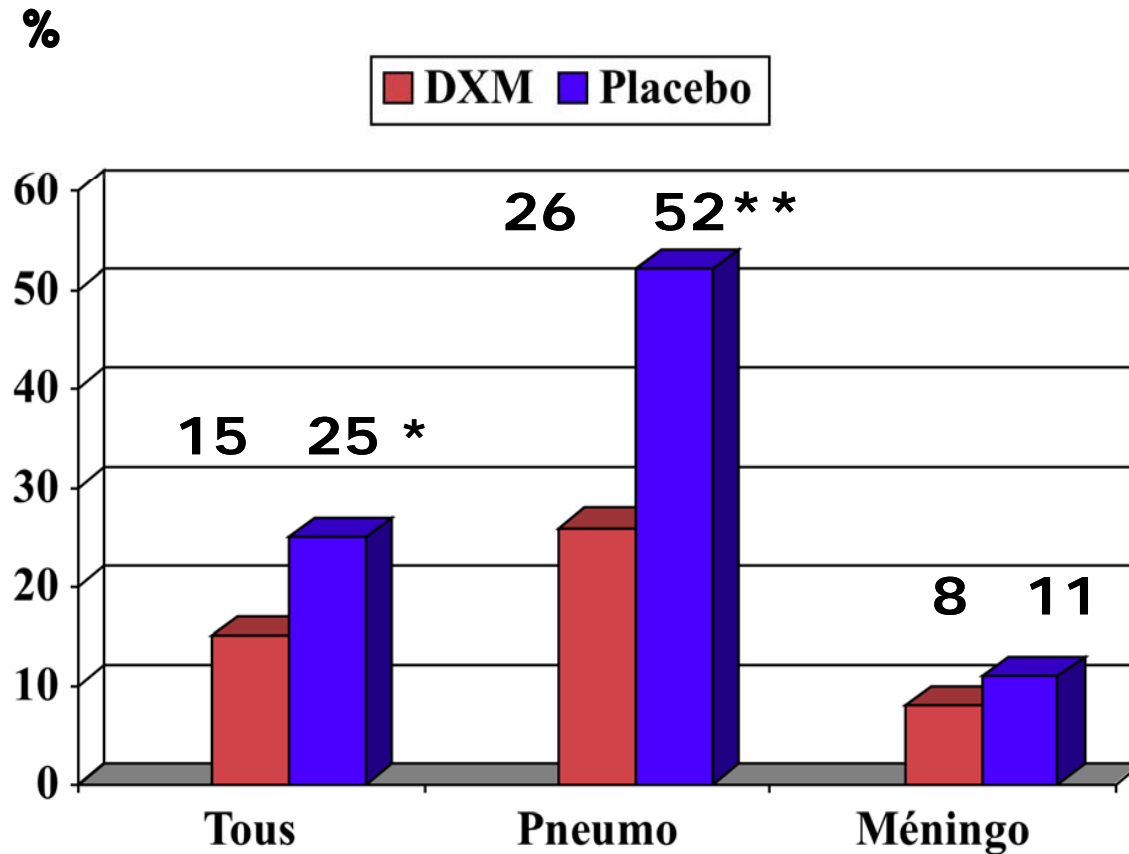
VOLUME 347 NOVEMBER 14,2002 **NUMBER 20**

« Dexamethasone (10 mg) or placebo was administered 15 to 20 minutes before or with the first dose of antibiotic and was given every 6 hours for four days. »

TABLE 1. BASE-LINE CHARACTERISTICS OF THE STUDY POPULATION.*

CHARACTERISTIC	DEXAMETHASONE GROUP (N= 157)	PLACEBO GROUP (N= 144)
Age — yr	44±18	46±20
Male sex — no. (%)	89 (57)	80 (56)
Basis for eligibility — no. (%)		
Bacteria in CSF on Gram's staining	116 (74)	99 (69)
No bacteria in CSF on Gram's staining but CSF white-cell count >1000 per mm ³	38 (24)	42 (29)
Cloudy CSF only	3 (2)	3 (2)
Duration of symptoms before admission — hr		
Median	24	24
Range	1-336	1-167
Seizures — no. (%)	15 (10)	7 (5)
Findings on admission		
CSF pressure — cm of water†	37±13	34±14
Score on Glasgow Coma Scale‡		
Median	12	12
Range	3-14	3-14
Score <8, indicating coma — no. (%)	25 (16)	23 (16)
Papilledema — no. (%)§	6 (7)	9 (10)
Cranial-nerve palsy — no. (%)	14 (9)	18 (12)
Hemiparesis — no. (%)	10 (6)	12 (8)
CSF culture — no. (%)		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	58 (37)	50 (35)
<i>Neisseria meningitidis</i>	50 (32)	47 (33)
Other bacteria	12 (8)	17 (12)
Negative bacterial culture	35 (23)	30 (21)
Indexes of CSF inflammation		
White-cell count — per mm ³		
Mean ±SD	8185±12,541	7438±10,688
Median	3667	3498
Range	7-123,000	3-76,000
Protein — g/liter	4.3±3.0	4.7±3.2
Glucose — mg/dl	27±31	27±29
Positive blood culture — no. (%)**	72 (53)	60 (47)

Evolution défavorable

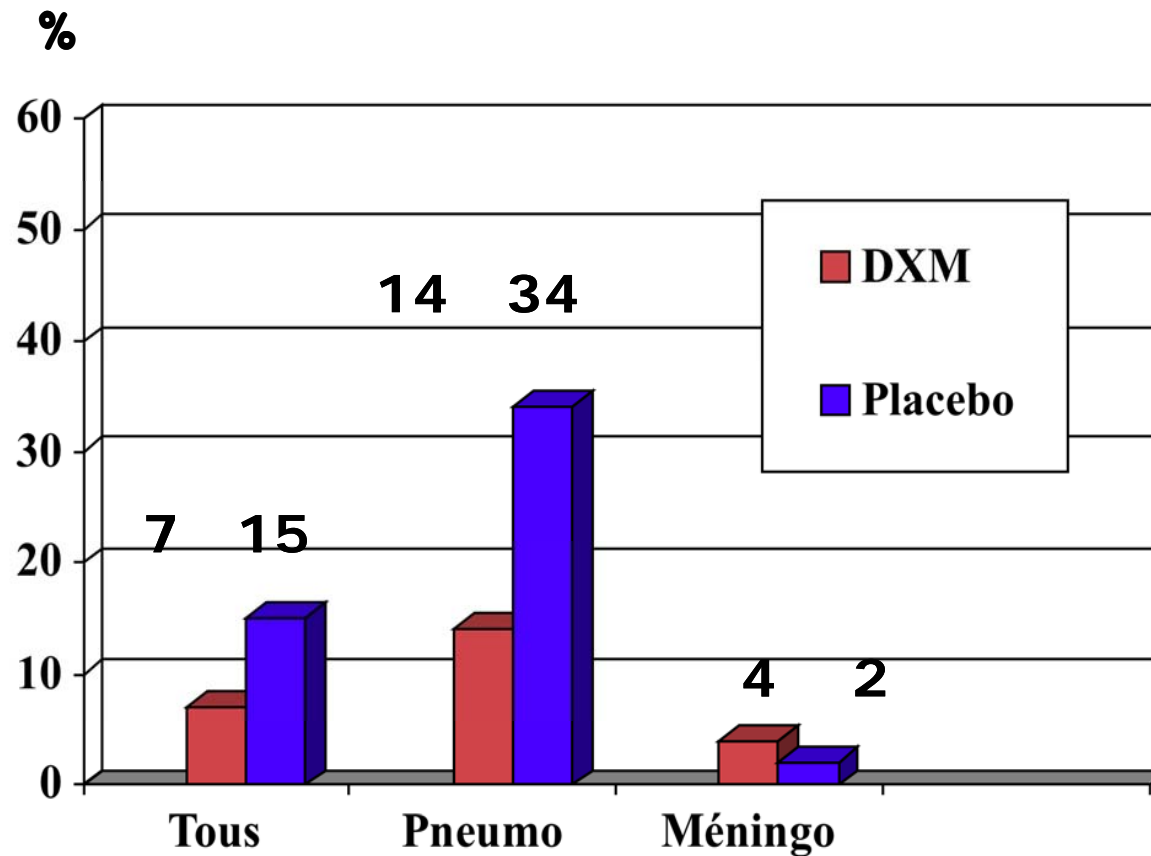


RR	IC 95%
0,59	0,3-0,94
0,50	0,3-0,83
0,75	0,21-2,63

* $p=0,03$

** $p=0,006$

Mortalité



RR	IC 95%
0,48	0,24-0,96
0,41	0,19-0,86
1,88	0,76-2,01



CORTICOTHÉRAPIE ET TUBERCULOSE

Elle est « **recommandée** » dans les situations suivantes (**Clin Infect Dis 1997; 25: 872-87**) > **2 études contrôlées bien conduites**

1/ Tuberculose pulmonaire (11 études randomisées/4 DB)

- amélioration plus rapide clinique et radiologique des pts sévères
- pas de bénéfice à long terme sur séquelles restrictives et mortalité ...
- ne retarde pas le délai de négativation des crachats
- 40 à 60 mg/j prednisone avec décroissance sur 4 à 8 semaines

2/ Pleurésie tuberculeuse (10 études ... 1 prospective randomisée DB)

- amélioration plus rapide (douleur, fièvre, dyspnée, évolution radiologique)
- pas d'impact sur les séquelles pleurales restrictives
- 20 à 40 mg/j prednisone avec décroissance sur 4 à 8 semaines

3/ Péricardite tuberculeuse (4 études...2 prospectives randomisées DB)

- réduction du volume en phase aigüe, du besoin de drainage, de la mortalité
- si phase plus tardive « effusive-constrictive »: pas de diminution de mortalité, de péricardectomie
- n'empêche pas l'évolution vers la constriction quel que soit le stade évolutif
- 60 mg/j prednisone avec décroissance sur 6 à 12 semaines

4/ Méningite tuberculeuse (50% DC) (10 études contrôlées)

- 8 études avec bénéfice des corticoïdes si gravité « intermédiaire »: séquelles, mortalité, anomalies du LCR, pression IC
- dexaméthasone 8 à 12 mg/j avec décroissance sur 6 à 8 semaines



→ « **Suggestive data** » (> 1 étude contrôlée)

→ primo-infection tuberculeuse avec plus rapide diminution des adénopathies médiastinales (2 études prospectives, randomisées, DB)

→ 2 à 5 mg/kg 7j puis 1 mg/kg avec décroissance sur 5 semaines

→ **”Inadequate data”** : péritonite tuberculeuse, tuberculose laryngée, tuberculose endobronchique,

Péricardite tuberculeuse:

Strang JIG et coll. Lancet 1988; ii: 759-64

- Étude randomisée, double aveugle, prednisolone vs PCB, patients non drainés chirurgicalement à l'inclusion.
 - 240 patients, Afrique du Sud. 42 patients exclus de l'analyse finale, 48 drainés chirurgicalement.
 - Sérologies VIH non réalisées
 - Tableau de **péricardite tuberculeuse aiguë** confirmée microbiologiquement ou histologiquement dans 144 cas (73%)
 - Dose de prednisolone: 60 mg/j (4 semaines) puis décroissance et arrêt en 11 semaines.
 - Antibiothérapie: 6 mois
 - Suivi sur 24 mois.

Péricardite tuberculeuse

- Résultats:

	prednisolone	PCB	p
– Décès par péricardite:	2(3%)	10(14%)	<0.05
– Péricardectomie:	6(8%)	9(12%)	NS
– Ponction péricardique	7(9%)	17(23%)	<0.05
– Evolution favorable	73 (96%)	62 (84%)	<0.05

Méningite tuberculeuse

- 1: Schoeman FJ et coll. Pediatrics 1997; 99: 226-31
- 2: Girgis NI et coll. Am J Trop Med Hyg 1998; 58: 28-34
- 3: Thwaites GE et coll. N Engl J Med 2004; 351: 1741-51

Méningite tuberculeuse

Etude Durée des CS	Age Effectif	antibiotiques	Corticoïde Posologie initiale	Séquelles (%)	Mortalité (%)
1 Randomisée Contrôlée 1 mois	Enfants Nb=116	INH+RIF+ ETHIO+PRZ	Prednisone 4mg/kg/j PCB	Aucune différence sur motricité, audition, vision	6 24 (p=0.015)
2 Randomisée Contrôlée 3 sem puis ↓ sur 3 sem	Enfants 68% N=160	INH+ETHAM +STREPTO	Dexamethasone 12 mg/j (>12 ans) 8 mg/j (<12 ans) PCB	Neurol 9 29 (p<0.02) Develop 14 37 (p<0.02)	43 59 (p<0.01)
3 Randomisée Contrôlée Double aveugle 4 sem IV puis 4 sem per os	>14 ans N=545	INH+RIF+ PRZ+ STREPTO	Dexamethasone 0.4 mg/kg/j PCB	Aucune différence	31.8 41.3 (p=0.01)

Méningite tuberculeuse (NEJM 2004; 351: 1741-51)

- Patients randomisés pour soit dexaméthasone soit placebo
- Le plus tôt possible après le début des antituberculeux.
- Les patients de grade II or III recevaient un traitement intraveineux pendant 4 semaines:
 - 0.4 mg/Kg/j la semaine 1,
 - 0.3 mg/Kg/j la semaine 2,
 - 0.2 mg/Kg/j la semaine 3,
 - 0.1 mg/Kg/j la semaine 4
- puis un traitement par voie orale pendant 4 semaines, débutant avec une posologie totale de 4 mg/j, avec diminution de 1 mg chaque semaine.

Meningite tuberculeuse (NEJM 2004 ;351: 1741-51)

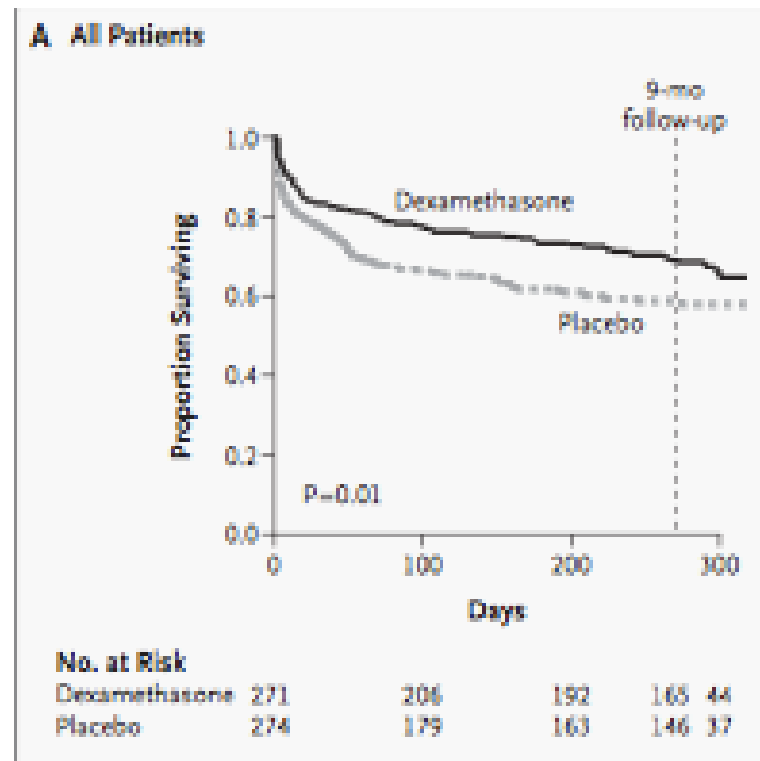
Outcome and Group	Dexamethasone <i>no./total no. (%)</i>	Placebo <i>no./total no. (%)</i>	Relative Risk (95% CI)	P Value
Death				
All patients	87/274 (31.8)	112/271 (41.3)	0.69 (0.52–0.92)	0.01
Grade				
I	15/90 (16.7)	26/86 (30.2)	0.47 (0.25–0.90)	0.02
II	38/122 (31.1)	50/125 (40.0)	0.71 (0.46–1.1)	0.11
III	34/62 (54.8)	36/60 (60.0)	0.81 (0.51–1.29)	0.38
Relative risk of death stratified according to grade [†]			0.68 (0.52–0.91)	0.007
HIV status				
Negative	57/227 (25.1)	67/209 (32.1)	0.72 (0.51–1.02)	0.07
Positive	27/44 (61.4)	37/54 (68.5)	0.86 (0.52–1.41)	0.55
Undetermined	3/3 (100)	8/8 (100)	1.16 (0.71–1.91)	0.71
Relative risk of death stratified according to HIV status [‡]			0.78 (0.59–1.04)	0.08
	Dexamethasone <i>no./total no. (%)</i>	Placebo <i>no./total no. (%)</i>	Odds Ratio	P Value
Death or severe disability				
All patients	121/274 (44.2)	134/271 (49.4)	0.81 (0.58–1.13)	0.22
Grade				
I	19/90 (21.1)	30/86 (34.9)	0.50 (0.25–0.98)	0.04
II	57/122 (46.7)	61/125 (48.8)	0.92 (0.56–1.52)	0.74
III	45/62 (72.6)	43/60 (71.7)	1.05 (0.47–2.31)	0.91
Odds ratio stratified according to grade [§]			0.79 (0.56–1.13)	0.20
HIV status				
Negative	93/230 (40.4)	96/217 (44.2)	0.86 (0.59–1.25)	0.42
Positive	28/44 (63.6)	38/54 (70.4)	0.74 (0.32–1.72)	0.48
Undetermined	3/3 (100)	8/8 (100)	—	—
Odds ratio stratified according to HIV status [¶]			0.87 (0.62–1.24)	0.44

Meningite tuberculose (NEJM 2004; 351: 1741-51)

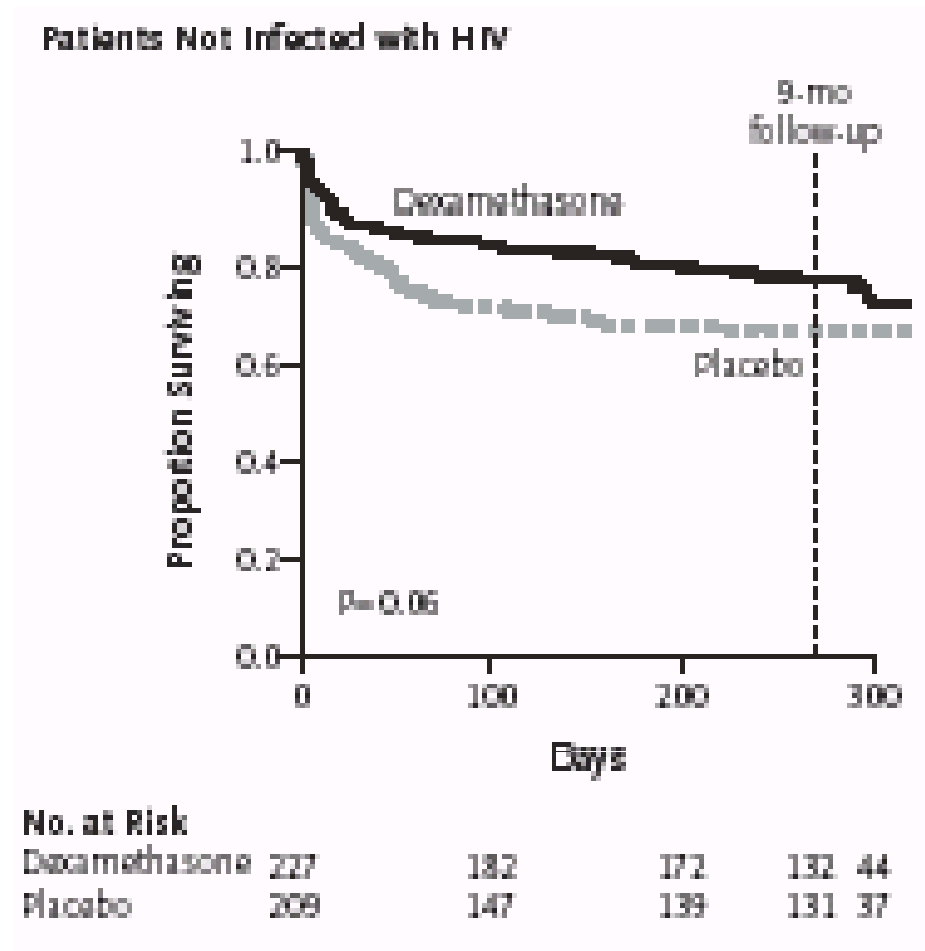
Table 3. Outcomes of 545 Patients Nine Months after Randomization.

Group	No. of Patients	Outcome			
		Good	Inter-mediate <i>number (percent)</i>	Severe Disability	Death
Dexamethasone*	274	104 (38.0)	49 (17.9)	34 (12.4)	87 (31.8)
Placebo	271	95 (35.1)	42 (15.5)	22 (8.1)	112 (41.3)

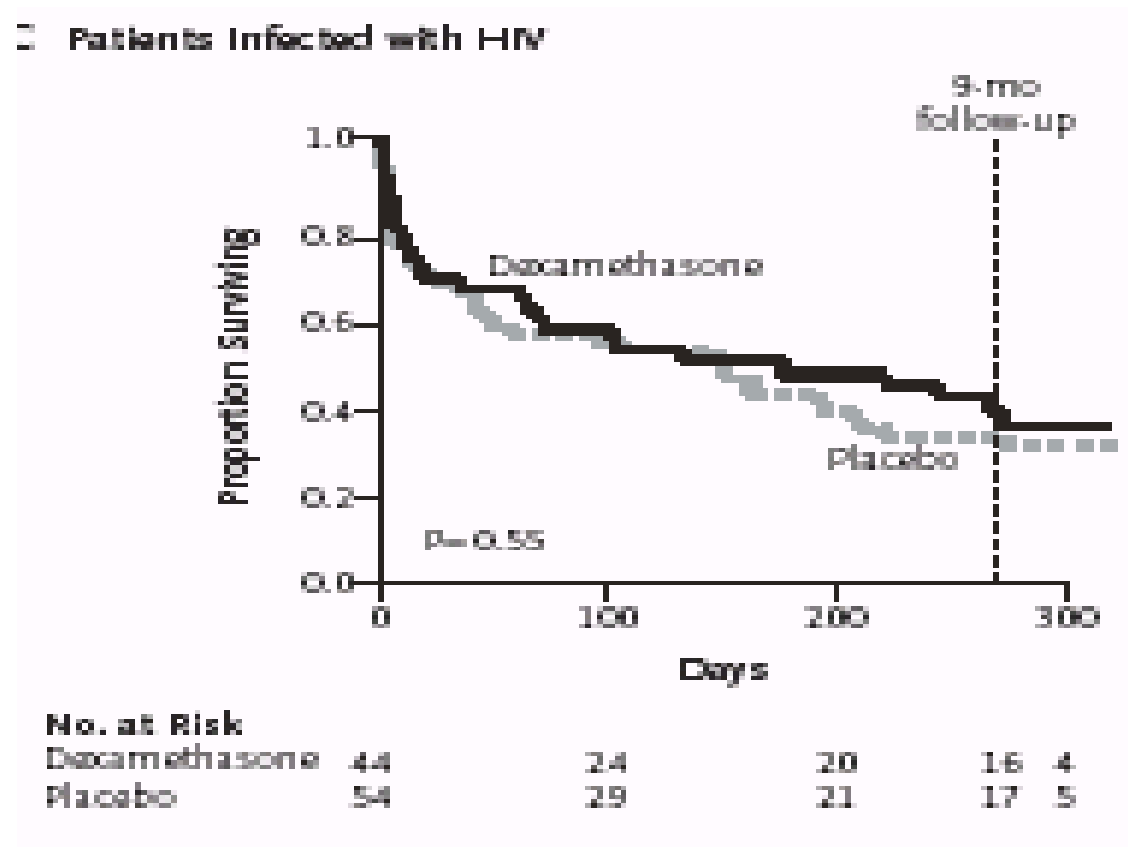
Meningite tuberculeuse (NEJM 2004; 351:1741-51)



Meningite tuberculeuse (NEJM 2004; 351: 1741-51)



Meningite tuberculeuse (NEJM 2004; 351: 1741-51)



Meningite tuberculeuse (NEJM 2004; 351: 1741-51)

Mortalité et analyse multivariée:

GCS < 10

Hémiparésie

Tr antérieur pour tuberculose

Tuberculose pulmonaire ou extra-neurologique

VIH

Ht basse, peu de leucocytes LCR, hypoglycorachie

Tr anti-tuberculeux mal conduit

Traitement avec placebo

Effets de la corticothérapie dans les méningites tuberculeuses de
l'adulte admises en réanimation
(Madani N et coll, SRLF 2007, abstract SO 72)

- Janv 93 – décembre 2004; > 14 ans
- 244 Pts, 38 +/- 17 ans, GCS: 12 +/- 3, mortalité globale: 44%
- Dexaméthasone: 0,4 mg/kg , 0,2 puis 0,1 mg/kg pendant 1 sem, puis, 1 mois oral.
- Pts corticoïdes appariés à Pts non corticoïdes: 84 paires
- **Mortalité hospitalière: 47,6% Cs + vs 46,4% Cs – (p= 0,9)**
- Séquelles à 3 mois: 27,5% Cs + vs 18,6% Cs – (p = 0,3)
- Infections noso: 26,2% Cs + vs 14,2% Cs – (p = 0,05)
- Hyperglycémie > 10 mmol/l: 16,7 % Cs + vs 4,8% Cs – (p = 0,01)

Corticothérapie et tuberculose

Atteinte du SNC:tuberculomes

- Tuberculomes: rares dans les pays développés. 20% des masses intracérébrales dans les pays en voie de développement.
- Peuvent apparaître ou s'aggraver au cours d'un traitement anti-tuberculeux (**Afghani et coll, CID 1994; 19:1092-9**)
- Délai d'apparition (par rapport à la mise en route du traitement): 4 semaines à 9 mois (médiane: 4 mois)
- Ne sont habituellement pas liés à une résistance du BK.
- **La corticothérapie semble pouvoir améliorer le pronostic.**
- Pas de posologie précise définie (Idem / méningite?)

Miliaire hypoxémiante

- Pas d'étude permettant de se faire une idée !
- Des cas cliniques semblent indiquer que l'oxygénation peut être améliorée par de fortes doses de corticostéroïdes:
 - Prednisone 60 à 80 mg/j

Corticothérapie et tuberculose: en pratique

- **Péricardite tuberculeuse:**
 - Les études sont rares et ont été menées dans des pays en voie de développement(extrapolables?)
 - Seule la prednisolone a été évaluée
 - Posologie initiale: 60 mg/j
 - Durée de traitement \geq 6 semaines
- **Méningite tuberculeuse**
 - Peu d'études...
 - Dexaméthasone: molécule la plus étudiée
 - Posologies élevées: 0.4 mg/kg/j
 - Durée: 4 à 8 semaines
- **Miliaire hypoxémiante**
 - Pas d'étude, et pourtant...

Corticotherapie et pneumocystose

patients infectés par le VIH

- La pneumocystose reste l'infection opportuniste la plus fréquente motivant une admission en réanimation (19%) (Vincent B et coll. Intensive Care Med. 2004; 30(5): 859-66)
- Mortalité de 5 à 30% et **si VM après 3j et plus de 5 j >90%...** (Bedos JP et coll. Crit Care Med 1999; 27: 1109-15)
- Dégradation fréquente des échanges gazeux après mise en route du traitement attribuée à une exacerbation de la réponse inflammatoire liée à la lyse du *Pneumocystis jirovecii* (*Pneumocystis carinii*).

Pneumocystose et histopathologie

- Alvéolite inflammatoire lymphocytaire/éosinophile ou neutrophilique (bactérie, évolution fibrosante) + kystes de PNCC
- Pneumonie interstitielle inflammatoire avec prolifération des pneumocytes de type II
- Altération du surfactant, protéinose alvéolaire
- « Diffuse alveolar damage » → fibrose interstitiel/membranes hyalines
- Granulomes, calcifications, lésions kystiques et cavitaires (PNO)
- Vascularites → dissémination extra-pulmonaire

Corticothérapie et pneumocystose patients infectés par le VIH (1)

Etude Délai/Durée Effectif	Oxygénation à l'inclusion	Molécule Dose initiale	Détérioration (%)	Ventilation mécanique (%)	Mortalité (%)
1 Randomisée Contrôlé/Placebo 48h/21 j 38 patients	Sat 85-90% (air ambiant)	Prednisone 60 mg/j PCB	↓ sat de 10% 6 42	N D	0 6
2 Randomisée Non Contrôlée 36h/21 j 251 patients	PaO ₂ /FiO ₂ : 75-350	Prednisone 40 mg x 2/j /5j puis 40mg/j /5j puis 20 mg/j ... PCB	PaO ₂ /FiO ₂ <75 17 37 (p=0.002)	15 33 (p=0.003)	14 29 (p=0.01)

1: Montaner JSG et coll. Ann Intern Med 1990; 113: 14-20

2: Bozette SA et coll. N Engl J Med 1990; 323: 1451-7

Corticothérapie et pneumocystose patients infectés par le VIH (2)

Etude Délai/Durée Effectif	Oxygénation à l'inclusion	Molécule Dose initiale	Détérioration (%)	Ventilation mécanique (%)	Mortalité (%)
3 Randomisée Contrôlée/placebo 72h/7+/- 3j 23 patients	PaO ₂ /FiO ₂ <210 Et PaO ₂ /FiO ₂ >60	Methylpred 40 mg x 4/j PCB		25 82 (p=0.008)	25 82 (p=0.008)
4 Randomisée Contrôlée/placebo Non limité/8 j 41 patients	PaO ₂ /FiO ₂ <240 (PaO ₂ AA < 50)	Methylpred 60 mg x 4/j PCB			31 37 (p=0.75)

3: Gagnon et coll. N Engl J Med 1990; 323: 1444-50

4: Clement M et coll. Am Rev Respir Dis 1989; 139: Suppl:A250. Abstract

Corticothérapie et pneumocystose patients non infectés par le VIH

- Godeau B et coll. J Rheumatol 1994; 21: 246-51)
 - 10 services/10 ans /5 hôpitaux:
 - 34 cas (2% des connectivites); 8 mois post diagnostic; WG +++; 95% Cs depuis 10 mois: 1,2 mg/kg; cytotoxique(70%); lymphopénie (90%);
 - délai diag: 6j; IRA/ICU = 50%; **mortalité : 32%** (infections nosocomiales +++)
- Mansharamani et coll. Chest 2000; 118: 704-711
 - rare mais dont la fréquence tend à augmenter
 - grave:
 - 68.8 % des patients nécessitent une admission en réanimation
 - 65.6% des patients nécessitent un recours à la ventilation mécanique
 - **mortalité 39.4%**

Corticothérapie et pneumocystose patients non infectés par le VIH

Etude	Molécule	Dose	PaO ₂ à l'inclusion	Effectif	Ventilation mécanique	Mortalité
1 Rétro (30 pts et 80% sous Cs)	Equivalent prednisone	≤ 30 mg/j	< 65 mm Hg	14	75%	44%
		≥ 60 mg/j		16	57%	36%
					NS	NS
2 Rétro (31 pts et 23 sous Cs)	Prednisone ou Methyl- prednisolone	Pas de CS	<70 mm Hg	8	50%	50%
		> 1 mg/kg/j		23	43%	39%
					NS	NS

1: Pareja J et coll. Chest 1998;113: 1215-24: **conclusion positive**

2: Delclaux C et coll. CID 1999;29: 670-2: **conclusion négative** ...

Corticothérapie et pneumocystose patients non infectés par le VIH

→ Bénéfice des corticoïdes au cours des pneumocystoses non VIH?

.....peut être bien que OUI, peut être bien que NON ...

Corticothérapie et pneumocystose patients non infectés par le VIH

→ Utilisation des corticoïdes:

- Pas d'étude randomisée
- Etudes rétrospectives de faibles effectifs
- Prophylaxie de la PNCC chez tout patient sous corticoïdes au long cours? : NON
- Prophylaxie chez: LNH, tumeurs du SNC, GMO, transplantation d'organe, **corticoïdes > 1 mois et CD4 < 300 mm³ ?...**

Corticothérapie et pneumocystose: En pratique

- **Patients infectés par le VIH**

- Le bénéfice semble acquis si $\text{PaO}_2 < 70$ mmHg en air ambiant et $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 75$
- A débuter le plus tôt possible en probabiliste = éviter l'intubation +++
- Schéma retenu: prednisone
 - J1 à J5: 40 mg x 2/j
 - J6 à J11: 40 mg x 1/j
 - J12 à J21: 20 mg x 1/j

- **Patients non infectés par le VIH**

- La prednisone à plus de 60 mg/j semble améliorer le pronostic??

Restauration immunitaire au cours du traitement de l'infection VIH

- **Définition:** aggravation paradoxale de paramètres cliniques ou biologiques après mise en route de traitements anti-rétroviraux
- Fréquence estimée: 10 à 25%
- Délai d'apparition: le plus souvent au cours des 8 ères semaines de traitement
- Terrain: le plus souvent, $CD4+ < 50/mm^3$
- Manifestations pouvant justifier la réanimation:
 - Pneumonie (\pm SDRA): infections par BK, MAC, Pneumocystis.
 - Méningite ou méningo-encéphalite: infections par BK, MAC, cryptocoque, virus JC, parvovirus B19
 - Insuffisance rénale aiguë: BK (miliaire avec atteinte rénale)
- Peut compliquer une infection identifiée et traitée mais peut également révéler une infection méconnue
- Diagnostic différentiel:
 - Effets indésirables médicamenteux
 - Inefficacité du traitement de l'infection opportuniste
- **Traitement: AINS ou corticoïdes en cas de forme grave. Pas de schéma validé..**

Management of IRS in HIV patients

Variable	Management
Differential pathogenesis	
Unmasking and/or recognition of ongoing infections	Antimicrobial therapy
Reconstituting immune reaction to nonreplicating antigens	No antimicrobial therapy
Differential diagnosis	
Drug toxicity	Stop and/or modify antiretroviral or antimicrobial therapy
Drug failure	Restart and/or adapt antimicrobial treatment
Treatment	NSAIDs, steroids (timing, dosing, duration), ^a intravenous immunoglobulins, ^a thalidomide ^a

NOTE. NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

^a Indicates uncertain benefit in some of the patients with the specified complication and may require individual decisions.

Hirsch HH et coll. CID 2004; 38: 1159-66

Hydrocortisone Infusion for Severe Community-acquired Pneumonia



AMERICAN JOURNAL OF
Respiratory and
Critical Care Medicine

A Preliminary Randomized Study

Confalonieri et al – 2005; 171:242

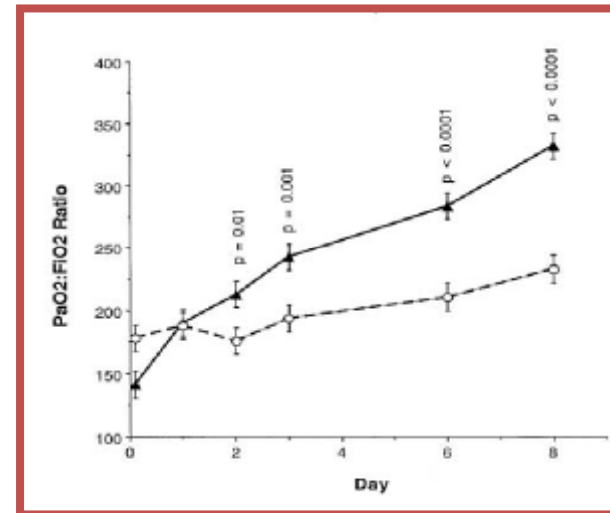
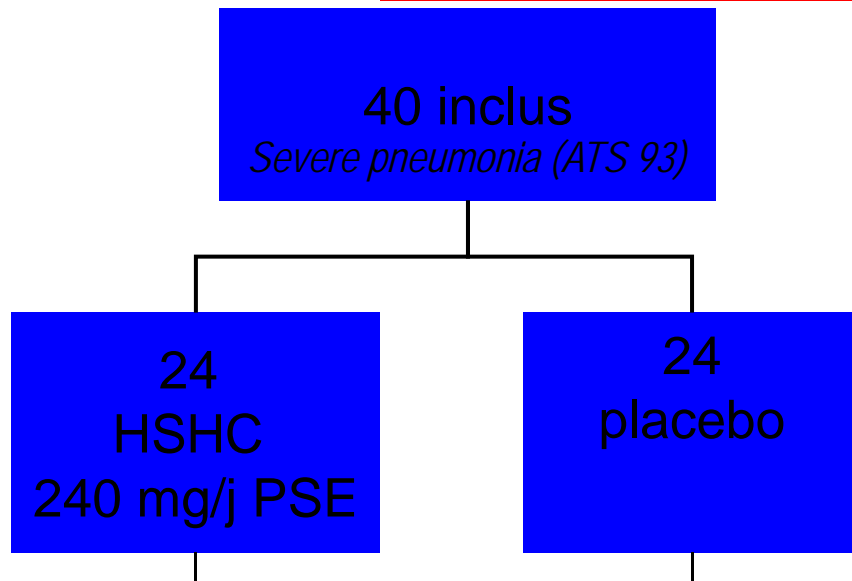


TABLE 2. CLINICAL AND PHYSIOLOGICAL CHARACTERISTICS ON OR BY STUDY DAY 8

Parameter	Placebo (n = 23)	Hydrocortisone (n = 23)	p Value
On mechanical ventilation *	15 (65%)	6 (26%)	0.008
Mechanical ventilation-free days ^{††}	0 (0-6)	4 (0-7)	0.01
Pa _o ₂ :Fi _o ₂ [§]	237 ± 92	332 ± 80	0.0008
Pa _o ₂ :Fi _o ₂ ≥ 300	5 (22%)	16 (70%)	0.003
Pa _o ₂ :Fi _o ₂ improvement ≥ 100 from study entry	8 (35%)	20 (87%)	0.0007
Chest radiograph score [§]	2.6 ± 1.3	1.1 ± 0.7	< 0.0001
Improvement in chest radiograph score from Day 1 to Day 8	5 (22%)	21 (91%)	< 0.0001
MODS score [§]	1.0 ± 0.9	0.3 ± 0.5	0.003
Patients with MODS* [†]	16 (70%)	8 (35%)	0.02
Delayed septic shock by Day 8	9 (43%)	0 (0%)	0.001
New ARDS by Day 8	3 (13%)	0 (0%)	0.23
C-reactive protein (mg/dl) ^{†††}	34 (0–225)	18 (0–44)	0.01
Survival	21 (91%)	23 (100%)	0.49

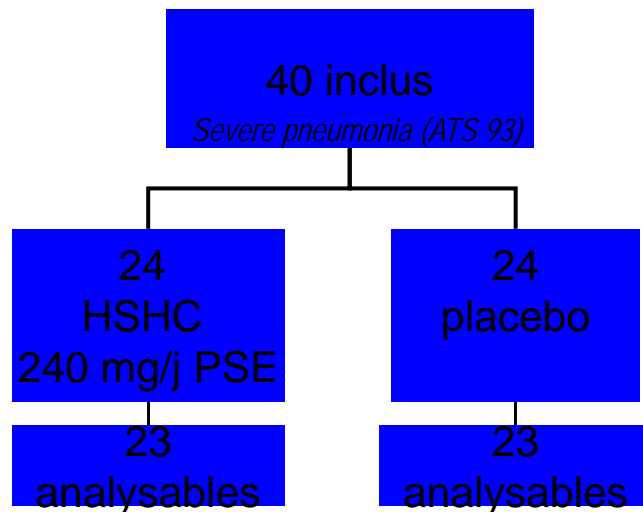


Hydrocortisone Infusion for Severe Community-acquired Pneumonia



A Preliminary Randomized Study

Confalonieri et al – 2005; 171:242



Parameter	Placebo (n = 23)	Hydrocortisone (n = 23)	p Value
Male/female*	15/8	17/6	0.53
Age, yr ^{†‡}	66.6 ± 14.7	60.4 ± 17.3	0.20
APACHE II score ^{§†}	18.2 ± 4.0	17.2 ± 4.1	0.39
MODS score [‡]	1.2 ± 0.4	1.2 ± 0.5	0.75
Temperature, °C [‡]	38.2 ± 1.2	38.3 ± 0.9	0.76
WBC count, × 10 ⁹ /L [‡]	12.9 ± 5.1	12.4 ± 5.5	0.72
On mechanical ventilation* V.Inv	16	7	0.03
Pa _{o2} :Fi _{o2} [‡]	178 ± 58	141 ± 49	0.03
Pa _{o2} :Fi _{o2} < 200	13 (57%)	21 (91%)	0.02
Catecholamine-dependent septic shock	1 (4%)	2 (9%)	1.0
C-reactive protein, (mg/dl) ^{¶**}	29 (6–200)	55 (14–349)	0.04
Chest radiograph score [‡]	2.4 ± 0.6	2.9 ± 0.8	0.03

Parameter	Combined (N = 34)	Conventional Ventilation (N = 23)	Noninvasive Ventilation (N = 11)
Mechanical ventilation at entry	19 vs. 15	16 vs. 7	3 vs. 8
Mechanical ventilation on study day 8	79% vs. 40% (0.03)	87% vs. 43% (0.045)	33% vs. 37%* (1.0)
Improvement in Pa _{o2} :Fi _{o2} by study day 8 [†]	26% vs. 87% (< 0.001)	25% vs. 71% (0.07)	33% vs. 100% (0.054)
Improvement in chest radiograph score on day 8	16% vs. 93% (< 0.001)	12% vs. 86% (< 0.001)	33% vs. 100% (0.054)
Median C-reactive protein level (mg/dL) on day 8	35 vs. 18 (0.004)	63 vs. 18 (0.02)	22 vs. 17 (0.67)
MODS score on study day 8 (mean ± s.d.)	1.2 ± 0.8 vs. 0.3 ± 0.5 (< 0.001)	1.4 ± 0.8 vs. 0.3 ± 0.5 (0.002)	0.7 ± 0.6 vs. 0.4 ± 0.5 (0.49)
Delayed septic shock by day 8 [‡]	53% vs. 0% (0.003)	64% vs. 0% (0.007)	0% vs. 0%
Median duration of continuous mechanical ventilation	10 vs. 4 (0.007)	13 vs. 5 (0.09)	4 vs. 3.5 (1.0)
Hospital mortality	37% vs. 0% (0.01)	44% vs. 0% (0.06)	0% vs. 0%

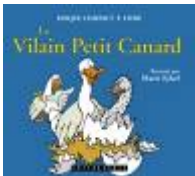
Meduri et al- AJRCCM 2005; 171:783

Surviving sepsis campaign

Question: Should low doses of corticosteroids be used in the treatment of sepsis in the absence of shock?

No; Grade E

Recommendations: In the absence of shock, corticosteroids should not be administered for the treatment of sepsis.



En conclusion

- La corticothérapie reste un moyen thérapeutique séduisant mais mal connu:
 - Peu d'études
 - Equivalence mal évaluée entre les molécules
 - Protocoles multiples
 - Pathologies rares
- Les indications peu discutables en pathologie infectieuse grave semblent être:
 - Certaines méningites: BK, Haemophilus, pneumocoque (?)
 - La pneumocystose au cours de l'infection VIH si $\text{PaO}_2 < 70$ mmHg en air ambiant
 - Choc septique avec IS relative

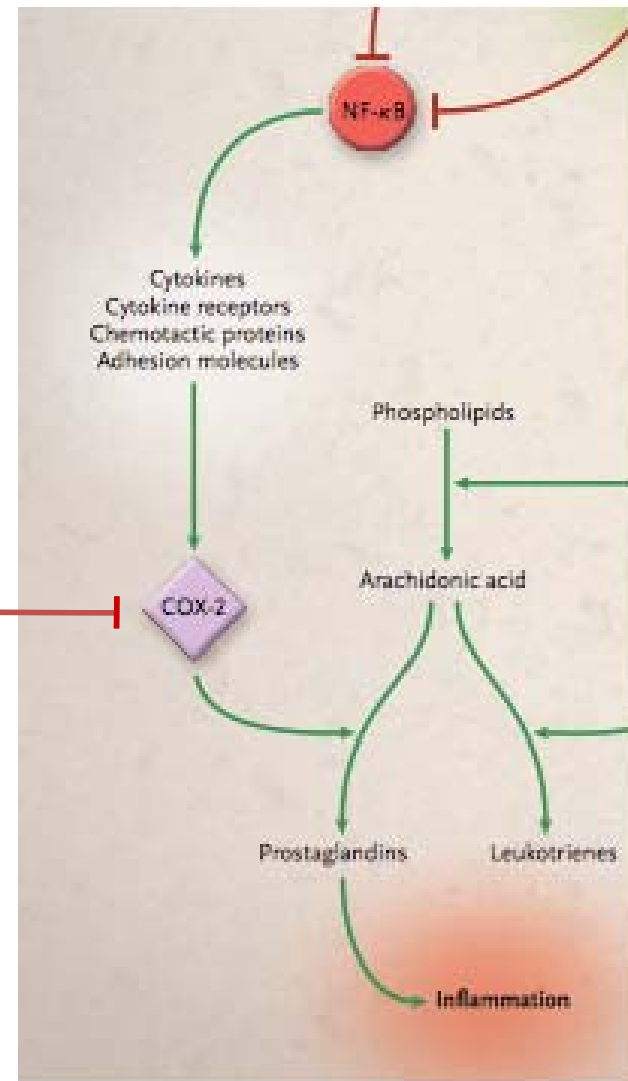
Autres indications

(Guidelines IDSA. JID 1992; 165: 1-13)

- **Fièvre typhoïde** et choc (A): chloramphenicol +dexa 3 mg/kg vs chloramphénicol : mortalité 17% vs 51% (NEJM 1984; 310: 82-8) ...
- **MNI** avec obstruction pharyngée (B), complications (hépatite, myocardite, encéphalite, péricardite) (C)
- **Laryngite** aiguë sous-glottique de l'enfant (B): 12 études randomisées DB 1960/1988 : dexa > 0,3 mg/kg 2 à 3j diminuent la durée et la gravité des symptômes respiratoires
- **Tétanos** (B) (Etude DB prednisolone 40 mg/j 10j vs placebo) avec réduction significative de la mortalité (Clin Ther 1988; 10: 276-80)
- **Otorrhée chronique** après otite moyenne (B) (Etude DB Bactrim+/- prednisone (Pediatr Infect Dis 1990; 9: 533-8)

Polynucléaires neutrophiles
Chimiotactisme
Adhérence
Dégranulation
Production anion super oxyde

AINS



Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of severe skin and soft tissue complications in patients with varicella or zoster disease

Yann Mikaeloff,¹ Abbas Kezouh² & Samy Suissa²

¹Pediatric Department, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Bicêtre University Hospital, Le Kremlin Bicêtre, France and ²Division of Clinical Epidemiology, Department of Epidemiology and Biostatistics, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

BJCP British Journal of Clinical
Pharmacology

The design was a nested case-control study, with matching for age and practice. The setting was primary care in the United Kingdom (United Kingdom's General Practice Research Database). Two population-based cohorts of all patients with a primary varicella (n = 140 111) or zoster (n = 108 257) diagnosis during 1994–2005 were followed up for 2 months after diagnosis. **Main outcome measures of severe skin or soft tissue complications (mostly cellulitis and abscess) associated with current NSAID or paracetamol use were estimated, and adjusted for potential confounding factors, including sex, drug use, and comorbidity.**

Variables	Cases	Matched controls	Crude RR	Adjusted RR* (95% CI)
<i>Primary varicella</i>				
Number of subjects	386	2402		
Current use of:				
NSAIDs %	12 (3.11)	14 (0.58)	5.2	4.9 (2.1, 11.4)
Paracetamol %	51 (13.21)	246 (10.24)	1.7	1.5 (1.0, 2.2)
<i>Zoster disease</i>				
Number of subjects	681	2142		
Current use of:				
NSAIDs %	57 (8.37)	113 (5.28)	1.6	1.6 (1.1, 2.4)
Paracetamol %	146 (21.44)	537 (25.07)	0.8	0.8 (0.6, 1.0)

CONCLUSIONS

The use of NSAIDs is associated with an elevated risk of severe skin and soft tissue complications of varicella zoster virus infection, mostly in children with varicella.

Severe necrotizing soft-tissue infections and nonsteroidal anti-inflammatory drugs

C. Souyri,* et al 2007

Conclusion. Despite the limitations related to a spontaneous reporting system, **this study indicates a strong association between NSAID use and NSTI.** Although it was not possible to conclude if NSAIDs increase the risk of necrotizing complications in all patients, their use may mask the symptoms and delay diagnosis.

ACTA PÆDIATRICA

NURTURING THE CHILD

Prevalence and risk factors of suppurative complications in children with pneumonia

Patrice François, Amélie Desrumaux, Christine Cans, Isabelle Pin, Patricia Pavese, José Labarère 2010

Conclusion: This study confirms an association between the use of prehospital **ibuprofen** and suppurative pneumonic complications.

Erysipele, dermo hypodermites

Facteurs de risque de survenue

L'âge est en moyenne supérieur à 50 ans. Un âge de plus de 65 ans est un facteur de risque établi.

Le diabète est présent dans 25 à 30 % des cas [18, 22]. Dans les DHBN-FN streptococciques, il augmente le risque de survenue : risque relatif RR = 4 [4] et 7 [23].

Un traitement par AINS au début de la maladie pourrait accroître le risque de survenue d'une DHBN-FN (cf. Question 2). Particulièrement dans le traitement de la varicelle, il convient d'éviter toute administration d'AINS, même si une confirmation de son effet néfaste paraît nécessaire.

ANGINES

Il n'y a pas de données permettant d'établir l'intérêt ni des AINS à dose anti-inflammatoire ni des corticoïdes par voie générale dans le traitement des angines à SGA.

Les corticoïdes peuvent parfois être indiqués dans certaines formes sévères d'angines à EBV (mononucléose infectieuse).

Il n'existe pas de place pour les bithérapies associant paracétamol plus AINS.

SINUSITES AIGUËS

Sinusites aiguës : Les antalgiques, en association avec des vasoconstricteurs locaux (durée maximale : 5 jours) et lavages de nez peuvent être proposés.

Les corticoïdes par voie orale peuvent être utiles en cure courte (durée maximale : 7 jours), en traitement adjuvant à une antibiothérapie efficace dans les sinusites aiguës hyperalgiques.

Dans cette pathologie, l'utilité des anti-inflammatoires non stéroïdiens à doses antiinflammatoires N'est pas démontrée.

OTITE MOYENNE AIGUË

OMA Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ne sont pas recommandés en dehors de l'ibuprofène.

Dans le traitement symptomatique des OMA, une des rares études évaluant l'efficacité de l'ibuprofène versus le paracétamol concluait à une équivalence entre les deux traitements [259].

Les effets indésirables de l'ibuprofène chez l'enfant sont plus fréquents que ceux du paracétamol.

AINS et infections

