



Montpellier

JNI 11^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Du mercredi 9 au
vendredi 11 juin 2010

Corum - Montpellier



Best of en Infectiologie : Infections Pulmonaires

Christian Chidiac

UFR Lyon Sud – Charles Mérieux & INSERM U851

Maladies Infectieuses et Tropicales – COREVIH de Lyon

Hôpital de la Croix Rouse Lyon

Déclaration Publique d'Intérêt

- Participation à des groupes de travail et/ou invitations à des congrès ou journées scientifiques au cours des trois dernières années :
 - ABBOTT
 - Gilead
 - Janssen
 - Pfizer-WYETH
 - Roche
 - Sanofi Pasteur-MSD

Pneumonie

Epidemiology of Community-Acquired Pneumonia in Older Adults : A Population-Based Study

- Etude de cohorte 2003-05, Tarragone, Espagne.
- PAC pts âgés 65 ans ou plus.
- Critère :
 - Survenue d'une PAC (hospitalisation ou non).
 - Validation clinique et RX.
 - Mortalité à J30 après le diagnostic.

Epidemiology of Community-Acquired Pneumonia in Older Adults : A Population-Based Study

- Taux d'incidence : 14 cas /1000/an
 - 10.5/1000 si hospitalisation, 3.5/1000 vs ambulatoire.
 - 30.9/1000 si immunodéprimé vs 11.6/1000) non immunodéprimé.
 - Pathologie pulmonaire chronique : 46.5 cas/1000/an
 - Corticothérapie au long cours : 40.1 cas/1000/an
- Mortalité J30 : 12.7%
 - Ambulatoire : 2%
 - Hospitalisation : 15 %

Risk Factors for CAP (n = 11,241) Multivariable Cox Regression Analysis

	HR	95% CI	p-Value
Age (years)			
65-74	1.00	-	-
75-84	1.61	1.32-1.97	<.001
85 or more	2.87	2.20-3.73	<.001
Sex male	1.24	1.12-1.37	<.001
Hospitalisation for CAP < 2 years	3.81	2.64-5.51	<.001
Chronic lung disease	2.91	2.35-3.61	<.001
Chronic heart disease	1.46	1.16-1.84	0.001
Diabetes mellitus	1.04	0.85-1.29	0.686
Smoking	1.12	0.83-1.49	0.463
Chronic liver disease	1.82	1.14-2.89	0.012
Cancer	1.56	1.02-2.37	0.039
Chronic renal disease	1.31	0.91-1.88	0.154
Corticosteroid therapy	1.87	1.44-2.41	<0.001
History of anti-pneumococcal vaccination	0.79	0.64-0.98	0.032
Influenza vaccination in prior autumn	1.06	0.85-1.31	0.623

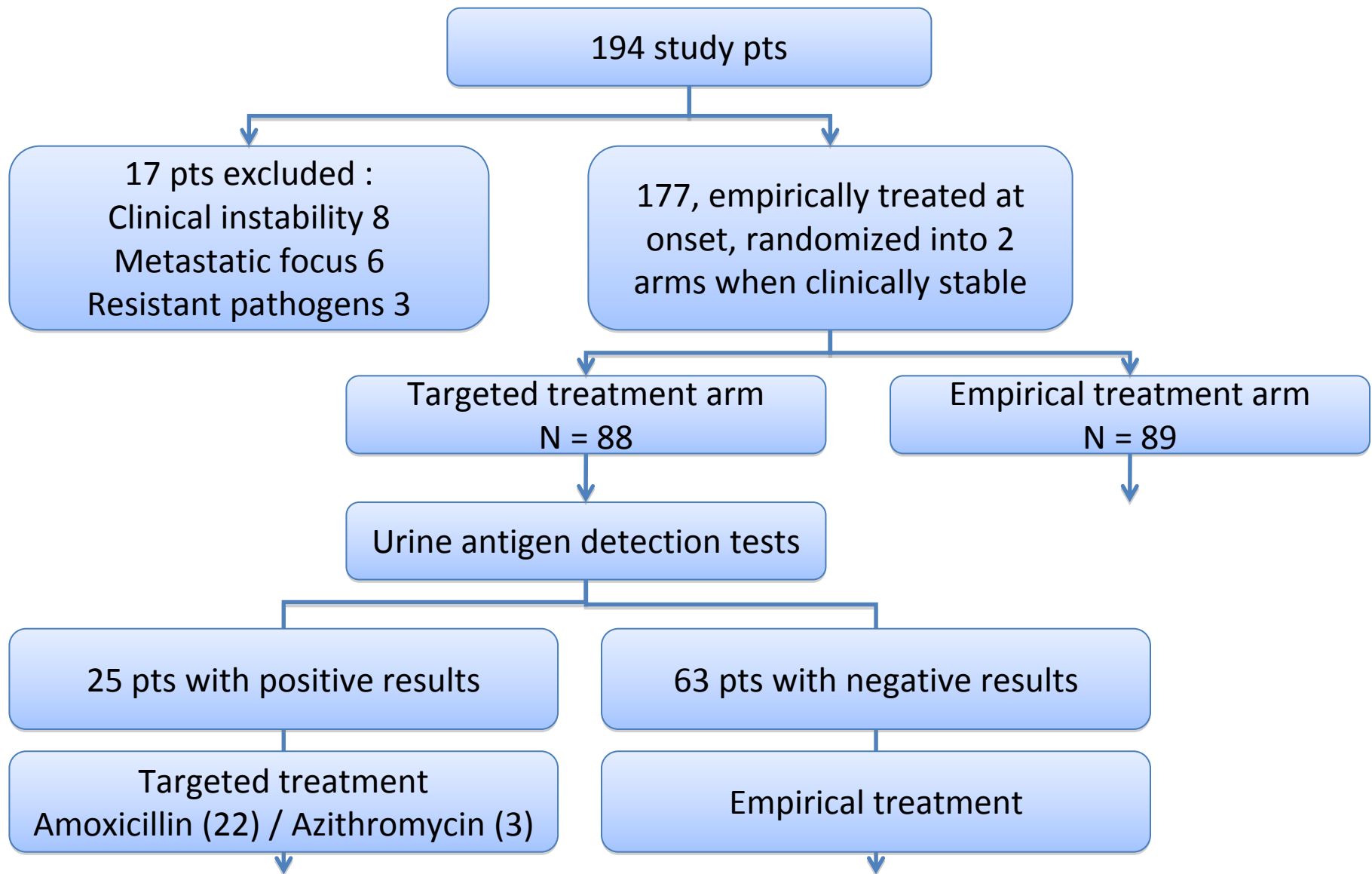
Risk Factors for CAP (n = 11,241) Multivariable Cox Regression Analysis

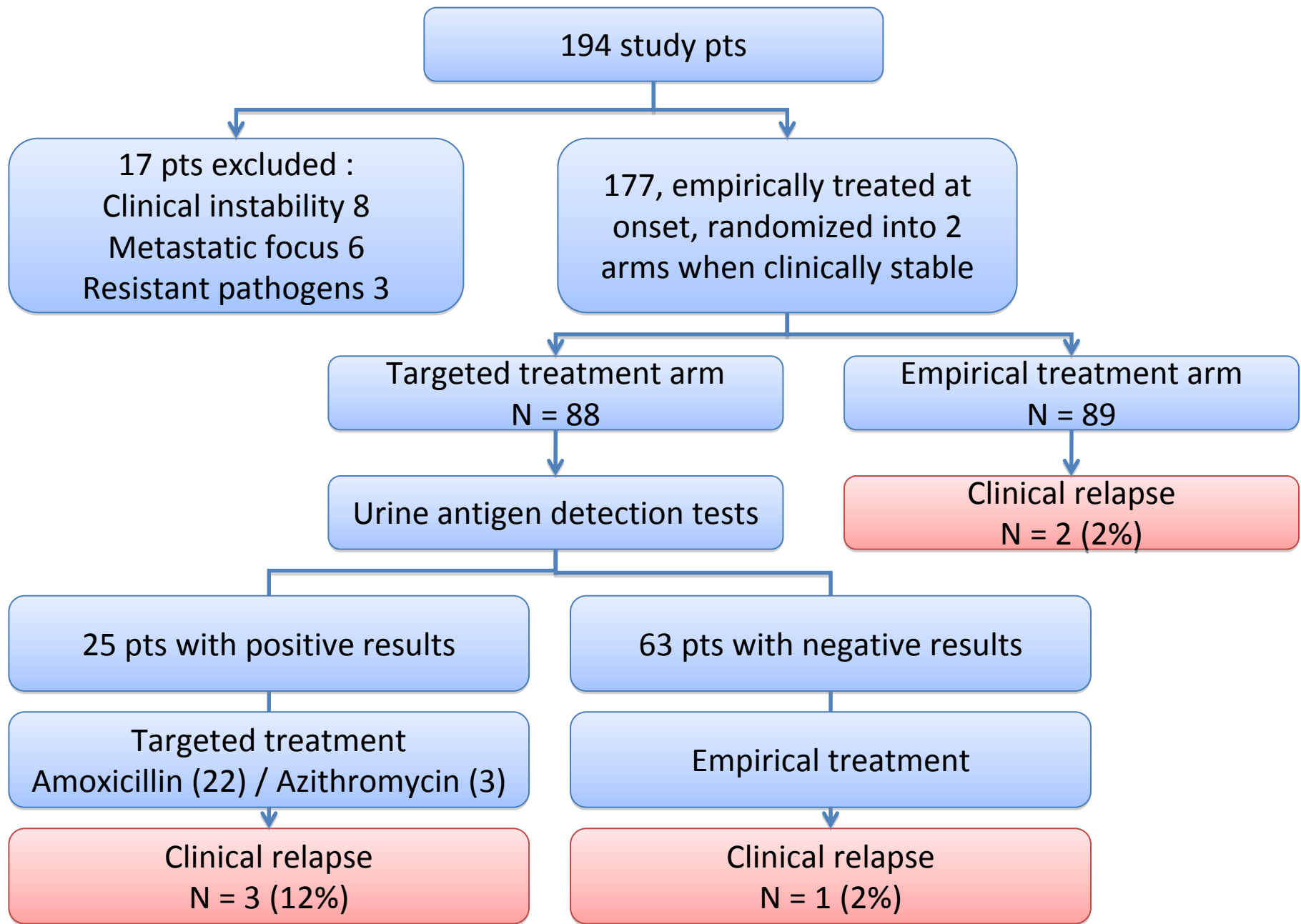
	HR	95% CI	p-Value
Age (years)			
65-74	1.00	-	-
75-84	1.61	1.32-1.97	<.001
85 or more	2.87	2.20-3.73	<.001
Sex			
History of CAP < 2 years			
Chronic obstructive pulmonary disease			
Diabetes			
Smoking			
Chronic kidney disease			
Corticosteroid therapy	1.87	1.44-2.41	<0.001
History of anti-pneumococcal vaccination	0.79	0.64-0.98	0.032
Influenza vaccination in prior autumn	1.06	0.85-1.31	0.623

La connaissance de l'incidence et de l'épidémiologie des PAC, dans des groupes à risque, est nécessaire pour évaluer le poids de la maladie, reconnaître les modifications dans la présentation clinique, définir les stratégies de prévention, pour allouer les ressources médicales nécessaires.

Prospective, randomised study to compare empirical treatment versus targeted treatment on the basis of the urine antigen results in hospitalised patients with community-acquired pneumonia

M Falguera,¹ A Ruiz-González,¹ J A Schoenenberger,² C Touzón,¹ I Gázquez,¹
C Galindo,¹ J M Porcel¹





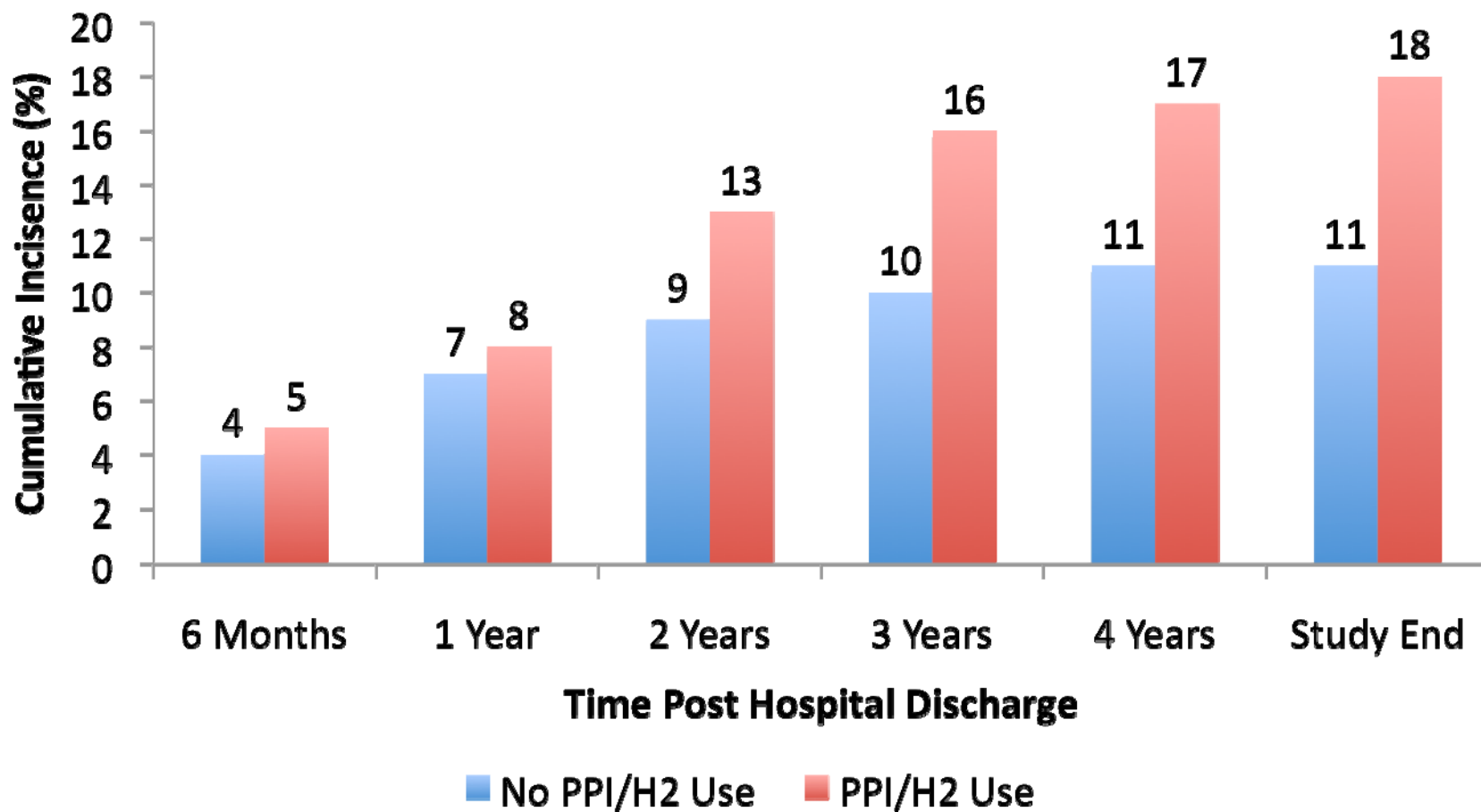
Comparative Analysis of Outcomes Between Subsets of Pts According to the Therapeutic Strategy Employed

Outcome parameters	Pts empirically treated (n = 152)	Pts treated according to Ag results (n = 25)	p-Value
Death	1(1)	0	1.00
Clinical relapse	3(2)	3(12)	0.04
Admission to the ICU	1(1)	0	1.00
LOS,days	7.0±3.7	7.2±4.2	0.46
Readmission	4(3)	3(12)	0.06
Adverse events	22(14)	2(8)	0.54
ABT tt, days	10.4±1.4	10.8±1.9	0.54

Recurrent CAP in Patients Starting Acid-Suppressing Drugs : Cumulative Incidence for CAP Readmission


- Etude cas-témoin
 - Cas : Pts hospitalisés avec PAC récurrente (30 j après l'épisode initial).
 - Contrôles : pas de PAC récurrente, apparié sur âge, sexe, densité d'incidence.
- Association entre PAC et exposition aux inhibiteurs de pompe à protons (PPI) et/ou anti H2 (H2) : analyse multivariée.

Recurrent CAP in Patients Starting Acid-Suppressing Drugs : Cumulative Incidence for CAP Readmission



Recurrent CAP in Patients Starting Acid-Suppressing Drugs : Risk of CAP According to Exposure of PPI/H2 tt

	Control N = 2476 N (%)	Case N = 248	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
PPI or H2 TT				
Never	1487 (60)	130 (52)	Ref	Ref
Current (within 90 d)	537 (22)	71 (29)	1.53 (1.12- 2.08)	1.51 (1.10- 2.07)
Past	452 (18)	47 (19)	1.20 (0.84- 1.71)	1.10 (0.76- 1.57)



Use of acid-suppressing tt is associated with a substantially risk of CAP in pts highly predisposed to pneumonia

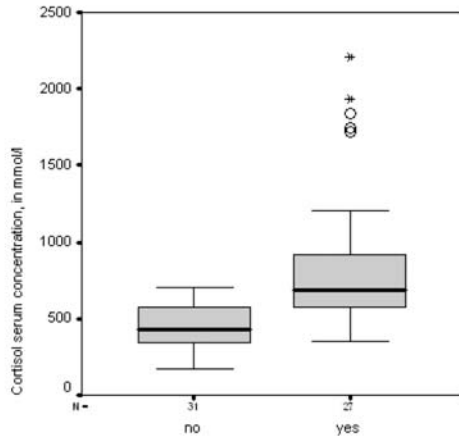
Adrenal Function Is Related to the Prognosis in Moderate CAP

- 59 pts consécutifs, hospitalisés 03-2007 à 03-2009
- Évaluation de la gravité : CRB-65, CURB, PSI
- J1 : Test ACTH (0.25 mg) et pvts sanguins 30 et 60 mn
- Dosages sanguins : cortisol, DHEA, DHEAS, ACTH
- Critères d'évaluation :
 - Mortalité hospitalière, et à J30
 - Mortalité hospitalière et admission USI
 - Instabilité clinique à J4 :
 - absence d'un des critères de stabilité suivants : FC < 100/mn, FR < 24/mn, TAS > 90 mmHg, T < 37,8°C, capacité à s'alimenter, SAO2 > 90%, retour état mental basal.

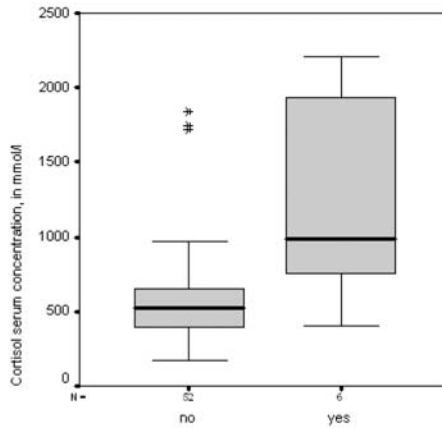
Adrenal Function Is Related to the Prognosis in Moderate CAP

Cortisol

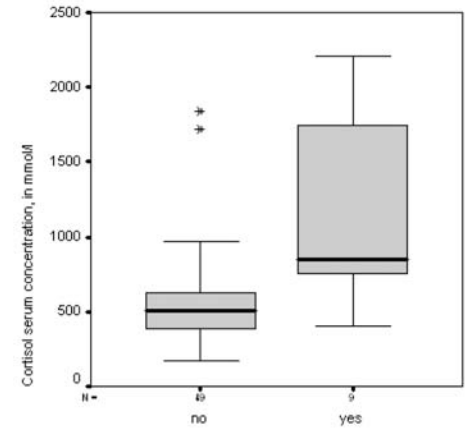
Clinical Instability



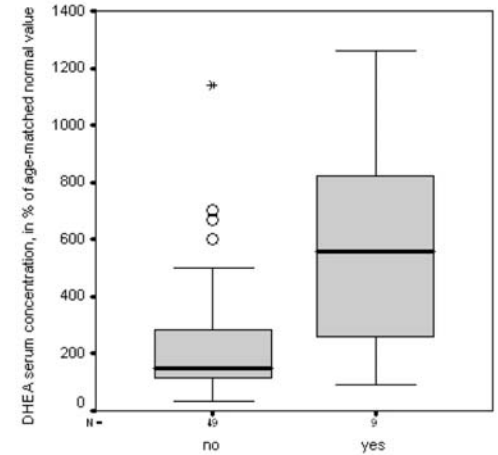
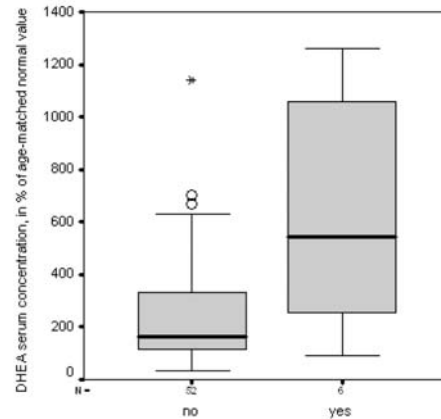
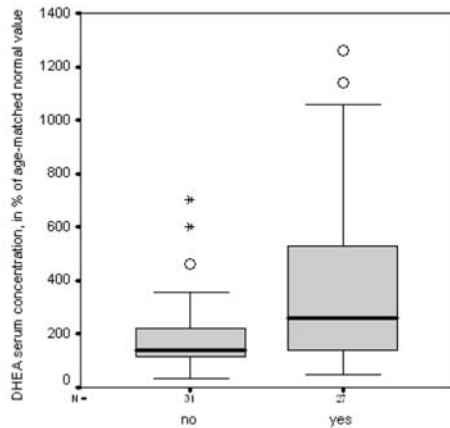
Mortality



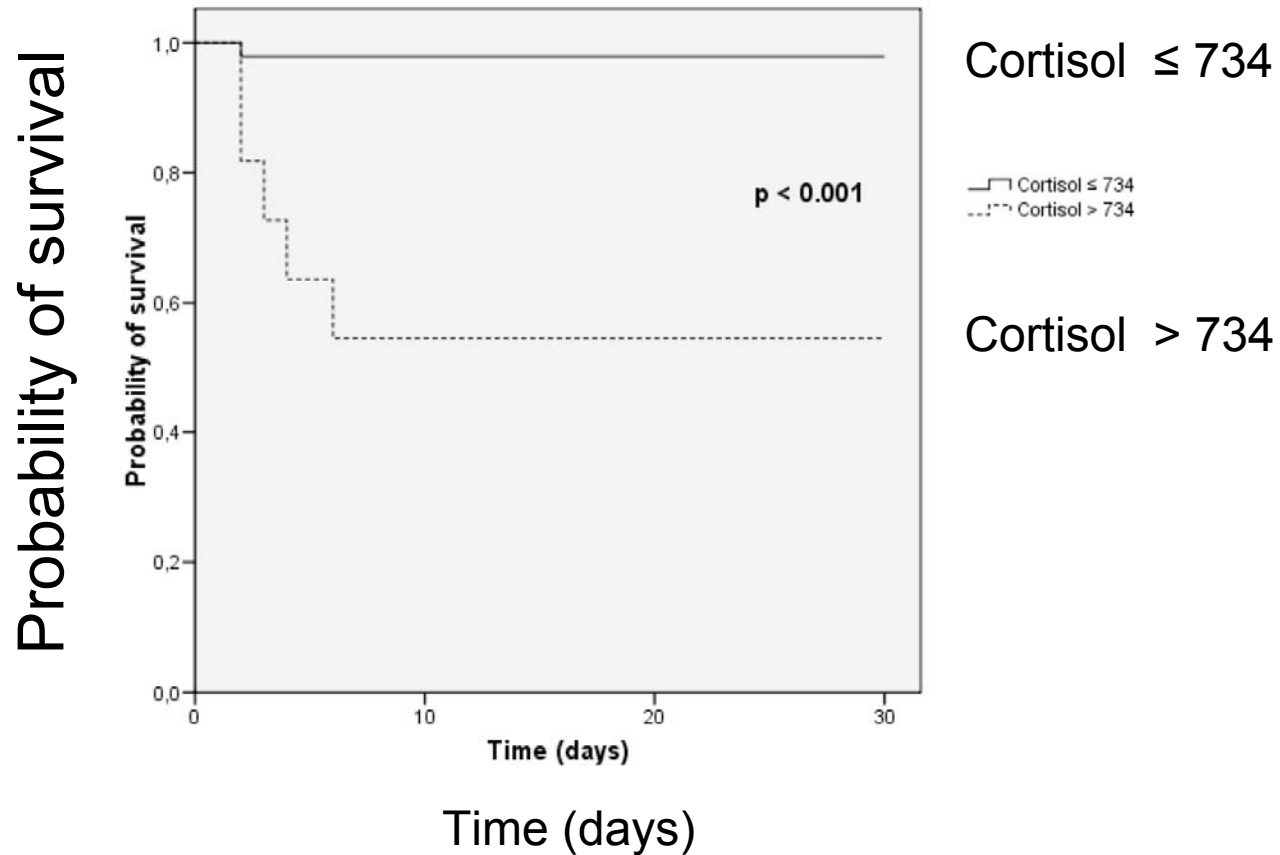
ICU-admission or mortality



DHEA



Adrenal Function Is Related to the Prognosis in Moderate CAP



Adrenal Function Is Related to the Prognosis in Moderate CAP

- Insuffisance cortico-surrénalienne : 6 pts (10.3%)
- Valeurs élevées chez les pts instables après 72 h: Cortisol, DHEA, ACTH, DHEA/DHEAS
- Facteurs indépendants prédictifs d'instabilité clinique :
 - Cortisol (p=0.03)
 - ACTH (p=0.04)
 - PSI (p=0.005)
- Facteurs indépendants prédictifs de mortalité
 - Cortisol (p=0.04)
 - Admission USI ou mortalité (p=0.006)

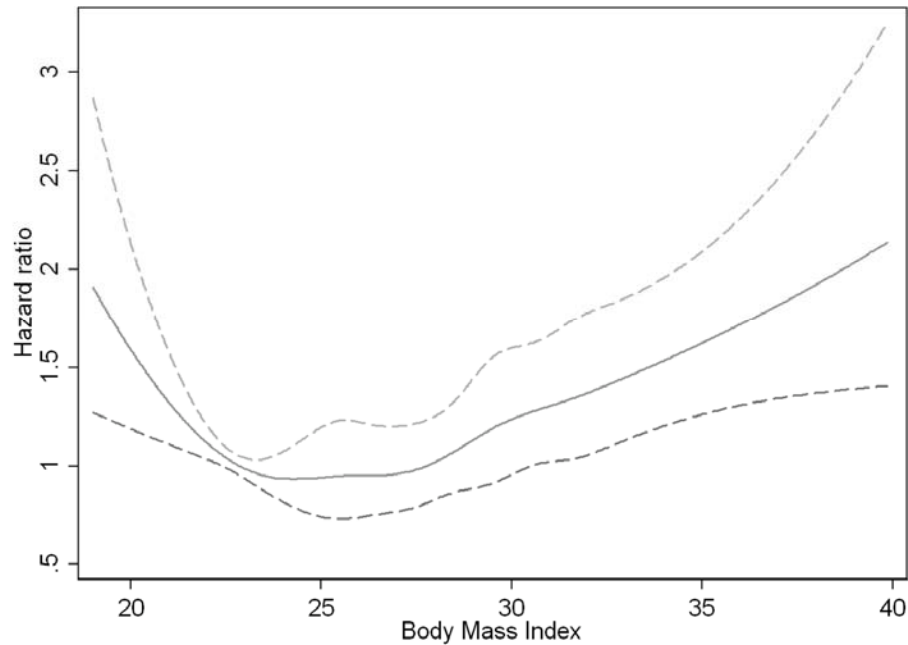
Obesity and Risk of Subsequent Hospitalization with Pneumonia

- Suivi prospectif d'une cohorte 1933-97 : 11578 H et 25973 F
- Événement : hospitalisation pour PAC

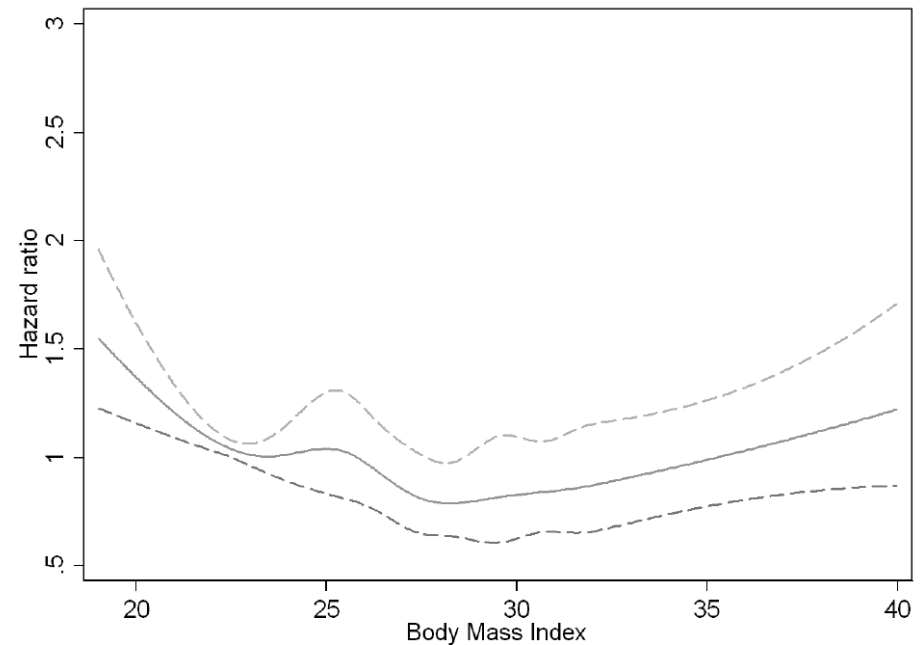
	Moderate Obesity		Severe Obesity	
	HR	IC 95%	HR	IC 95%
Men	1.4	1.2-1.7	2.0	1.4-2.8
Women	0.8	0.6-1.0	1.2	0.6-1.0

Obesity and Risk of Subsequent Hospitalization with Pneumonia

Ajusted HR for hospitalization with pneumonia according to BMI



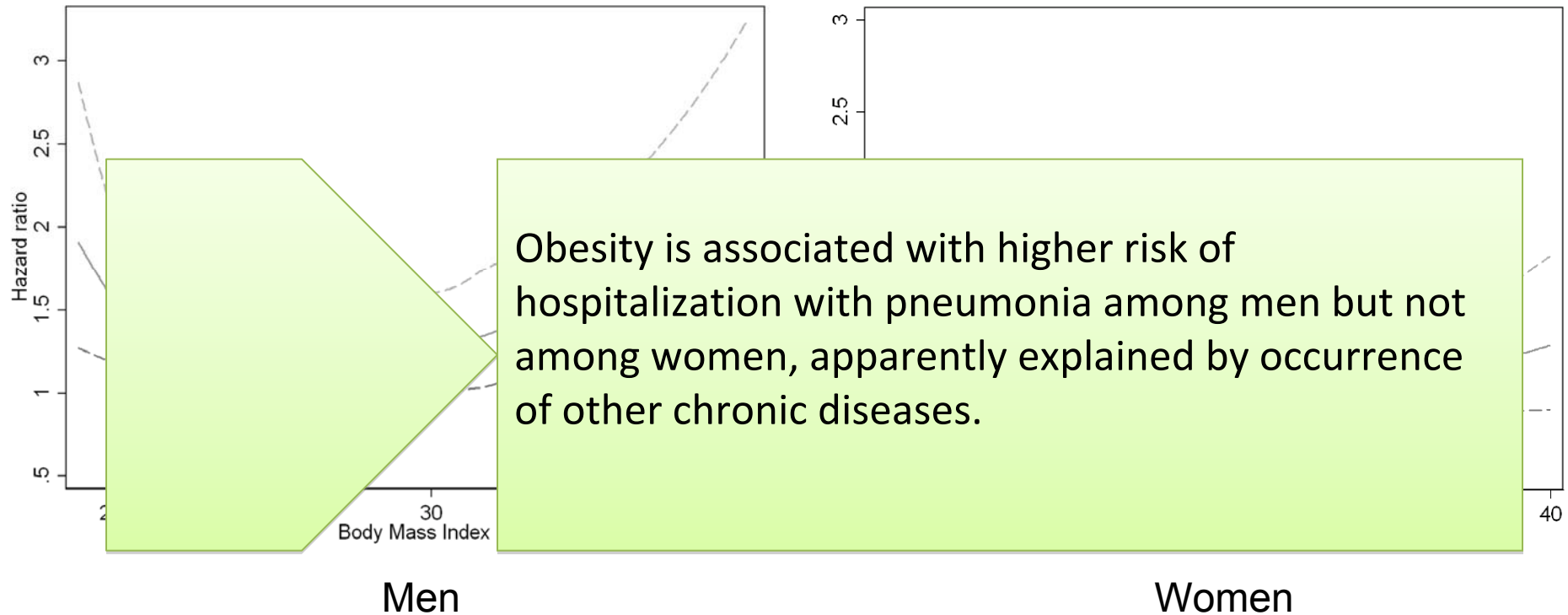
Men



Women

Obesity and Risk of Subsequent Hospitalization with Pneumonia

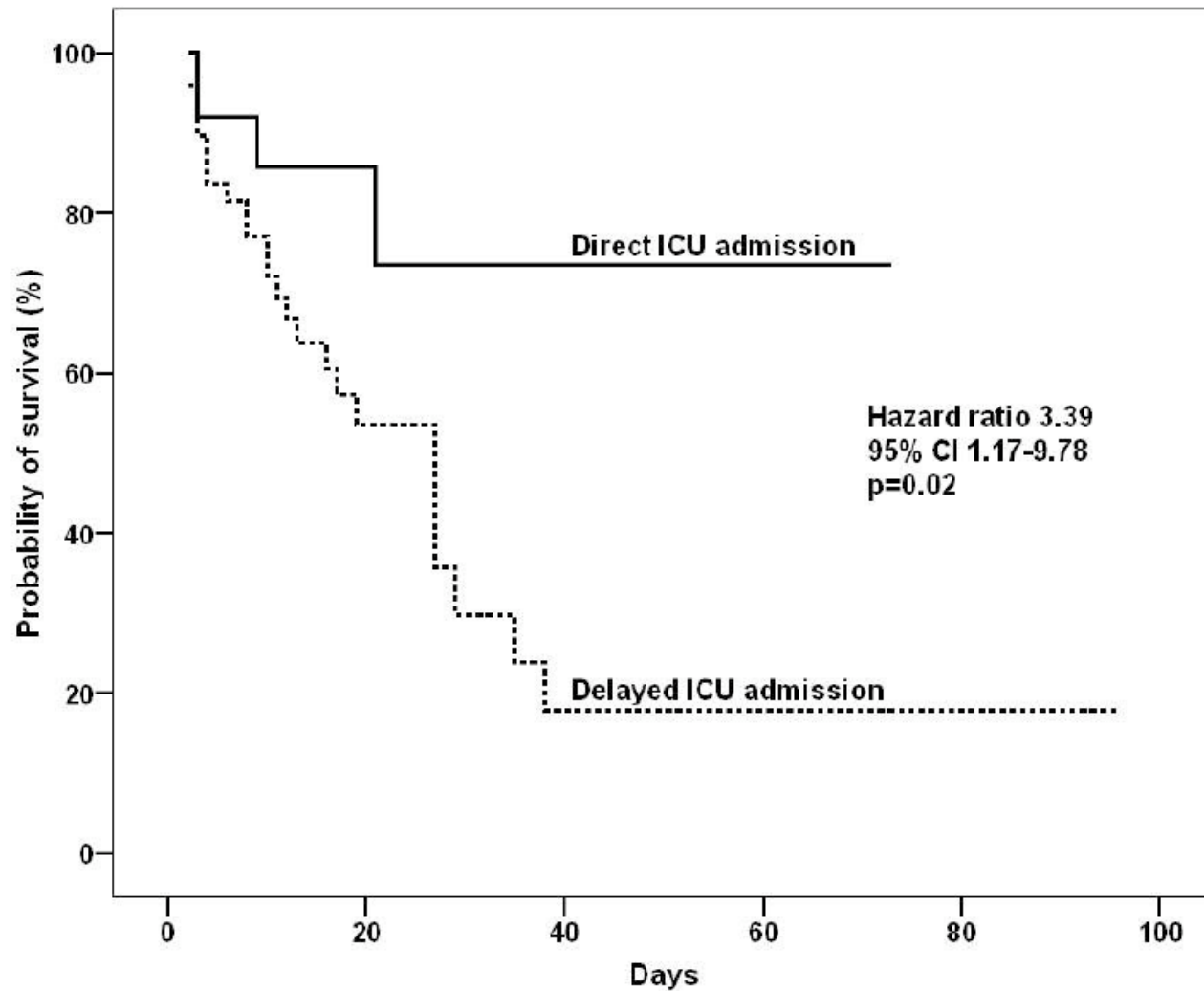
Ajusted HR for hospitalization with pneumonia according to BMI



The Impact of a Delay in Intensive care Unit Admission for Community-Acquired Pneumonia

- Etude rétrospective comparative sur 2,5 ans
- Pts admis aux USI
 - Directement des urgences (n=54)
 - Vs après admission en médecine (n=49)
- Exclusion des pts sous VM, ou vasopresseurs aux urgences

The Impact of a Delay in Intensive Care Unit Admission for Community-Acquired Pneumonia





MISE AU POINT

Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte
Pneumonie aiguë communautaire
Exacerbations de Bronchopneumopathie Chronique Obstructive

<http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Mises-au-point/Antibiotherapie-par-voie-generale-dans-les-infections-respiratoires-basses-de-l-adulte-Mise-au-point>

Grippe A(H1N1)v

Association Between Severe Pandemic 2009 Influenza A(H1N1) Virus Infection and IgG2 Subclass Deficiency

- Etude prospective de tous les pts avec PCR + et admis à l'hôpital Austin Health, Melbourne.
- Aspects cliniques,
 - Forme sévère : USI
 - Forme modérée : hospitalisation non-USI
- Caractéristiques démographiques,
- Taux d'Ig et sous classes,
- Evolution

Association Between Severe Pandemic 2009 Influenza A(H1N1) Virus Infection and IgG2 Subclass Deficiency

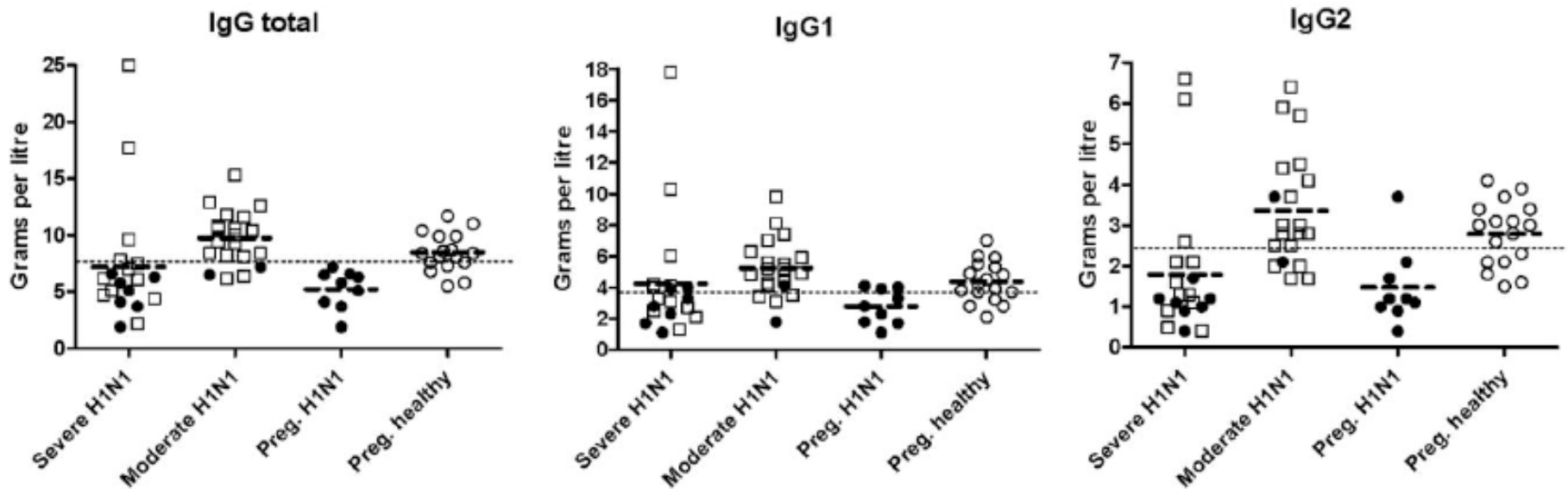


Figure 1. Serum immunoglobulin G (IgG) (total), IgG₁, and IgG₂ levels for patients with acute H1N1 infection stratified according to disease severity (severe vs moderate) and compared with healthy pregnant (Preg) patients. Data are shown for pregnant patients with H1N1 infection (●), nonpregnant patients with H1N1 infection (□), and healthy pregnant control patients (○). *Dashed line*, mean value of each grouping; *dotted line*, lower limit of normal adult range for the relevant immunoglobulin

2009 H1N1 Influenza A and Pregnancy Outcomes in Victoria, Australia

- Recueil rétrospectif et prospectif :
 - Données démographiques et cliniques,
 - Motif d'admission
 - Issue maternelle et fœtale
- Femmes avec grippe A(H1N1)v confirmée
 - Admises dans Six hôpitaux, Victoria, Australie
 - Du 20 mai 2009 au 31 juillet 2009

2009 H1N1 Influenza A and Pregnancy Outcomes in Victoria, Australia

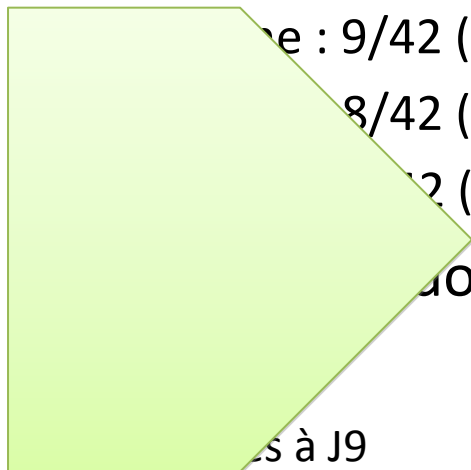
Symptômes à l'admission			Motifs d'admission		
	n	%		n	%
Toux	43	100	ILI non compliqué	25	58
Fièvre	36	84	Pneumonie	12	28
Myalgies	27	63	Insuffisance respiratoire	8	19
Mal de gorge	26	60	Accouchement	11	26
Fatigue	23	53	Complication obstétricale	10	23
Rhinorrhée	21	49	Détresse foetale	2	-
Dyspnée	16	37	Pré-éclampsie	1	-
Douleur thoracique	10	23	Mort foetale in utero	2	-
Diarrhée	5	12	Hyperémèse	1	-
			Hémorragie post partum	1	-
			Accouchement prématuré	3	

2009 H1N1 Influenza A and Pregnancy Outcomes in Victoria, Australia

- 43 femmes : 2 (5%) au 1^{er} trimestre 13 (30%) au 2nd trimestre et 28 (65%) au 3^{ème} trimestre
- Comorbidité : 51 % des cas
 - Asthme : 9/42 (21%)
 - Obésité : 8/42 (19%)
 - Diabète : 6/42 (14%)
- USI : 8 (19%), dont 2 ECMO et 1 VMNI
- Issue :
 - 1 décès à J9
 - 15/42 (36%) accouchement durant hospitalisation dont 6 (40%) avant terme
 - 21/24 nouveaux nés survivants
 - 2 décès in utero
 - 1 décès après délivrance à 26 semaines de gestation

2009 H1N1 Influenza A and Pregnancy Outcomes in Victoria, Australia

- 43 femmes : 2 (5%) au 1^{er} trimestre 13 (30%) au 2nd trimestre et 28 (65%) au 3^{ème} trimestre
- Comorbidité : 51 % des cas



- Les femmes enceintes avec grippe A(H1N1)v confirmée sont à risque élevé de complications, en particulier en cas d'asthme, d'obésité, de diabète.
- Importance pour la vaccination et pour la l'utilisation précoce des antiviraux.

- 15/42 (36%) accouchement durant hospitalisation dont 6 (40%) avant terme
- 21/42 nouveaux nés survivants
 - 2 décès in utero
 - 1 décès après délivrance à 26 semaines de gestation

Severe 2009 H1N1 Influenza in Pregnant and Postpartum Women in California

Time of antiviral treatment	Pregnant	Postpartum	Non Pregnant	<i>P</i>
Any time	71/88 81%	7/8 88%	92/120 81%	.98
≤ 48h after onset	30/60 50%	3/7 43%	28/82 34%	.06

Time of antiviral treatment	Admission to the ICU or death no./total no.	RR
> 48 h	13/30 (43.33%)	4.3 (95% CI 1.4 – 13.7)
≤ 48h after onset	3/30 (0.1%)	

Effects of Early Oseltamivir Therapy on Viral Shedding in 2009 Pandemic Influenza A(H1N1) Virus Infection

- Etude prospective observationnelle à Singapour
- 70 pts admis pour confinement et traitement
- Grippe confirmée A(H1N1)v
 - PCR, A & B DFA kit et LIGHT DIAGNOSTICS (Millipore)
- Admis au Tan Tock Seng Hospital
 - Traités par oseltamivir 75 mg bid, 5 jours
 - Sortie si négativation pvts naso-pharyngés
- Durée moyenne de portage :
 - 6 ± 2 j après début des signes,
 - 4 ± 2 j après admission
- Portage prolongé à J 7 : 26 pts (37%) et à J10 : 6 pts (9%)

Effects of Early Oseltamivir Therapy on Viral Shedding in 2009 Pandemic Influenza A(H1N1) Virus Infection

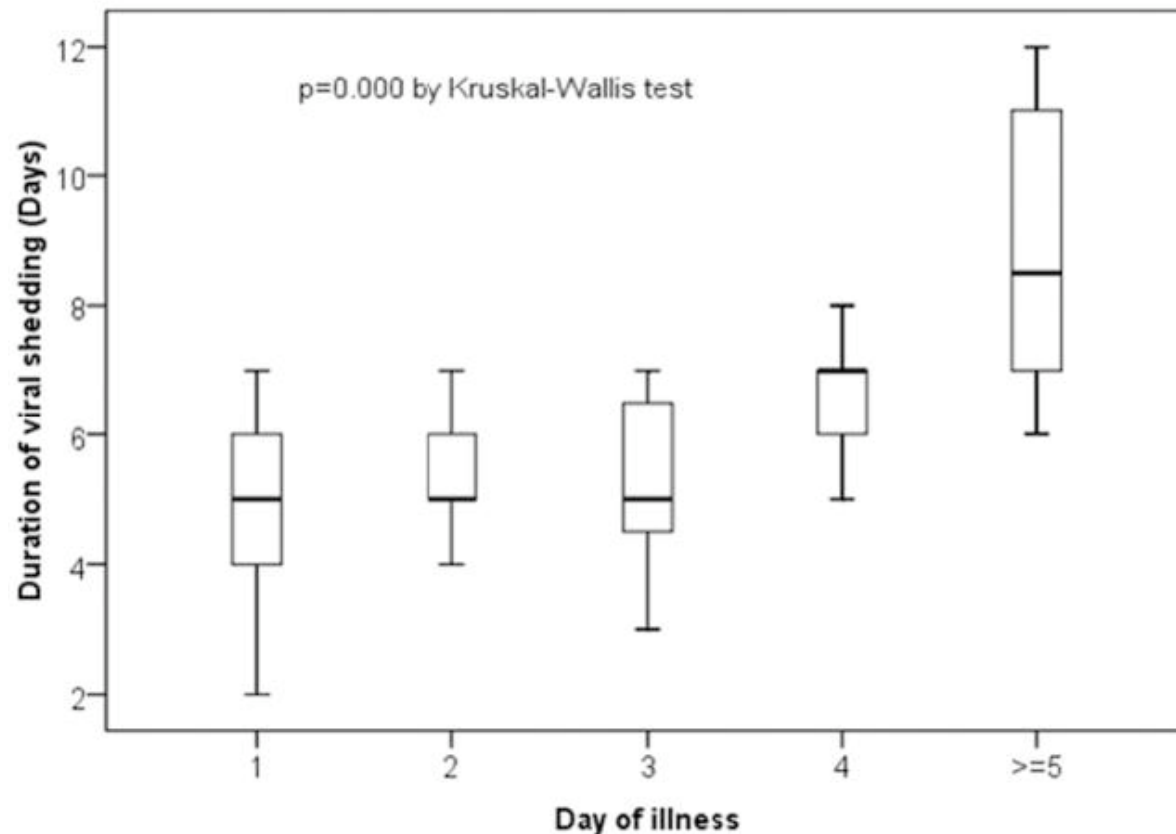
Viral Shedding at Days 5 and 7 from Start of Oseltamivir Treatment and Day of Illness at Initiation of Treatment

Day of illness at initiation of oseltamivir treatment, n and % of patients

Treatment day	≤ 2 (n = 36)		> 2 (n = 34)		P
	n	%	n	%	
5	28	78	30	88	.34
7	8	22	18	53	.01

Effects of Early Oseltamivir Therapy on Viral Shedding in 2009 Pandemic Influenza A(H1N1) Virus Infection

Duration of Viral Shedding and Day of Illness at Initiation of Oseltamivir Treatment



Grippe A(H1N1)v : Apport des INA

- **Critically Ill Patients with 209 Influenza A(H1N1) in Mexico. *Dominguez-Cherit G, JAMA 2009***
- After adjustment for a reduced opportunity of patients dying early to receive neuraminidase inhibitors, **neuraminidase inhibitors treatment was associated with improved survival (OR 8,5, IC 95% 1,2 – 62,8).**
- **Hospitalized Patients with 2009 H1N1 Influenza in the United States, April-June 2009. *Jain S, NEJM 2009.***
- Of the 268 patients for whom data were available regarding the use of antiviral drugs, such therapy was initiated in 200 patients (75%) at a median of 3 days after the onset of illness. **Data suggest that the use of antiviral drugs was beneficial in hospitalized patients, especially when such therapy was initiated early.**

Clinical Effectiveness of Oseltamivir and Zanamivir for Treatment of Influenza AH1N1 with the H274Y Mutation

A Japanese, Multicenter Study of the 2007–2008 and 2008–2009 Influenza Seasons

Variable	H1N1 virus		<i>P</i> ^a
	2007–2008	2008–2009	
Duration of fever after administration of the first dose, mean h ± SD			
Oseltamivir	32.0 ± 18.9 (<i>n</i> = 41)	49.1 ± 30.2 (<i>n</i> = 77)	<.001
Zanamivir	31.5 ± 14.9 (<i>n</i> = 27)	27.5 ± 18.5 (<i>n</i> = 87)	NS
<i>P</i> value between oseltamivir and zanamivir	NS	<.001	
Duration of fever from onset, mean h ± SD			
Oseltamivir	50.2 ± 21.4 (<i>n</i> = 41)	66.6 ± 31.1 (<i>n</i> = 77)	<.01
Zanamivir	48.1 ± 16.9 (<i>n</i> = 27)	43.9 ± 21.2 (<i>n</i> = 87)	NS
<i>P</i> value between oseltamivir and zanamivir	NS	<.001	

NOTE. NS, nonsignificant; SD, standard deviation.

^a Between 2007–2008 and 2008–2009.

^b Between H1N1 in 2008–2009 and H3N2 in 2008–2009.

Grippe A(H1N1)v et Pneumonie Bactérienne Secondaire : Place de *S. aureus* ?

- Pathogène « classique » des grippes pandémiques ^{1,2}
- 2009-2010 Influenza Season Week 45 ending Nov 14, 2009 ³
 - 138 décès pédiatriques notifiés associés à la grippe depuis aout 2009
 - Dont 113 (82%) liés à A(H1N1)v.
 - Dont 74 cas prélevés bactériologiquement
 - 23 (31.3%) documentés
 - » *S. aureus* 8/23 (**34,8%**) enfants
 - 6/7 souches testées oxa – R
- Bacterial coinfections in lung tissues specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenzae A(H1N1), USA, May-August 2009 ⁴
 - 77 cas confirmés
 - 22 pneumonies bactériennes documentées en co-infection avec A(H1N1)v
 - Isolement de *S. aureus* : 7/22 **32%**

1 : Nicholson KG Textbook of influenza, 1998 2 : Morens DM J Infect Dis 2008

3 : <http://www.cdc.gov/flu/weekly/> 4 : MMWR 2009 ; 58 : 1-4 1 :