



Un nouvel élan dans le monde de l'antibiothérapie

Mercredi 9 juin 2010 de 17h15 à 18h30



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma



Diagnostic microbiologique des pneumonies communautaires

Dr Y. Péan

**L'Institut Mutualiste Montsouris,
Paris**

Diagnostic microbiologique « traditionnel »

- ECBC
 - Prélèvement correct
 - Absence d'antibiothérapie
 - Sensibilité et spécificité bonnes dans les PAC à *S. pneumoniae*
- Antigènes urinaires *S. pneumoniae*
 - Sensibilité correcte dans les PAC à *S. pneumoniae*
 - Faux positif rare chez l'adulte
 - Réponse rapide, non négativée par une antibiothérapie $\leq 7j$, persiste plusieurs semaines
- Antigènes urinaires *L. pneumophila*
 - Sensibilité et spécificité bonnes
 - Positif 1 à 3 jours après le début de la maladie, jusqu'à 1 an
- Hémocultures
 - Infections non bactériémiques
 - Délai de réponse $\geq 48h$

Prise en charge des infections des voies respiratoires basses de l'adulte immunocompétent

XVe Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse 2006 Stratégie diagnostique microbiologique (accord professionnel)

Pour les pneumonies acquises en ville, en dehors d'une institution, il apparaît inutile de proposer un bilan microbiologique pour les patients ayant des critères de faible gravité (PSI : I et II) ;

Pour les patients hospitalisés en dehors de la réanimation (PSI : III et IV) :

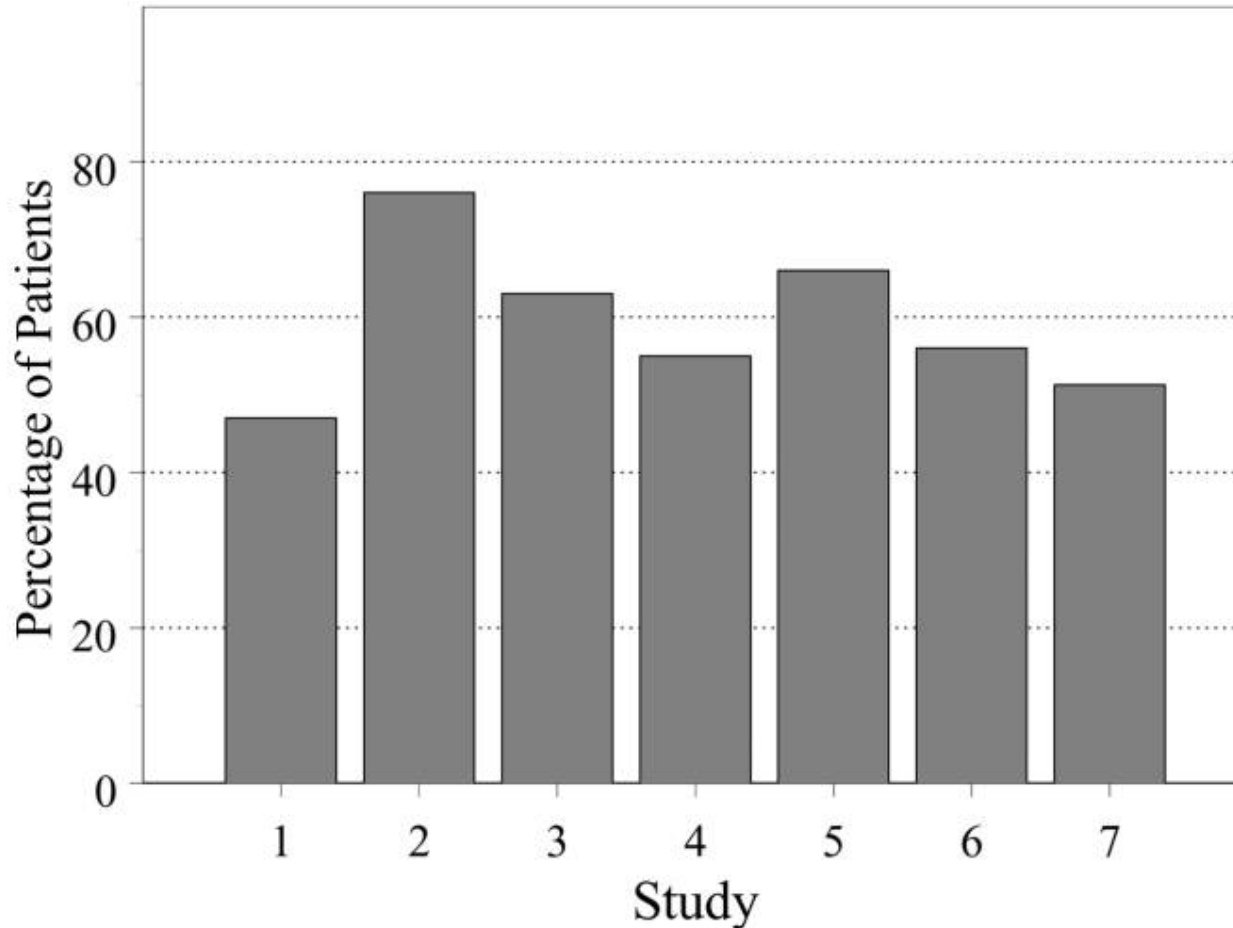
- les hémocultures et l'analyse de l'expectoration peuvent être recommandées ;
- les détections d'antigènes urinaires pneumocoque et/ou légionelle ne sont pas recommandées d'emblée.

La recherche des antigènes urinaires de légionelle peut se justifier :

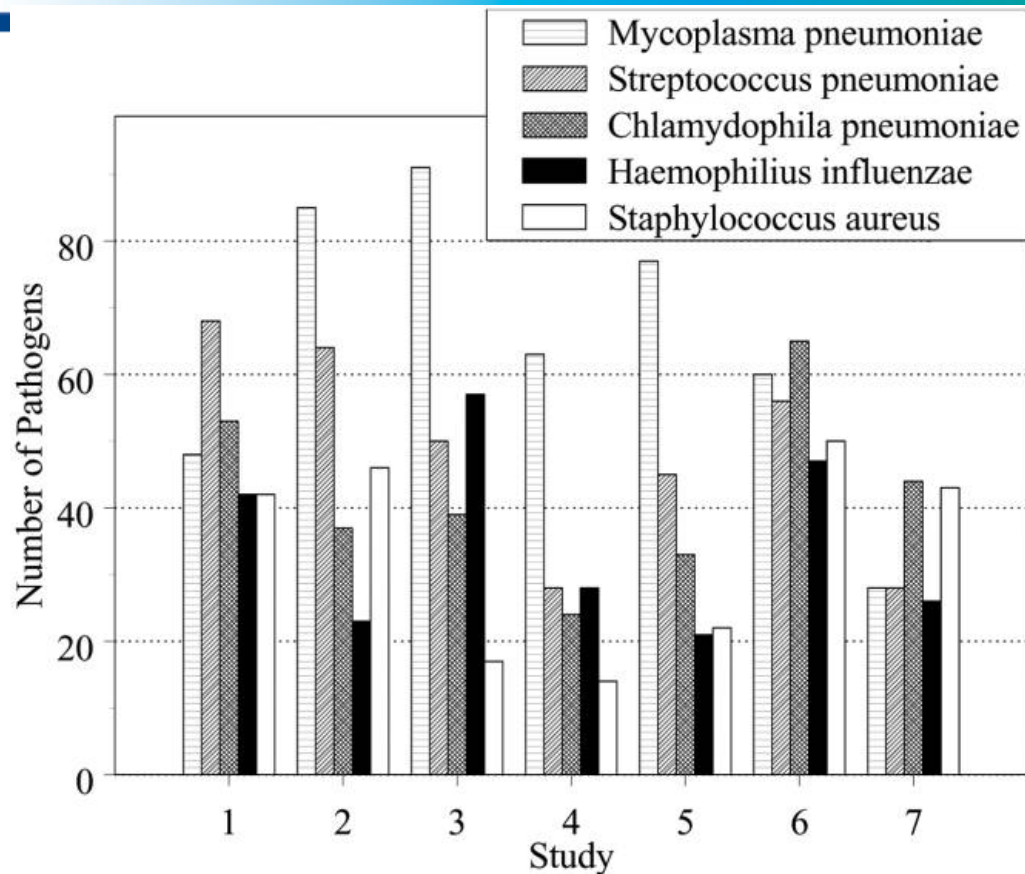
- chez les malades présentant des symptômes évocateurs de légionellose ;
- ou présentant une instabilité hémodynamique et/ou une hypoxémie ;
- ou en situation épidémique pour toutes les PAC.

Pour les patients hospitalisés en réanimation, hémocultures, analyse cyto-bactériologique des sécrétions trachéobronchiques prélevées lors de l'intubation, détection d'antigènes urinaires pneumocoque et légionelle sont recommandées.

Percentage of patients in each study who had a baseline pathogen isolated



5 agents pathogènes isolés



The 5 most common pathogens isolated at baseline in each study. The Y-axis represents the actual number of patients with a particular pathogen, not the percentage of patients, because patients could have had 11 pathogen isolated. There was a great variety among studies in the types and numbers of pathogens isolated.

Higgins et al. S154 • CID 2008:47 (Suppl 3)

Diagnostic microbiologique « traditionnel » des PAC à *S. pneumoniae*

- **ECBC** : lecture du Gram non fiable, résultats de la culture tardif, faux + du fait de la colonisation oropharyngée
- **Hémoculture** : résultats tardifs
- **Antigènes urinaires**: sensibilité meilleure mais la spécificité dépend de la technique et de la population de patients

Limites de la microbiologie « traditionnelle »

- Le plus souvent lente
- Souvent sensible
- Peut ne pas différencier colonisation et infection
- Influencée par tout traitement antiinfectieux préalable

Diagnostic microbiologique « moléculaire »

- Pourrait élargir le champ étiologique :
 - Le rôle des virus est-il sous-estimé ?
 - Quel rôle pour les bactéries de culture difficile
- Tout en raccourcissant le délai de rendu, quelle que soit l'étiologie (bactérienne ou virale)
- Il pourrait inclure la détection de gènes de résistance

Diagnostic microbiologique « moléculaire » des PAC virales

Le diagnostic par amplification des acides nucléiques viraux (PCR) se heurte à plusieurs problèmes :

- Les pathogènes potentiels viraux sont nombreux
 - PCR multiplex (1 seul test pour plusieurs virus)
 - En temps réel pour obtenir le résultat le jour même et quantifier la charge virale (séparation colonisation infection)
- Des virus respiratoires sont régulièrement découverts, 7 depuis 2000 : métapneumovirus, coronavirus du SARS, coronavirus NL63 et Hku1, grippe (H5N1 et H1N1), bocavirus humain

Diagnostic microbiologique « moléculaire » des PAC bactériennes

- ***S. pneumoniae***, 2 problèmes majeurs:
 - Les gènes cibles sont partagés avec *Streptococcus viridans* (*lytA*, *ply*, *psaA*, fragments Spn9802)
 - Une réponse positive ne permet pas de trancher entre colonisation et infection
- ***H. influenzae*, *S. pyogenes*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*** : gènes rARN 16S
- ***L. pneumophila*** : gène *mip*



Table 3. Viral Yield in the Study Population and the Contribution of Different Methods to the Determination of Etiology with Respect to Their Different Specificity

Pathogen	No. (%) patients with positive findings (n = 184)	Nasopharyngeal secretion culture (n = 157)	Serology (n = 131)	PCR from nasopharyngeal secretion sample (n = 156)
Influenza virus	14 (8)	3	7	4
Rhinovirus	12 (7)	12
Respiratory syncytial virus	7 (4)	1	5	1
Parainfluenza virus	7 (4)	1	5	1
Coronavirus	4 (2)	4
Metapneumovirus	4 (2)	1	...	3
Adenovirus	3 (2)	...	3	
Herpes simplex 1 virus	2 (1)	2
Enterovirus	1 (0.5)	1
Total	54 (29)	8	20	26

NOTE. Data are no. of patients who received a diagnosis by use of a particular method, unless otherwise indicated. Additional patients received a diagnosis by use of different methods; for example, an additional 7 cases of influenza virus were diagnosed by serology that were not diagnosed by virus isolation, and another 4 cases were diagnosed by polymerase chain reaction (PCR) from nasopharyngeal secretion samples that were not diagnosed by virus isolation or serology.

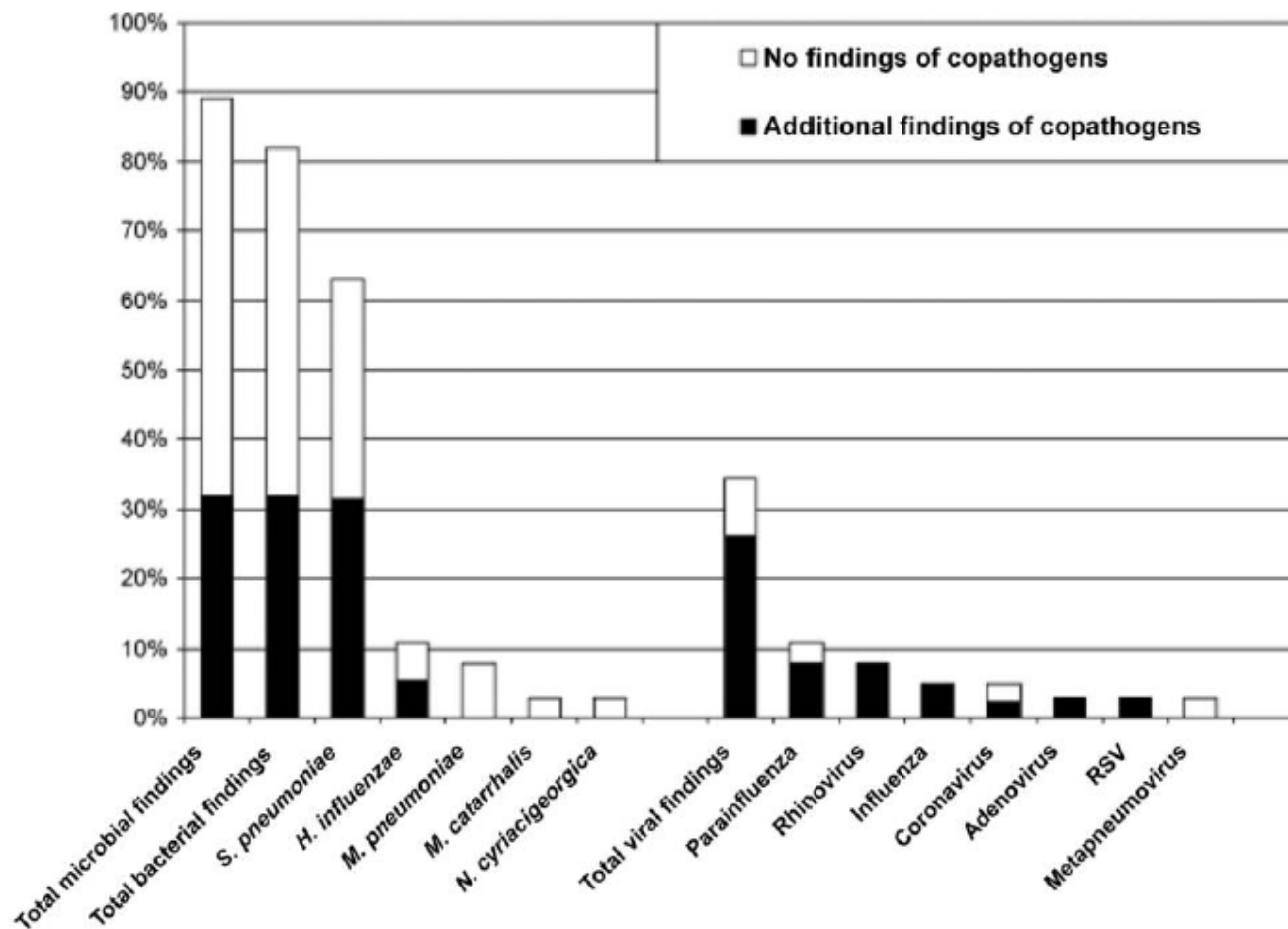


Figure 1. Percentage of patients with complete samples collected ($n = 38$) whose case of infection was etiologically determined and percentage of mixed infections. *H. influenzae*, *Haemophilus influenzae*; *M. catarrhalis*, *Moraxella catarrhalis*; *M. pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*; *N. cyriacigeorgica*, *Nocardia cyriacigeorgica*; RSV, respiratory syncytial virus; *S. pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*.

Apport de la biologie moléculaire dans le diagnostic des PAC

- Le diagnostic étiologique est plus fréquemment posé : 1 microorganisme est retrouvé dans 2/3 des cas. L'amélioration touche les virus mais aussi les bactéries
- *S. pneumoniae* reste le principal agent pathogène
- Les virus sont retrouvés le plus souvent dans les infections mixtes, le plus souvent associés à *S. pneumoniae*

Recommandations EUCAST 2010

Fluoroquinolones et

S. pneumoniae

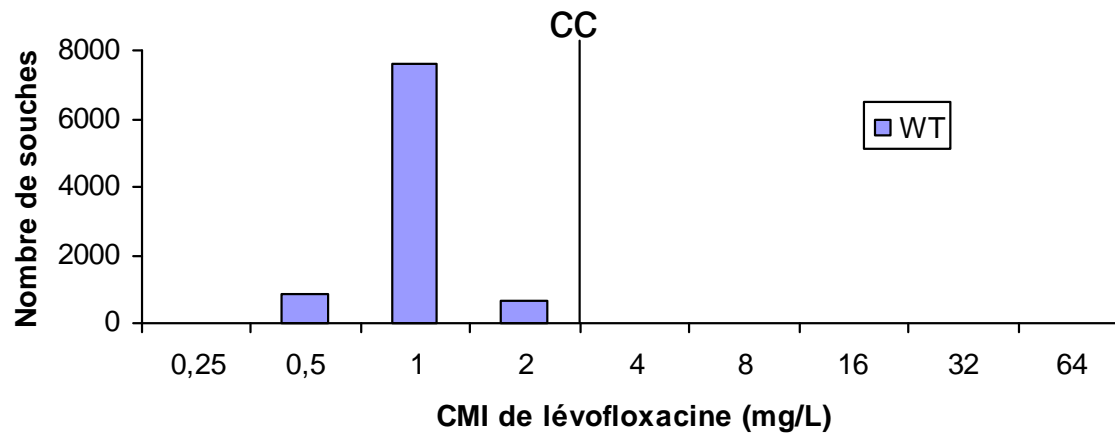
Fluoroquinolones ¹	MIC breakpoint (mg/L)		Notes (numbers for comments on MIC breakpoints, letters for comments on disk diffusion)
	S =	R >	
			1/A. Screen for fluoroquinolone resistance using the norfloxacin disk. Isolates categorized as susceptible can be reported susceptible to levofloxacin and moxifloxacin and intermediate to ciprofloxacin and ofloxacin. Isolates categorized as resistant should be tested for susceptibility to individual agents.
Ciprofloxacin²	0.12	2	2. Wild type <i>S. pneumoniae</i> are not considered susceptible to ciprofloxacin and are therefore categorized as intermediate.
Levofloxacin³	2	2	3. The breakpoints for levofloxacin relate to high dose therapy.
Moxifloxacin	0.5	0.5	
Nalidixic acid	NA	NA	
Norfloxacin (screen)	NA	NA	
Ofloxacin⁴	0.12	4	4. Wild type <i>S. pneumoniae</i> are not considered susceptible to ofloxacin and are therefore categorized as intermediate.

Sensibilité aux fluoroquinolones de *S. pneumoniae* (2008)

Antibiotique	Valeurs critiques S	Souches n	S (%)	R(%)
Lévofloxacine	≤ 2 mg/l	1174	99,9	< 0,1
Moxifloxacine	$\leq 0,5$ mg/l	1174	99,9	< 0,1

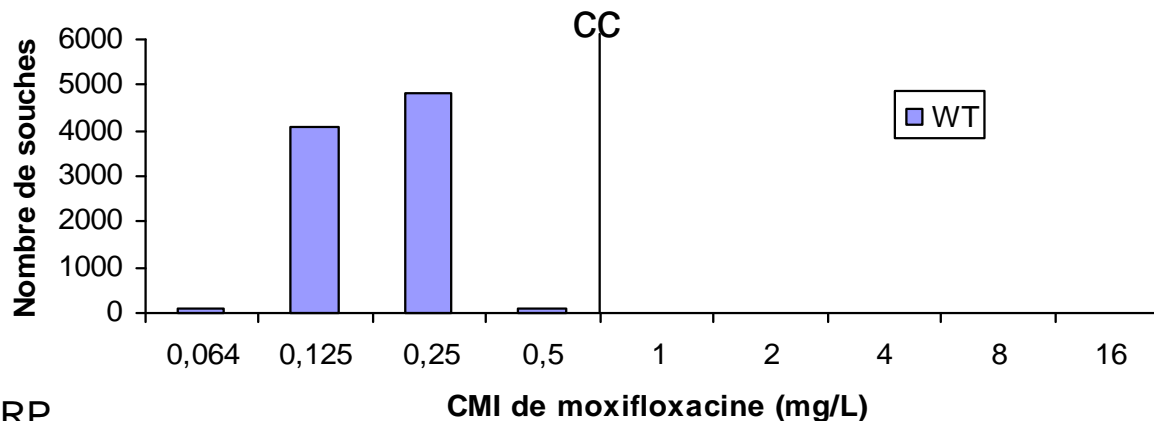
Distribution des CMI des fluoroquinolones pour *S. pneumoniae* (9388 souches 2001-2009)

Souches norfloxacine S

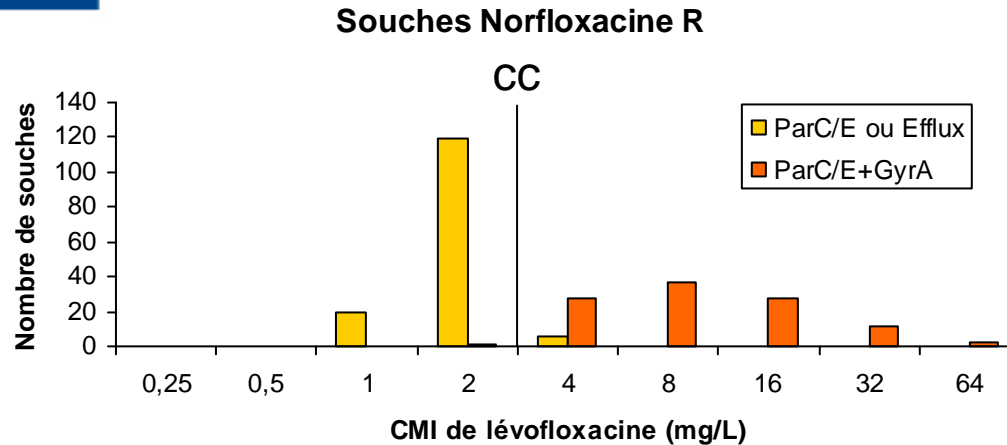


Cc : concentration critique (CA SFM)

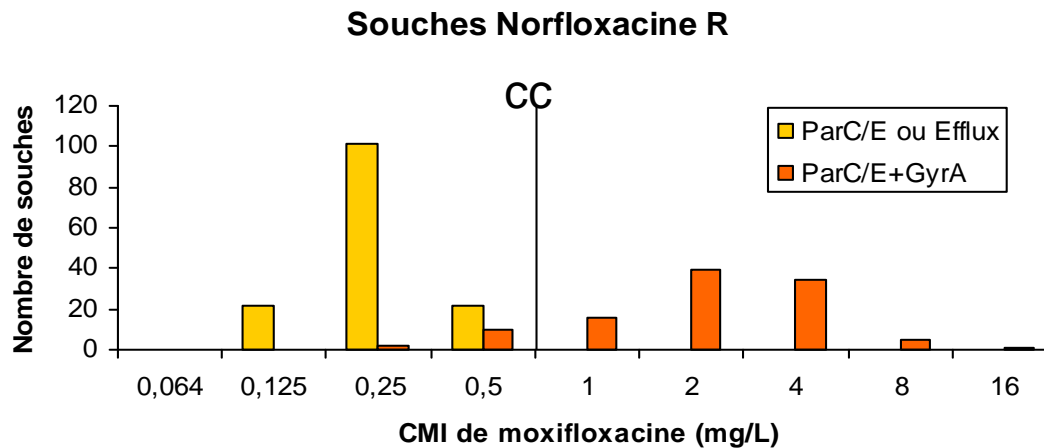
Souches norfloxacine S



Distribution des CMI des fluoroquinolones pour *S. pneumoniae* (9388 souches 2001-2009)



Cc : concentration critique (CA SFM)



Pharmacocinétique / Pharmacodynamie de la moxifloxacine

Administration

IV

Orale

**Paramètres
(mediane)**

ASC/CMI 90 (h)

Cmax/CMI 90*

ASC/CMI 90 (h)

Cmax/CMI 90

CMI90 = 0,125 mg/l

313

32,5

279

23,6

CMI90 = 0,25 mg/l

156

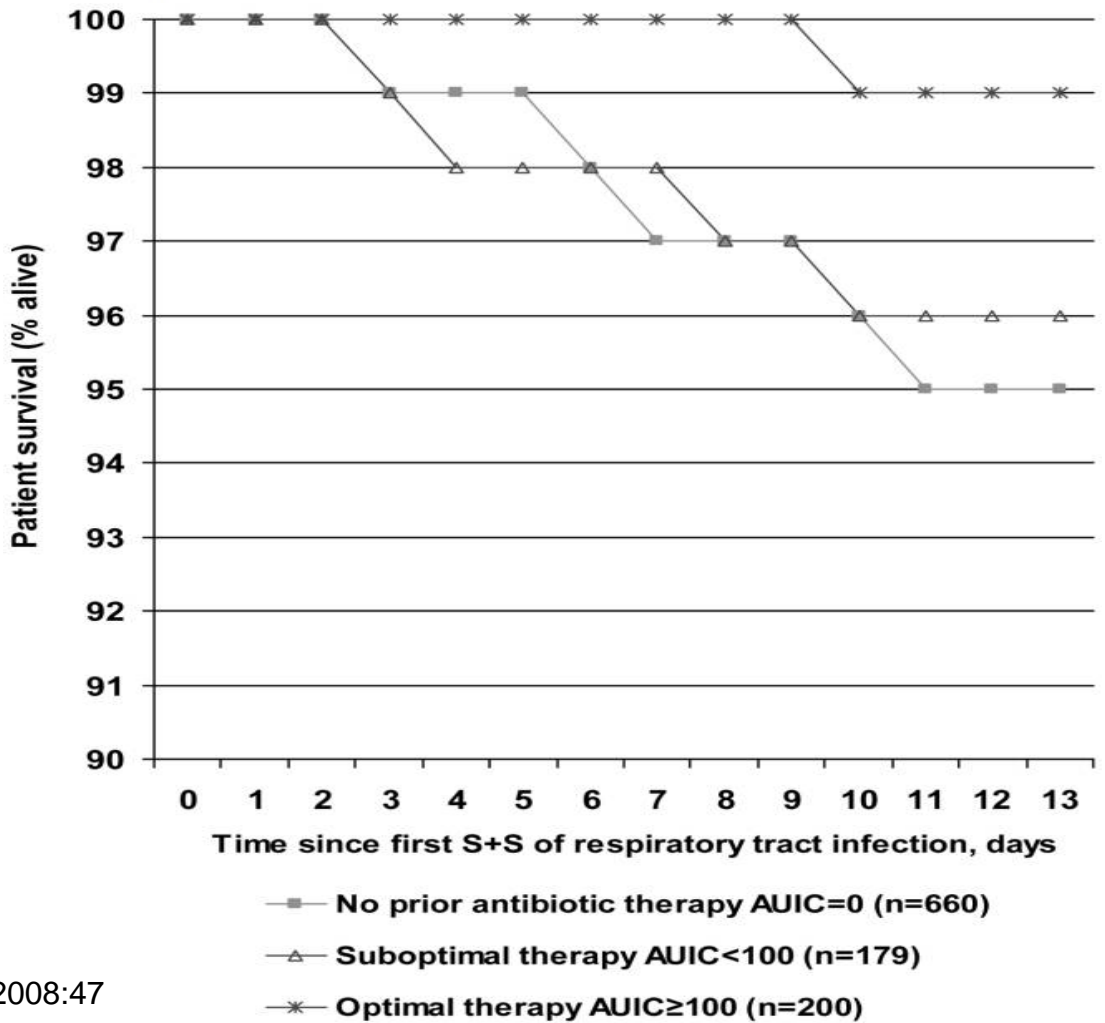
16,2

140

11,8

* 1h perfusion

Survival time course for patients who presented with either bacteremic or nonbacteremic *Streptococcus pneumoniae* infections in the community, from the time of onset of symptoms to the time of death. Patients are grouped by antibiotic exposure from the time of onset of symptoms of respiratory tract infection.



(S+S, signs and symptoms)

