Épidémiologie des infections respiratoires communautaires

Objectifs pédagogiques

☞ Nouvel éclairage avec les outils de biologie moléculaire

☞ Rationnel du traitement empirique de la pneumonie aigue communautaire de l'immunocompétent

Pr Muriel Fartoukh
Service de Réanimation médico-chirurgicale
AP-HP, HUEP, Hôpital Tenon & Faculté de Médecine Sorbonne Université
muriel.fartoukh@aphp.fr

Agenda

- Quelques données d'ici et d'ailleurs
- Les recommandations
- Les points non résolus
  - Le diagnostic clinique
  - Le diagnostic microbiologique, les tests diagnostiques émergents et l'approche syndromique moléculaire
  - Les stratégies thérapeutiques
- Perspectives et Conclusions

Agenda

- **Quelques données d'ici et d'ailleurs**
- Les recommandations
- Les points non résolus
  - Le diagnostic clinique
  - Le diagnostic microbiologique, les tests diagnostiques émergents et l'approche syndromique moléculaire
  - Les stratégies thérapeutiques
- Perspectives et Conclusions

Pneumonie aigue communautaire

- Pathologie fréquente
- Pathologie grave
- Documentation microbiologique 50% des cas
- Consommation d’antibiotiques (spectre et durée)
- Émergence de la résistance

Zoom ---

Quelques chiffres

Incidence

Europe
5/1000

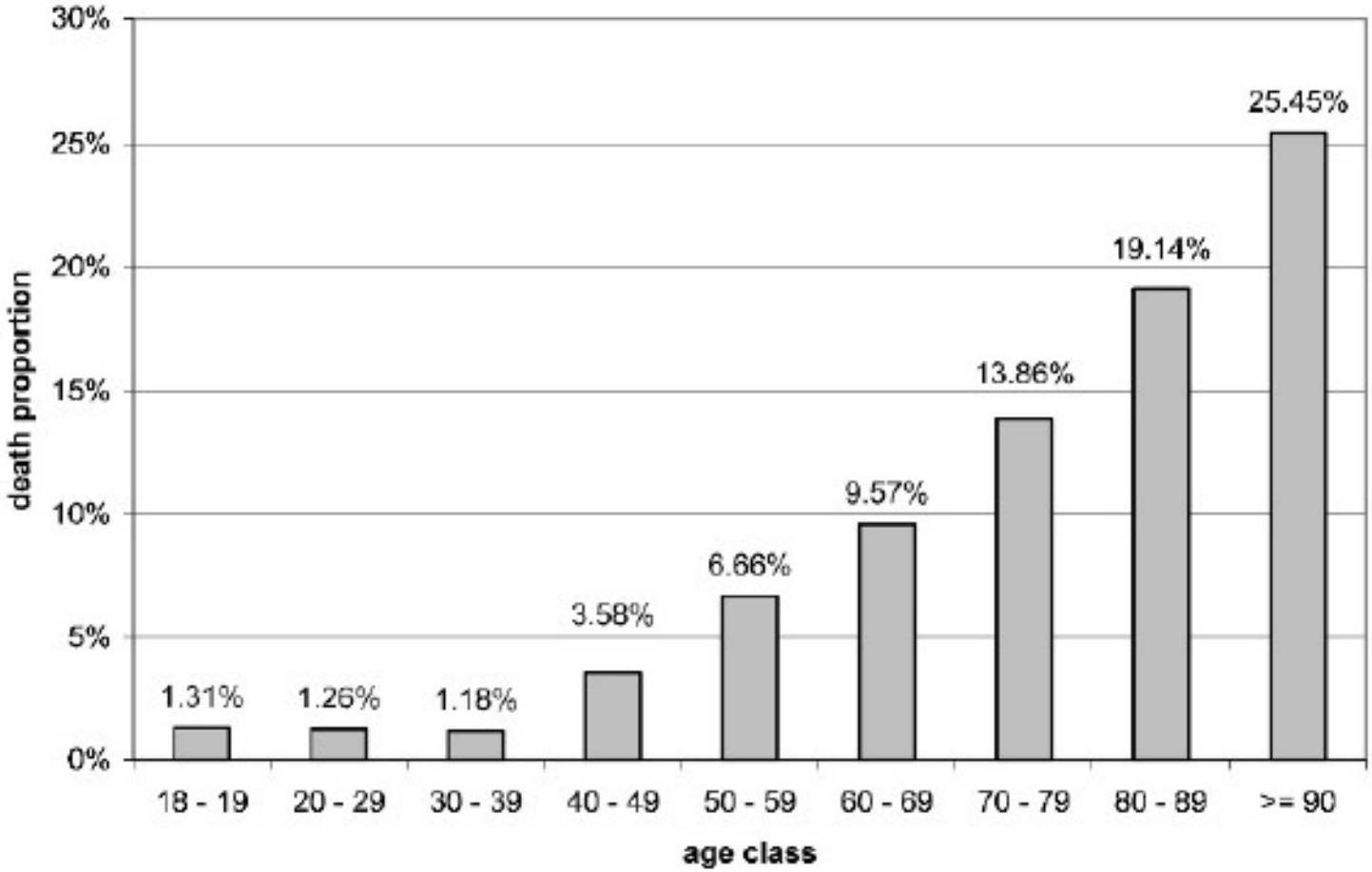
Country, investigator	Study period	Age	Annual incidence
England and Wales, Melegaro *et al*[73] *	1995–2000	15–44	0.2
		45–64	0.5
		65–74	1.5
		≥75	4.0
England, Trotter *et al*[5] *	1997–2005	<65	0.65–0.84
		65–74	2.63–3.55
		75–84	6.8–8.8
		≥85	16.0–22.4
Italy, Rossi *et al*[24] *	1997–1999	<65	0.8
		≥65	4.8
		Overall	1.6
Portugal, Froes[4] *	1998–2000	≥15	2.7
		≥65	9.8
Spain, Carretero Gracia *et al*[74] *	1995–1996	Mean 68 (range 42–94); 43% >80	3.2
Spain, Gutierrez *et al*[28] *	1999–2001	All ages	0.9
Spain, Monge et al[75] *	1995–1996	All ages	1.6
		≥65	5.2
Spain, Ochoa-Gondar *et al*[70] ‡	2002–2005	65–74	11.1♂; 4.3♀
		75–84	19.9♂; 8.71♀
		≥85	29.0♂; 16.4♀
		All ages	15.1♂; 7.0♀
Spain, Vila-Corcoles *et al*[8] †	2002–2005	>65	10.5
Sweden, Hedlund *et al*[76] †	1987–1988	18–49	17
		50–64	69
		65–84	120
		≥85	242

*Cases per 1000 population.
†Cases per 1000 person-years.
‡Range between 1997–1998 and 2004–2005.

Welte T. *Thorax* **2012**; 67:71e79

Incidence et mortalité

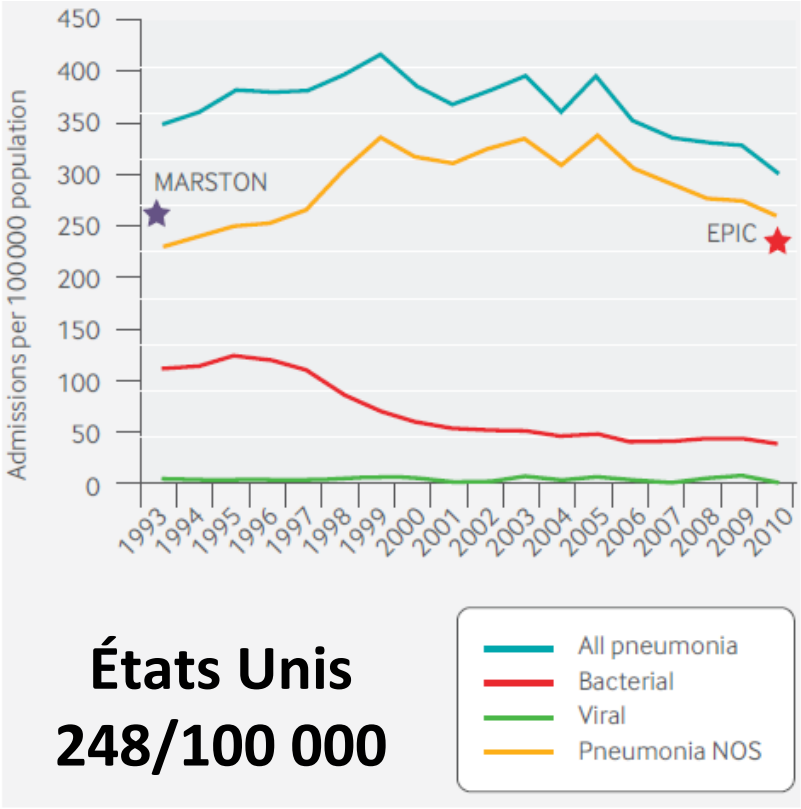
New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality



Ewig S. *Thorax* **2009**; 64:1062-1069

Quelques chiffres

Incidence et mortalité



États Unis
248/100 000

Fig 2| Trends in discharges coded for pneumonia from the National Inpatient Sample.[20] NOS=not otherwise specified. Stars show two Centers for Disease Control sponsored, population based estimates[19 21]

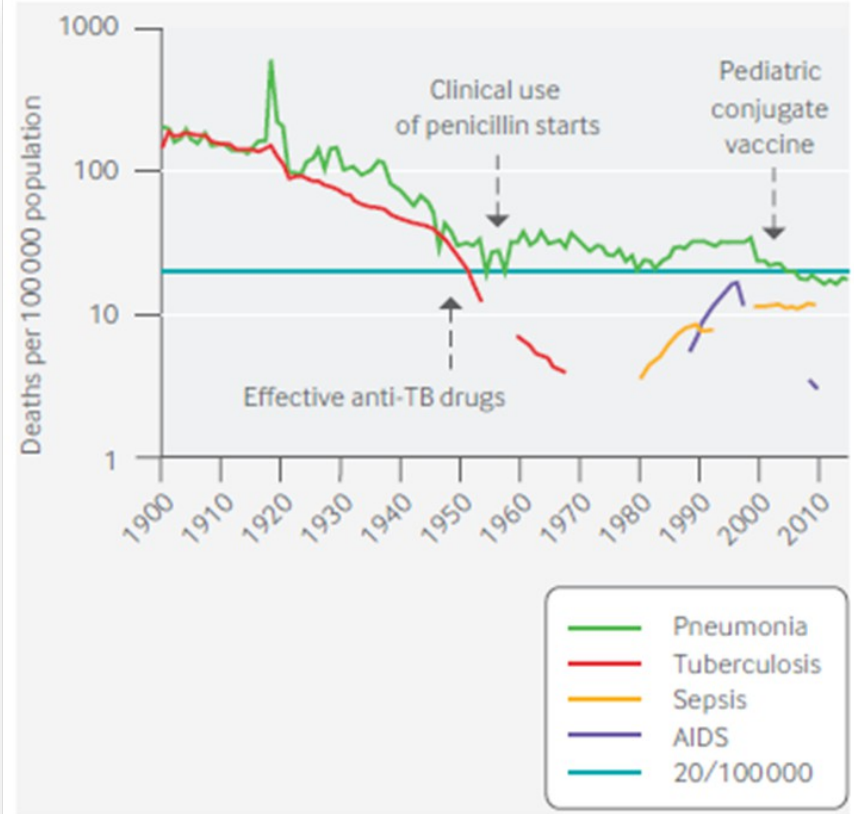
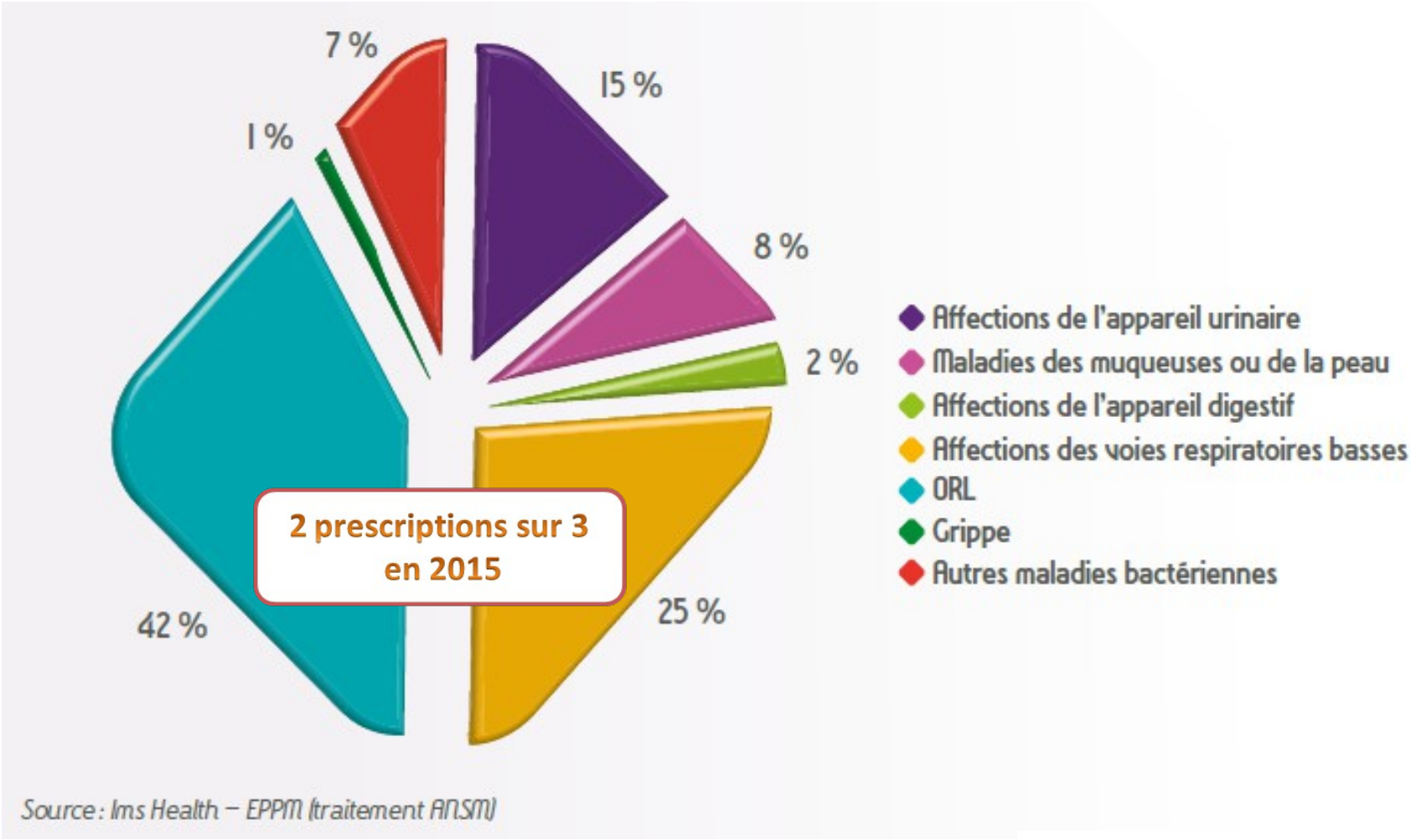


Fig 1| Temporal trends in US mortality from pneumonia and influenza compared with other important infections since 1900 (source: Centers for Disease Control and Prevention). TB=tuberculosis

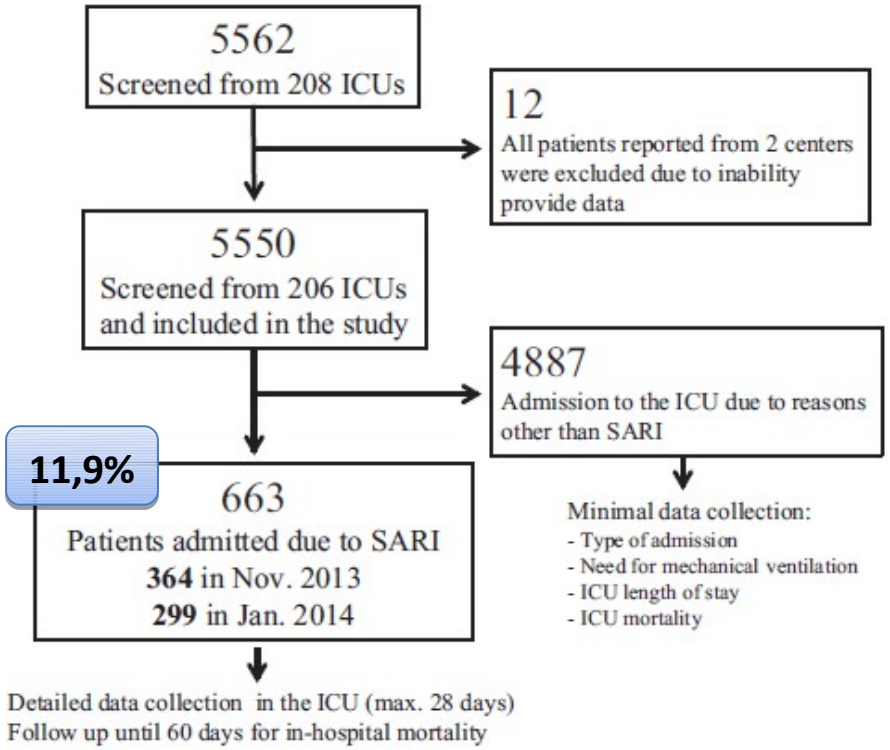
Wunderink RG. *BMJ* **2017**; 358:j2471

Quelques chiffres

Prescriptions Atb



The Intensive Care Global Study on Severe Acute Respiratory Infection (IC-GLOSSARI): a multicenter, multinational, 14-day inception cohort study



Yasser Sakr[1*], Ricard Ferrer[2], Konrad Reinhart[1], Richard Beale[3], Andrew Rhodes[4], Rui Moreno[5], Jean Francois Timsit[6], Laurent Brochard[7,8], B. Taylor Thompson[9,10], Ederlon Rezende[11], Jean Daniel Chiche[12,13,14], IC-GLOSSARI Investigators[15] and ESICM Trials Group[15]

The Intensive Care Global Study on Severe Acute Respiratory Infection (IC-GLOSSARI): a multicenter, multinational, 14-day inception cohort study

	All patients	Inclusion period		*p* value
		November 2013	January 2014	
N	663	364	299	
Age, years, mean ± SD	63.9 ± 16	64.5 ± 15.9	63.1 ± 16.2	0.226
Male, *n* (%)	386 (58.7)	216 (59.8)	170 (57.2)	0.501
Severity scores				
SAPS II, mean ± SD	50.4 ± 19.0	49.3 ± 18.2	51.7 ± 19.8	0.178
SOFA score, median (IQR)	5 (2–9)	5 (2–9)	5 (2–9)	0.727
Mode of acquisition, *n* (%)				
Community-acquired	452 (68.2)	246 (68.3)	206 (69.4)	0.059
Healthcare-related	76 (11.5)	37 (10.3)	39 (13.1)	
Nosocomial-acquired	129 (19.5)	77 (21.4)	39 (17.5)	
Mechanical ventilation on admission to the ICU				
Invasive	385 (58.1)	208 (57.1)	177 (59.2)	0.594
Non-invasive	46 (6.9)	28 (7.7)	18 (6.0)	0.399
Influenza vaccine, *n* (%)	67 (10.2)	43 (11.9)	24 (8.1)	0.751
Pneumococcal vaccine, *n* (%)	49 (7.4)	31 (8.6)	18 (6.0)	0.692

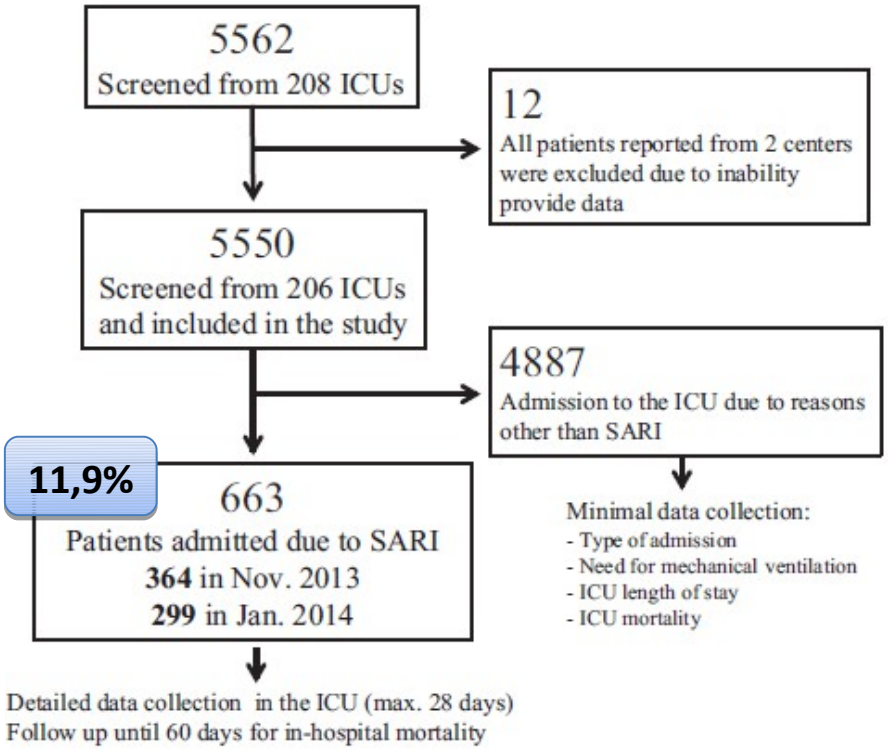
Sakr Y *Intensive Care Med* **2016**; 42:817-828

The Intensive Care Global Study on Severe Acute Respiratory Infection (IC-GLOSSARI): a multicenter, multinational, 14-day inception cohort study

Organ failure on admission to the ICU, *n* (%)[a]	
Respiratory	205 (30.9)
Cardiovascular	217 (32.7)
Renal	180 (27.1)
CNS	138 (20.8)
Hematologic	54 (8.1)
Hepatic	29 (4.4)
Organ failure at any time in the ICU, *n* (%)[a]	
Respiratory	357 (53.8)
Cardiovascular	295 (44.5)
Renal	296 (44.6)
CNS	216 (32.6)
Hematologic	133 (20.1)
Hepatic	50 (7.5)
Mortality rates, *n* (%)	
ICU	123 (20.2)
In-hospital	163 (27.2)
Length of stay, days, median (IQR)	
ICU	5 (2–12)
Hospital	12 (7–23)
Limitation of therapy in-hospital, *n* (%)	
DNR	72 (11.9)
WH/WD	57 (9.4)

Sakr Y *Intensive Care Med* **2016**; 42:817-828

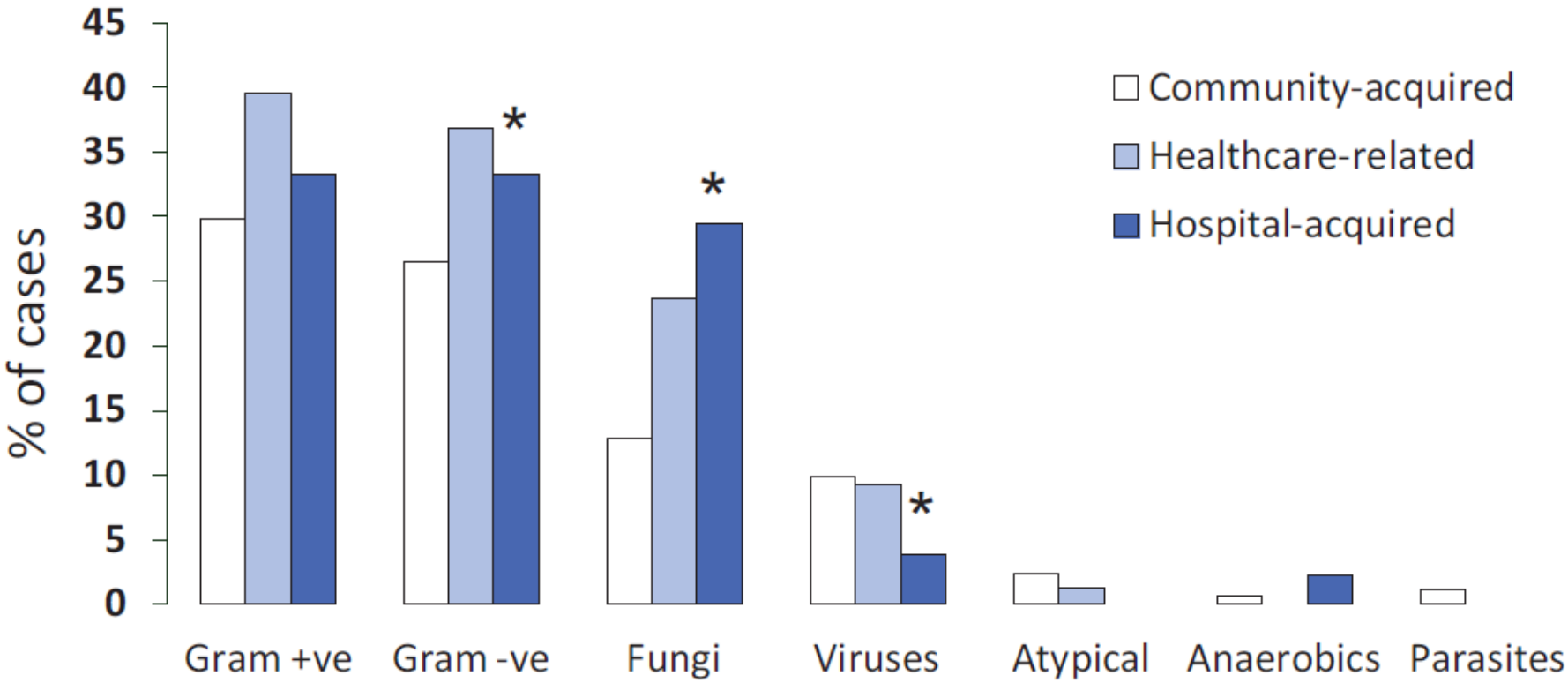
The Intensive Care Global Study on Severe Acute Respiratory Infection (IC-GLOSSARI): a multicenter, multinational, 14-day inception cohort study



Microbiologic specimens/patient. n (%)	
Patients in whom specimens were obtained	596 (89.9)
Blood culture	380 (57.3)
Tracheal aspirate	269 (40.6)
Sputum	212 (32.0)
Urinary antigen	188 (28.4)
BAL	62 (9.4)
PCR/aspirate	46 (6.9)
PCR/blood	21 (3.2)
Others	208 (31.4)
Positive results	416 (62.7)

Sakr Y *Intensive Care Med* **2016**; 42:817-828

The Intensive Care Global Study on Severe Acute Respiratory Infection (IC-GLOSSARI): a multicenter, multinational, 14-day inception cohort study



S. pneumoniae (12,7 %)

P. aeruginosa (14,4 %)

Sakr Y *Intensive Care Med* **2016**; 42:817-828

The Intensive Care Global Study on Severe Acute Respiratory Infection (IC-GLOSSARI): a multicenter, multinational, 14-day inception cohort study

- **Antibiothérapie préalable** : 378 patients (**57%**) ; 3 jours (1-6)
- Administration d'une **nouvelle antibiothérapie** à l'admission en réanimation : 611 patients (**96,5%**) ; 5 jours (2-7)
- **Adéquation initiale : 80%**
- **Modification secondaire** de l'antibiothérapie : 209 patients (**31,5%**)
  - ✓ détérioration clinique : 179 patients (41,5%)
  - ✓ résultats des cultures : 138 patients (34,8%)
  - ✓ désescalade : 79 patients (19,9%)

Sakr Y *Intensive Care Med* **2016**; 42:817-828

Clinical Infectious Diseases
MAJOR ARTICLE

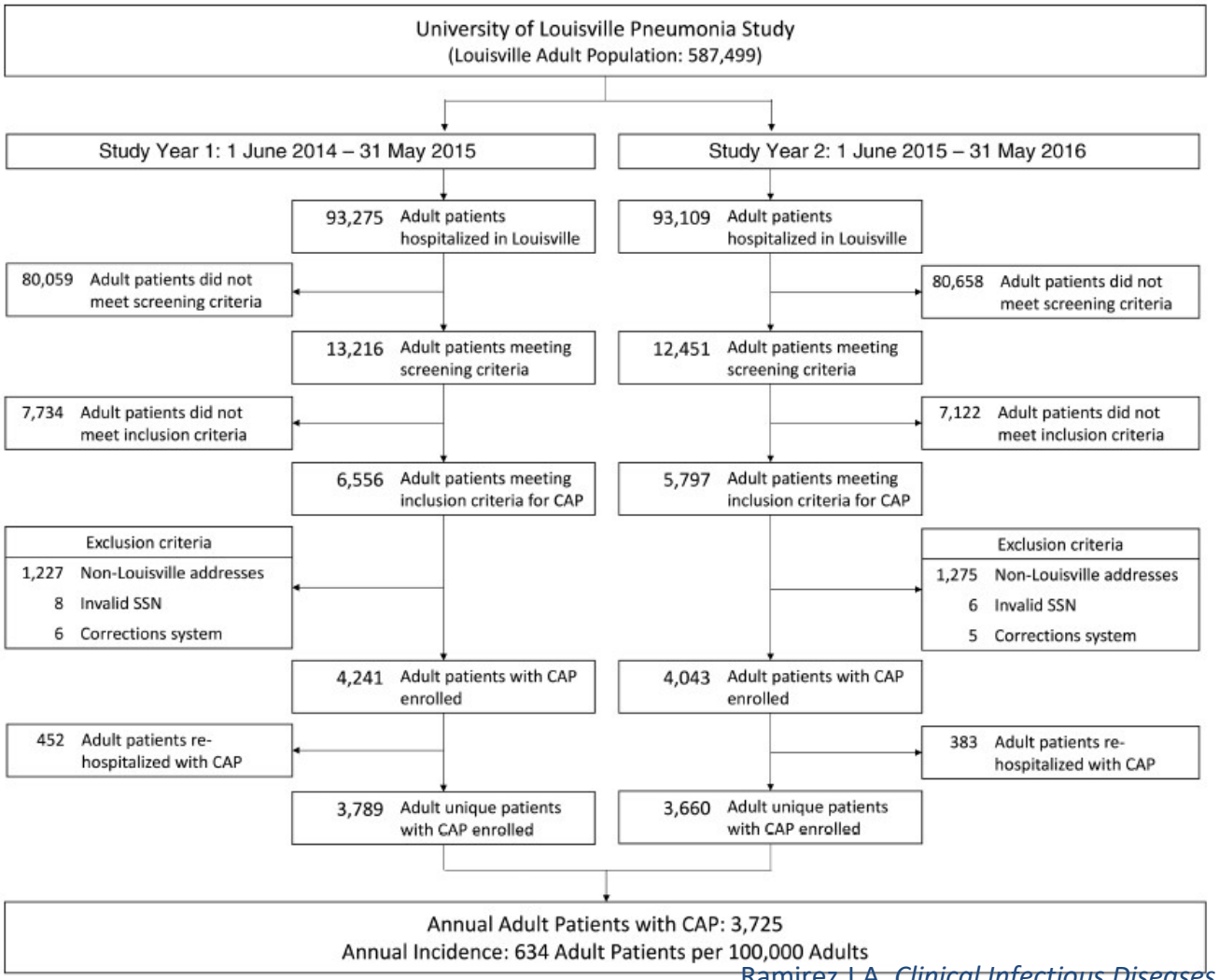
Adults Hospitalized With Pneumonia in the United States: Incidence, Epidemiology, and Mortality

- Louisville Pneumonia Study (Kentucky)
- Étude en population « en vie réelle »
- Juin 2014 – Mai 2016
- Objectifs :
  - définir l'incidence actuelle, l'épidémiologie et la mortalité des patients adultes hospitalisés pour une PAC
  - estimer le poids de la PAC dans la population adulte des États-Unis

Ramirez J.A. *Clinical Infectious Diseases* **2017**; 65(11):1806-12

Clinical Infectious Diseases
MAJOR ARTICLE

Adults Hospitalized With Pneumonia in the United States: Incidence, Epidemiology, and Mortality



Ramirez J.A. *Clinical Infectious Diseases* **2017**; 65(11):1806-12

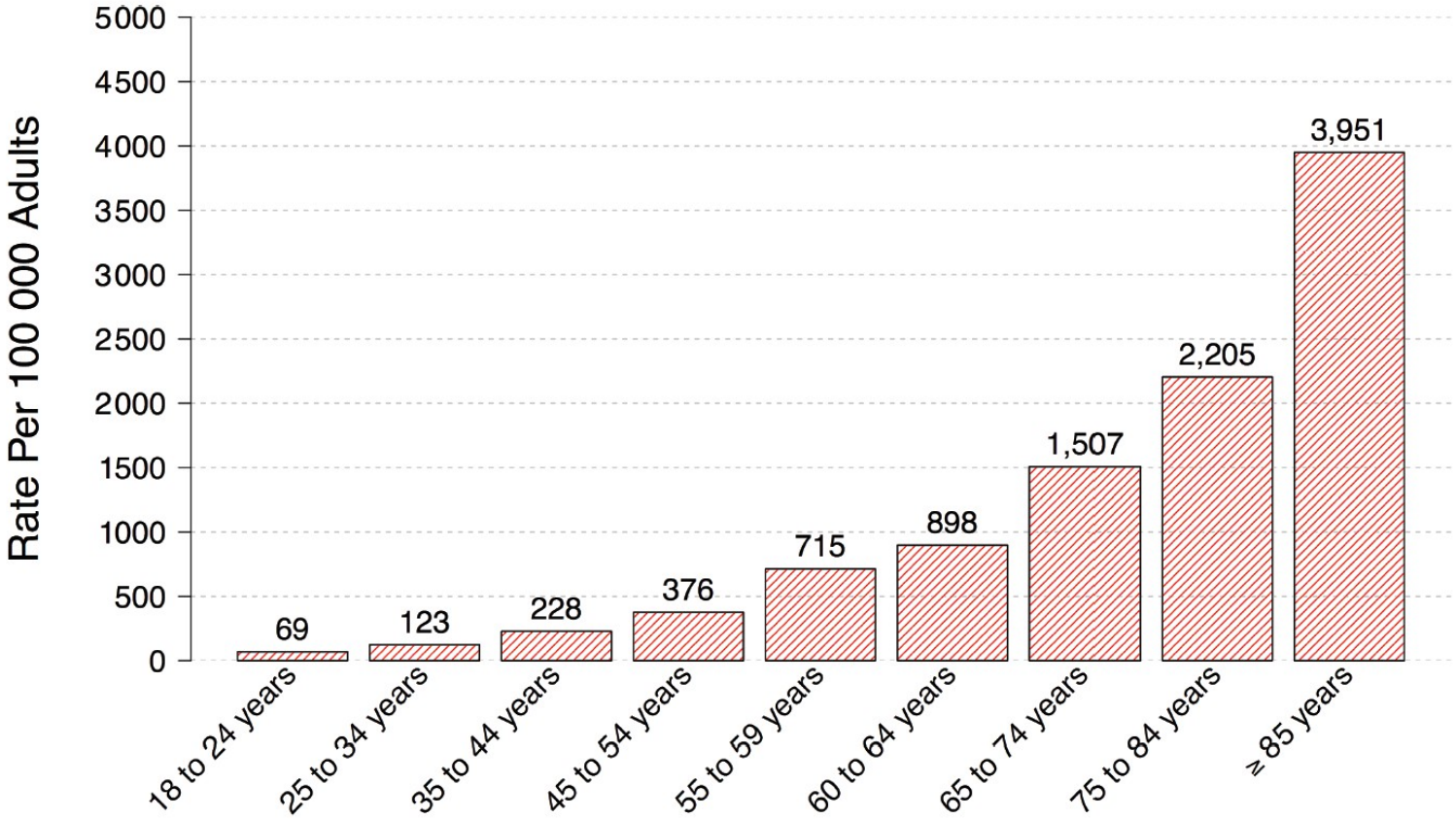
Incidence de l'hospitalisation

- **incidence annuelle** de l'hospitalisation pour PAC = **634** (95%IC 613,6-654,4) / **100 000 adultes**
  - 1 555 034 patients hospitalisés / an
- **incidence annuelle ajustée** sur l'âge = **649** (95%IC 628,2-669,8) / **100 000 adultes**
  - 1 591 825 patients hospitalisés / an

.

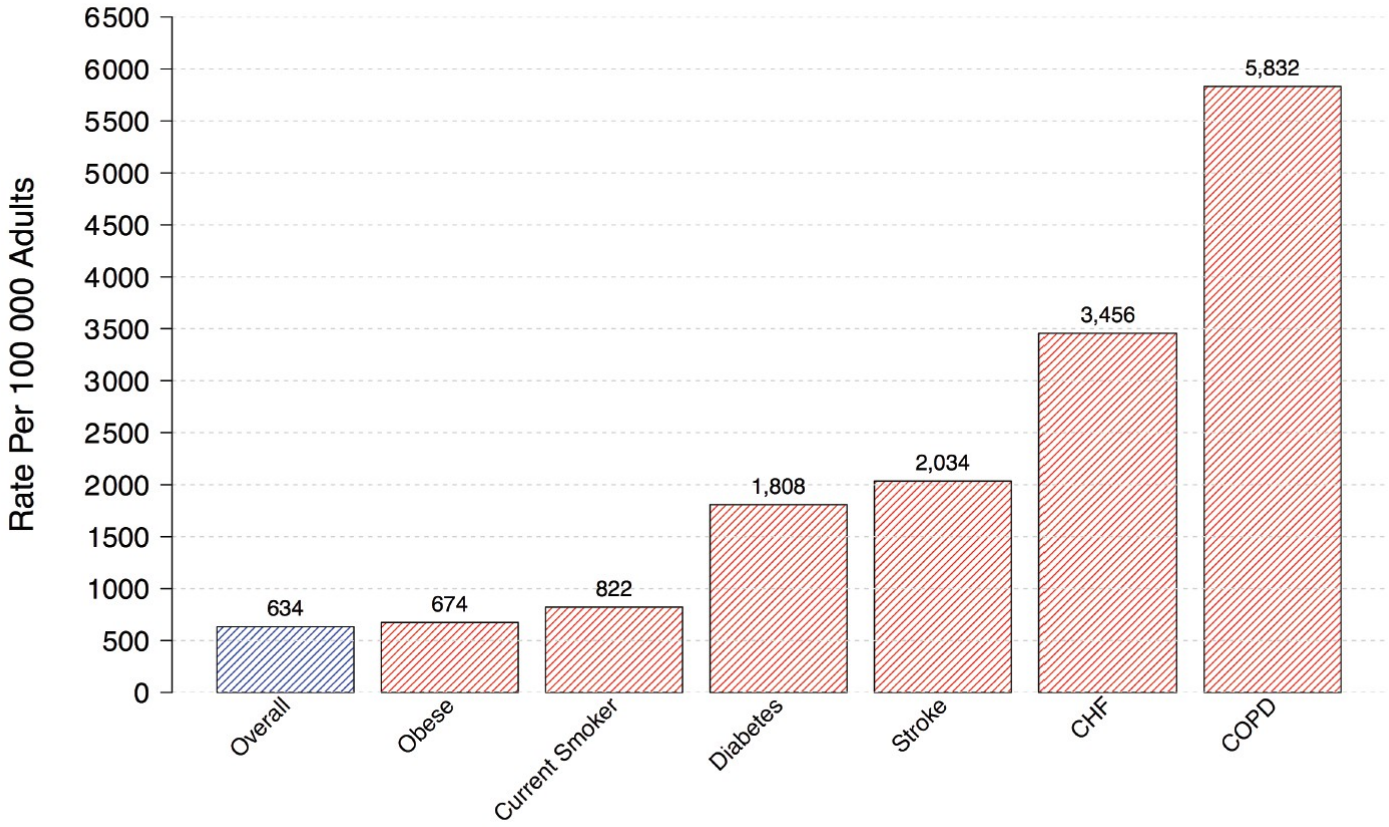
Ramirez J.A. *Clinical Infectious Diseases* **2017**; 65(11):1806-12

Incidence de l'hospitalisation
Impact de l'âge



Ramirez J.A. *Clinical Infectious Diseases* **2017**; 65(11):1806-12

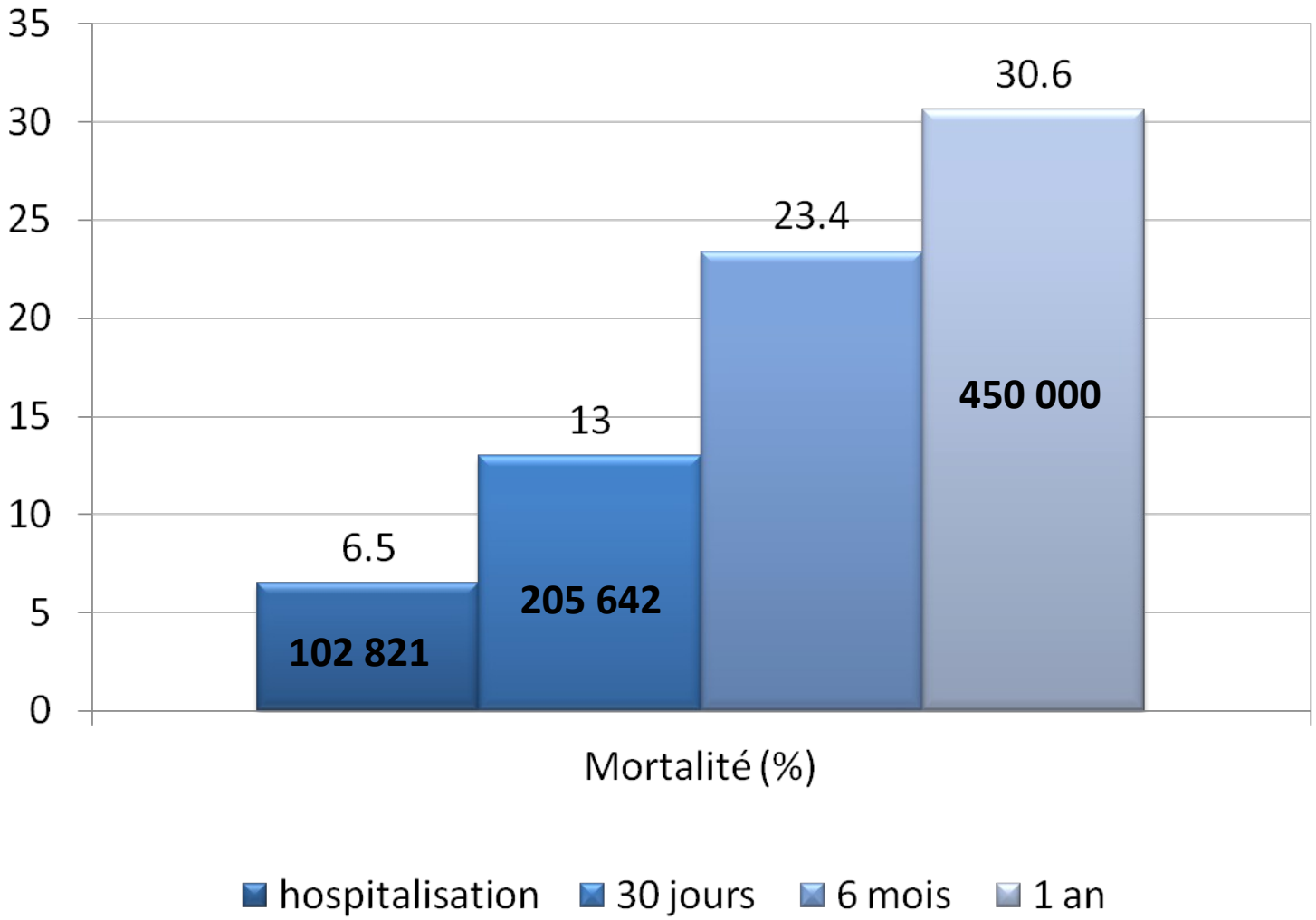
Incidence de l'hospitalisation
Impact des comorbidités



Ramirez J.A. *Clinical Infectious Diseases* **2017**; 65(11):1806-12

Mortalité

(toutes causes)



Ramirez J.A. *Clinical Infectious Diseases* **2017**; 65(11):1806-12

Clinical Infectious Diseases
MAJOR ARTICLE

Adults Hospitalized With Pneumonia in the United States: Incidence, Epidemiology, and Mortality

1. Une incidence annuelle de 649 pour 100 000 hospitalisations adultes
2. Un poids majeur pour la population adulte des États-Unis
   - > 1,5 million d'adultes hospitalisés chaque année
   - environ 100 000 décès durant l'hospitalisation
3. Une mortalité à 1 an après hospitalisation pour PAC élevée : 1 adulte sur 3

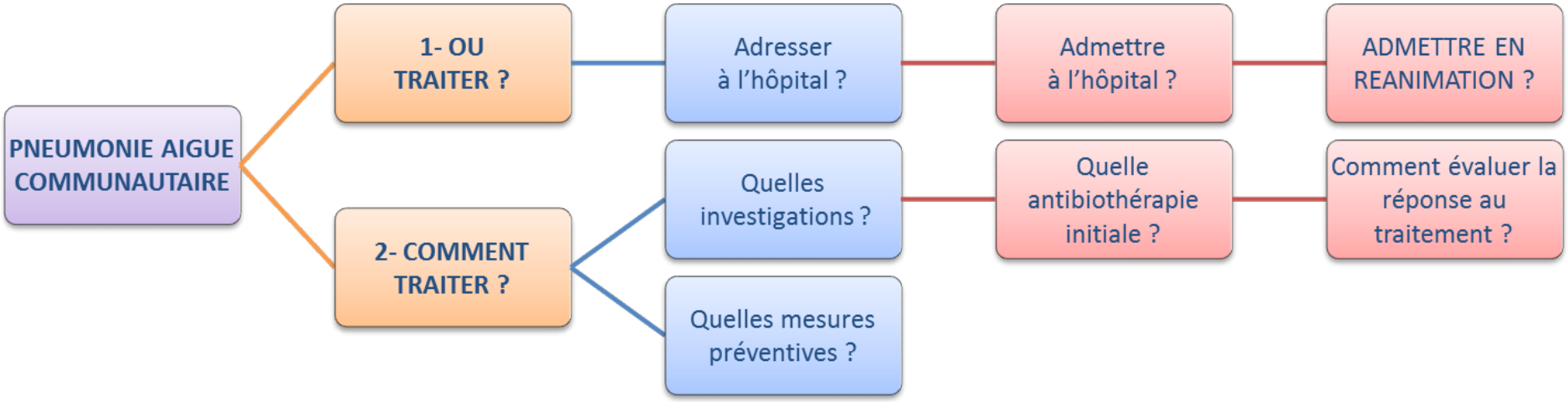
☞ **Des efforts pour progresser en matière de stratégies de prévention et de traitement**

Ramirez J.A. *Clinical Infectious Diseases* **2017**; 65(11):1806-12

Agenda

- Quelques données d'ici et d'ailleurs
- **Les recommandations**
- Les points non résolus
  - Le diagnostic clinique
  - Le diagnostic microbiologique, les tests diagnostiques émergents et l'approche syndromique moléculaire
  - Les stratégies thérapeutiques
- Perspectives et Conclusions

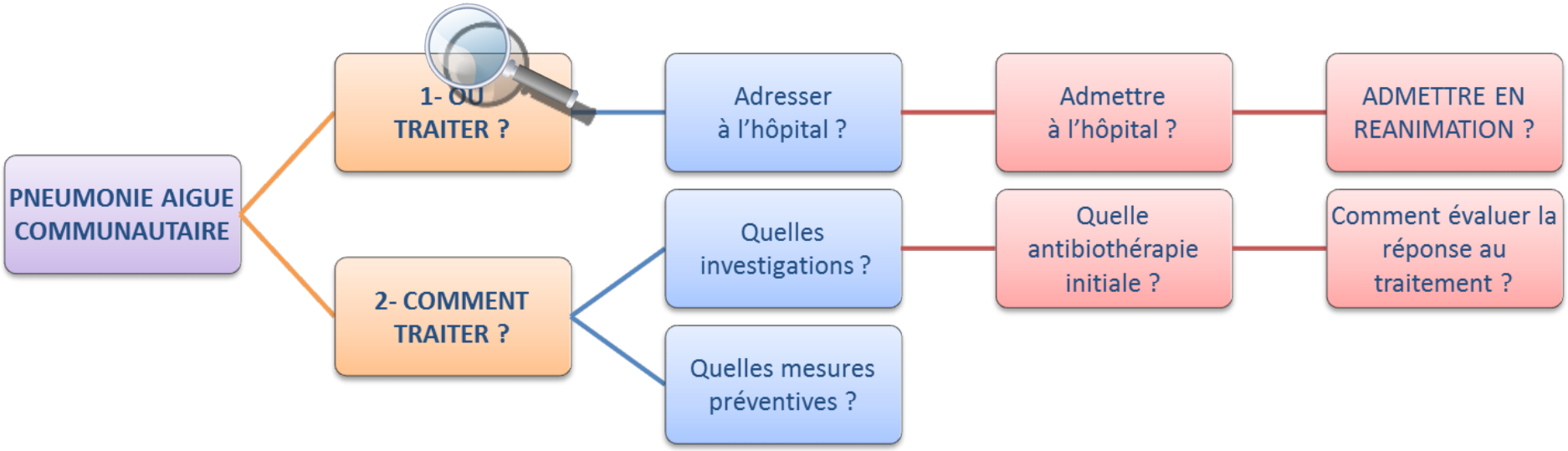
Recommandations



Recommandations

1- Orientation initiale

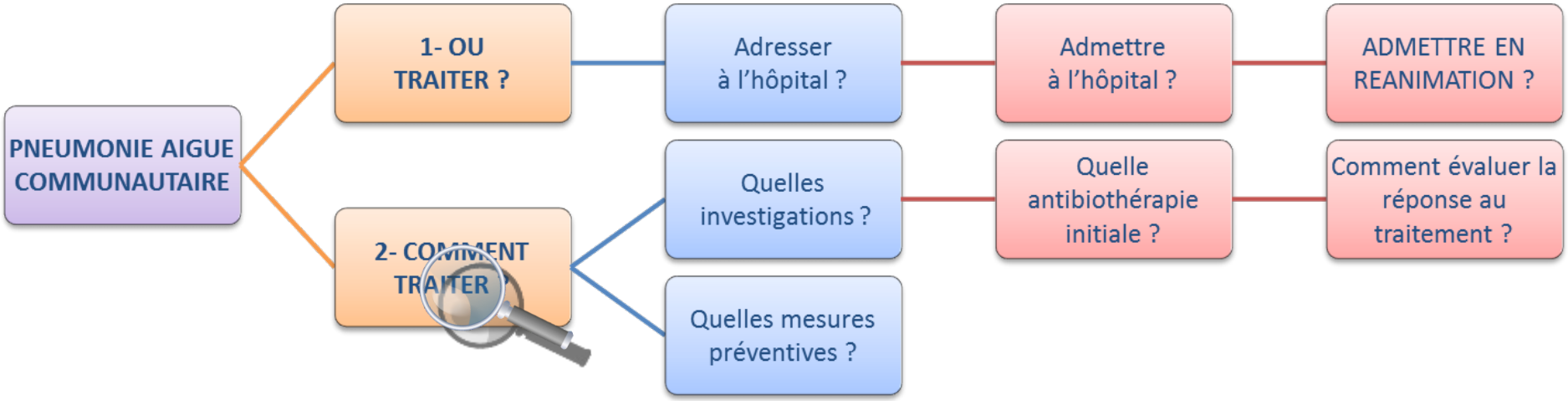
- **Evaluation de la gravité**



Leroy O. *Intensive Care Med* **1995**; 21:24-31
Ewig S. *Thorax* **2004**; 59:421-27
Huang DT. *Am J Respir Crit Care Med* **2006**; 61:1169-1170
Renaud B. *Crit Care Med* **2009**; 37:2867-2874
Phua J. *Eur Respir J* **2010**; 36:826-33

Recommandations

2- Investigations microbiologiques et antibiothérapie



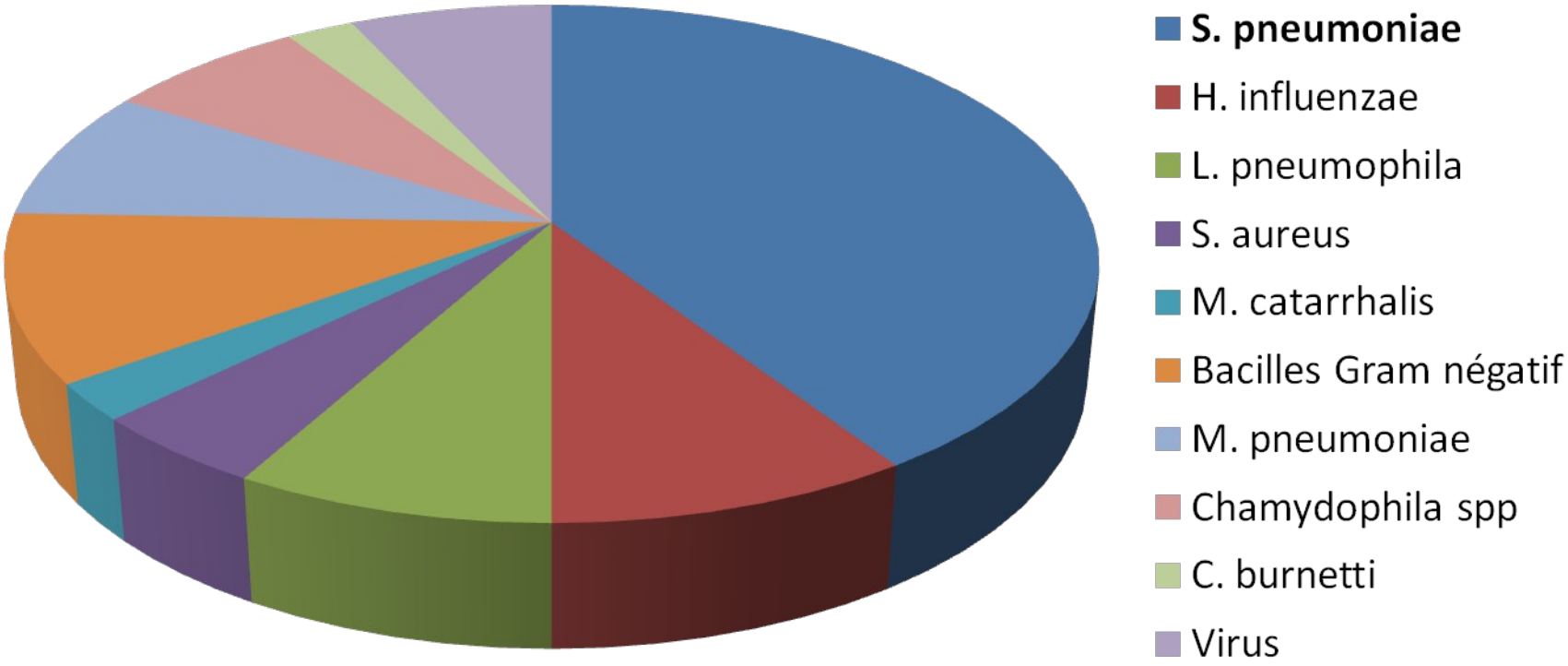
1. Faut il réaliser des investigations microbiologiques ?

Si oui : lesquelles ?

2. Faut il administrer des antibiotiques ?

Si oui : quelle antibiothérapie initiale ? Dans quel délai ? Pour quelle durée ?

Spectre microbien « classique »



Welte T. *Thorax* **2012**; 67:71e79

Spectre microbien et secteur de prise en charge

Organism	Community	Hospital	ICU
Studies n#	9	23	13
Streptococcus pneumoniae	19.3	25.9	21.7
Haemophilus influenzae	3.3	4.0	5.1
Legionella spp.	1.9	4.9	7.9
Staphylococcus aureus	0.2	1.4	7.6
Moraxella catarrhalis	0.5	2.5	
Gram-negative enteric bacteria	0.4	2.7	7.5
Mycoplasma pneumoniae	11.1	7.5	2
Chlamydia pneumoniae	8	7	
Chlamydia psittaci	1.5	1.9	1.3
Coxiella burnetii	0.9	0.8	0.2
Viruses	11.7	10.9	5.1
Other organsims	1.6	2.2	7.4
No pathogen identified	49.8	43.8	41.5

Woodhead M. *Eur Respir J* 2002; 36:20S-27S

	Percentage means		
Pathogen	**Outpatient**	**Hospital**	**Intensive care unit**
S pneumoniae	38	27	28
M pneumoniae	8	5	2
H influenzae	13	6	7
Chlamydophila pneumoniae	21	11	4
Staphylococcus aureus	1.5	3	9
Enterobacteriaceae	0	4	9
Pseudomonas aeruginosa	1	3	4
Legionella spp.	0	5	12
C burnetii	1	4	7
Respiratory viruses	17	12	3
Unclear	50	41	45

Welte T. *Thorax* **2012**; 67:71e79

Investigations microbiologiques

☞ **Antibiothérapie probabiliste** : fondée sur les probabilités étiologiques découlant de la connaissance de l'épidémiologie des pneumonies et des facteurs de risque propres au patient

- Place des **investigations à visée microbiologique**
  - **Critères de gravité**
  - Comorbidités
  - Présentation clinique et/ou radiologique « inhabituelle »
  - Situations épidémiques
  - *Patients hospitalisés (ERS 2011)*

Clin Microbiol Infect **2011**; 17 Suppl 6:E1-59

Pneumonie grave/admission en réanimation

Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections

Reference	*n*	SP	HI	LP	SA	GNEB	MP	CS	CPsi	CB	Virus	Influenza
Alkhayer *et al.* [136]	18	16.7	0	11.1	5.6	0	0		5.6	0	16.7	0
Almirall *et al.* [137]	58	17.2	1.7	8.6	0	6.9	0		1.7	0	1.75	–
BTS [138]	60	18.3	11.7	11.7	5	3.3	6.7	0	0	0	8.3	5.0
El Solh *et al.* [36]	57	14	7	9	7	14						2
Gowardman and Trent [39]	32	18.4			9.2	11.6						
Hirani and Macfarlane 1997 [41]	57	17.5	0	15.8	12.3	1.8	0		5.3	0	10.5	8.8
Leroy *et al.* [139]	299	26.8	8.7	0	19.1	15.1	0.7	1.7		0	–	–
Moine *et al.* [140]	132	32.6	10.6	3.0	3.8	10.6	0.8		0.8	1.5	5.35	1.5
Olaechea *et al.* [53]	262	11.5	3.8	8.0	3.8	3.1	3.1		1.5	0	1.95	–
Ortqvist *et al.* [141]	53	17.0	1.0	9.0	0	7.0	0	2.0		0	0	
Pachon *et al.* [142]	67	17.9	3.0	10.4	1.5	6.0	0	0	0	0	1.5	1.5
Paganin *et al.* [143]	112	42.9	0.9	1.8	1.8	26.8						
Rello *et al.* [144]	58	22.4	0	13.8	0	8.6	0	0	0	0	1.75	1.7
Rello *et al.* [145]	204	20.1	5.3	11.2	2.4	5.8	0.9					
Sorensen *et al.* [146]	36	33.3	8.33	8.3	8.3	2.8	0	0	0	0	13.9	2.8
Torres *et al.* [147]	92	15.2	0	14.1	1.1	9.8	6.5	0	0	0	–	–
Woodhead *et al.* [148]	50	32	0	30.0	10	0	2	0	0	0	8.0	4.0
Range		12–43	0–12	0–30	0–19	0–27	0–7	0–2	0–6	0–2	0–17	0–9

SP, *Streptococcus pneumoniae*; HI, *Haemophilus influenzae*; LP, *Legionella pneumophila*; SA, *Staphylococcus aureus*; GNEB, *Gram-negative enteric bacilli*; MP, *Mycoplasma pneumoniae*; CS, *Chlamydia species (all)*; CPsi, *Chlamydophila psittaci*; CB, *Coxiella burnetii*.

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, CMI, 17 (Suppl. 6), E1–E59

Comorbidités

- BPCO
  - Facteur de risque indépendant de PAC à *Pseudomonas aeruginosa*

Arancibia A. *Arch Intern Med* **2002**; 162:1849-1858
Von Baum H. *Eur Respir J* **2010**; 35:598-605
Lipiakou A. *Eur Respir J* **2011**

- Ethylisme & maladie hépatique
  - *S pneumoniae, K pneumoniae, A baumanii, M tuberculosis*

Paganin F. *Eur Respir J* **2004**; 24: 779-785

- Insuffisance rénale chronique
  - *S pneumoniae, P aeruginosa, Klebsiella* sp.

Shorr AF *Arch Intern Med* **2008**; 168:2205-2210
Slinin Y. *Kidney Int* **2006**; 70: 1135-1141

- Pathologie cardiaque et maladies cérébrovasculaires
  - *E. coli, P mirabilis*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *S. marcescens*, *M morganii*

Von Baum H. *Eur Respir J* **2010**; 35:598–605

Investigations microbiologiques

	SPLF 2006	BTS 2009	ATS/IDSA 2007
Ambulatoire	Bilan microbiologique inutile pour les patients ayant des critères de faible gravité (PSI I et II)	For patients managed in the community, microbiological investigations not recommended routinely	Routine diagnostic tests to identify an etiologic diagnosis optional for outpatients with CAP
Hospitalisation	- Patients hospitalisés en dehors de la réanimation (PSI III et IV), hémocultures et analyse de l'expectoration peuvent être recommandées - AgU *S. pneumoniae* et/ou *L.pneumophila* non recommandées d'emblée	- Blood cultures recommended, preferably before antibiotic therapy is commenced - *If a diagnosis of CAP has been definitely confirmed and a patient has low severity pneumonia with no comorbid disease, blood cultures may be omitted* - Sputum samples from patients who are able to expectorate purulent samples and have not received prior antibiotic therapy. - Pneumococcal urine antigen tests should be performed for all patients	Pretreatment blood samples for culture and an expectorated sputum sample for stain and culture (in patients with a productive cough) optional
Réanimation	Hémocultures, analyse cyto-bactériologique des sécrétions trachéobronchiques prélevées lors de l'intubation, AgU pneumocoque et legionelle recommandées	- Blood cultures preferably before antibiotic therapy is commenced - Culture of sputum or other lower respiratory tract samples - Pneumococcal and Legionella urine antigens	- Blood cultures, urinary antigen tests for *L. pneumophila* and *S. pneumoniae* performed, and expectorated sputum samples collected for culture - For intubated patients, an endotracheal aspirate sample should be obtained

ERS 2011: two sets of blood cultures should be performed in all patients with CAP who require hospitalization + sputum + AgU Lp & Sp

Clin Microbiol Infect **2011**; 17 Suppl 6:E1-59

Recommandations

☞ **Antibiothérapie probabiliste** : fondée sur les probabilités étiologiques découlant de la connaissance de l'épidémiologie des pneumonies et des facteurs de risque propres au patient

- **Investigations microbiologiques** : critères de gravité, comorbidités, *patients hospitalisés (ERS 2011)*

☞ **Réévaluation clinique** à la 48-72ème heure

- Désescalade et ciblage de l’antibiothérapie

Tests diagnostiques conventionnels

	Sensibilité	Spécificité	Délai
Hémocultures	1 à 30%	> 95%	24/48h
ECBC	30 à 60%	50 à 85%	24/48h
Binax Now (*) *S. pneumoniae*	50-80% 86%	> 90% 94%	15 minutes
Binax Now (*) *L. pneumophila*	60-90% 95%	> 95% 95%	15 minutes

(*) Résultats communiqués par laboratoire commercialisant le test

Désescalade et ciblage de l'antibiothérapie

Réalisée dans 5% à 40% des cas

→ croyances et convictions des cliniciens : «on ne change pas une équipe qui gagne»

→ contraintes logistiques et organisationnelles

→ pas de démonstration de l'impact pronostique de la désescalade et du ciblage de l'antibiothérapie (basés sur les tests diagnostiques conventionnels)

Lidman C. *Scand J Infect Dis* **2002**; 34:873-9
Matta M. *Clin Microbiol Infect* **2010**; 16:1389-93
van der Eerden MM. *Thorax* **2005**; 60:672-678
Falguera M. *Thorax* **2010**; 65:101-106
Shime N. *Infection* **2011**; 39:319-25
Harris A.M. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* **2014**; 79:454-457

Bases de l'antibiothérapie probabilis

Situation générale

Salle : *S.pneumoniae +++, a*typiques et intracellulaires

REA *S.pneumoniae* et *L.pneumophila*
BGN (*P aeruginosa* si facteurs de risque)

Contexte épidémique

Salle : *S.pneumoniae +++, S.aureus, H.influenzae, S.pyogenes*

REA *S.aureus PVL +*

Bases de l'antibiothérapie probabiliste

- **Précoce** (< 4 heures ; dans l'heure si choc)

Kahn LK. *JAMA* **1990**; 264:1969–1973
Meehan TP. *JAMA* **1997**; 278:2080-2084
Houck PM. *Arch Intern Med* **2004**; 164:637-44
Clin Microbiol Infect **2011**; 17 Suppl 6:E1-59

- **Large spectre, voie IV, active sur les pyogènes, les legionelles et les germes atypiques (USI / réanimation)**

Sujet jeune, sujet âgé, sujet avec co-morbidité(s)	C3G (céfotaxime IV ou ceftriaxone IV) + macrolide IV ou FQAP (lévofloxacine)[1]
Facteurs de risques de *Pseudomonas* : bronchectasies, mucoviscidose, antécédents d'exacerbations de BPCO dues à *P. aeruginosa*	Bêta-lactamine anti-*Pseudomonas* [2] : - pipéracilline/tazobactam - ou céfépime - ou carbapénème [3] : - *imipénème/cilastatine* - *ou méropénème* - *ou doripénème* + aminoside (amikacine ou tobramycine) au maximum 5 jours + antibiotique actif sur les bactéries intracellulaires : macrolide IV ou FQAP IV (lévofloxacine)[1]

Prise en charge des infections des voies respiratoires basses de l'adulte immunocompétent
15e Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-infectieuse 2006

FdR de pneumonie à *P.aeruginosa*

- **antibiothérapie préalable** dans les 30 jours précédant l'hospitalisation
- **hospitalisation préalable** de plus de 48 heures dans les 30 jours précédents
- **pneumopathie d'inhalation**
- **BPCO**
  - hospitalisation récente; antibiothérapie fréquente (> 4 fois par an) ou dans les 3 derniers mois; VEMS <30%; corticothérapie orale (>10 mg/j prednisolone dans les 15 jours précédents)

Arancibia A. *Arch Intern Med* **2002**; 162:1849-1858
Von Baum H. *Eur Respir J* **2010**; 35:598-605

Agenda

- Quelques données d'ici et d'ailleurs
- Les recommandations
- **Les points non résolus**
  - **Le diagnostic clinique**
  - **Le diagnostic microbiologique, les tests diagnostiques émergents et l'approche syndromique moléculaire**
  - **Les stratégies thérapeutiques**
- Perspectives et Conclusions

Pneumonie communautaire

	Hôte	Environnement
Pneumonie communautaire	Immunocompétent	Communauté
Pneumonie communautaire du sujet âgé	Age > 60 ans ou > 65 ans; immunocompétent; statut fonctionnel non défini	Communauté ou Nursing Home*
Pneumonie communautaire du sujet très âgé	Age > 80 ans ou > 85 ans; immunocompétent; statut fonctionnel non défini	Communauté ou Nursing Home*
Pneumonie communautaire du sujet altéré sur le plan fonctionnel	Sujet habituellement âgé sans critère d'âge; immunocompétent; statut fonctionnel altéré	Communauté ou Nursing Home†
Pneumonie communautaire « Nursing Home » résidentiel	Sujet habituellement âgé sans critère d'âge; immunocompétent; statut fonctionnel non défini	Nursing Home

Signes et symptômes respiratoires évoluant depuis 7-10j

Infiltrat radiologique

Hyperleucocytose ou leucopénie

Sujet immunocompétent

Ewig S. *Lancet Infect Dis* **2010**; 10: 279-87
Murcia. *J Infect* **2010**; 61:458-464

Pneumonie communautaire

	Hôte	Environnement
Pneumonie communautaire	Immunocompétent	Communauté
Pneumonie communautaire du sujet âgé	Age > 60 ans ou > 65 ans; **immunocompétent**; statut fonctionnel non défini	Communauté ou Nursing Home*
Pneumonie communautaire du sujet très âgé	Age > 80 ans; **immunocompétent**; statut fonctionnel non défini	Communauté ou Nursing Home*
Pneumonie communautaire du sujet altéré sur le plan fonctionnel	Sujet habituellement âgé sans critère d'âge; **immunocompétent**; statut fonctionnel altéré	Communauté ou Nursing Home†
Nursing Home « résidentiel »	Sujet habituellement âgé sans critère d'âge; **immunocompétent**; statut fonctionnel non défini	Nursing Home

* La plupart des études n'excluent pas le « nursing home » (maison de retraite)
† Majoritairement nursing home

Ewig S. *Lancet Infect Dis* **2010**; 10: 279-87
Murcia. *J Infect* **2010**; 61:458-464

Pneumonie « associée aux soins »

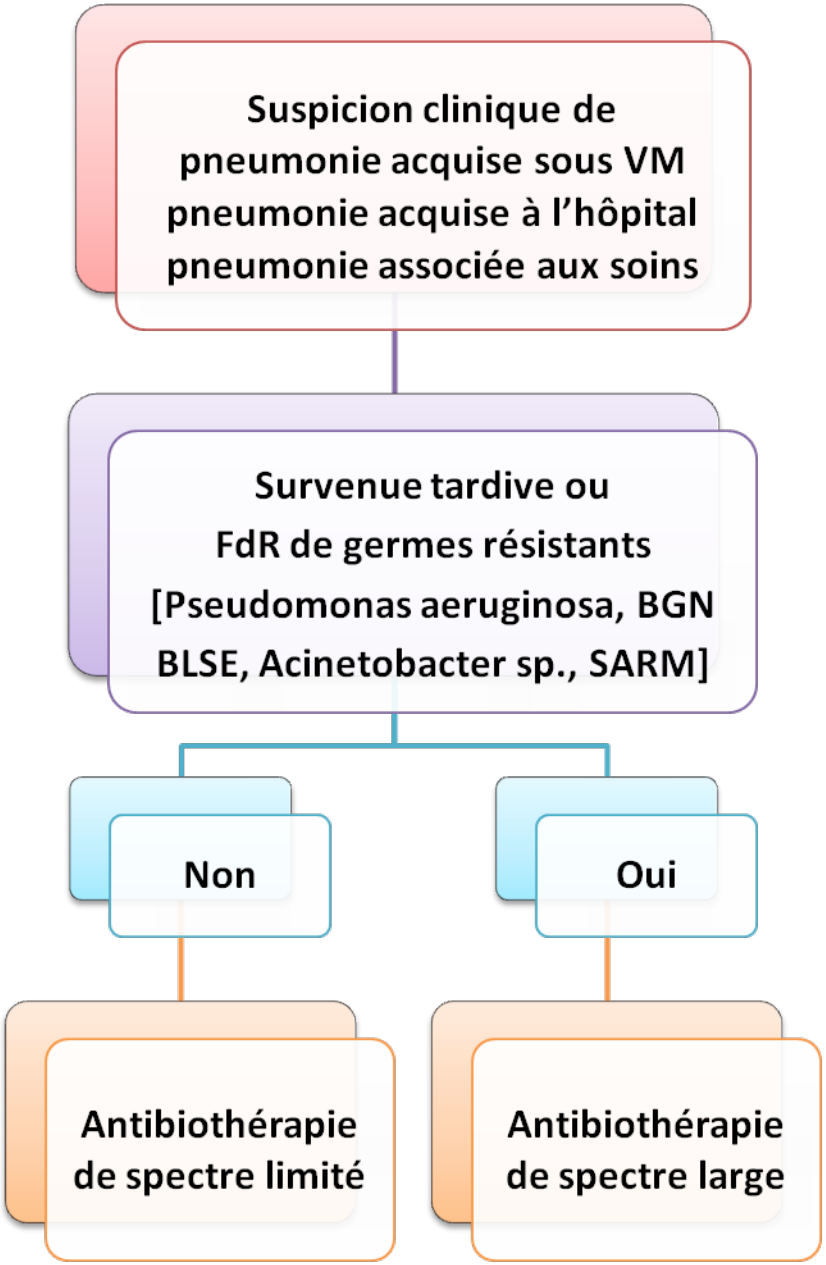
1. Patients ayant un contact avec les soins et développant une pneumonie dans la communauté (« community-onset ») avec des germes « nosocomiaux »
2. Non couverture d'agents pathogènes multi-résistants
   → inadéquation de l'antibiothérapie initiale
   → excès de mortalité
3. Identification de ces patients devant être traités par antibiothérapie large

Am J Respir Crit Care Med **2005**; 171:388-416
Ewig S. *Eur Respir J* **2011**; 38:755-757

RISK FACTORS FOR MULTIDRUG-RESISTANT PATHOGENS CAUSING HOSPITAL-ACQUIRED PNEUMONIA, HEALTHCARE-ASSOCIATED PNEUMONIA, AND VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA

- Antimicrobial therapy in preceding 90 d
- Current hospitalization of 5 d or more
- High frequency of antibiotic resistance in the community or in the specific hospital unit
- Presence of risk factors for HCAP:
  - Hospitalization for 2 d or more in the preceding 90 d
  - Residence in a nursing home or extended care facility
  - Home infusion therapy (including antibiotics)
  - Chronic dialysis within 30 d
  - Home wound care
  - Family member with multidrug-resistant pathogen
- Immunosuppressive disease and/or therapy

Am J Respir Crit Care Med **2005**; 171:388-416



Am J Respir Crit Care Med **2005**; 171:388-416

Suspicion clinique de PAS

↓

1 → **Prélèvement des sécrétions respiratoires**

(pour examen direct et culture quantitative ou semi-quantitative)

↓

2 → **Initiation d'une antibiothérapie probabiliste**

(sauf en cas de faible suspicion clinique et d'examen direct ngatif)
selon caractère précoce / tardif et écologie locale

↓

3 → **Évaluation à 48 - 72h : réponse clinique et résultats des cultures**

(température, leucocytes, purulence des sécrétions respiratoires, radiographie thoracique, oxygénation, état hémodynamique et défaillances d'organes)

↓

Amélioration clinique à 48 - 72h

Non

- **Cultures -** → Rechercher d'autres pathogènes, complications, diagnostics ou sites infectieux
- **Cultures +** → • Adapter l'antibiothérapie • Rechercher d'autres pathogènes, complications, diagnostics ou sites infectieux

Oui

- **Cultures -** → Envisager l'arrêt de l'antibiothérapie
- **Cultures +** → • Réduire l'antibiothérapie • Traitement 7j et ré-évaluation

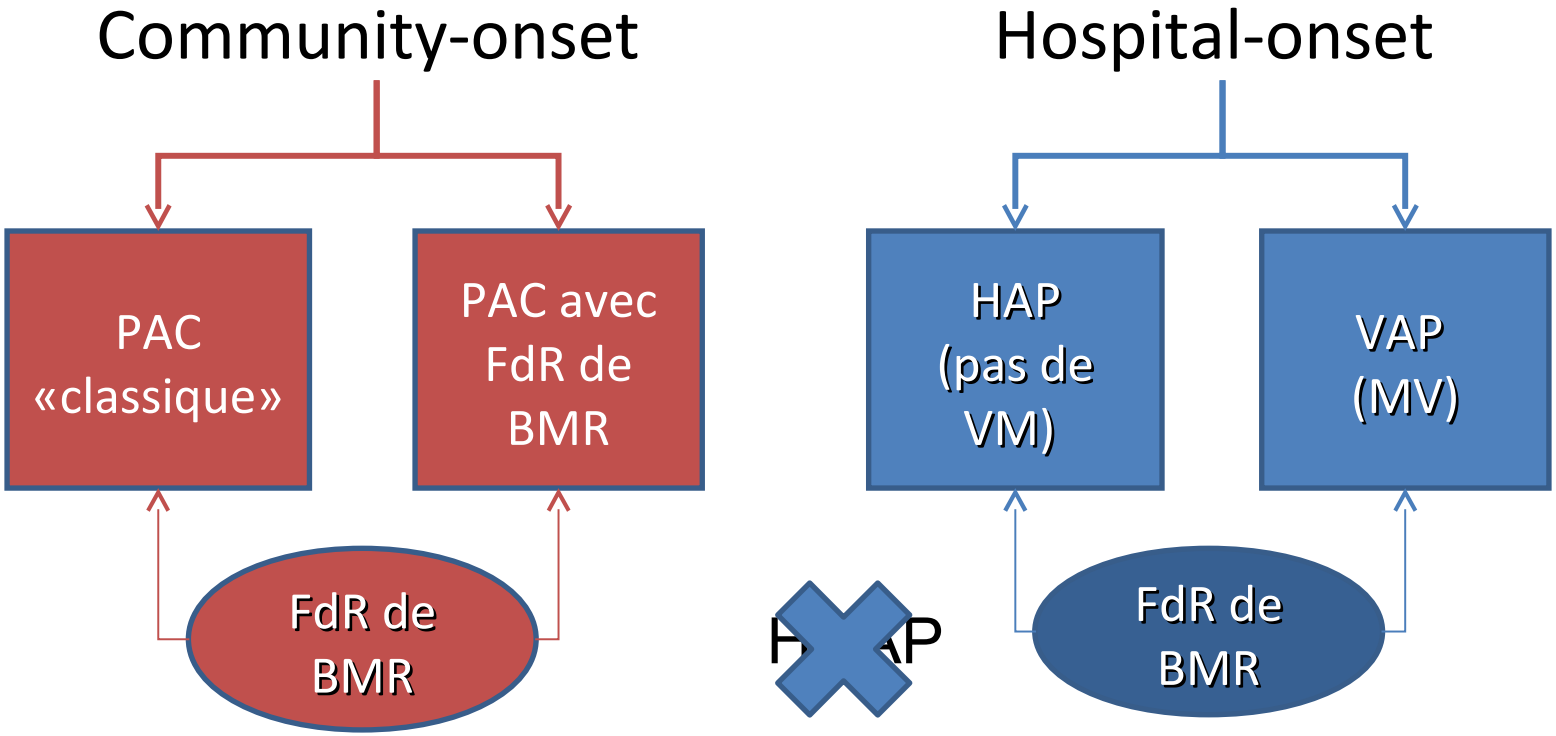
Clinical Infectious Diseases

IDSA GUIDELINE

IDSA Infectious Diseases Society of America · hivma hiv medicine association · OXFORD

Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society

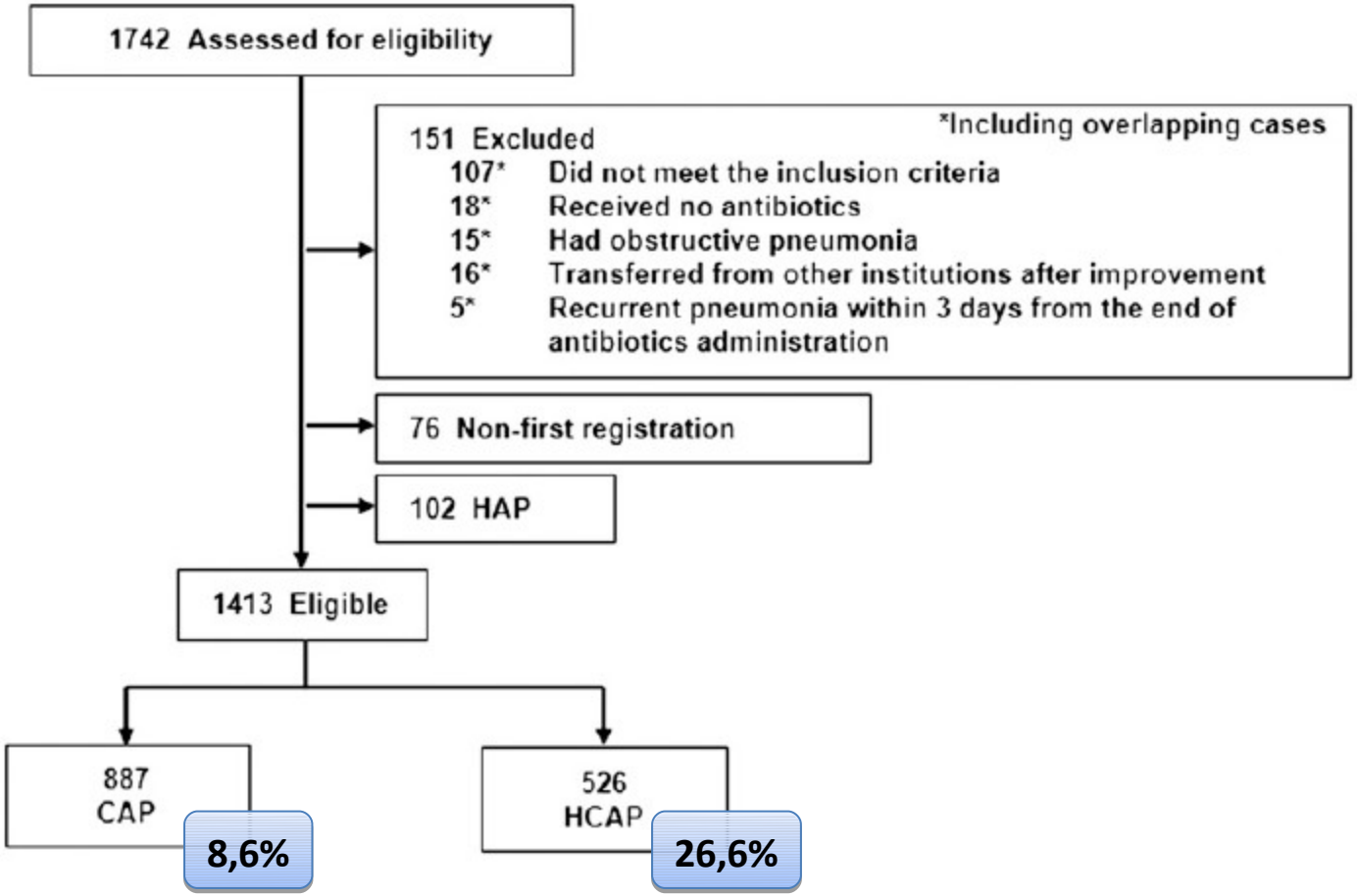
Andre C. Kalil,[1,a] Mark L. Metersky,[2,a] Michael Klompas,[3,4] John Muscedere,[5] Daniel A. Sweeney,[6] Lucy B. Palmer,[7] Lena M. Napolitano,[8] Naomi P. O'Grady,[9] John G. Bartlett,[10] Jordi Carratalà,[11] Ali A. El Solh,[12] Santiago Ewig,[13] Paul D. Fey,[14] Thomas M. File Jr,[15] Marcos I. Restrepo,[16] Jason A. Roberts,[17,18] Grant W. Waterer,[19] Peggy Cruse,[20] Shandra L. Knight,[20] and Jan L. Brozek[21]



Use of iv antibiotics ≤ 90 days (OR 12.3; [6.48-23.35])

Risk Factors for Drug-Resistant Pathogens in Community-acquired and Healthcare-associated Pneumonia

→ développer un modèle de prédiction robuste pour l'identification de pathogènes multi résistants (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* sp., SARM, et entérobactéries hautement résistantes), que la pneumonie soit communautaire ou associée aux soins



Shindo Y. *Am J Respir Crit Care Med* **2013**; 188:985-95

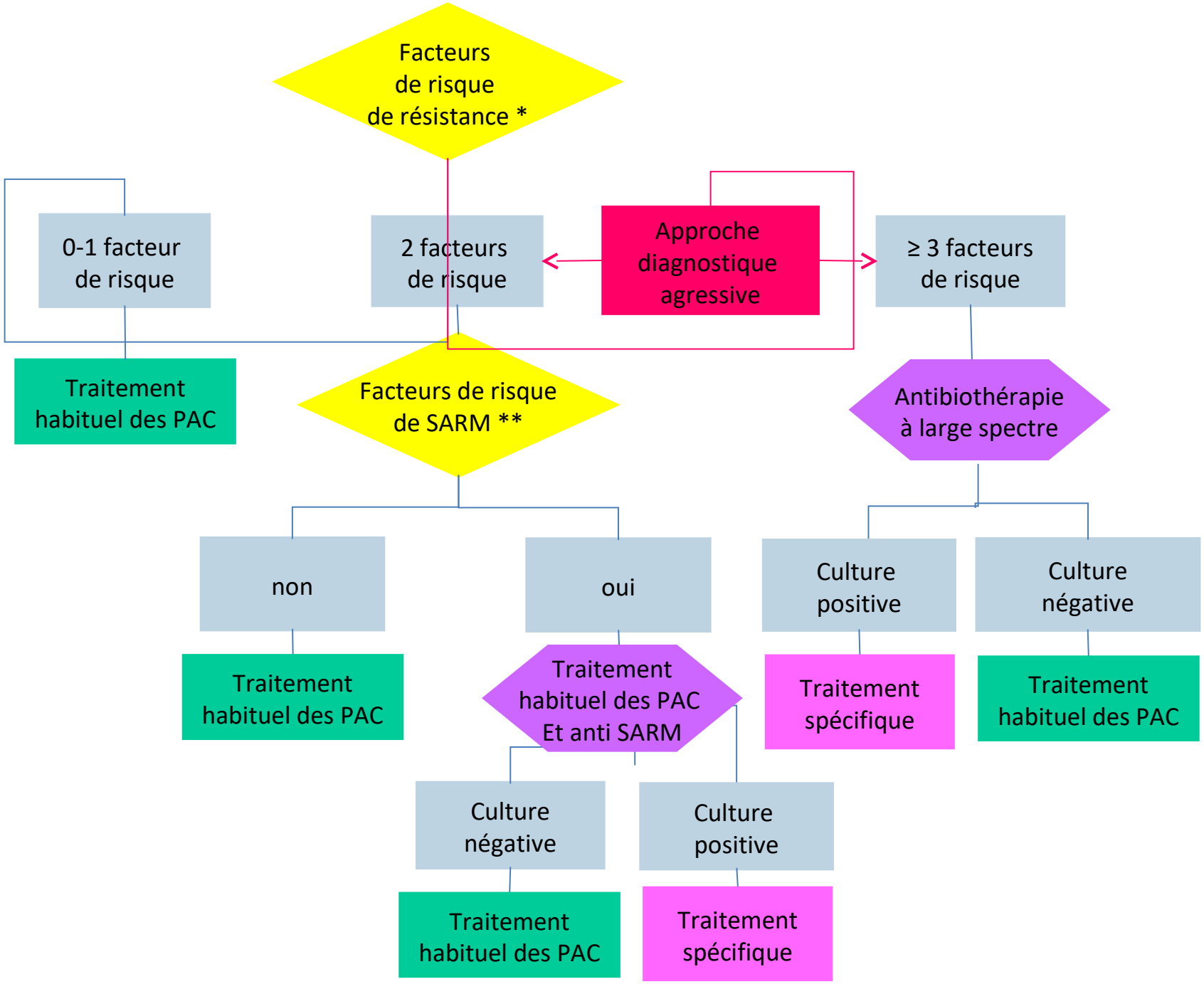
Risk Factors for Drug-Resistant Pathogens in Community-acquired and Healthcare-associated Pneumonia

	aOR	IC 95%
Hospitalisation antérieure (≥ 2 j dans les 3 mois précédents)	2,06	1,23 - 3,43
Immunodépression	2,31	1,05 - 5,11
Antibiothérapie dans les 3 mois précédents	2,45	1,51 - 3,98
Non ambulatoire	2,45	1,40 - 4,30
Sonde gastrique	2,43	1,18 - 5,00
Anti-acide	2,22	1,39 - 3,57

Shindo Y. *Am J Respir Crit Care Med* **2013**; 188:985-95

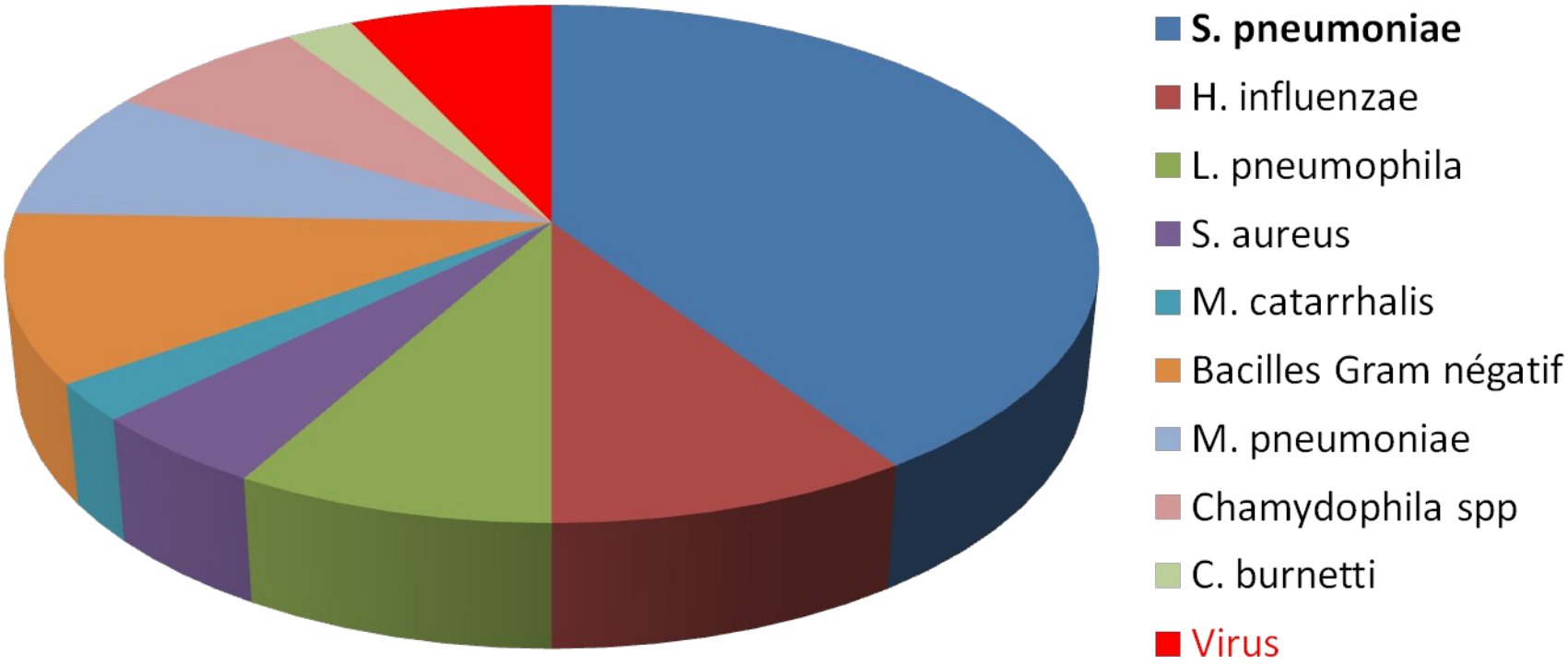
Risk Factors for Drug-Resistant Pathogens in Community-acquired and Healthcare-associated Pneumonia

CAP-DRP	MRSA
Hospitalization ⩾ 2 d in previous 90 d	Hospitalization ⩾ 2 d in previous 90 d
Use of antibiotics in previous 90 d	Use of antibiotics in previous 90 d
Immunosuppression	Chronic hemodialysis in previous 30 d*
Nonambulatory status	Prior MRSA colonization*
Tube feedings	Congestive heart failure*
Gastric acid suppression	Gastric acid suppression



Shindo Y. *Am J Respir Crit Care Med* **2013**; 188:985-95

Spectre microbien



50% de documentation microbiologique

Welte T. *Thorax* **2012**; 67:71e79

Autres tests diagnostiques

- Développement des tests diagnostiques rapides
  - détection des antigènes (*S. pneumoniae*, *L. pneumophila*, VRS, grippe)
  - **techniques moléculaires, PCRs simplex, multiplex et plateformes**
- Développement des tests diagnostiques indirects
  - bio marqueurs orientant vers une étiologie bactérienne

Besoins et attentes des cliniciens

- Modification du cadre nosologique et de l'épidémiologie des infections respiratoires basses

  communautaire *vs*. non communautaire (pneumonie à risque de BMR) ; sujet immunocompétent *vs*. immunodéprimé ; place des virus respiratoires

- Limites du diagnostic microbiologique

  tests diagnostiques actuels peu sensibles ; antibiothérapie préalable

- Bon usage des antibiotiques

  désescalade, ciblage, durée

Influenza

- Actuellement 14 tests diagnostiques rapides (immunochromatographie) approuvés aux États-Unis
- Sensibilité variable (10-75%), fonction de la souche, de la qualité du prélèvement, de l'âge et de la durée des symptômes

Basnayake TL. *Curr Opin Infect Dis* 2015; 28:185-192
Chartrand C. *Ann Intern Med* 2012;156(7):500-511

Influenza

- Méta-analyse (159 études évaluant 26 tests, 35% durant la pandémie H1N1)

Sensibilité 62,3% (95% IC, 57,9 - 66,6)
Spécificité 98,2% (95% IC, 97,5 - 98,7)
LR+ 34,5 (IC, 23,8 - 45,2)
LR- 0,38 (IC, 0,34 - 0,43)

- Sensibilité très hétérogène
  - moindre chez l'adulte que chez l'enfant (53,9% [IC, 47,9-59,8] *vs*. 66,6% [IC, 61,6-71,7])
  - supérieure pour influenza A par rapport à influenza B (64,6% [IC, 59,0-70,1 *vs*. 52,2% [IC, 45,0-59,3])

Chartrand C. *Ann Intern Med* 2012;156(7):500-511

Influenza

- Tests récents

sensibilité 68-79%

spécificité 99-100%

VPP 99,5%

VPN 85,3%

- Meilleure détection si
  - charge virale élevée
  - virus A(H3N2) comparativement à A(H1N1) et B/Yamagata

Peci A. *J Clin Microbiol* 2014; 52:4309-17
Busson L. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014; 80:287-91

Pyogènes

- *Streptococcus pneumoniae*
  - Hémocultures et prélèvements respiratoires
  - Gènes « cibles »: pneumolysine, autolysine, adhésine A, wzg/cpsA, Spn9802; charge bactérienne
  - Détection double par rapport aux hémocultures

Rello J. *Chest* 2009; 136:832-840

Werno AM. *J Med Microbiol* 2012; 61:1129-1135

PCR MULTIPLEX ET PLATEFORMES

Improved Diagnosis of the Etiology of Community-Acquired Pneumonia with Real-Time Polymerase Chain Reaction

Clinical Infectious Diseases 2005; 41:345–51

Kate E. Templeton, Sitha A. Scheltinga, Willian C. J. F. M. van den Eeden,[2] A. Willy Graffelman,[3] Peterhans J. van den Broek,[2] and Eric C. J. Claas[1]

Departments of [1]Medical Microbiology and [2]Infectious Diseases, and [3]Center of Infectious Diseases and Department of General Practice and Nursing Home Medicine, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

Etiology of Community-Acquired Pneumonia: Increased Microbiological Yield with New Diagnostic Methods

Clinical Infectious Diseases 2010; 50:202–9

Niclas Johansson,[1,3,4] Mats Kalin,[1,3,4] Annika Tiveljung-Lindell,[2,5] Christian G. Giske,[2,5] and Jonas Hedlund[1,3,4]

Departments of [1]Medicine and [2]Microbiology, Tumor, and Cell Biology, Karolinska Institutet, and [3]Infectious Diseases Unit and Departments of [4]Infectious Diseases and [5]Clinical Microbiology, Karolinska University Hospital, Solna, Stockholm, Sweden

Comprehensive Molecular Testing for Respiratory Pathogens in Community-Acquired Pneumonia

Naomi J. Gadsby,[1] Clark D. Russell,[1,2] Martin P. McHugh,[1] Harriet Mark,[1] Andrew Conway Morris,[3] Ian F. Laurenson,[1] Adam T. Hill,[4] and Kate E. Templeton[1]

[1]Medical Microbiology, Department of Laboratory Medicine, Royal Infirmary of Edinburgh, [2]College of Medicine and Veterinary Medicine, University of Edinburgh, [3]Department of Anaesthesia, University of Cambridge, and [4]Respiratory Medicine, Royal Infirmary of Edinburgh, United Kingdom

Etiologies des PAC avec les techniques diagnostiques émergentes

- Étude prospective 12 mois (2004-2005), Suède, patients consécutifs suspects de PAC, antibiothérapie préalable (22%)
- ***Investigations microbiologiques***
  - **conventionnelle**: ECBC pour ex direct et culture, hémocultures, AgU *Lp* et *Sp*, sérologies influenza, parainfluenza, AdV, VRS, *M.pneumoniae, C.pneumoniae*
  - **techniques moléculaires**: sécrétions naso-pharyngées pour recherche bactérienne (RQ-PCR pour S*p., H.influenzae, M.catarrhalis)* et virale (RT-PCR pour 15 virus respiratoires)

Johansson N. *Clin Infect Dis* **2010**; 50:202-9

Etiologies des PAC avec les techniques diagnostiques émergentes

- **Étiologie microbienne chez 124 patients (67%)**
  - 60% (exploration conventionnelle) et 89% (exploration complète)
  - ***S. pneumoniae*** le plus fréquemment en cause (38%)
  - **Co-infections** fréquentes, notamment **virales**

Johansson N. *Clin Infect Dis* **2010**; 50:202-9

Etiologies des PAC avec les techniques diagnostiques émergentes

- **Bactériennes : 106 pts (58%)**
  - *S. pneumoniae* (70 pts [38%])
  - *M. pneumoniae* (15 pts [8%])
  - *H. influenzae* (9 pts [5%])
  - *M. catarrhalis* (7 pts [4%])
- **Mixtes Bactériennes = 9**
- **Co-infections avec. *S. pneumoniae***
  - 34/70 **(49%)**
  - **29 virus**
    - 7 influenza virus
    - 7 rhinovirus
  - 6 bacteries chez 5 pts
    - 3 *H.influenzae*
- **Virales : 53 pts (29%)**
  - Influenza (14 pts [8%]),
  - Rhinovirus (12 pts [7%]),
  - RSV (7 pts [4%]), and
  - Parainfluenza (7 pts [4%])

3/70 pts (4%) ayant une PAC à *S pneumoniae* confirmée avaient une co-infection avec un germe atypique

Johansson N. *Clin Infect Dis* **2010**; 50:202-9

Tests diagnostiques moléculaires

Situation clinique	Besoins technologiques	Objectifs	Caractéristiques désirées	Innovation technologique
Infection respiratoire virale	**« Point of care »** au lit du patient (par ex: aux urgences)	- Distinction infection virale et bactérienne - Traitement antiviral - Mesures d'isolement - Contrôle d'une épidémie - Veille épidémiologique	- Rapide (<1h) - Éventuellement délocalisée - Traitement simultané de plusieurs échantillons - Faible cout	- **Disponibles**: plateformes multiplex - **En développement**: tests d'exhalation respiratoire pour virus "clefs" (influenza) - **Concept**: tests simples sur des prélèvements non invasifs pour distinguer infection virale et bactérienne

Zumla A *Lancet Infect Dis* **2014**; 14:1123-1135

Tests diagnostiques moléculaires

Situation clinique	Besoins technologiques	Objectifs	Caractéristiques désirées	Innovation technologique
Infection respiratoire virale	**« Point of care »** au lit du patient (par ex: aux urgences)	- Distinction infection virale et bactérienne - Traitement antiviral - Mesures d'isolement - Contrôle d'une épidémie - Veille épidémiologique	- Rapide (<1h) - Éventuellement délocalisée - Traitement simultané de plusieurs échantillons - Faible cout	- **Disponibles**: plateformes multiplex - **En développement**: tests d'exhalation respiratoire pour virus "clefs" (influenza) - **Concept**: tests simples sur des prélèvements non invasifs pour distinguer infection virale et bactérienne
Pneumonie aigue communautaire	Près du patient, réponse rapide (par ex: laboratoire de l'hôpital)	- Diagnostic étiologique - Traitement antibactérien efficace et adapté - Indication à l'hospitalisation	- Rapide (<1h) - Identifier les pathogènes, distinguer pathogènes et colonisation - Diagnostic de la résistance - Opérationnel - Cout modéré	- **Disponibles**: plateformes multiplex bactéries + résistance et virus (performance ? pertinence clinique ?) - **En développement**: plateformes multiplex pour quantification, distinguer pathogènes et colonisation - **Concept**: tests simples sur des prélèvements non invasifs pour distinguer infection virale et bactérienne

Zumla A *Lancet Infect Dis* **2014**; 14:1123-1135

Tests diagnostiques moléculaires

Situation clinique	Besoins technologiques	Objectifs	Caractéristiques désirées	Innovation technologique
Infection respiratoire virale	**« Point of care »** au lit du patient (par ex: aux urgences)	- Distinction infection virale et bactérienne - Traitement antiviral - Mesures d'isolement - Contrôle d'une épidémie - Veille épidémiologique	- Rapide (<1h) - Éventuellement délocalisée - Traitement simultané de plusieurs échantillons - Faible cout	- **Disponibles**: plateformes multiplex - **En développement**: tests d'exhalation respiratoire pour virus "clefs" (influenza) - **Concept**: tests simples sur des prélèvements non invasifs pour distinguer infection virale et bactérienne
Pneumonie aigue communautaire	Près du patient, réponse rapide (par ex: laboratoire de l'hôpital)	- Diagnostic étiologique - Traitement antibactérien efficace et adapté - Indication à l'hospitalisation	- Rapide (<1h) - Identifier les pathogènes, distinguer pathogènes et colonisation - Diagnostic de la résistance - Opérationnel - Cout modéré	- **Disponibles**: plateformes multiplex bactéries + résistance et virus (performance ? pertinence clinique ?) - **En développement**: plateformes multiplex pour quantification, distinguer pathogènes et colonisation - **Concept**: tests simples sur des prélèvements non invasifs pour distinguer infection virale et bactérienne
Pneumonie nosocomiale (HAP, VAP)	Réponse rapide (par ex: laboratoire de l'hôpital proche réanimation)	- Diagnostic étiologique - Traitement antibactérien efficace et adapté	- Rapide (<2h), 24/7 - Identifier les pathogènes, distinguer pathogènes et colonisation - Diagnostic de la résistance - Opérationnel - Cout modéré	**- En développement**: plateformes multiplex rapides, nombreux pathogènes + résistance - **Concept**: plateformes multiplex pour quantification, distinguer pathogènes et colonisation

Zumla A *Lancet Infect Dis* **2014**; 14:1123-1135

Tests diagnostiques moléculaires
Place dans la stratégie diagnostique des infections

Tests diagnostiques moléculaires

PCR pour « aller plus vite »
car culture longue
PCR *Bordetella pertussis*
PCR *Mycoplasma pneumoniae*
PCR mycobactérie

PCR en complément de culture restée négative (antibiothérapie préalable)
PCR universelle
PCR Streptocoque, Staphylocoque

PCR pour bactérie
non ou difficilement cultivable
PCR *Coxiella*
PCR *Tropheryma whipplei*

PCR de dépistage: PCR syndromique
Infections respiratoires
Infections neuroméningées
Gastroentérites

Morel AS *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2015**; 34:561-70
Olivier Dauwalder **RICAI 2015**

Tests diagnostiques moléculaires
Place dans la stratégie diagnostique des infections

Tests diagnostiques moléculaires

PCR pour « aller plus vite »
car culture longue
PCR *Bordetella pertussis*
PCR *Mycoplasma pneumoniae*
PCR mycobactérie

PCR en complément de culture restée négative (antibiothérapie préalable)
PCR universelle
PCR Streptocoque, Staphylocoque

PCR pour bactérie
non ou difficilement cultivable
PCR *Coxiella*
PCR *Tropheryma whipplei*

PCR de dépistage: PCR syndromique
Infections respiratoires
Infections neuroméningées
Gastroentérites

Morel AS *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2015**; 34:561-70
Olivier Dauwalder **RICAI 2015**

Tests diagnostiques moléculaires
PCR simplex *vs* multiplex

PCR simplex	PCR multiplex
• une seule cible • témoins internes le plus souvent intégrés • sensibilité	• 2-6 cibles → 30 cibles • multiplexage → baisse de la sensibilité par rapport aux PCRs simplex

Zumla A *Lancet Infect Dis* **2014**; 14:1123-1135
Olivier Dauwalder **RICAI 2015**

Tests diagnostiques moléculaires

PCR manuelles *vs* automatisées

PCR manuelle

- extraction externalisée mais pouvant être automatisée
- thermocyclers « polyvalents »
- trousses commerciales ou maison
- nécessité de personnels spécialisés en biologie moléculaire (laboratoires spécialisés)
- accessibilité au mieux 5 jours sur 7 aux heures ouvrables

PCR automatisée

- extraction et PCR intégrées
- de plus en plus multiplexées: **approches syndromiques**
- totalement automatisées
- personnel polyvalent ou peu spécialisé
- accessible aux laboratoires polyvalents
- accessibilité étendue, probablement 24/7 dans le futur

Zumla A *Lancet Infect Dis* **2014**; 14:1123-1135
Olivier Dauwalder **RICAI 2015**

Tests et plateformes diagnostiques moléculaires multiplex

	Time to result	Type of technology	Targets	Sensitivity	Specificity
Cepheid Xpert MRSA/SA SSTI[62]	1 h	Automated sample preparation of respiratory specimen, real-time PCR and detection using molecular beacon technology	MSSA and MRSA	99·0% compared with quantitative culture of endotracheal aspirates	72·2% compared with quantitative culture of endotracheal aspirates
Curetis Unyvero Pneumonia P50 Test[63]	4 h	Multiplex endpoint PCR and amplicon detection by hybridisation to oligo probes spotted on membrane arrays direct from respiratory samples	Detection of 17 bacterial and fungal pathogens in addition to 22 antibiotic resistance genes	80·9% overall; target specific values 50–100%	99·0% overall, target specific values 72·3–100%
Biofire Filmarray Respiratory Panel[64,65]	1 h	Pouch format comprising nucleic acid extraction, and nested PCR from nasopharyngeal swabs	20 targets including respiratory viruses, *Bordetella pertussis*, *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydophila pneumoniae*	84–100%	98–100%

MSSA=methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. MRSA=methicillin-resistant *S aureus*. SSTI=skin and soft tissue infection.

***Table 3*: Rapid molecular platforms and tests available for the diagnosis of bacterial respiratory tract infections**

Zumla A *Lancet Infect Dis* **2014**; 14:1123-1135

Multiplexed Molecular Diagnostics for Respiratory, Gastrointestinal, and Central Nervous System Infections

FDA approved

	Test System					
Characteristic	BD MAX	FilmArray	eSensor	Prodesse	Verigene	Luminex
Method	Real-time PCR	Nested PCR with melt curve analysis	PCR with electrochemical detection	Real-time PCR	PCR with low-density nucleotide array	PCR with liquid phase bead array
Degree of multiplexing	4 targets	14–22 targets	13 targets	3–4 targets	1–16 targets	9–20 targets
Panels	GI	Respiratory, GI CNS	Respiratory	Respiratory, GI	Respiratory, GI	Respiratory, GI CNS
Testing location	Clinical laboratory	Near patient facility or clinical Laboratory	Clinical laboratory	Clinical laboratory	Near patient facility or clinical laboratory	Clinical laboratory
Complexity	Moderate	Moderate	High	High	Moderate	High
automation	Full	Full	Partial	Partial	Full	Partial
throughput	Low-medium	Low-medium	Medium	Medium	Low	Medium-high
Time to results	~3 h	~1 h	~6 h	3–4 h	~2 h	~5–8 h

Hanson KE Clin Infect Dis **2016**; 63:1361-7

Table 2. Comparisons of US Food and Drug Administration–Approved Respiratory Panels

				Luminex xTAG		
Pathogens	FilmArray	eSensor	Verigene	RVP	RVP Fast	NxTAG
Viral						
Adenovirus	•	•	•	•	•	•
Coronavirus HKU1	•					•
Coronavirus NL63	•					•
Coronavirus 229E	•					•
Coronavirus OC43	•					•
Human bocavirus						•
Human metapneumovirus	•	•	•	•	•	•
Influenza A	•	•	•	•	•	•
Subtype H1	•	•	•	•	•	•
Subtype H3	•	•	•	•	•	•
Subtype 2009 H1N1	•	•				
Influenza B	•	•	•	•	•	•
Parainfluenza 1	•	•	•	•		•
Parainfluenza 2	•	•	•	•		•
Parainfluenza 3	•	•	•	•		•
Parainfluenza 4	•		•			•
Respiratory syncytial virus	•				•	•
Respiratory syncytial virus A		•	•	•		•
Respiratory syncytial virus B		•	•	•		•
Rhinovirus/enterovirus		•	•	•	•	•
Bacteria						
Chlamydia pneumoniae	•					•
Mycoplasma pneumoniae	•					•
Bordetella pertussis	•		•			
Bordetella parapertussis/Bordetella bronchiseptica			•			
Bordetella holmesii			•			

Approche syndromique

- Les **panels respiratoires** comprennent les **agents pathogènes les plus fréquemment impliqués** en infectiologie respiratoire
- Cette approche par panel et syndrome couplée à une technologie innovante présente de nombreux intérêts

- la détection et l'identification simultanée de nombreux pathogènes (virus, bactéries, parasites...)

- des niveaux de spécificité élevés

- à partir d'un seul et unique échantillon

- des résultats rendus dans des délais très courts

Approche syndromique
est-ce utile pour les cliniciens ?

1. Diagnostic étiologique
2. Gestion du risque viral
3. Exposition aux antibiotiques
4. Parcours de soins
5. Pronostic
6. Cout
7. Maitrise d’une épidémie
8. Veille épidémiologique
9. …

Approche syndromique

1. Diagnostic étiologique

- Études observationnelles
- de type avant / après ou comparant deux techniques de PCR multiplex
- situations cliniques variées

→ Gain en sensibilité pour le diagnostic étiologique

→ Réduction du délai diagnostique

→ Disponibilité accrue des résultats aux cliniciens

Templeton KE *Clin Infect Dis* **2005**; 41:345-51
Johansson N *Clin Infect Dis* **2010**; 50:202-9
Rand KH *J Clin Microbiol* **2011**; 49:2449-53
Hammond SP *J Clin Microbiol* **2012**; 50:3216-21
Xu M *Am J Clin Pathol* **2013**; 139:118-123
Rogers BB *Arch Pathol Lab Med* **2015**; 139:636-641
Gadsby NJ *Clin Infect Dis* **2016**; 62:817-23

Approche syndromique

Diagnostic étiologique

Technique	Situation clinique	Type de prélèvement	Références
mPCR vs techniques conventionnelles	Pneumonie aigue communautaire hospitalisée (adulte)	Sécrétions nasopharyngées 184 patients	Johansson N Clin Infect Dis 2010; 50:202-9
		Sécrétions nasopharyngées 105 patients	Templeton KE Clin Infect Dis 2005; 41:345-51
		Crachat (96%) et aspiration trachéale (4%) 323 patients	Gadsby NJ Clin Infect Dis 2016; 62:817-23
mPCR (FilmArray RP) vs techniques conventionnelles	Oncohématologie adulte (symptômes voies aériennes supérieures et inférieures; surveillance)	Aspiration nasopharyngée (38%) et LBA (62%) 87 patients (90 prélèvements)	Hammond SP J Clin Microbiol 2012; 50:3216-21
mPCR (FilmArray RP et xTAG RVP) vs culture virale/détection d'antigènes	200 prélèvements cliniques	Écouvillons nasopharyngés, n=101; prélèvements de gorge, n=25; divers, n=15	Rand KH J Clin Microbiol 2011; 49:2449-53
		LBA, n=45; brosse, n=2; aspiration bronchique, n=11; autopsie, n=1	
mPCR (FilmArray RP) vs Direct Fluorescent Assay	Enfants, signes infectieux respiratoires, période hivernale	Écouvillons nasopharyngés 2537 vs 1399 échantillons	Xu M Am J Clin Pathol 2013; 139:118-123
PCR Influenza A et B, VRS (Focus Diagnostics, Cypress, CA) vs FilmArray RP	Enfants immuno compétents, infection respiratoire haute ou basse, période hivernale	Écouvillons nasopharyngés 365 vs 771 échantillons	Rogers BB Arch Pathol Lab Med 2015; 139:636-641

Viruses detected by systematic multiplex polymerase chain reaction in adults with suspected community-acquired pneumonia attending emergency departments in France

- Étude prospective observationnelle, France, 2011-2012 (Pitié, Bichat, Cochin, Tenon)
- Pneumonie non grave (CURB65 <3)
- Tests conventionnels
  - ECBC
  - Antigénurie Sp et Lp
  - Hémocultures
- Recherche de pathogènes respiratoires PCR multiplex
  - Écouvillon nasal et écouvillon nasopharyngé

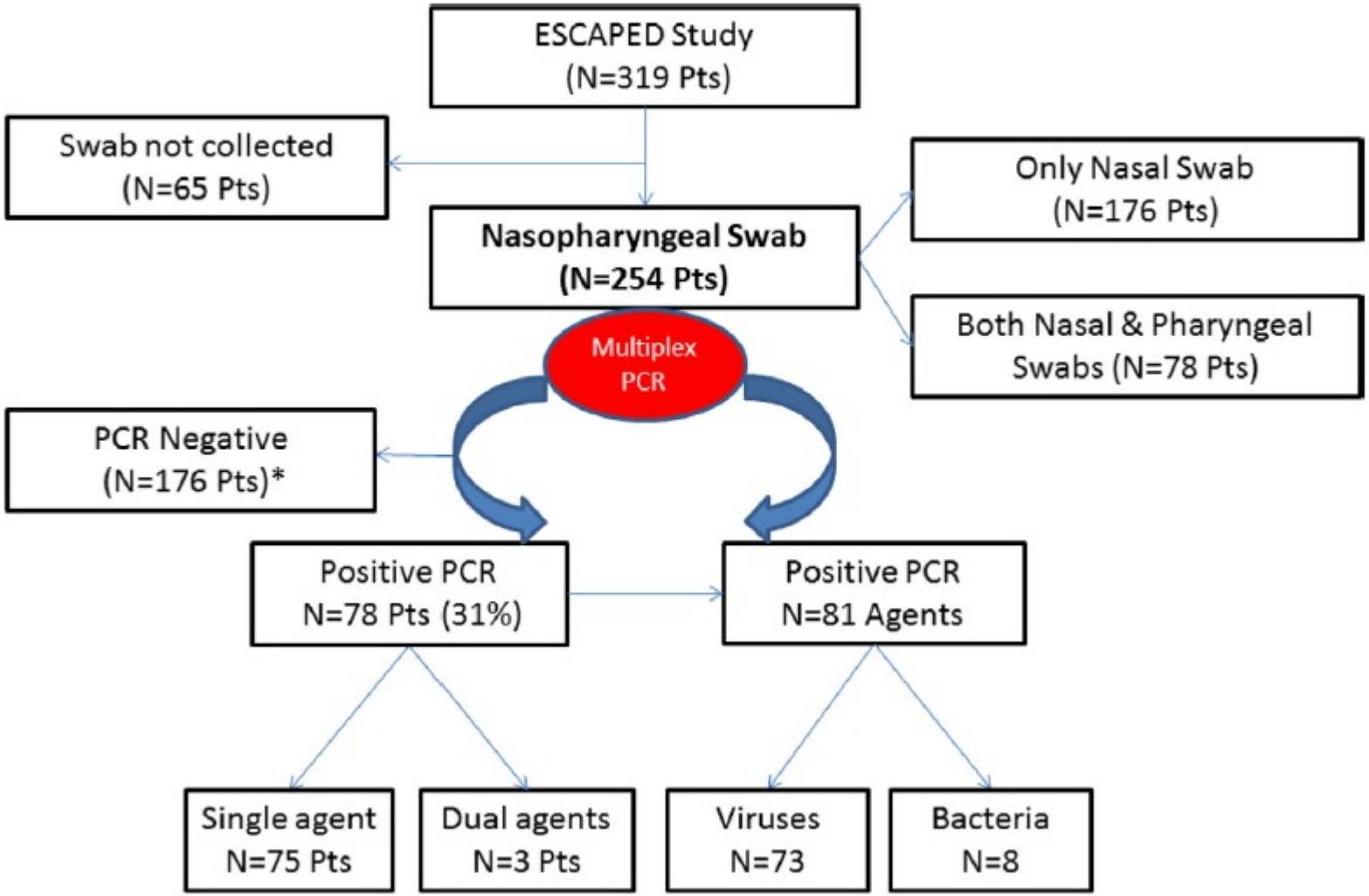
RespiFinder-19 assay (Pathofinder, Maastricht, the Netherlands)

15 virus respiratoires : coronavirus 229E, NL63, OC43; métapneumovirus; influenza A, A(H1N1)pdm2009 et B, parainfluenza 1-4; VRS A et B; rhinovirus; adénovirus

4 bacteries intracellulaires : *Bordetella pertussis*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*

Das D. *Clin Microbiol Infect* **2015**; 21: 608.e1–608.e8

Viruses detected by systematic multiplex polymerase chain reaction in adults with suspected community-acquired pneumonia attending emergency departments in France



Das D. *Clin Microbiol Infect* **2015**; 21: 608.e1–608.e8

Viruses detected by systematic multiplex polymerase chain reaction in adults with suspected community-acquired pneumonia attending emergency departments in France

	PCR study group (254 patients), *n* (%)	PCR-positive (78 patients), *n* (%)	PCR-negative (176 patients), (%)	p Value (PCR-pos. versus PCR-neg.)
Demographic characteristics				
Sex, female	130 (51)	37 (47)	93 (53)	0.43
Age, years, mean (SD)	65 (19)	60 (21)	66 (18)	0.06
Clinical features				
Temperature >38 or <36°C	88 (35)	28 (36)	60 (34)	0.44
Cough	191 (75)	72 (92)	119 (68)	**<0.001**
Chest pain	88 (35)	19 (24)	69 (39)	**0.03**
Sputum production	120 (47)	48 (62)	72 (41)	**0.001**
Dyspnoea	182 (72)	58 (74)	124 (71)	0.31
Chills	83 (33)	24 (31)	59 (34)	0.34
Headache	47 (19)	20 (26)	27 (15)	**0.03**
Aches and pain	50 (20)	24 (31)	26 (15)	**0.001**
Crepitation (unilateral)	87 (34)	32 (41)	55 (31)	0.17
Heart rate >90/min	172 (68)	54 (69)	118 (67)	0.42
Respiratory rate >20/min	121 (60)	43 (68)	78 (56)	0.07
Coexisting conditions				
At least one comorbidity	114 (45)	32 (41)	82 (47)	0.41
Neoplastic disease	28 (11)	3 (4)	25 (14)	**0.02**
Congestive cardiac disease	28 (11)	8 (10)	20 (11)	1
Chronic lung disease	71 (28)	21 (27)	50 (28)	0.88
Before ED characteristics				
Duration of symptoms before ED,(hours, mean (SD)	173.3 (240.5)	171.6 (245.8)	174.0 (238.8)	0.9
Antibiotics before ED	89 (35)	34 (44)	55 (31)	**0.04**
FINE classification[a]				
Class I	38 (15)	17 (22)	21 (12)	
Class II	73 (29)	22 (28)	51 (29)	
Class III	56 (22)	21 (27)	35 (20)	0.06
Class IV	68 (27)	15 (19)	53 (30)	
Class V	19 (7)	3 (4)	16 (9)	

Das D. *Clin Microbiol Infect* **2015**; 21: 608.e1–608.e8

78/254 (31%) patients consultant au SAU pour une suspicion de PAC ont ≥ 1 pathogène détecté par PCR multiplex

dont 73 patients (29%) avec virus et 8 patients (3%) avec *M. pneumoniae*

Tests conventionnels : bactérie 31 patients/190 (16%)

Type	78 pts with pos. PCR, No. (%)
Single agent	**75 (96)**
Influenza A/B	27 (35)
Rhinovirus	20 (26)
Respiratory syncytial virus A/B	7 (9)
Coronavirus 229E/NL63/OC43	7 (9)
Mycoplasma pneumoniae	6 (8)
Parainfluenza virus 3/4	4 (5)
Human metapneumo virus (hMPV)	3 (4)
Adenovirus	1 (1)
Multiple agents	**3 (4)**
Coronavirus 229E - *M. pneumoniae*	1 (1)
Coronavirus OC43 - hMPV	1 (1)
Rhinovirus - *M. pneumoniae*	1 (1)

Réanimation

	Corée Choi et al *AJRCCM* 2012	Chili Luchsinger et al *Thorax* 2013	Finlande Karhu et al *CID* 2014	France Voiriot et al *Crit Care* 2016
Site de prise en charge	Réanimation	Réanimation	Réanimation	Réanimation
Patients, No	198	83	49	174
Mortalité hospitalière (%)	44	21	12	17
Aucune (%)	**33**	**35**	**8**	**17**
Bactéries (%)	**36**	**43**	**82**	**53**
S. pneumoniae	12	21	57	23
H. influenzae	1	1	4	8
S. aureus	6	2	4	7
Legionella sp.	2	5	0	5
Mycoplasma	1	9	16	3
P. aeruginosa	5	0	2	4
Virus (%)	**36**	**39**	**49**	**56**
Virus + bactérie (%)	**9**	**17**	**39**	**26**
Rhinovirus	9	12	31	13
PiV	7	0	2	2
hMPV	7	12	0	7
Influenza	7	8	2	21
VRS	5	14	2	5
Autres virus	8	1	16	13

Approche syndromique

2. Gestion du risque viral

- Études observationnelles
- de type avant / après ou comparant deux techniques de PCR multiplex
- situations cliniques variées

→ Maitrise du risque infectieux viral

- isolement ciblé précoce
- traitement antiviral administré « à bon escient » et dans les meilleurs délais

Rappo U. *J Clin Microbiol* **2016**; *54(8):2096-2103*
Rogers B.B. *Arch Pathol Lab Med* **2015**; 139:636-641
Pettit NN *J Med Microbiol* **2015**; 64(Pt 3):312-3
Xu M *Am J Clin Pathol* **2013**; 139:118-123

Approche syndromique

3. Bon usage des antibiotiques

- En pédiatrie
- Chez l’adulte

En pédiatrie

- Études observationnelles ou interventionnelles

  techniques rapides *Influenza A* [1; 2]; PCR *Influenza A* et *B* [3-5]

  Département d'urgence pédiatrique

  → **Impact diagnostique et thérapeutique**

  ☑ réduction du nombre de tests de laboratoire [1-5]

  ☑ réduction du nombre de radiographies [3-5]

  ☑ réduction de l'utilisation des antibiotiques [1-5]

  ☑ augmentation de l'utilisation des antiviraux [1-5]

  ☑ réduction de la durée de séjour aux urgences [3-5]

(1) Noyola DE *Pediatr Infect Dis J* **2000**; 19(4):303-7
(2) Sharma V Arch Pediatr Adolesc Med **2002**; 156:41-3
(3) Esposito S *Arch Dis Childhood* **2003**; 88:525-6
(4) Bonner AB *Pediatrics* **2003**; 112:363-7
(5) Poehling KA *Arch Pediatr Adolesc Med* **2006**; 160:713-8

Impact of a Rapid Respiratory Panel Test on Patient Outcomes

Beverly B. Rogers, MD; Prabhu Shankar, MD; Robert C. Jerris, PhD; David Kotzbauer, MD; Evan J. Anderson, MD; J. Renee Watson, BSM; Lauren A. O'Brien, PhD; Francine Uwindatwa, MS, MBA; Kelly McNamara, BSBA; James E. Bost, PhD

Étude rétrospective avant / après en période hivernale

Enfants immunocompétents hospitalisés pour une infection respiratoire haute ou basse non compliquée; co-infections exclues

Tests « conventionnels »

Nov. 2011 Janv. 2012

- Focus Diagnostics, Cypress, CA : **PCR Influenza A et B, VRS**
- Prodesse: PI 1-3 (11% des cas) et metapneumovirus (<1% des cas)

PCR multiplex FilmArray rapid respiratory panel

Nov. 2012 Janv. 2013

- **VRS, influenza A et B, rhinovirus/entérovirus, parainfluenza 1-4, métapneumovirus, adenovirus, coronavirus NL62**

Rogers B.B. *Arch Pathol Lab Med* **2015**; 139:636-641

Impact of a Rapid Respiratory Panel Test on Patient Outcomes

Variable	Prélèvements négatifs			Prélèvements positifs		
	Conv (n=145)	Multiplex (n=169)	P	Conv (n=216)	Multiplex (n=597)	P
Délai de rendu des résultats (min), moy (sd)	1129 (511)	377 (275)	<0,001	1113 (482)	385 (298)	<0,001
Résultats disponibles aux urgences avant admission, n (%)	26 (17,9)	89 (52,7)	<0,001	23 (10,7)	309 (51,8)	<0,001
Durée du maintien de l'isolement (h), moy (sd)	60 (36)	43 (36)	0,13	82 (43)	74 (38)	0,03
Nombre d'antibiotiques prescrits, n (%)	109 (75,2)	136 (80,5)	0,26	157 (72,7)	416 (69,7)	0,41
Durée de l'antibiothérapie (j), moy (sd)	3,1 (1,6)	3,1 (1,7)	0,99	3,2 (1,6)	2,7 (1,5)	<0,001
Durée de séjour aux urgences (min), moy (sd)	248 (232)	277 (122)	0,03	262 (98)	284 (113)	0,02
Durée de séjour à l'hôpital (j), moy (sd)	3,2 (1,6)	3,2 (1,6)	0,88	3,5 (1,8)	3,2 (1,6)	0,03

Rogers B.B. *Arch Pathol Lab Med* **2015**; 139:636-641

Chez l'adulte

- Patients adultes consultant aux urgences ou hospitalisés pour une infection respiratoire
- PCR influenza [1] ou PCR multiplex [2] (influenza, parainfluenza, VRS et adénovirus), écouvillon nasopharyngé
- Les antibiotiques sont poursuivis dans 40% à 63% des cas, malgré l'identification d'un virus respiratoire et une radiographie thoracique normale

(1) Falsey AR *Arch Intern Med* **2007**; 167:354-60
(2) Shiley KT *Infect Control Hosp Epidemiol* **2010**; 31:1177-83

AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY | Journal of Clinical Microbiology

Impact of Early Detection of Respiratory Viruses by Multiplex PCR Assay on Clinical Outcomes in Adult Patients

Urania Rappo,[a*] Audrey N. Schuetz,[b,c*] Stephen G. Jenkins,[b,c] David P. Calfee,[b] Thomas J. Walsh,[b,d] Martin T. Wells,[e] James P. Hollenberg,[a] Marshall J. Glesby[b]

- Etude avant / après la mise en place d'une plateforme multiplex Filmarray *vs.* détection des antigènes et PCR triplex
- Patients ≥ 18 ans, consultant au SAU ou hospitalisés, et testés durant les 48 premières heures (écouvillon nasopharyngé ou LBA)

→Pas de réduction de l'exposition aux antibiotiques

- durée de traitement
- pourcentage de patients traités par antibiothérapie durant l'hospitalisation

Rappo U. *J Clin Microbiol* **2016**; 54:2096-2103

Approche syndromique au cours des infections respiratoires
Synthèse

→ Amélioration du diagnostic étiologique: sensibilité, délai diagnostique, disponibilité

→ Meilleure maitrise du risque infectieux viral (isolement, traitement antiviral)

→ *Exposition aux antibiotiques ?*

→ *Parcours de soins ?*

→ ***Pas d'étude d'impact thérapeutique et pronostique***

Approche syndromique moléculaire
Limites et questions non résolues

INFECTION PULMONAIRE

- Signification clinique de la présence d'un virus respiratoire dans les sécrétions respiratoires
  - site de prélèvement nasopharynx *vs* poumon « profond »

PANEL RESPIRATOIRE

- Techniques bactériennes qualitatives *vs* (semi)quantitatives
  - colonisation *vs* infection
  - interprétation des co-infections
- Marqueurs de résistance

IMPACT PRONOSTIQUE & ANALYSES MÉDICO-ÉCONOMIQUES

Signification clinique de la détection d'un virus dans les sécrétions respiratoires

- Estimer la prévalence de 13 virus respiratoires chez des sujets sains et malades (pneumonie aigue communautaire)
  - PCR multiplex: rhinovirus, VRS, metapneumovirus, adenovirus, influenza A and B, parainfluenza 1-3, et coronavirus 229E, HKU1, NL63, OC43 (seuil cycle < 40)
  - Écouvillons nasopharyngés et orapharyngés
- Comparer la prévalence stratifiée sur l'âge de chaque virus entre sujets contrôles et patients

Self W *J Infect Dis* **2016**; 213:584-591

Signification clinique de la détection d'un virus dans les sécrétions respiratoires

- Détection d'au moins un virus
  - 27% chez les enfants asymptomatiques
  - 2,1% chez les adultes asymptomatiques
- La contribution de la pathogénicité d'un virus respiratoire détecté par PCR varie selon le groupe d'âge et le virus
  - Les détections de **grippe, VRS et métapneumovirus** au cours de la pneumonie indiquent un **rôle étiologique**
  - Les détections de parainfluenza, coronavirus, rhinovirus et adénovirus, en particulier chez les enfants sont à interpréter à la lumière de la clinique

Self W *J Infect Dis* **2016**; 213:584-591

78/254 (31%) patients consultant au SAU pour une suspicion de PAC ont ≥ 1 pathogène détecté par PCR multiplex

dont 73 patients (29%) avec virus et 8 patients (3%) avec *M. pneumoniae*

Tests conventionnels : bactérie 31 patients/190 (16%)

Type	78 pts with pos. PCR, No. (%)
Single agent	**75 (96)**
Influenza A/B	27 (35)
Rhinovirus	20 (26)
Respiratory syncytial virus A/B	7 (9)
Coronavirus 229E/NL63/OC43	7 (9)
Mycoplasma pneumoniae	6 (8)
Parainfluenza virus 3/4	4 (5)
Human metapneumo virus (hMPV)	3 (4)
Adenovirus	1 (1)
Multiple agents	**3 (4)**
Coronavirus 229E - *M. pneumoniae*	1 (1)
Coronavirus OC43 - hMPV	1 (1)
Rhinovirus - *M. pneumoniae*	1 (1)

Dg CVE PAC	Pts avec PCR, No. (%)		
	Positive	Negative	Total
Certaine	44 (56 %)*	81 (46 %)	125
Probable	4 (5 %)	14 (8%)	18
Possible	9 (11 %)	19 (11%)	28
Exclue	21 (27 %)	62 (35 %)	83
Total	**78**	**176**	**254**

Type	Patients with positive PCR N=78/254 No. (%)	Patients with positive PCR and	
		Definite, Probable, or Possible CAP, N=57	Excluded CAP, N=21
Single agent	**75 (96)**		
Influenza A/B	27 (35)	**18**	**9[a]**
RhinoV	20 (26)	**10**	**10[b]**
Respiratory syncytial V A/B	7 (9)	**6**	1
Coronavirus 229E/NL63/OC43	7 (9)	**6**	1
Mycoplasma pneumoniae	6 (8)	**6**	-
Parainfluenza virus 3/4	4 (5)	**4**	-
Human metapneumoV (hMPV)	3 (4)	3	-
AdenoV	1 (1)	1	-
Multiple agents	**3 (4)**		
Coronavirus 229E - *M. pneumoniae*	1 (1)	1	-
Coronavirus OC43 - hMPV	1 (1)	1	-
Rhinovirus - hMPV	1 (1)	1	-

Das D. *Clin Microbiol Infect* **2015**; 21: 608.e1–608.e8

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults

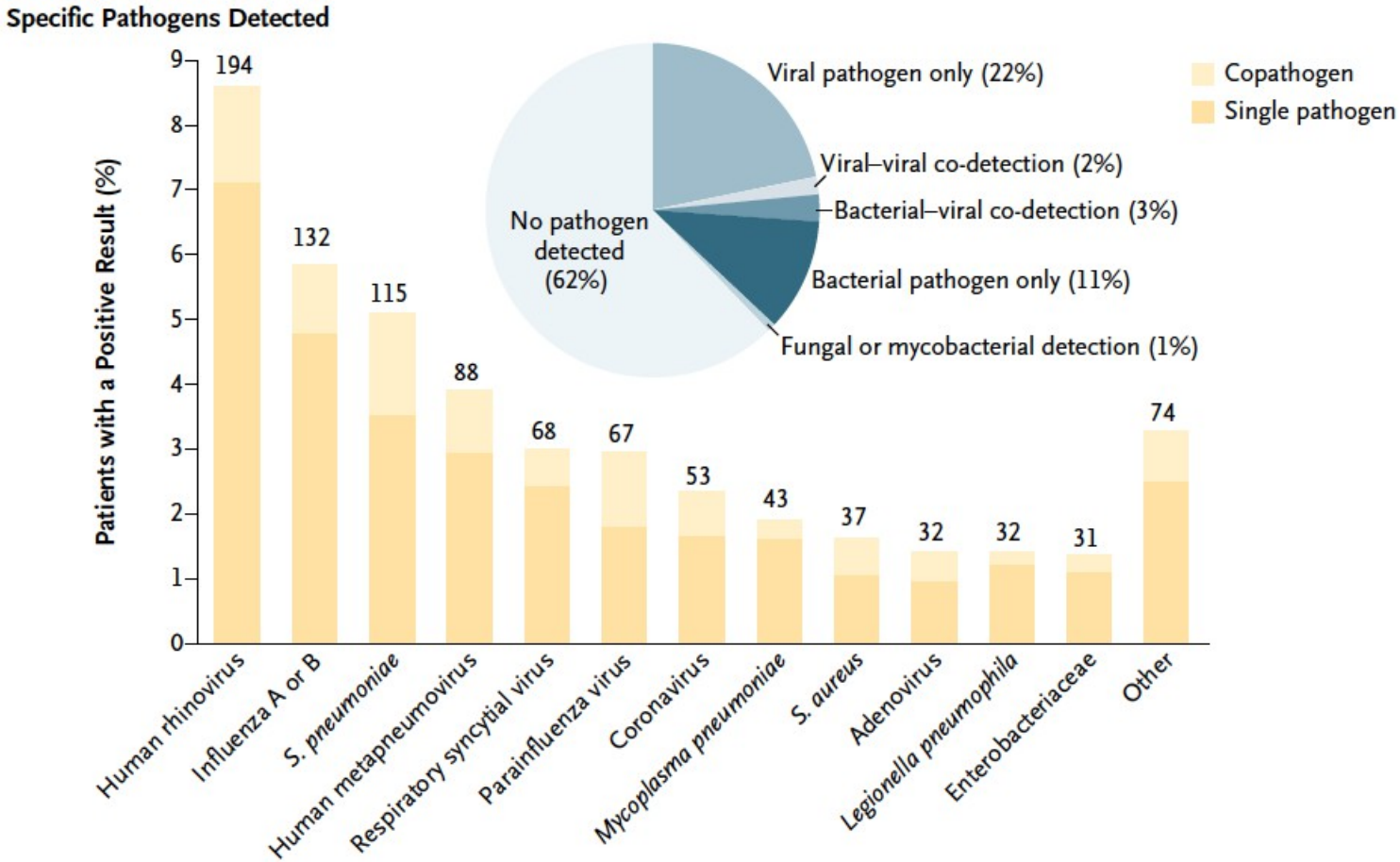
S. Jain, W.H. Self, R.G. Wunderink, S. Fakhran, R. Balk, A.M. Bramley, C. Reed,

PSI I-III: 65%

PSI IV: 26%

PSI V: 9%

ICU: 19%



Antigénuries 85% des patients

ECBC 41% des patients

ECBC de qualité correcte 12% des patients

ECBC de qualité correcte collecté avant antibiotiques 1% des patients

LBA 4% des patients

mPCR nasopharyngée 98% des patients

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults

S. Jain, W.H. Self, R.G. Wunderink, S. Fakhran, R. Balk, A.M. Bramley, C. Reed,

La « vraie » épidémiologie des PAC (USA, 2010-12) ?

- Malgré une stratégie diagnostique volontariste, 62% des pneumonies sont non documentées

- Rhinovirus : pathogène n°1 (tous âges)
  rare chez les contrôles (2%), ce qui soutient sa pathogénicité

- Pneumocoque : 5% des PAC, mais attention aux moyens de documentation…

- *Chlamydophila pneumoniae* : un imposteur (9/2259) ?

IDSA Infectious Diseases Society of America

Comprehensive Molecular Testing for Respiratory Pathogens in Community-Acquired Pneumonia

Naomi J. Gadsby,[1] Clark D. Russell,[1,2] Martin P. McHugh,[1] Harriet Mark,[1] Andrew Conway Morris,[3] Ian F. Laurenson,[1] Adam T. Hill,[4] and Kate E. Templeton[1]

- Etude Britannique, 2012-2014

  323 patients hospitalisés pour une pneumonie, 55% hommes, âge médian 67 ans

  Admission en réanimation : 18,6%

  Mortalité J30 : 6,2%

- **PCR multiplex élargie « maison »**

  26 pathogènes, dont 13 bactéries (Fast multiplex real-time PCR):

  S.pneumoniae; H.influenzae; M.catarrhalis; S.aureus; E.coli; K.pneumoniae; P.aeruginosa; A.baumannii; M.pneumoniae; C.pneumoniae; C.psittaci; L.pneumophila; Legionella spp.

  + Quantification de la charge bactérienne pour 6 bactéries

  Influenza A et B; VRS; para-influenza types 1–3; adénovirus; coronavirus 229E, HKU1, NL63, et OC43; métapneumovirus; rhinovirus

Documentation microbiologique

Pathogen	N (%)
Bacteria	
Any bacteria	262 (81.1)
With $\geq 10^5$ CFU/mL cutoff where quantified	231 (71.5)
Haemophilus influenzae	130 (40.2)
Streptococcus pneumoniae	115 (35.6)
Moraxella catarrhalis	44 (13.6)
Escherichia coli	37 (11.5)
Staphylococcus aureus	33 (10.2)
Klebsiella pneumoniae	13 (4.0)
Pseudomonas aeruginosa	9 (2.8)
Mycoplasma pneumoniae	6 (1.9)
Acinetobacter baumannii	3 (0.9)
Legionella pneumophila	3 (0.9)
Non-*pneumophila Legionella* spp.	3 (0.9)
Chlamydophila psittaci	2 (0.6)
Chlamydophila pneumoniae	0 (0)

Pathogen	N (%)
Virus	
Any virus	98 (30.3)
Rhinovirus	41 (12.7)
Influenza	23 (7.1)
A	16 (5.0)
B	7 (2.2)
Parainfluenza virus	11 (3.4)
PIV-1	3 (0.9)
PIV-2	6 (1.9)
PIV-3	2 (0.6)
Coronavirus	9 (2.8)
HCoV-OC43	6 (1.9)
HCoV-NL63	2 (0.6)
HCoV-229E	1 (0.3)
HCoV-HKU1	0 (0)
Adenovirus	7 (2.2)
Respiratory syncytial virus	4 (1.2)
Human metapneumovirus	3 (0.9)

Pathogen	N (%)
Any pathogen[a]	280 (86.7)
With $\geq 10^5$ CFU/mL cutoff for bacteria where quantified	263 (81.1)

Estimation de l'impact thérapeutique

Potential Modification	Antibiotic Agent	N (%)
De-escalation		247 (77.2)
Remove 1 agent		113
	CLR	108
	AMC	2
	Other[a]	3
Remove 2 agents		12
	CLR + AMX	6
	CLR + DOX	6
Reduce spectrum of agent		12
	AMC to DOX	8
	AMC to AMX	2
	Other[b]	2
Reduce number and spectrum		110
	AMC + CLR to DOX	61
	AMC + CLR to AMX	22
	AMX + CLR to AMC	12
	AMX + CLR to DOX	5
	CRO + CLR to DOX	4
	AMC + CLR to LEV	2
Other[c]		4

Potential Modification	Antibiotic Agent	N (%)
Escalation		19 (5.9)
Add 1 agent		2
	CIP	1
	DOX	1
Increase spectrum of agent		15
	CLR to DOX	6
	CLR to CIP	3
	DOX to AMC	3
	Other[d]	3
Increase number and spectrum		2
	AMX to DOX + CLR	1
	CLR to AMX + CIP	1

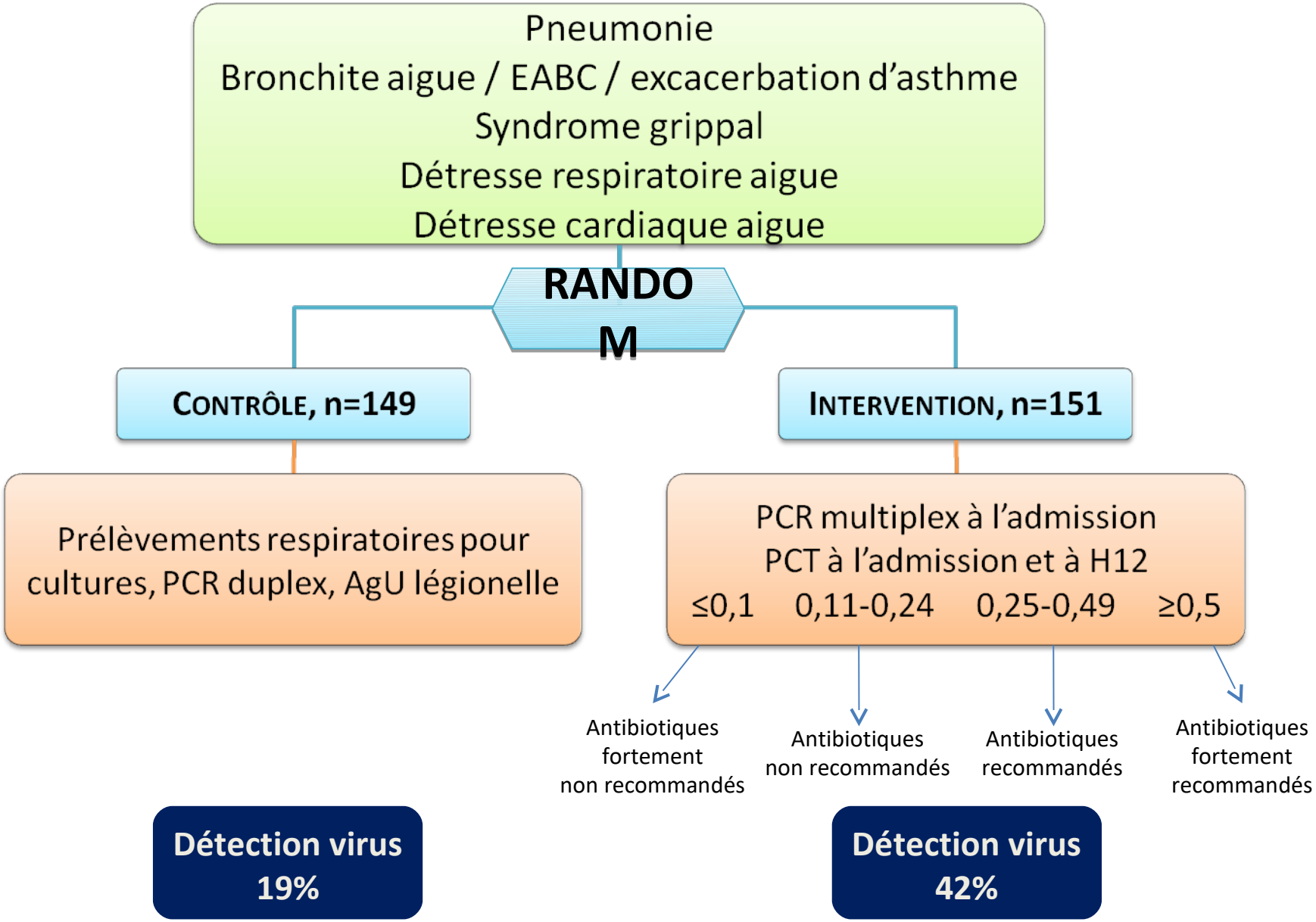
Potential Modification	Antibiotic Agent	N (%)
No change		54 (16.9)

ALGORITHME

Serum Procalcitonin Measurement and Viral Testing to Guide Antibiotic Use for Respiratory Infections in Hospitalized Adults: A Randomized Controlled Trial

- Étude ouverte randomisée contrôlée
  - stratégie guidée sur une combinaison PCT/PCR multiplex
  - stratégie conventionnelle : PCR influenza et VRS
- Patients adultes immunocompétents hospitalisés pour une infection des voies respiratoires « non pneumonique » sans critères de gravité et sans antibiothérapie préalable
- Critère de jugement : exposition aux antibiotiques
  - arrêt de l'antibiothérapie dans les 48 heures; sortie sous antibiothérapie; durée totale de l'antibiothérapie

Branche AR J Infect Dis **2015**; 212:1692-700



Branche AR J Infect Dis **2015**; 212:1692-700

Serum Procalcitonin Measurement and Viral Testing to Guide Antibiotic Use for Respiratory Infections in Hospitalized Adults: A Randomized Controlled Trial

	PCT et PCR	Contrôle
Diagnostic, n (%)		
Pneumonie	28 (19)	29 (19)
Grippe	9 (6)	11 (7)
Décompensation cardiaque	9 (6)	16 (11)
Exacerbation BPCO	58 (39)	58 (38)
Astme	32 (12)	27 (18)
PCT initiale, médiane [IQR]	0,05 [0,05-0,11]	0,05 [0,05-0,11]
≤0,10, n (%)	112 (74)	107 (74)
0,11-0,24, n (%)	14 (9)	19 (13)

Branche AR J Infect Dis **2015**; 212:1692-700

Serum Procalcitonin Measurement and Viral Testing to Guide Antibiotic Use for Respiratory Infections in Hospitalized Adults: A Randomized Controlled Trial

Characteristic	Intervention Group	Nonintervention Group	P Value
Subjects, no.	151	149	
Antibiotic use for ≤48 h	69 (46)	61 (41)	.42
Discharged receiving oral antibiotics	51 (35)[a]	64 (44)[b]	.09
Total antibiotic-days	3.0 (1.0–7.0)	4.0 (0.0–8.0)	.71
	Intervention Subgroup Positive for Virus With Low PCT Values	Nonintervention Group	
Subjects, no.	49	149	
Antibiotic use for ≤48 h	28 (57)	61 (41)	.07
Discharged receiving oral antibiotics	10 (20)	64 (45)[b]	.002
Total antibiotic-days	2.0 (1.0–6.0)	4.0 (0.0–8.0)	.11
	Intervention Subgroup Adherent to Algorithm	Nonintervention Group	
Subjects, no.	96	149	
Antibiotic use for ≤48 h	63 (65)	61 (41)	.002
Discharged receiving oral antibiotics	19 (20)[c]	64 (45)[b]	.002
Total antibiotic-days	2.0 (0.0–3.0)	4.0 (0.0–8.0)	.004

Branche AR J Infect Dis **2015**; 212:1692-700

Maintien de l'antibiothérapie initiale

- La question du maintien de l'antibiothérapie initiale (incluant notamment les macrolides) au cours des <u>PAC graves documentées à pneumocoque</u> reste débattue

Auteur	Pays	Etude	Cohorte	Site	Critère jugement	Ajustement	Résultat
Pneumonies bactériémiques à Pneumocoque							
Mufson Am J Med 1999	USA 1978-1997	Rétrospectif Multicentrique Veterans Administration Medical Center	423 patients (45 enfants < 15 ans) PAC bactériémique pneumocoque	Salle et réanimation	Mortalité hospitalière	Non ajusté Stratifié sur âge ≥ 50 ans et comorbidités	En faveur de la bithérapie incluant des macrolides **chez les patients > 50 ans**
Waterer Arch Intern Med 2001	USA 1991-2000	Rétrospectif Multicentrique Methodist Healthcare System	225 patients ≥ 18 ans immunocompétents PAC bactériémique pneumocoque	Salle	Mortalité à J14	Prédicteurs univariés	En faveur de la bithérapie administrée durant les 24 1ères h **chez les patients ayant un PSI > 90**
Martinez CID 2003	Espagne 1991-2000	Rétrospectif monocentrique	409 patients Pneumonie bactériémique pneumocoque (incluant HAP)	Salle et réanimation	Mortalité hospitalière	Prédicteurs univariés	En faveur de la bithérapie «empirique» incluant des macrolides
Baddour AJRCCM 2004	International 1998-2000	Prospectif multicentrique	592 patients ≥ 15 ans PAC bactériémique pneumocoque	Salle et réanimation	Mortalité à J14	HIV et ventilation mécanique	En faveur de la bithérapie administrée durant les 24 1ères h (pendant au moins 48h) dans le **sous groupe de patients les plus graves**

Mufson MA. *Am J Med* **1999**; 107:34S-43S
Waterer GW. *Arch Intern Med* **2001**; 161:1837-42
Martinez JA. *Clin Infect Dis* **2003**; 36:389-95
Baddour LM. *Am J Respir Crit Care Med* **2004**; 170:440-4

Désescalade précoce

- La question de la désescalade antibiotique précoce au cours des PAC hospitalisées microbiologiquement documentées

✓ Est suggérée pour les PAC documentées à pneumocoque (études observationnelles)

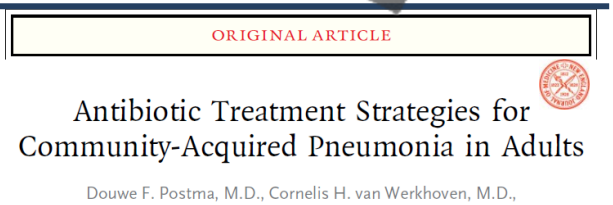
→ **monothérapie ciblée à spectre antimicrobien étroit basé sur l'AgU pneumocoque**

Roger PM. *Med Mal Infect* **2010**; 40:347-51
Sorde R. *Arch Intern Med* **2011**; 171:166-72

✓ Mais non confirmée (études interventionnelles)

van der Eerden MM. *Thorax* **2005**; 60:672-8
Falguera M. *Thorax* **2010**; 65:101-6

3 : Stratégie thérapeutique



- **Objectifs : Comparer 3 stratégies d'antibiothérapie probabiliste**
  - monothérapie par β-lactamine (amoxicilline, amoxicilline acide clavulanique, ou C3G) : n=656
  - association d'antibiotiques (β-lactamine + azithro-, érythro-, ou clarithromycine) : n=739
  - monothérapie par fluoroquinolone (moxifloxacine ou levofloxacine) : n=888

- **Méthodes : Essai pragmatique**
  - 2283 patients adultes immunocompétents hospitalisés **hors réanimation** ; PSI 84,6 ± 29,0 ; score CURB65 médian 1 (1-2)
  - Randomisation en cluster avec cross-over (période 4 mois)
  - **critère de jugement principal : mortalité J90**
  - critères de jugement secondaires à J30 et J90 : relais oral de l'antibiothérapie, durée de séjour et complications durant l'hospitalisation
  - Etude non-infériorité (marge IC90 ≤ 3%)

Postma DF. *N Engl J Med* **2015***;* 372:1312-23

3 : Stratégie thérapeutique

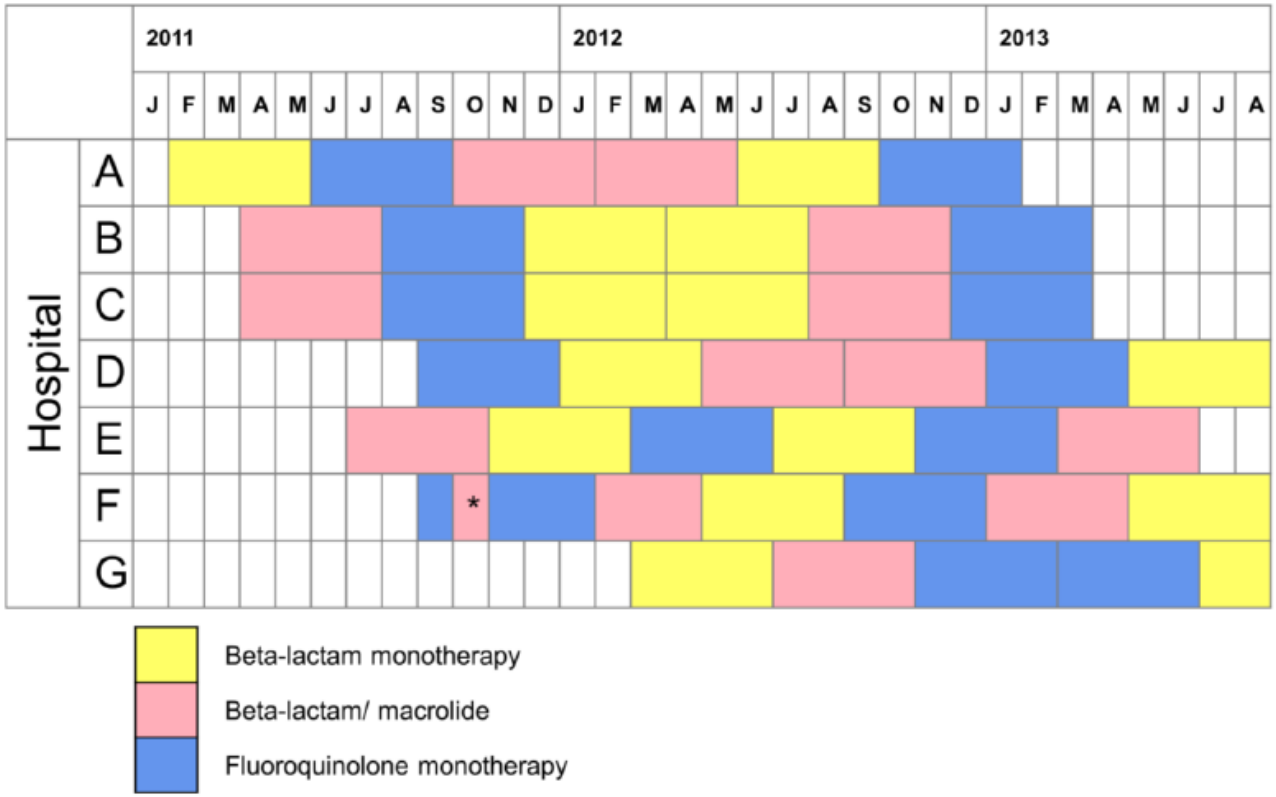
Essai randomisé de non infériorité en cluster avec cross-over, randomisant l'application de stratégies antibiotiques par périodes de 4 mois durant 2 ans

ORIGINAL ARTICLE

Antibiotic Treatment Strategies for Community-Acquired Pneumonia in Adults

Douwe F. Postma, M.D., Cornelis H. van Werkhoven, M.D.,

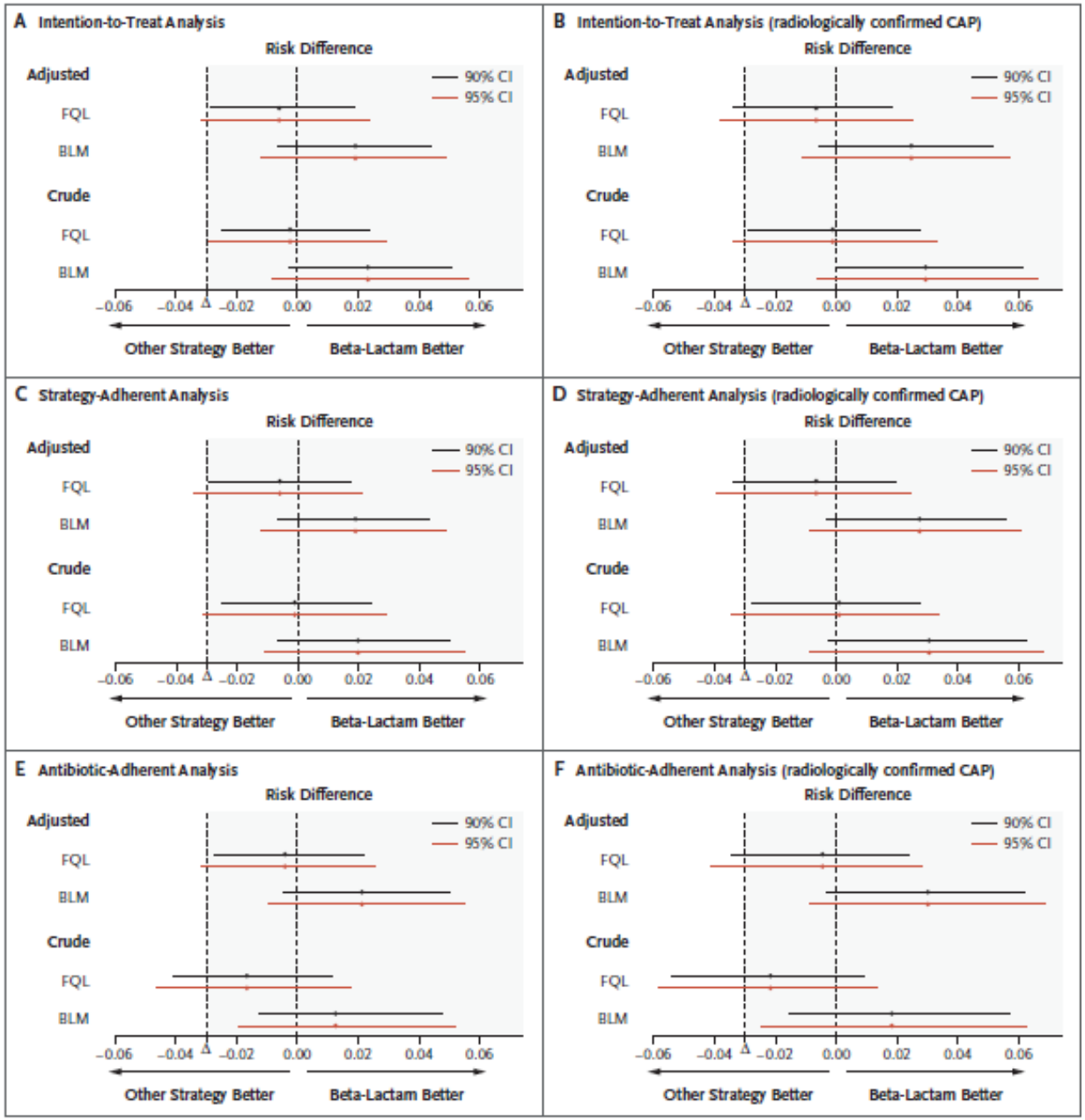
Figure S1: Randomization chart



Postma DF. *N Engl J Med* **2015***;* 372:1312-23

Zoom ---

3 : Stratégie thérapeutique



ORIGINAL ARTICLE

Antibiotic Treatment Strategies for Community-Acquired Pneumonia in Adults

Douwe F. Postma, M.D., Cornelis H. van Werkhoven, M.D.,

PAC hospitalisée (hors réanimation)

- La monothérapie par BL fait au moins aussi bien que BL + M, ou FQ anti-pneumococcique
- Y compris formes « graves » (PSI V ou CURB-65 > 2)

Postma DF. *N Engl J Med* **2015**; 372:1312-23

3 : Stratégie thérapeutique

Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial

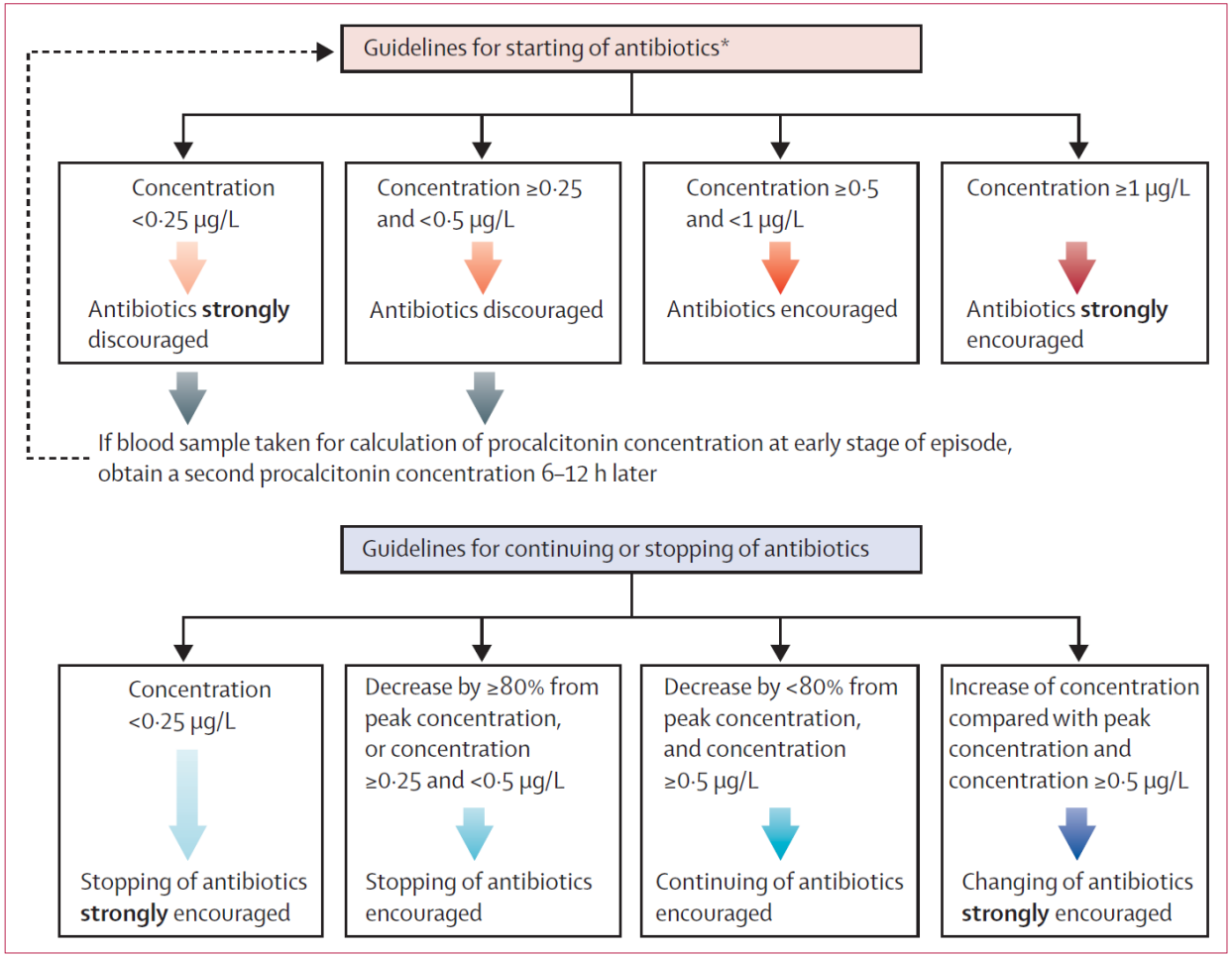
Lila Bouadma, Charles-Edouard Luyt, Florence Tubach, Christophe Cracco, Antonio Alvarez, Carole Schwebel, Frédérique Schortgen, Sigismond Lasocki, Benoît Veber, Monique Dehoux, Maguy Bernard, Blandine Pasquet, Bernard Régnier, Christian Brun-Buisson, Jean Chastre, Michel Wolff,* for the PRORATA trial group†*

- Évaluer l'intérêt d'une stratégie utilisant la PCT pour réduire l'exposition aux antibiotiques par rapport à un groupe contrôle (recommandations)
- Étude multicentrique randomisée ouverte, groupe parallèles
- Hypothèse de supériorité pour l'exposition aux antibiotiques à J28 et de non infériorité pour la mortalité à J28
- Réanimation ; PAC 50%

Bouadma L. *Lancet* **2010**; 375:463-74

3 : Stratégie thérapeutique

Groupe expérimental : algorithme d'initiation et algorithme d'arrêt de l'antibiothérapie



→ Réduction de l'exposition aux antibiotiques dans les 28 jours suivant l'inclusion (14,3 j [sd 9,1] *vs* 11,6 j [sd 8,2]; différence absolue 2,7 j, 95%IC 1,4 - 4,1, p<0,0001)
Sans différence de mortalité ni de rechute d'infections

Bouadma L. *Lancet* **2010**; 375:463-74

3 : Stratégie thérapeutique

RESEARCH Open Access

Procalcitonin-guided antibiotic therapy in intensive care unit patients: a systematic review and meta-analysis

Hui-Bin Huang[1,2], Jin-Min Peng[1], Li Weng[1], Chun-Yao Wang[1], Wei Jiang[1] and Bin Du[1*]

- 13 études, 5136 patients
- infection pulmonaire (10 études)
- PCT évaluée dans le cadre de 3 stratégies d'utilisation des antibiotiques :
  1. initiation de l'antibiothérapie
  2. arrêt de l'antibiothérapie
  3. Initiation et arrêt de l'antibiothérapie

Huang HB. *Ann. Intensive Care* **2017**; 7:114
Quenot JP. *Ann Intensive Care* **2013**: 3(1): 21

Zoom ---

3 : Stratégie thérapeutique

Table 2 Summary of findings for the effect of procalcitonin-guided strategy on predefined outcomes in intensive care unit patients

PCT-guided strategy	Predefined outcome	Number of trials	*N*	Estimated benefit with antibiotic	I^2 (%)	*P* value
ABT discontinuation	Duration of antibiotic use	8	3404	− 1.66 days (− 2.36, − 0.96)	71	$P < 0.0001$
	Antibiotic-free days	4	2120	2.26 days (1.40, 3.12)	0	$P < 0.0001$
	Short-term mortality	8	3414	0.86 (0.76, 0.98)	0	0.02
	Length of stay in ICU	7	3326	− 0.00 days (− 0.58, 0.58)	0	0.99
	Length of stay in hospital	6	3290	0.43 days (− 0.83, 1.70)	30	0.50
ABT initiation	Duration of antibiotic use	–	–	–	–	–
	Antibiotic-free days	–	–	–	–	–
	Short-term mortality	3	1040	1.01 (0.84, 1.23)	0	0.90
	Length of stay in ICU	2	581	− 1.22 days (− 4.34, 1.90)	60	0.44
	Length of stay in hospital	–	–	–	–	–
ABT initiation and discontinuation	Duration of antibiotic use	2	679	− 1.90 days (− 5.62, 1.83)	96	0.32
	Antibiotic-free days	2	679	1.31 days (− 1.34, 3.95)	90	0.33
	Short-term mortality	2	682	1.10 (0.86, 1.39)	30	0.46
	Length of stay in ICU	2	682	− 1.45 days (− 0.91, 3.80)	0	0.23
	Length of stay in hospital	2	750	− 0.43 days (− 3.36, 2.49)	0	0.77

ABT antibiotics, *PCT* procalcitonin, *ICU* intensive care unit

→ La PCT ne doit pas être utilisée comme aide à la décision de l'initiation de l'antibiothérapie pour les PAC graves

Huang HB. *Ann. Intensive Care* **2017**; 7:114
Quenot JP. *Ann Intensive Care* **2013**: 3(1): 21

Agenda

- Quelques données d'ici et d'ailleurs
- Les recommandations
- Les points non résolus
  - Le diagnostic clinique
  - Le diagnostic microbiologique, les tests diagnostiques émergents et l'approche syndromique moléculaire
  - Les stratégies thérapeutiques
- **Perspectives et Conclusions**

Besoins et attentes des cliniciens

→ **Développer des stratégies diagnostiques et thérapeutiques ciblées précocement sur le pathogène**

1) moindre pression de sélection des antibiotiques

2) moindre développement de la résistance

3) meilleur pronostic

4) moindres coûts

Falguera M. *Thorax* **2010**; 65:101-106
van der Eerden MM. *Thorax* **2005**; 60:672-678

Approche syndromique moléculaire

- **Innovation technologique indiscutable**
  - test simple, rapide, sensible et spécifique, disponible, réalisable dans l'environnement proche du patient
  - nombreuses cibles

  Quelle est la « bonne étendue » des panels ?

  - cout acceptable
- **Démarche clinique**
- **Dialogue entre cliniciens et microbiologistes**

Approche syndromique moléculaire

- **La mesure de l'impact thérapeutique et pronostique d'une stratégie diagnostique basée sur l'utilisation de la PCR multiplex au cours de la PAC est essentielle**

… Essai randomisé MultiCAP (G Voiriot, JF Timsit, M Fartoukh)