



HÔPITAL RICHAUD



LA MAISON DESPAIGNE



HÔPITAL ANDRÉ MIGNOT



BÂTIMENT SAU - SAMU 2012

CENTRE HOSPITALIER DE VERSAILLES

Infections graves à pneumocoques en réanimation

J-P Bedos, Réanimation, Hôpital Mignot, CH Versailles

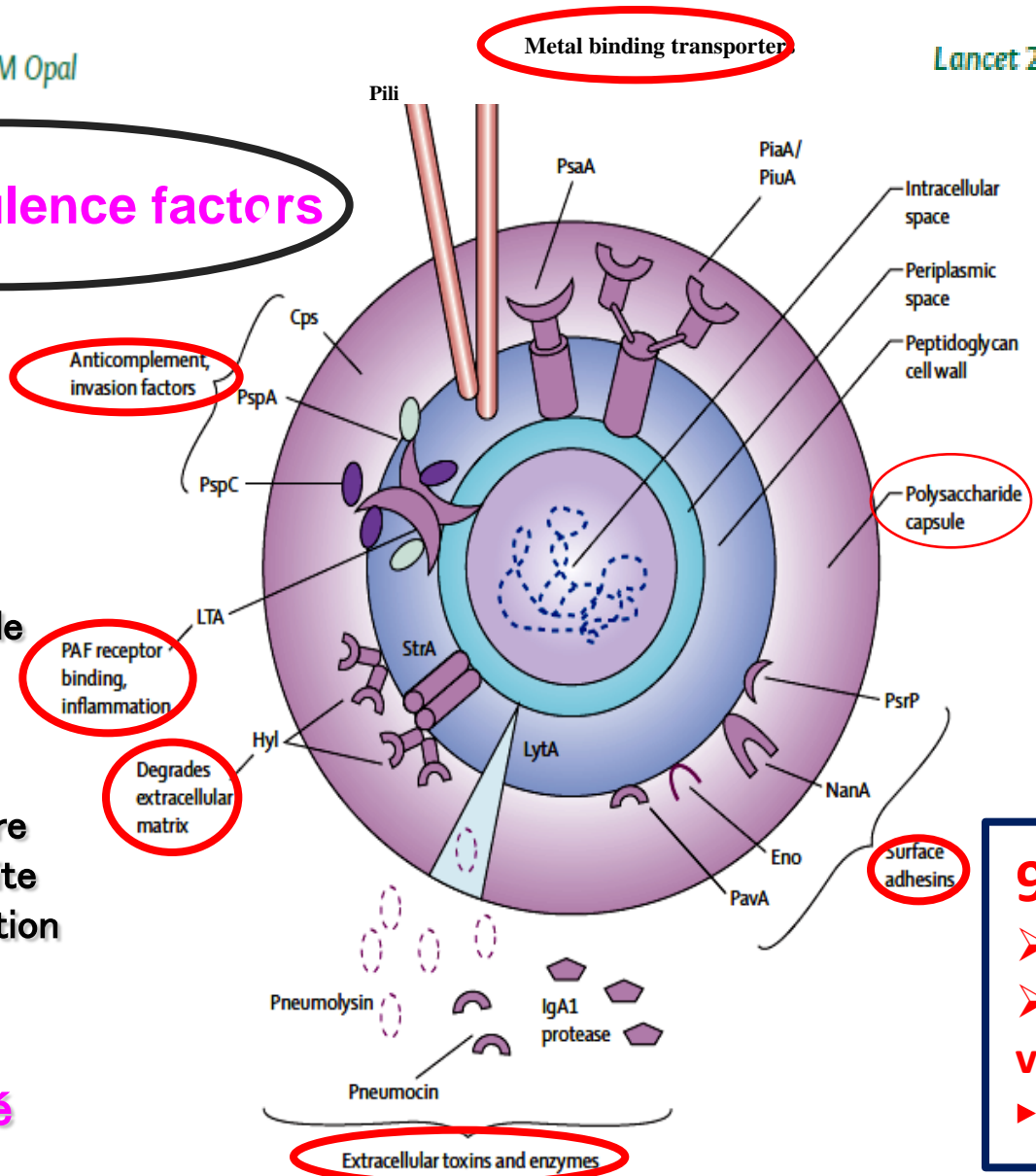
XXIV^{ème} Congrès de la Société Tunisienne de Pathologie Infectieuse
Tunis 17-19 avril 2014

Pathogenesis, treatment, and prevention of pneumococcal pneumonia

Tom van der Poll, Steven M Opal

Lancet 2009; 374: 1543-56

Microbial virulence factors



→ Expression variable de ces gènes de virulence dans le temps, selon l'inoculum et selon l'environnement tissulaire
 +++ → spécificité de site
 +++ et pouvoir d'adaptation

→ **Plasticité synergie et adaptabilité**

91 sérotypes
 ➤ 2000 gènes
 ➤ 300 gènes de virulence
 ► synergie +++

Extracellular toxins and enzymes

LE problème = La MORTALITE formes sévères REA

PAC Sp → 20/40%

Méningites Sp → 25/30%

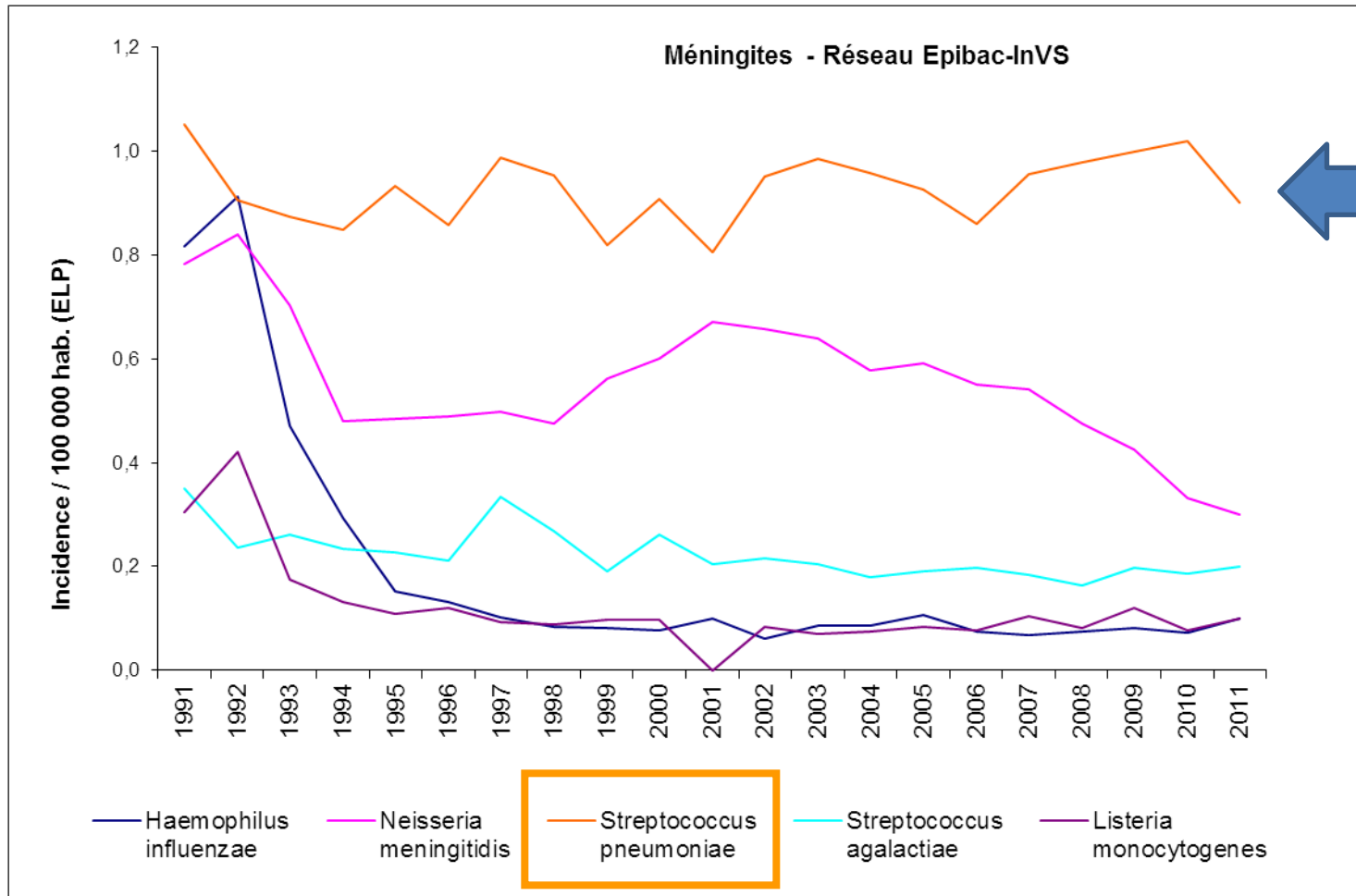
« un pathogène »: la résistance de Sp aux bêta-lactamines n'est pas un problème, facteurs de virulence multifactoriels et adaptatifs +++ ???

« un hôte »: comorbidités +++ , défaillances (pulmonaire, cirrhose, ins cardiaque, IRC...), réponse génétique spécifique à l'infection +++ ???

« un site infecté »: réaction « immuno-inflammatoire » bénéfique/lésionnelle...: **Ttr « adjuvants » ...**

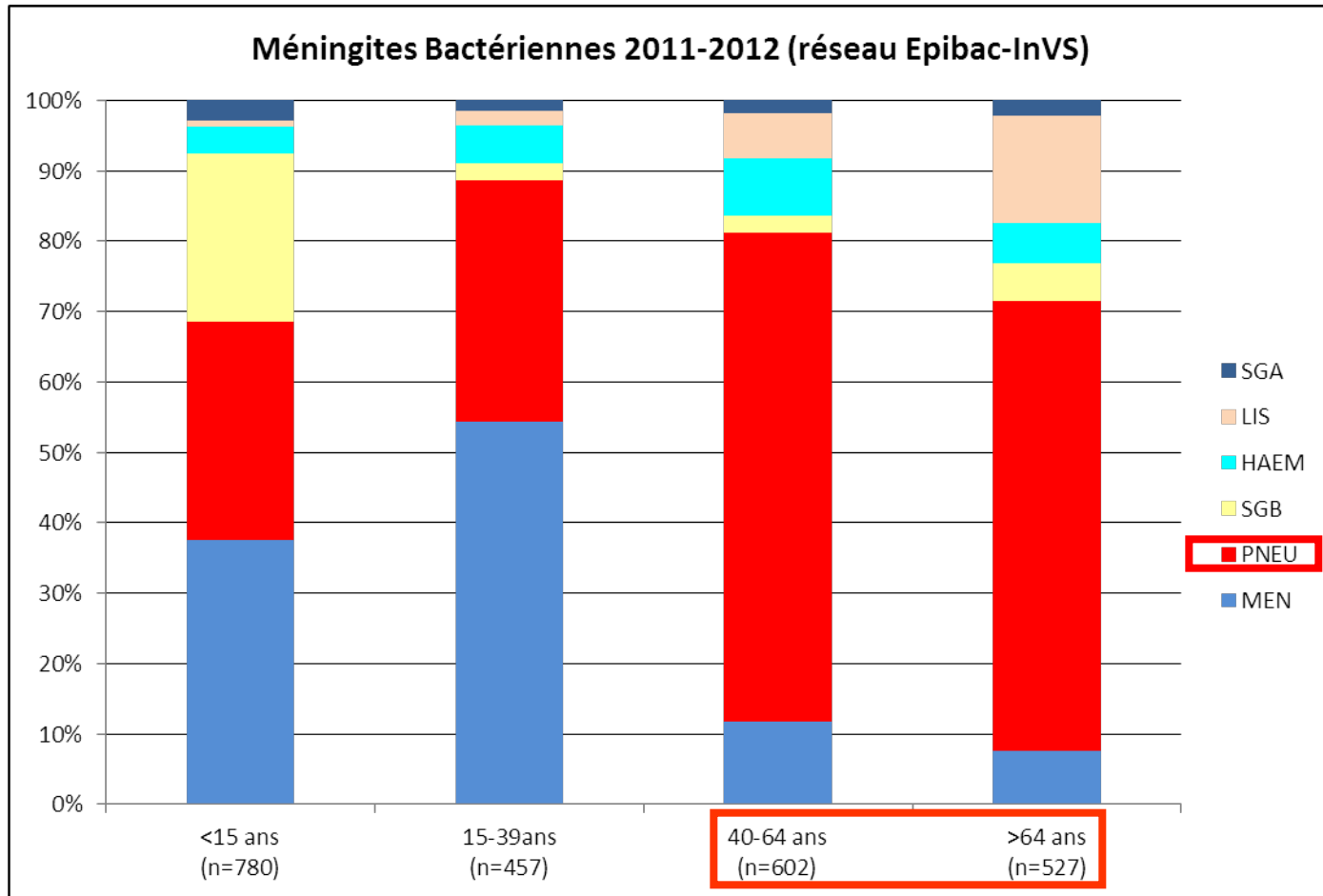
« des médecins »: qualité +++ **bon choix/bon timing** des interventions thérapeutiques ... **Time is LIFE +++**

Incidence des méningites bactériennes en France



Isabelle Parent 2013

Bacterial meningitis (children + adults) in France 2011-2012



Comment améliorer le pronostic des méningites à pneumocoques?

► Optimiser la prise en charge ...

- Urgence du diagnostic
- Urgence à l'antibiothérapie ($\leq 3h$ idéalement dans l'heure +++)
- Confirmation du diagnostic (PL/TDM)
- Prise en charge symptomatique

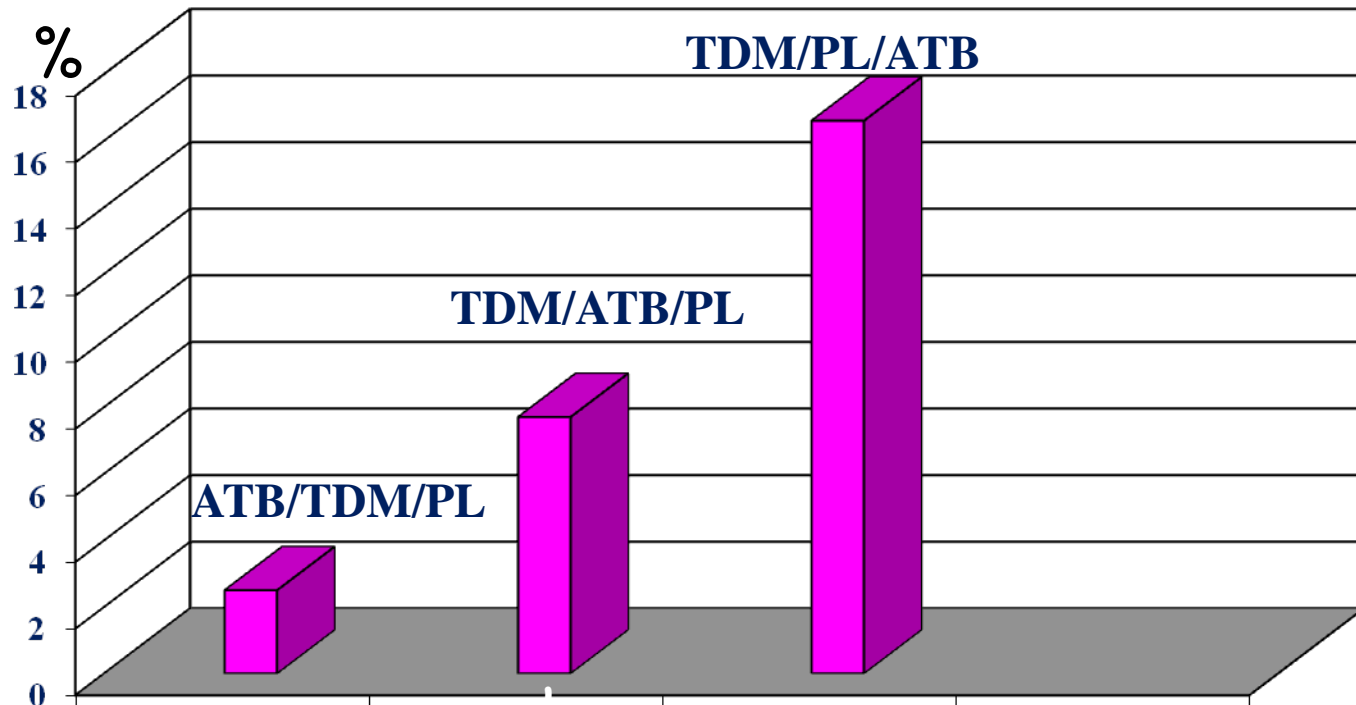
Urgence du diagnostic = logistique +++

- **La triade classique**: fièvre/raideur de nuque/Tr de conscience = 50% des cas !!
- **Biomarqueurs?**: PCT > 0,5 ng/mL (Quenot et al, Ann Inten Care 2013); CRP = haute VPN
- Les hémocultures + dans 2/3 des cas (en dehors d'une ABpie préalable ...)
- Le LCR +++:
 - Polynucléaires +++ hypoglycorrachique +++
 - Direct +: 60/90% (ABpie préalable ...)
 - **Antigène Sp Binax si direct –: Se 95/100% !!**
 - Lactates > 3,5 mmol/l

Quelles indications pour TDM avant PL??

- Survenue de convulsions récentes
- Trouble de la conscience ($GCS \leq 11$)
- Déficit neurologique focalisé (item 2 à 11 score NIHSS)
 - Commandes (ouverture des yeux, ouverture du poing)
 - Oculomotricité
 - Champ visuel
 - Paralyse faciale
 - Motricité membre supérieur
 - Motricité membre inférieur
 - Ataxie
 - Sensibilité
 - Langage
 - Dysarthrie
 - Extinction, négligence

Mortalité et délai prise en charge ...



En pratique...si

TDM avant PL

2 Hémocultures
DXM 10mg IVD
puis céfotaxime
2/3g IVD
TDM
PL

PL d'emblée

2 Hémocultures
PL
Si trouble:
DXM 10mg IVD puis
céfotaxime 2/3g IVD
Examen direct: CG+
→ poursuite DXM
Antibiothérapie
adaptée

Quelle antibiothérapie dès le résultat du direct du LCR??

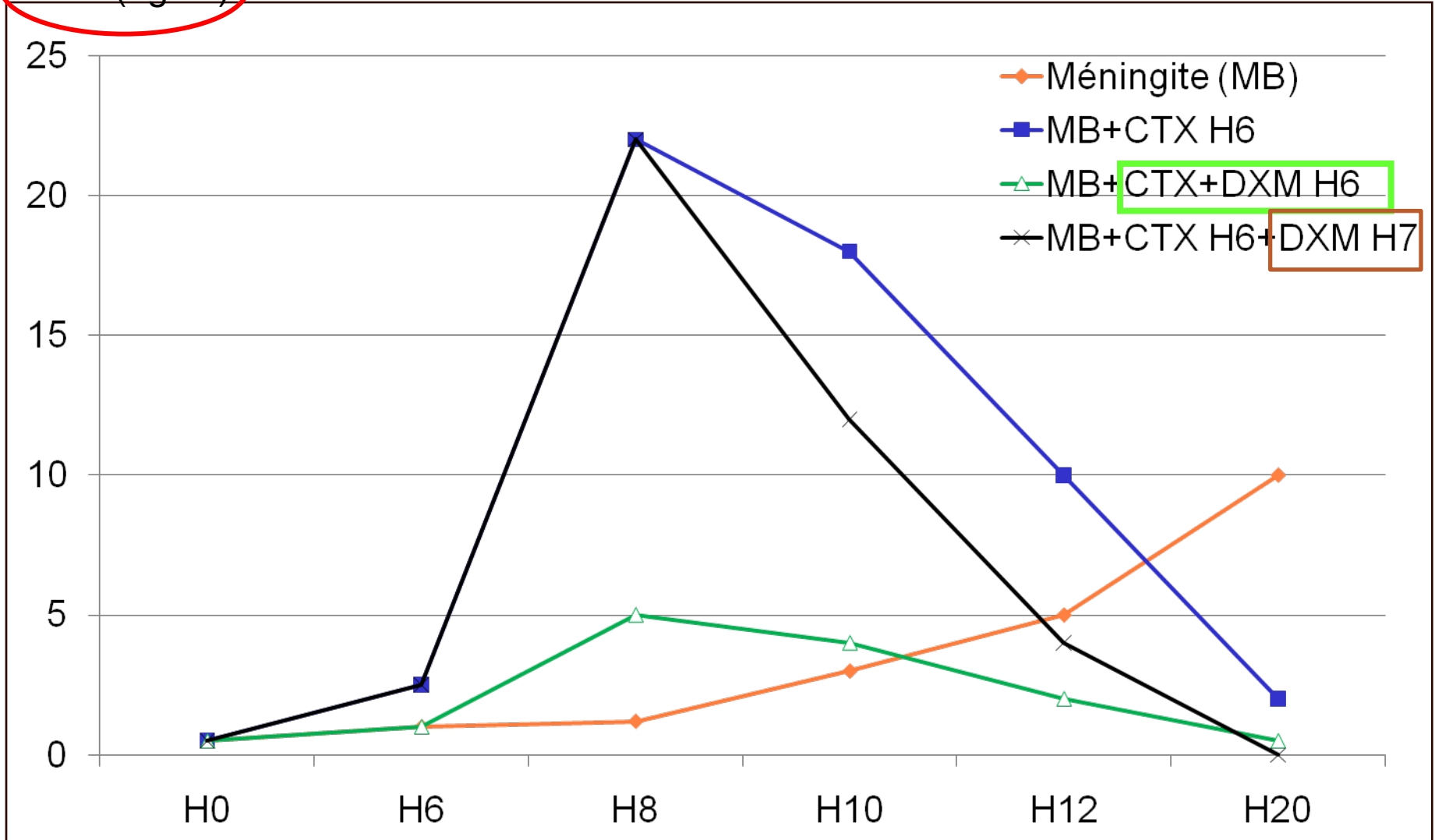
Germe évoqué	Antibiotique	Dosage
<p style="color: red;">Suspicion de pneumocoque (cocci Gram +)</p>	<p>Céfotaxime Ou ceftriaxone</p> <p>puis amoxicilline 200 mg/kg si CMI Sp < 0,1 mg/L à J2/J3</p>	<p>- 250 mg/kg/j iv (<i>ne pas dépasser 20 g/j</i>), en 4 perfusions de 1h - 100 mg/kg/j i.v., en 1 ou 2 perfusions : 10/14 jours</p> <p>Si allergie grave aux B-lactamines: Vanco 20 mg/kg en 1h puis 60 mg/kg en 4 perfusions ou en continu + rifampicine 30 mg/kg en 2 perf IV</p>
<p style="color: red;">Suspicion de méningocoque (cocci Gram -)</p>	<p>Céfotaxime Ou ceftriaxone</p>	<p>200 mg/kg/j i.v., soit en 4 perfusions, soit en administration continue avec dose de charge de 50 mg/kg sur 1 heure** 75 mg/kg/j i.v., en 1 ou 2 perfusions</p>
<p style="color: red;">En l'absence d'orientation étiologique (direct-)</p>	<p>Céfotaxime + cotrimoxazole + gentamicine</p>	<p>250 mg/kg/j i.v., soit en 4 perfusions, Cotrimoxazole: 2A x 4 /j Gentamycine: 6 mg/kg en 1 perf unique journalière de 30 mn</p>

Pourquoi les corticoïdes... et si tôt ???

- Diminution de la réponse inflammatoire et permettre ainsi de diminuer le risque de dommages cérébraux
- Plusieurs études expérimentales chez l'animal ont conclu à un effet positif sur les produits de l'inflammation
- ▶ Early dexamethasone treatment improves outcome in adult patients with bacterial meningitis: a randomized controlled trial
→ Dexaméthasone 10 mg toutes les 6h, 4 jours, débuté 15/20 mn AVANT ou avec la 1^{ère} dose d'antibiotique

De Gans et al. NEJM 2002; 347: 1549

TNF α (ng/ml)



D'après Mustafa M, J Infect Dis 1989

Corticoïdes et méningites bactériennes

- 25 études randomisées avec 4121 Pts
- DXM: 0,6 mg/kg/j pendant 4 jours ou méthylprednisolone 1 mg/kg x 4; IV; 4j



	RR	IC95%
Mortalité	0.90	0.80-1.01 NS
Mortalité chez les adultes	0.74	0.53-1.05 NS
Mortalité méningite à <i>S. pneumoniae</i>	0.84	0.72-0.98 s
Séquelles auditives sévères	0.67	0.51-0.88 s
Séquelles neurologiques	0.83	0.69-1 s

Induced Hypothermia in Severe Bacterial Meningitis

A Randomized Clinical Trial

Randomisation

49 REA
GCS > 8
Pneumocoque: 77%

Hypothermie modérée

Absence d'hypothermie

Recommandations prise charge

- Antibiothérapie (IDSA)
- Hémodynamique correcte
- PaCO₂ 35 à 40 mmHg
- Equilibre métabolique (Na, gly, Ph, Mg)
- TDM cérébrale si justifiée
- DXM 10mg IV/6h pdt 4j
- Osmothérapie si indiquée
- EEG
- TDM H24
- Ramsay 6
- CS ORL

Induction par Sφ froid

Maintien 32–34° C
selon technique du
centre
pdt 48H
(stratification)

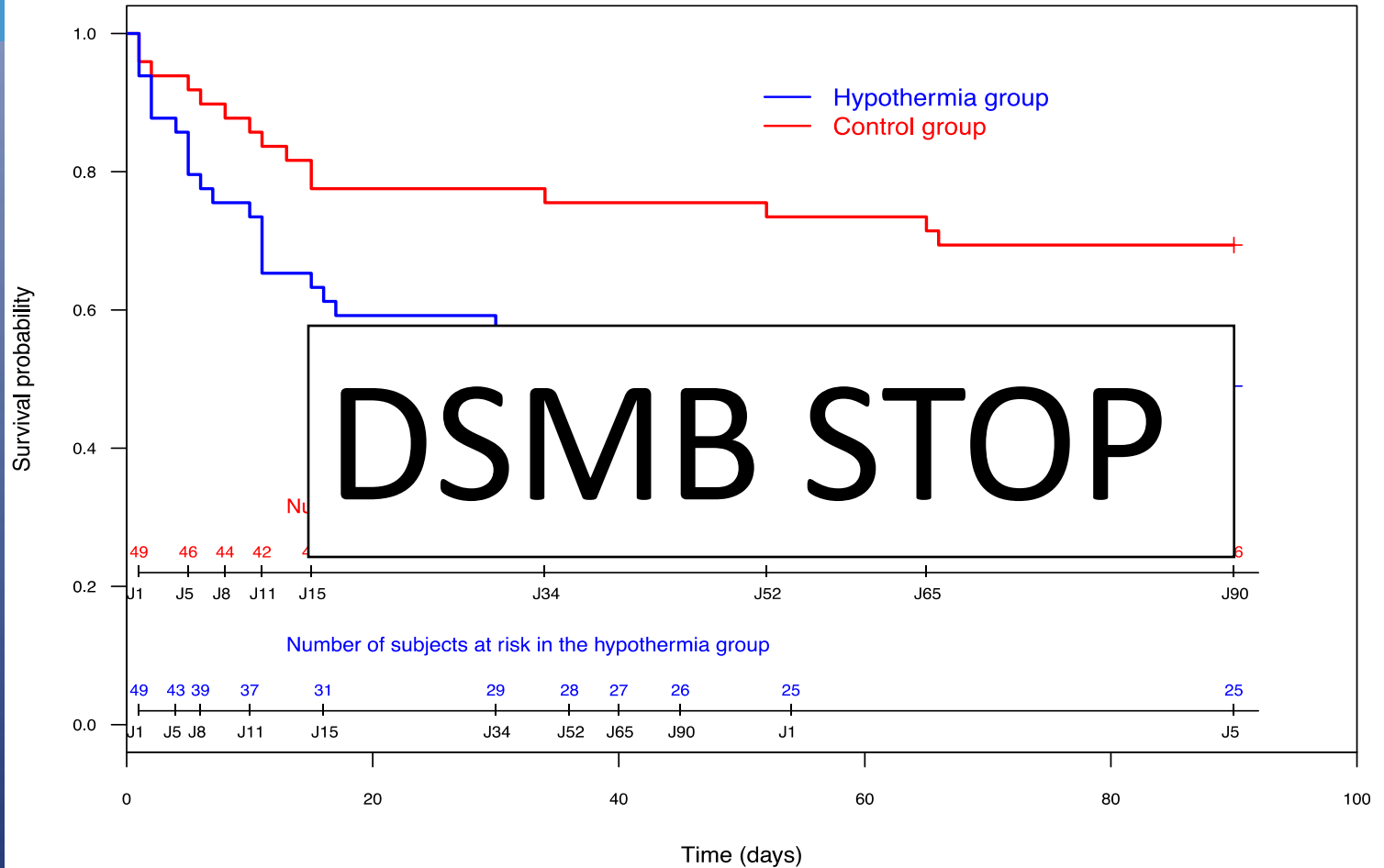
Réchauffement passif

Critère principal de jugement: Evolution défavorable (GOS < 5) à 3 mois



Survival at 3 months

Kaplan–Meier survival curves at 3 months



►Après 98 Pts →Excès de mortalité: **51% versus 31% ...**

De la physiopathologie à de nouvelles voies thérapeutiques...

- Rôle prépondérant de l'adhésion à la barrière hémato-méningée pour le passage intra ou par cellulaire du pneumocoque → **Intérêt de molécules anti-adhésion?** (Iovino et al, Plos One 2013).
- **L'administration de PAI-1 (inhibiteur de l'activation du plasminogène 1 à action anti-fibrinolytique)** pourrait dans des modèles expérimentaux de méningites à Sp prévenir les complications cérébro-vasculaires hémorragiques (Brouwer et al, Acta Neuropath 2013).
- **Blocage de l'activation du complément par la voie des lectines (MBL)** pourrait améliorer l'évolution des méningites à Sp (Brouwer et al, Plos One 2013).
- L'adjonction à la ceftriaxone de la **daptomycine** atténue les lésions cérébraux et la perte d'audition dans un modèle de méningite à Sp chez le rat « enfant ». (Grangirard AAC 2012)
- La **daptomycine** diminue les dégâts cognitifs vs CIIG dans un modèle de méningite à Sp chez le rat (Barichello et al, BMC Neuroscience 2013)

74 ans, douleur lombaire Dte, nausées, apyrexie →
Propofan + Bi-profenid... H10: Rx pulm



H 20 → Urgences, état de choc...Agu Sp +



AP
Chest



Les pathogènes des PAC

Outpatient

Streptococcus pneumoniae
Mycoplasma pneumoniae
Haemophilus influenzae
Chlamydia pneumoniae
Respiratory viruses^a

Inpatient (non-ICU)

S. pneumoniae
M. pneumoniae
C. pneumoniae
H. influenzae
Legionella species
Aspiration
Respiratory viruses^a

ICU-PACs : quels pathogènes ?

Inpatient (ICU)

S. pneumoniae
Staphylococcus aureus
Legionella species
Gram-negative bacilli
H. influenzae

► PAC à *S.pneumoniae* = 1^{ère} cause de décès de cause infectieuse dans les pays développés... avec une MORTALITE de 20/40% en REA...

Antibiothérapie des PAC sévères

- Etudes prospectives, PAC sévères bien définies consensuellement, effectif suffisant, de supériorité, avec critères de jugement spécifiques sans facteurs confondants = 0

Antibiothérapie **probabiliste** des Pneumonies aiguës Communautaires graves (Recommandations AFSSAPS 2010)

►Antibiothérapie dans un délai \leq 4h

Sujet jeune, âgé, +/- comorbidités: **céfotaxime** 2g puis 1g x 6 IV ou **ceftriaxone** 2g
puis 1g/j + **macrolide** IV ou **FQAP** IV
(lévoflo 500 mg x 2 ou moxiflo 400 mg/j)

Si facteurs de risque de P.aeruginosa: bronchectasies, mucoviscidose, BPCO
colonisé, ID, portage connu, malnutrition sévère..

- Bêta-lactamine anti-Pyo/Sp :pipéracilline +
tazobactam ou céfépime ou (carbapénème) +
aminoside (amikacine ou tobramycine) + AB
actif sur bactéries intra-cellulaires (macrolides
ou FQAP)

►Au CH Versailles: : **céfotaxime 2g puis 1 x 6g/j +
rovamycine 3M x 3 à J1 puis 1,5M x 3/j**

Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte

Pneumonie aiguë communautaire

Exacerbations de Bronchopneumopathie Chronique Obstructive

AFSSAPS Juillet 2010

Tableau 7a : Antibiothérapie probabiliste des pneumonies de réanimation, contexte grippal

	<u>Premier choix</u>	<u>Second choix</u>
Cas général	C3G* (céfotaxime) ± macrolide IV ou FQAP (lévofloxacine) ¹	
Pneumonie gravissime Pneumonie nécrosante, Forte présomption de SARM PVL+	C3G* (céfotaxime) + glycopeptide et clindamycine ou rifampicine <u>ou</u> C3G* (céfotaxime) + linézolide	Désescalade selon documentation, lorsque disponible (cf Tableau 7b)

C3G (céphalosporines de 3^{ème} génération) : la ceftriaxone n'est pas recommandée en raison d'une activité intrinsèque insuffisante sur *Staphylococcus*

SARM PVL+ : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline sécréteur de la toxine de Panton Valentine

Tableau 7b : Désescalade de l'antibiothérapie probabiliste des pneumonies gravissimes de réanimation, contexte grippal

Désescalade après documentation	
<i>S.pneumoniae</i>	Arrêt antibiotiques anti-staphylococciques*
Bacille à Gram négatif	Arrêt antibiotiques anti-staphylococciques*
<i>S.aureus</i>	Arrêt C3G
<i>S.aureus</i> méti-S, PVL -	Pénicillines M
<i>S.aureus</i> méti-S, PVL +	Pénicillines M + clindamycine ou rifampicine
<i>S.aureus</i> méti-R, PVL -	Glycopeptide ou linézolide
<i>S.aureus</i> méti-R, PVL +	Glycopeptide + clindamycine ou glycopeptide + rifampicine ou linézolide

Quelle durée de la biABthérapie probabiliste et durée totale de traitement?

- ...ne rien modifier avant les résultats définitifs bactério à J2/J3 même si l'Ag ur Sp est + sauf si aggravation clinique et radiologique (ATS)
- Si Hc ou pulm + pneumo et rien d'autres: amoxicilline 1g x 3 à 6 IV selon Pk/Pd du patient pour une durée totale de **8 jours** (jusqu'à des CMI à 2 mg/L à l'amoxicilline)
- Si Ag L.p + : Ttr légionellose seule
- Si recherche bactério – à J3: poursuite bithérapie recommandée **10 jours** et faire ANP virus/MP

Quelles nouveautés dans les PAC sévères à *S.pneumoniae*?

- ▶ Donnée épidémiologiques
- ▶ Facteurs de risque de mortalité
- ▶ Mortalité

Epidemiology and outcome of severe pneumococcal pneumonia admitted to intensive care unit: a multicenter study

Montgardon et al. Critical Care 2012; 16:R155

- Etude rétrospective de 2 cohortes multicentriques prospectives (2001 -2008)
- **222 PAC sévères à bactériologie + à *S.pneumoniae* avec hémocultures +: 45%**
- 60 ans; **66%** d'hommes; SAPSII: 47; choc septique: **76%**
ARDS: **45%**
- VM: 84%: Prot C: 20%; Low dose CS: 31%; EER: 32%
- **Association avec macrolides: 73%**

Quels facteurs de risque de mortalité ???

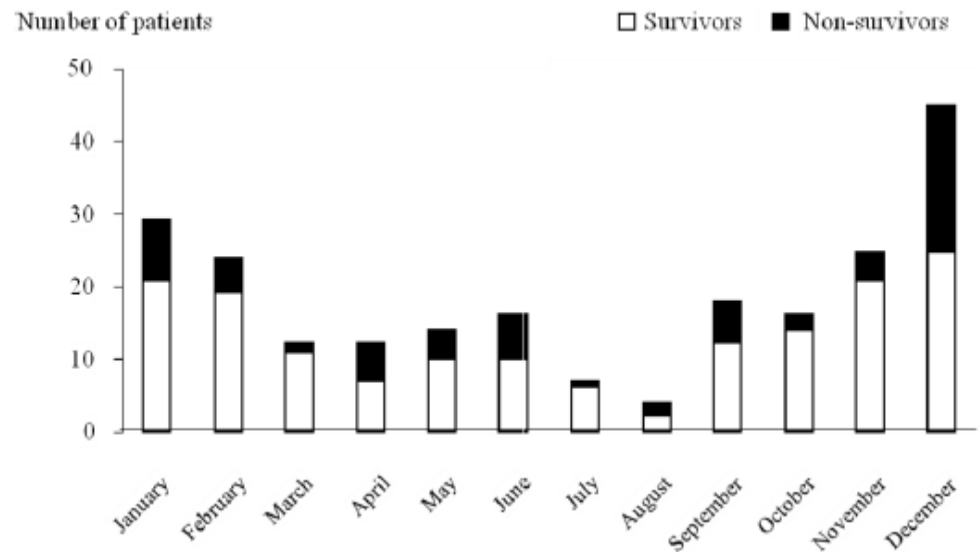
Table 3 Multivariate analysis of factors associated with hospital mortality

	Odds ratio (95% CI)	P
Male sex	2.83 (1.16, 6.91)	0.01
Age	1.05 (1.02, 1.08)	0.026
Renal replacement therapy	3.78 (1.71, 8.36)	0.001

► Comorbidités, choc, leucopénie, thrombopénie, IrénA, Hc+, PCA, Low Dose corticoïdes, administration de macrolides, sensibilité du Sp = 0

→ **MORTALITE = 28%...**

► Saisonnalité sans influence sur la mortalité



Decrease in Mortality in Severe Community-Acquired Pneumococcal Pneumonia:

Impact of Improving Antibiotic Strategies (2000-2013).

CHEST on line Janv 2014

- 2 cohortes européennes de PAC/ICU: CAPUCI I (529 Pts de **2000 à 2002**) et CAPUCI II (230 Pts de **2008 à 2013**)
- Etude « case-control »: **80 Pts PAC à *S.pneumoniae*** dans les 2 groupes **appariés sur:**

	Case Group (n: 80)	Control Group (n: 80)
Age over 65	27 (33.8)	27 (33.8)
COPD	25 (32.2)	25 (32.2)
Immunosuppression	6 (7.5)	6 (7.5)
Shock at ICU admission	48 (60.0)	48 (60.0)
Invasive mechanical ventilation	52 (65.0)	52 (65.0)

Estimated probability of death *	31.0 (17.0-52.0)	24.0 (24.0-40.0)	0.35
ICU length of stay *	10.0 (4.0-19.0)	10.0 (4.0-17.8)	0.97
Days of mechanical ventilation *	7.0 (2.8-18.8)	7.5 (3.0-17.8)	0.99
Bacteremia	29 (36.2)	32 (40.0)	0.75
Acute kidney injury	44 (55.0)	31 (39.2)	0.06
Rapid radiographic spread	39 (48.8)	541 (51.2)	0.87

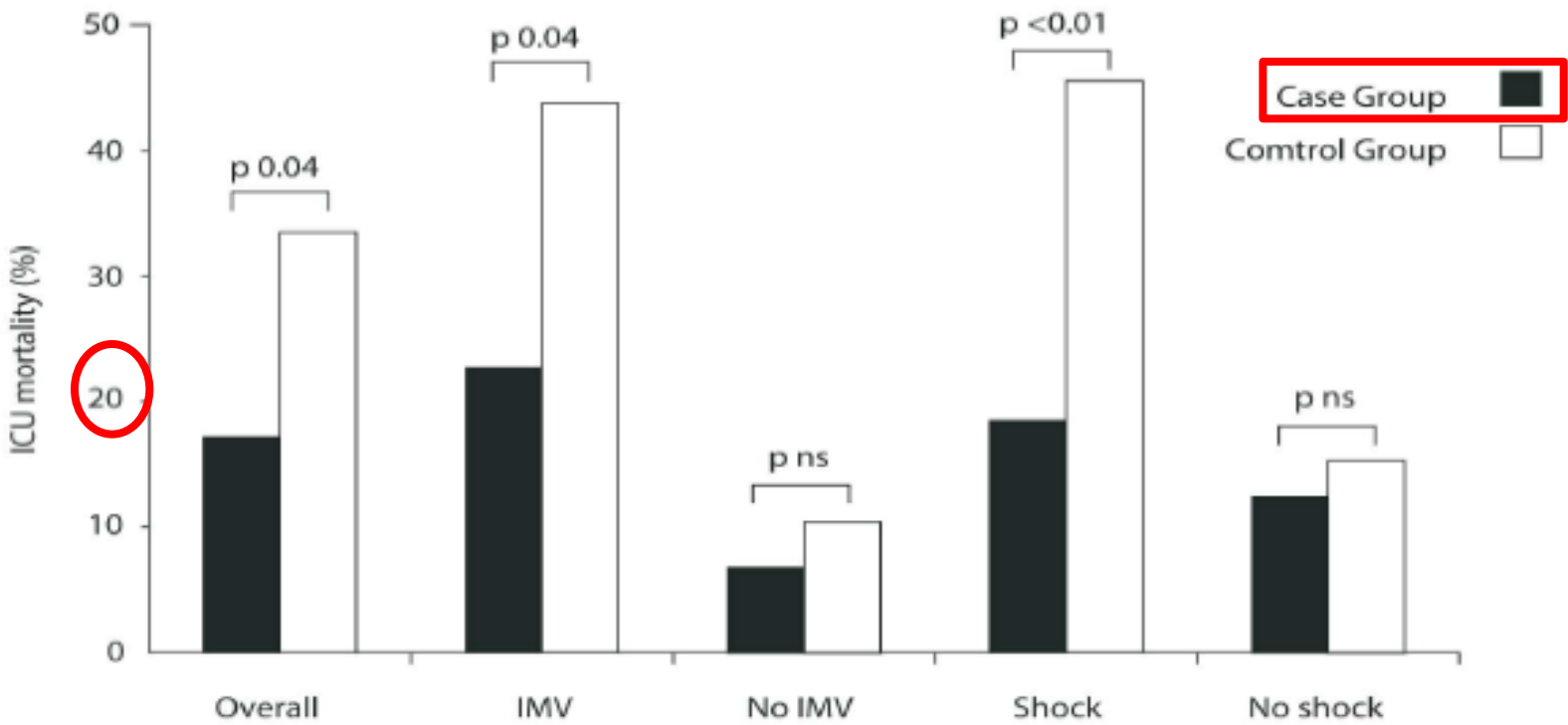
►Par ailleurs pas de différences en terme de comorbidités

Quelles ABpies probabilistes au cours de ces 2 périodes??

	Case Group (n: 80)	Control Group (n: 80)	p value
Previous antibiotic	10 (12.5)	7 (8.8)	0.61
Monotherapy	10 (12.5)	27 (33.8)	<0.01
Combined therapy	70 (87.5)	53 (66.2)	<0.01
AB initiated 0 to 3 hours	56 (70.0)	22 (27.5)	<0.01
AB initiated 4 to 6 hours	16 (20.0)	26 (32.5)	0.11
AB initiated more than 6 hours	8 (10.0)	32 (40.0)	<0.01
Adequate according to 2007 IDSA/ATS guidelines	64 (80.0)	38 (47.5)	<0.01

	All patients (n: 160)	Case Group (n: 80)	Control Group (n: 80)	p value
Cephalosporin and macrolide	65 (40.6)	38 (47.5)	27 (33.8)	0.11
Ceftriaxone/cefotaxime and azithromycin	26 (16.2)	26 (32.5)	0 (0)	<0.01
Ceftriaxone/cefotaxime and clarithromycin	30 (18.8)	10 (12.5)	20 (25.0)	0.07
Other cephalosporin and macrolide	9 (5.6)	2 (2.5)	7 (8.8)	0.17
Cephalosporin and quinolone	37 (23.1)	26 (32.5)	11 (13.8)	<0.01
Cefotaxime/ceftriaxone and levofloxacin	33 (20.6)	24 (30.0)	9 (11.3)	<0.01
Other cephalosporin and quinolone	4 (2.5)	2 (2.5)	2 (2.5)	1.00
Ceftriaxone/cefotaxime	15 (9.4)	4 (5.0)	11 (13.8)	0.10
Levofloxacin	11 (6.9)	5 (6.2)	6 (7.5)	1.00
Miscellaneous combined therapy	21 (13.1)	6 (7.5)	15 (18.8)	0.06
Miscellaneous monotherapy	11 (6.9)	1 (1.3)	10 (12.4)	<0.01

Quelle mortalité entre les 2 périodes??



32% vs 17%

-20%

-25%

-15% !!!

Quels facteurs de risque de mortalité en multivariée?

Variable	OR (95% CI)	p value
Invasive mechanical ventilation	5.23 (1.60-17.17)	<0.01
Rapid radiographic spread	2.22 (0.91-5.43)	0.81
Acute kidney injury	2.09 (0.76-5.79)	0.15
COPD	1.78 (0.72-4.36)	0.21
Shock at ICU admission	1.52 (0.52-4.49)	0.45
Estimated probability of death	1.00 (0.98-1.03)	0.81
ATB initiated within 3 hours	0.36 (0.15-0.87)	0.02
Combined therapy	0.19 (0.07-0.51)	<0.01

► **Guidelines and Time are life!!**

Peut on encore ... et
comment diminuer la
mortalité élevée des PAC
sévères à
S.pneumoniae?

Macrolide ou fluoroquinolone?

dans l'association antibiotique initiale avec une
CIIG anti-Sp

peut il **diminuer la mortalité** des PAC sévères ...?

Table 6 Published studies assessing combination therapy and macrolide administration in combination in adult patients hospitalized with CAP

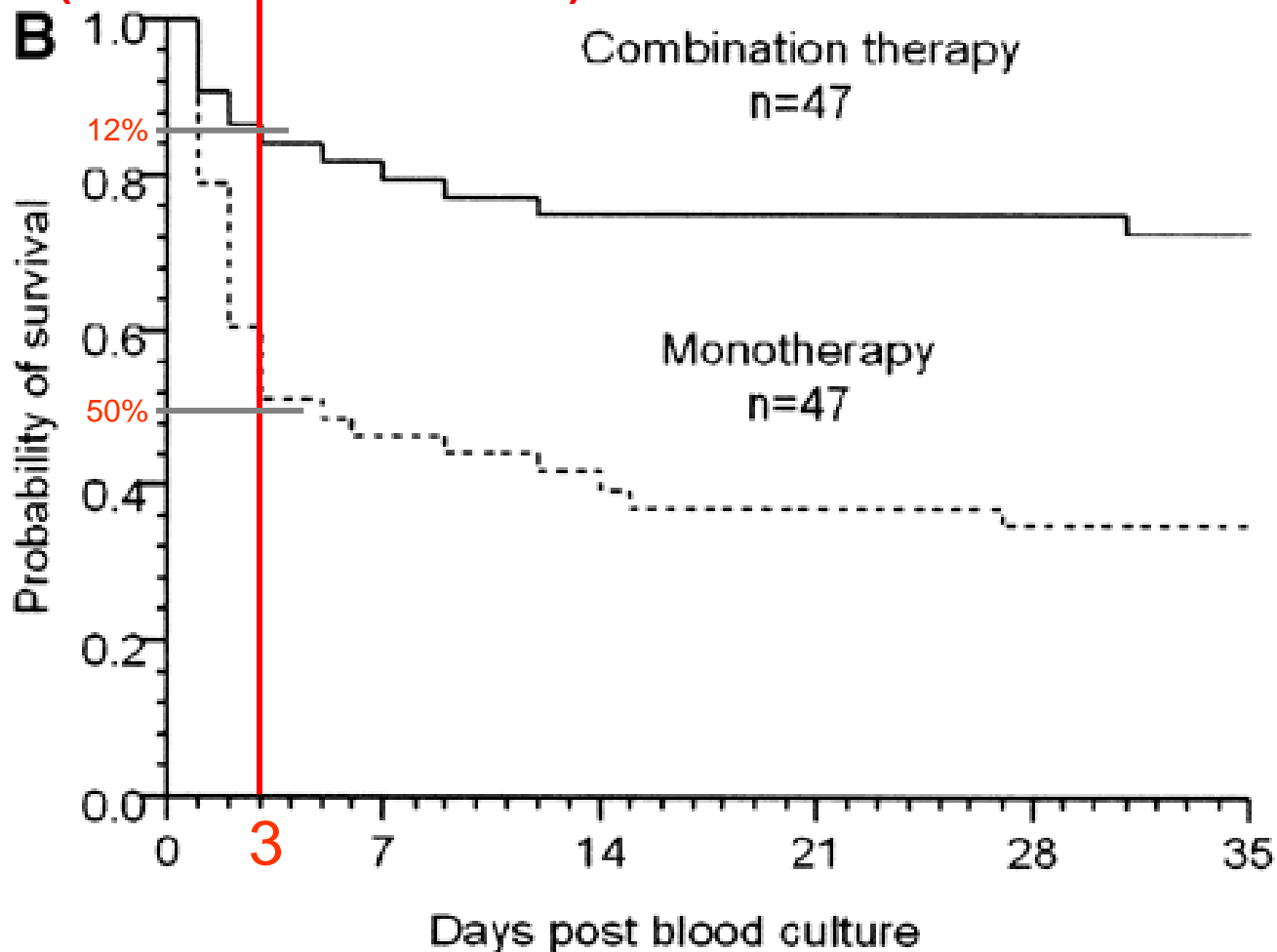
First author	Cohort	Site	Outcome	Country	Study design
Gleason [29]	Elderly patients (≥ 65 years) with CAP	Ward	Lower 30-day mortality with β -lactam plus macrolide	USA	Multicentre retrospective
Waterer [22]	Pneumococcal bacteremia	Ward	Lower hospital mortality with combination	USA	Multicentre retrospective
Brown [28]	CAP	Ward	Lower 30-day mortality with β -lactam plus macrolide	USA	Multicentre retrospective
Martinez [21]	Pneumococcal bacteremia	Ward	Lower in-hospital mortality with β -lactam plus macrolide	Spain	Monocentre retrospective
Baddour [20]	Pneumococcal bacteremia	Ward and ICU	Lower 14-day mortality with combination	International	Multicentre prospective
Rodriguez [4]	CAP	ICU	Lower 28-day mortality with combination	Spain	Multicentre prospective
Mortensen [31]	CAP	Ward and ICU	Lower 30-day mortality with β -lactam plus other than FQ	USA	Multicentre retrospective
Metersky [30]	Pneumococcal bacteremia	Ward	Lower 30-day mortality with β -lactam plus macrolide	USA	Multicentre retrospective
Restrepo [6]	Severe sepsis pneumonia	Ward and ICU	Lower 30- and 90-day mortality with combination plus macrolide	USA	Multicentre retrospective
Tessmer [23]	CAP	Ward	Lower 14- and 30-day mortality with β -lactam plus macrolide	Germany	Multicentre prospective
Martín-Loeches	Intubated CAP	ICU	Lower ICU mortality IDSA/ATS combination with macrolide	Europe	Multicentre prospective

Are macrolides now obligatory in severe community-acquired pneumonia?

Combination Antibiotic Therapy Lowers Mortality among Severely Ill Patients with Pneumococcal Bacteremia

Larry M. Baddour, Victor L. Yu, Keith P. Klugman, Charles Feldman, et al and the International Pneumococcal Study Group. Am J Respir Crit Care Med 2004, 170: 440-44.

→ Diminution de la mortalité précoce J3: 50% en monothérapie vs 12% avec l'association (14/47 macrolides !!!...)



Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia

ICM dec 2009

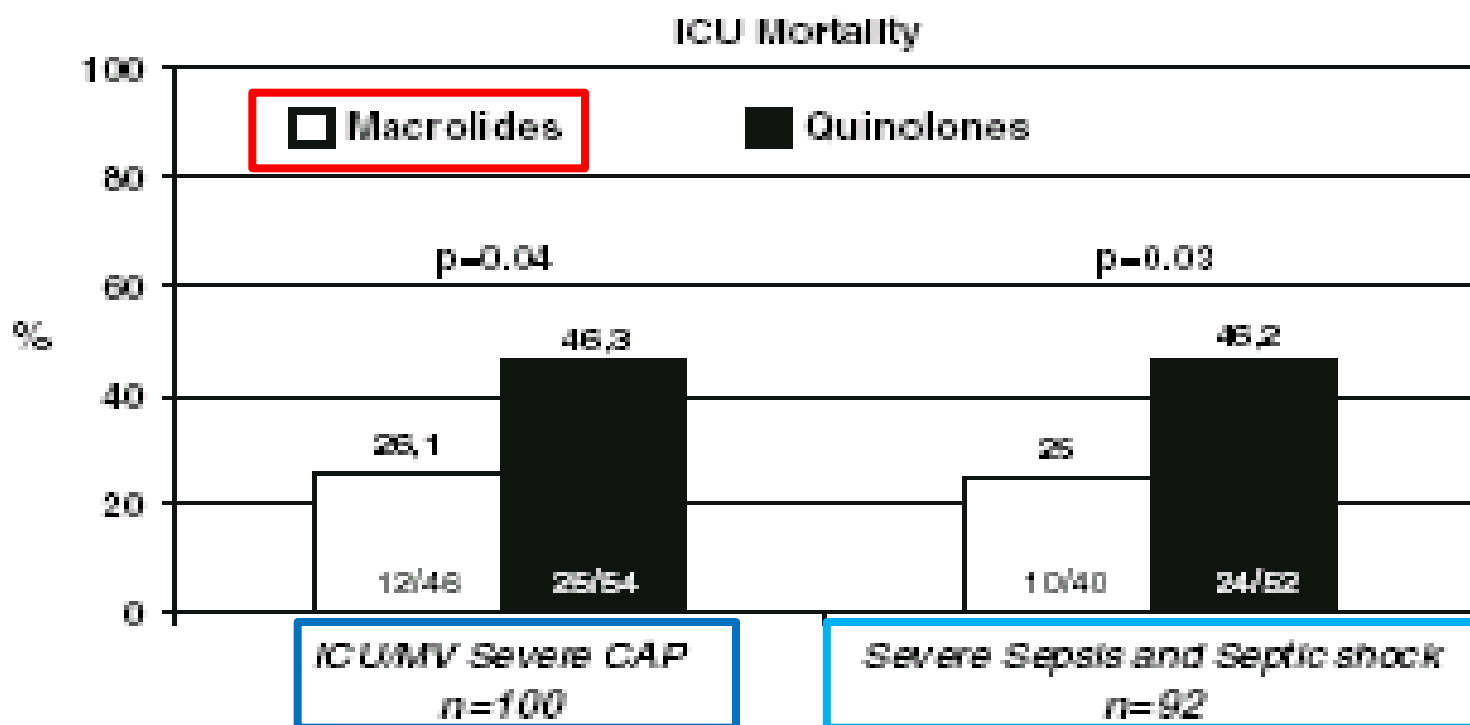


Fig. 1 Intensive care unit mortality among IDSA/ATS guideline-adherent patients according to the treatment in combination with a macrolide or a quinolone

► Macrolides better than FQ !!

Comparison of two guideline-concordant antimicrobial combinations in elderly patients hospitalized with severe community-acquired pneumonia*

- 74 ans; BPCO: 50%; 40% VM; 25% choc septique
- Mortalité globale: 25%

Outcome	All (n = 1989)	Treatment N (%)		Adjusted Odds Ratio/Incidence Rate Ratio (95% Confidence Interval)	p
		Beta-Lactam + Fluoroquinolone (n = 883)	Beta-Lactam + Macrolide (n = 1106)		
Mortality at 30 days	510 (25.6)	242 (27.4)	268 (24.2)	1.05 (0.85-1.30)	.11
Length of stay in days, mean (SD)	18.2 (20.9)	21.0 (24.7)	15.9 (16.9)	1.30 (1.27-1.33)	<.001

►Pas de différence ...!!!

Diminution de mortalité des PAC à Sp avec association Bêta- lactamine+macrolide ???...

- Etudes **non randomisées** avec régression logistique et **très peu d'ajustements** ...(sévérité initiale, délai de mise en route, mortalité précoce..)
- Ttrs probabilistes **subjectifs**, sélectionnés par le médecin...**ce ne sont pas les mêmes patients !!**
- **Qualité de la monothérapie ?...** molécule, dose, modalités d'administration, délai de mise en route..?
- **Délai de mise en route de la bi-thérapie? ...pas le même macrolide.... Durée?**
- **Co-infections atypiques...? NON** (virus !!, *H.influenzae* !)
- **Synergie antibiotique? ... NON** (antagonisme ou indifférence...)
- **Effet anti-inflammatoire (diminution activation NFkB)??**

PAC graves : Tt adjuvants ??

**Mortality in ICU patients with bacterial
community-acquired pneumonia:
when antibiotics are not enough**

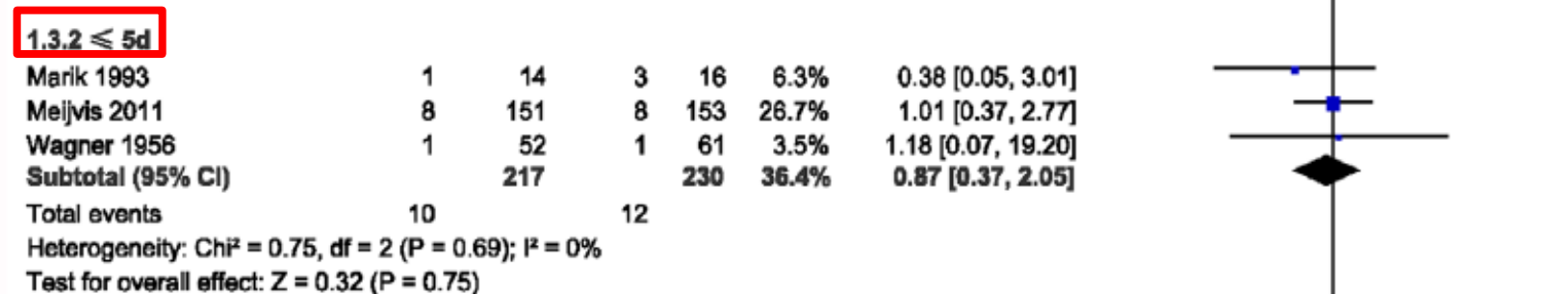
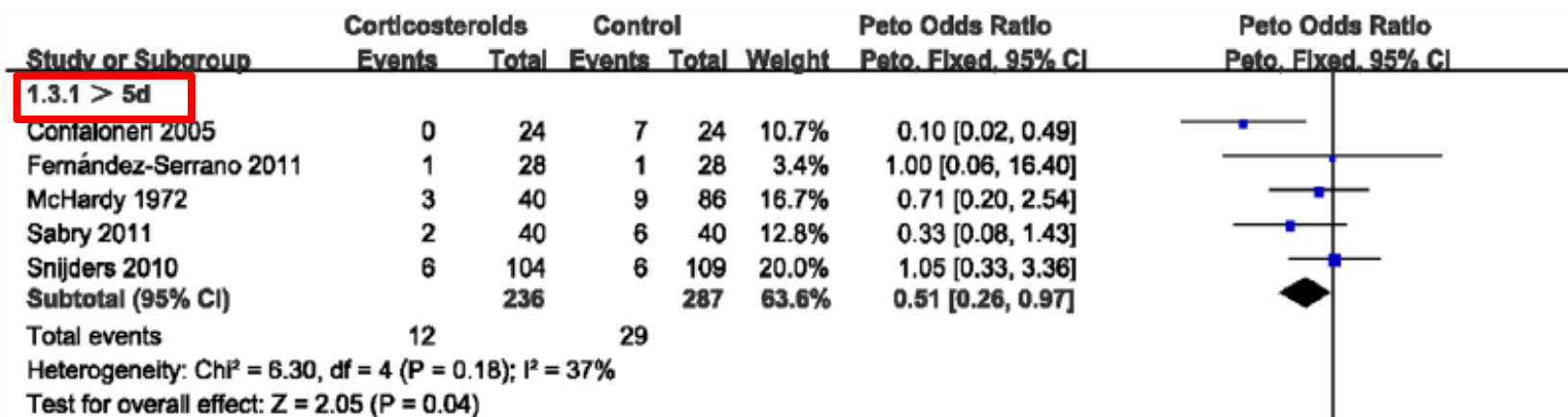
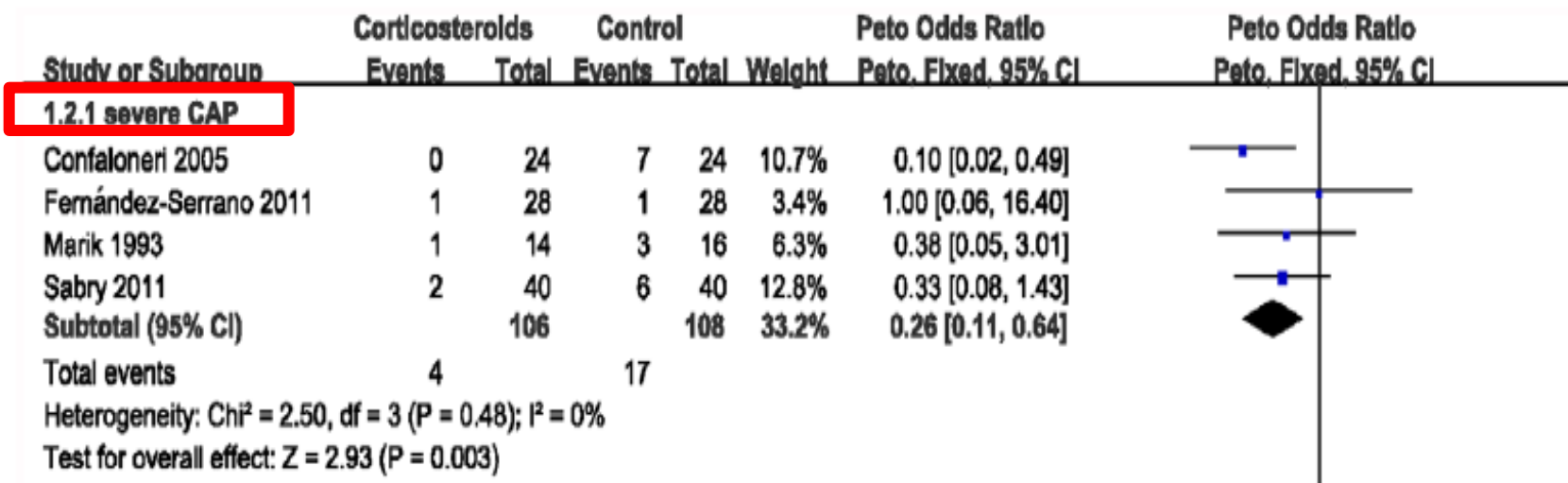
Intensive Care Med (2009) 35:430–438

Corticosteroids in the Treatment of Community-Acquired Pneumonia in Adults: A Meta-Analysis

Plos One octobre 2012

Author/Year	Study Design	Location	No. Patients	Mean Age (y)	Patient Selection	Corticosteroids Used
Wagner [19]/1956	Quasi-RCT	USA Multicenter	113	N/A	Mild to severe	Hydrocortisone, 560 mg, 5 d
McHardy [20]/1972	Open-label RCT	UK Single center	126	60	Mild to severe	Prednisolone, 20 mg/d, 7 d
Marik [25]/1993	DB RCT	USA Single center	30	34	Severe	Hydrocortisone, 10 mg/kg, 1 d
Confalonieri [8]/2005	DB RCT	Italy Multicenter	48	64	Severe	Hydrocortisone, 240 mg/d, 7 d
Mikami [26]/2007	Open-label RCT	Japan Single center	31	72	Mild to severe	Prednisolone, 40 mg/d, 3 d
Snijders [13]/2010	DB RCT	Netherlands Single center	213	63	Mild to severe	Prednisolone, 40 mg/d, 7 d
Meijvis [12]/2011	DB RCT	Netherlands Multicenter	304	63	Mild to severe	Dexamethasone, 5 mg/d, 4d
Sabry [14]/2011	DB RCT	Egypt Multicenter	80	62	Severe	Hydrocortisone, 300 mg/d, 7d
Fernández-Serrano [11]/2011	DB RCT	Spain Single center	56	63	Severe	Methyl-prednisolone, 620 mg, 9d

➔ 1001 Pts (9 études; mais 4 PAC sévère), petits effectifs, hétérogénéité, protoc CS #, durée ≠, effet hémodynamique vs effets anti-inflammatoires ?, safety ...



► Etudes randomisées ...

Quel est la part du fond génétique de l'hôte et des facteurs de virulence bactérienne dans la mortalité des PAC à Sp??

ETUDE « STREPTOGENE »

JP Bedos, JP Mira, E Varon

► 614 Pneumonies à pneumocoques

documentées (Agu Sp, Hc, Pr pulm.) Pts > 18 ans,

caucasien, sans inhalation et sans facteurs d'ID

avec signes de gravité (≥ 1 critère majeur ou ≥ 3

critères mineurs IDSA/ATS admises en REA

(54 REA en France)

- Identifier des profils génétiques spécifiques de l'hôte et/ou des bactéries associés à la morbi-mortalité des pneumonies à *S. pneumoniae* admises en réanimation

ETUDE « STREPTOGENE »

Pronostic des pneumonies à pneumocoque en réanimation. Importance de la variabilité de la relation hôte-pathogène.

- **61% homme**/Age moyen: **63+/- 17 ans** /79% > 50 ans
- VI: 50% et **choc: 45%**
- FINE admission Rea: **132+/- 43**; IGS 2: 47+/-18; **SOFA: 7,5+/-7**
- Att pulm uni-lob: 35%; bi-lob: 25%; **bilatérale: 40%**
- **Ag Spu + seule: 28%**; ≥ 1 Hemoc +: **40%**; Prel pulm seul +: 10%

ETUDE « STREPTOGENE »

Pronostic des pneumonies à pneumocoque en réanimation. Importance de la variabilité de la relation hôte-pathogène.

- Délai admission/1ere dose AB adéquate: 6,8 +/- 5,5h
- Mortalité globale hosp: 18,7% (22% H et 13% F); J1 à J5: 37%
- Sp B lact R (CMI > 2): 0; Sp amox I / CTX I (CMI > 0,5): 10%/5%
- Resistance Sp macrolides: 24% global et 92% des PSDP
- Sp R fluoroquinolones anti-pneumococcique: < 1%
- Sur 37 sérotypes: 5 sérotypes « invasifs » dominant: 3, 19A, 7F, 12F et 1 = couverture par PREVENAR 13 = 69%
- Génotype anti-fibrinolytique PAI-1 4G/4G associé à la mortalité des Pts en choc et Pts avec Hc +
- Variant pro-infla TNF2 AA + GA associé à la mortalité des Pts en choc

Facteurs prédictifs de mortalité hospitalière (Analyse multivariée)

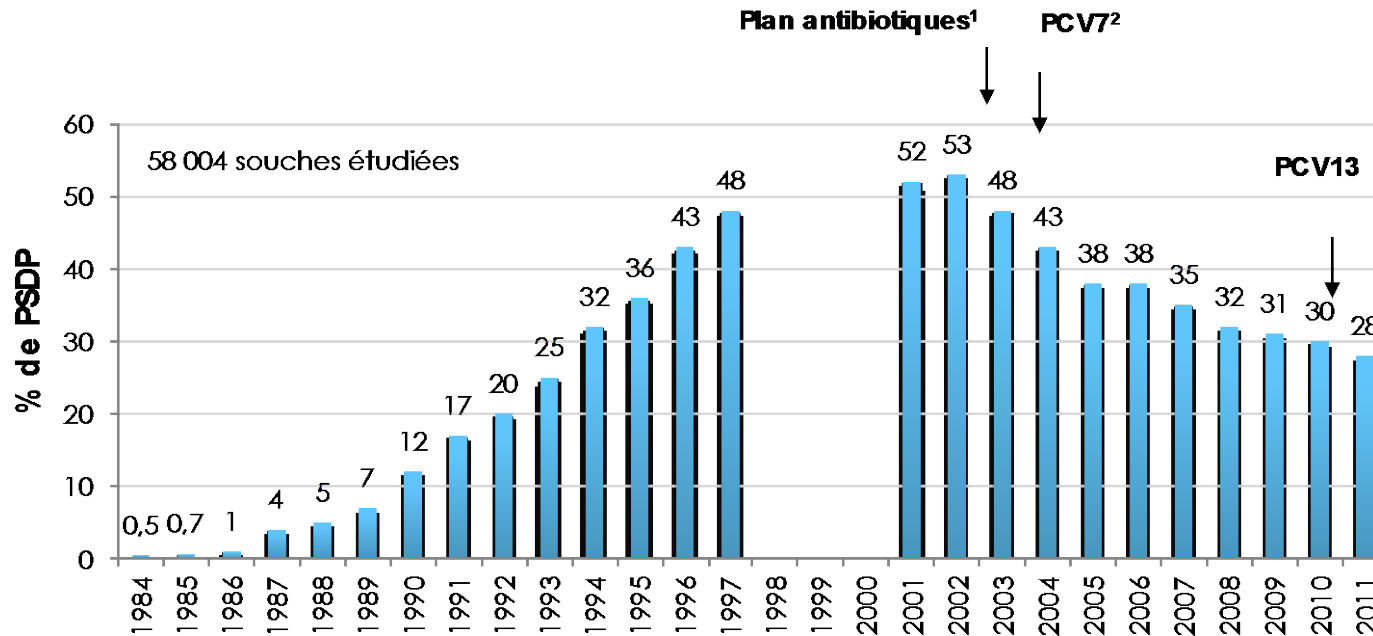
Variable	Pooled over imputed datasets		Original dataset	
	OR (95%CI)	<i>P</i>	OR (95%CI)	<i>P</i>
Age (per yr)	1.04 (1.02 to 1.06)	0.0003	1.03 (1.01 to 1.05)	0.010
Transfer in ICU from another yard	0.29 (0.15 to 0.56)	0.0002	0.21 (0.10 to 0.44)	<0.0001
McCabe ≥ 2	2.01 (0.95 to 4.29)	0.070	1.66 (0.69 to 4.04)	0.26
Fine class V	7.66 (2.49 to 23.6)	0.0004	8.33 (2.33 to 29.8)	0.001
SOFA	1.20 (1.12 to 1.28)	<0.0001	1.18 (1.10 to 1.28)	<0.0001
WBC $< 4 \times 10^9/L$	1.99 (1.07 to 3.72)	0.031	2.17 (1.11 to 4.26)	0.024
Lactates > 4 mmol/L	2.23 (1.29 to 3.87)	0.004	2.68 (1.48 to 4.84)	0.001
Bilateral lung infection	5.86 (1.68 to 20.4)	0.006	6.37 (1.57 to 25.8)	0.009
Delay of antibiotics > 6 h	1.90 (1.09 to 3.31)	0.023	2.28 (1.24 to 4.18)	0.008

Conclusions

- Bien repérer les patients ayant une méningite ou une PAC à pneumocoque → **LOGISTIQUE**
- Bi-antibiothérapie probabiliste avec un macrolide dans un délai \leq 3/4h, 1h si choc associé → « **TIME IS LIFE** »
- Faire les bons choix antibiotiques = **vos connaissances** en respectant les objectifs Pk/Pd de bonne administration
- La **dexaméthasone** améliore le pronostic des méningites à pneumocoque
- Corticoïdes et PAC sévère à Sp ? → Etudes randomisées
- Aucun autre traitement adjuvant...
- Revenir à la **physiopathologie** et à la **susceptibilité génétique** de l'hôte pour mieux comprendre les interactions « hôte-pathogène » et avoir une intervention thérapeutique « personnalisée »...
- **La vaccination** → Intérêt du Prevenar 13 (Etude Capita) +++

Remerciements au Pr M Wolff et au Dr B Mourvillier pour
certaines diapositives

La proportion de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline G ne fait que baisser depuis les années 2000 en France ...



1984-1997 : P. Geslin; 2001-2011 : CNRP-ORP, E. Varon, L. Gutmann

¹http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/34_01.htm

²Pneumococcal conjugate vaccine (PCV)

La résistance (R) du pneumocoque aux B-lactamines est très faible: <1% à l'AMOX dans les PAC et < 5% au CIIG anti Sp dans les méningites

	Méningites		Bactériémies		Respiratoires Adultes (n=373)	OMA Enfants (n=151)
	Enfants (n=116)	Adultes (n=313)	Enfants (n=318)	Adultes (n=713)		
Pénicilline I (CMI >0,064 et ≤ 2 mg/L)	27,6%	28,1%	17,0%	26,2%	48,8%	59,6%
Pénicilline R (CMI >2 mg/L)	0,0%	0,3%	0,3%	0,0%	0,5%	1,9%
Amoxicilline I (CMI >0,5 et ≤ 2 mg/L)	6,8%	11,9%	6,7%	11,4%	23,9%	33,8%
Amoxicilline R (CMI >2 mg/L)	0,0%	0,0%	0,3%	0,4%	1,1%	1,3%
Céfotaxime I (CMI >0,5 et ≤ 2 mg/L)	2,6%	4,0%	1,9%	4,5%	7,7%	11,7%
Céfotaxime R (CMI >2 mg/L)	0,0%	0,0%	0,3%	0,1%	0,3%	0,6%
Erythromycine I+R (CMI > 0,5 mg/L)	36,2%	29,1%	17,8%	27,2%	48,9%	57,2%