Il tousse, il crache… Antibio ?

Willy Boutfol
Rafael Mahieu
15 mai 2018

Epidémio

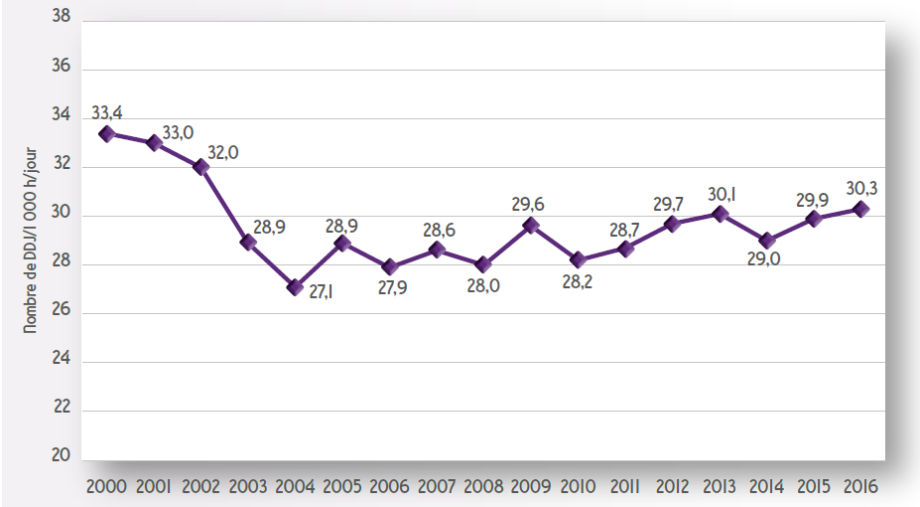
- Un patient vous consulte pour toux :
  - Il a moins de 5% de probabilité d’avoir une pneumonie
  - Il a 20% de probabilité d’avoir une bronchite
  - L’histoire clinique fait 50% des diagnostics
  - Une auscultation normale excluera le diagnostic
  - Un foyer de crépitant à l’auscultation sera retrouvé une fois sur 2 à la radio
  - Tout ceci est faux Cf. étude PACSCAN

Epidémio

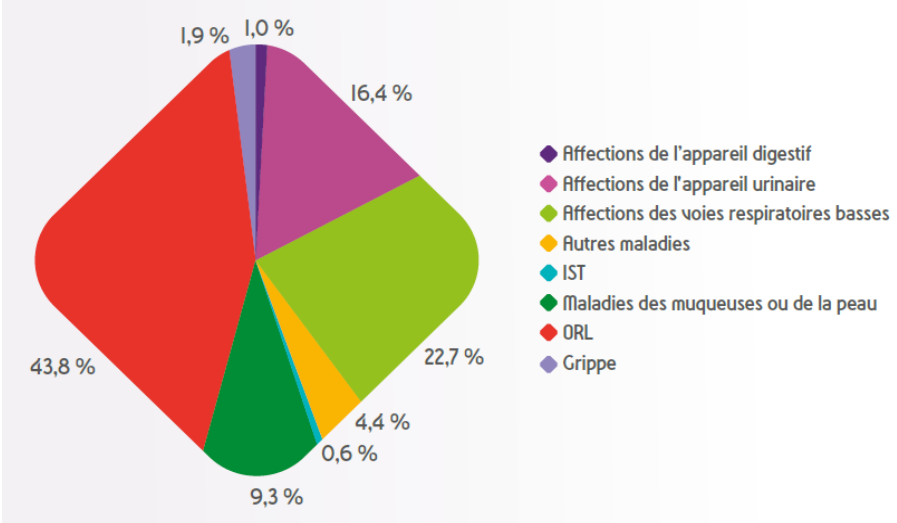
- Un patient vous consulte pour toux :
  - Il a moins de 5% de probabilité d'avoir une pneumonie
  - Il a 20% de probabilité d'avoir une bronchite
  - L'histoire clinique fait 50% des diagnostics
  - Une auscultation normale excluera le diagnostic
  - Un foyer de crépitant à l'auscultation sera retrouvé une fois sur 2 à la radio
  - Tout ceci est faux Cf. étude PACSCAN

Contexte

- **Antibiorésistance & consommation d'antibiotique en France :**
  - 3ème pays le plus consommateur d'ATB en Europe
  - Durée moyenne de prescriptions = 9j
  - 2004 - 2016 : +38% d'augmentin
  - 158 000 infections à BMR /an, 12 500 décès



- **Le poumon, ça consomme :**
  - ~ 1/4 des prescriptions ATB en ville le sont pour une infection respiratoire basse
  - Près de 50% des bronchites aiguës et 90% des EBPCO sont traitées par ATB



- **Le poumon, ça tue :**
  - BPCO : 20 000 décès/an en France (exacerbations ++)
  - Pneumonie : 5% de mortalité immédiate → jusqu'à 40% chez les sujets âgés en institution et/ou comorbides (de plus en plus fréquents !)

Rapport ANSM 2016
Rapport Carlet 2015
M. Schuers et al. Exercer 2016;127:196-203

Contexte

- Etude ECOGEN RESPI : 4003 consultations pour motif respiratoire
  - **PAC : 3,7%**
  - **grippe 4,2%**
  - bronchite 20%

- L'enjeu est donc de déterminer les patients relevant d'une antibiothérapie, sachant que :
  - examen clinique difficile
  - peu de critères pour différencier étiologie virale / bactérienne
  - la radiographie a ses limites : accessibilité, sensibilité
  - pression du patient, consultations multiples
  - peur des complications (surveillance difficile)

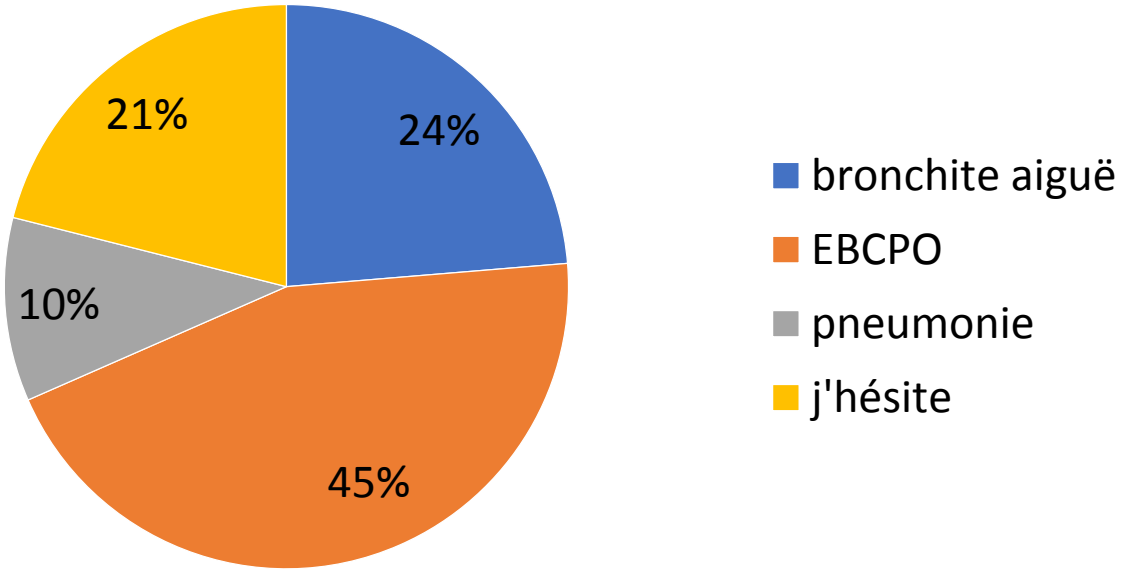
M. Carron et al. Exercer 2015;118:61-7

Reprenons le cas de René

René a 55 ans, est diabétique (bien équilibré) et hypertendu. Il a fumé pendant 15 ans mais est sevré depuis 5 ans. Vous ne disposez pas d'EFR (René a toujours refusé...). En temps normal, René se dit facilement essoufflé à l'effort.

Depuis 4 jours, il tousse, avec des crachats purulents. L'examen retrouve de discrets sibilants diffus, quelques râles bronchiques ainsi que de fins crépitants des deux bases, prédominant à gauche. La température est à 38,5°C.

Quel est votre diagnostic ?



n=38

Epidémiologie des IVRB

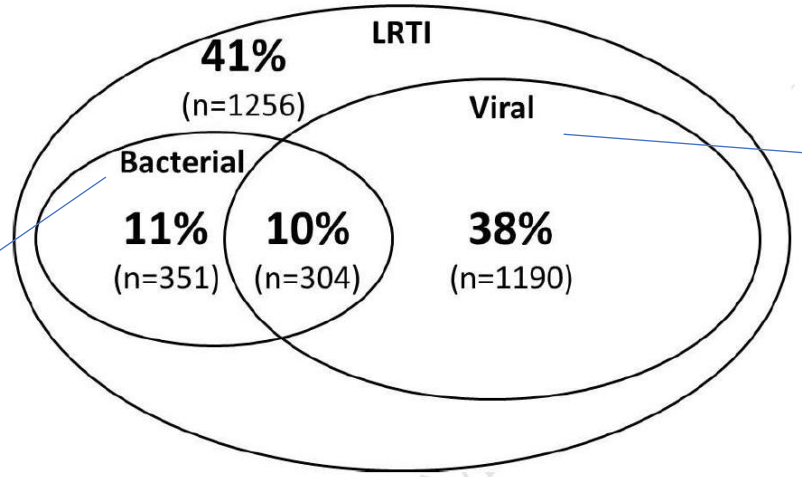
Etude multicentrique européenne
Octobre 2007 – Avril 2010

3104 patients en ambulatoire

Prélèvements : sang, écouvillon nasal, crachats

141 PAC (4,5%) prouvée radiologiquement

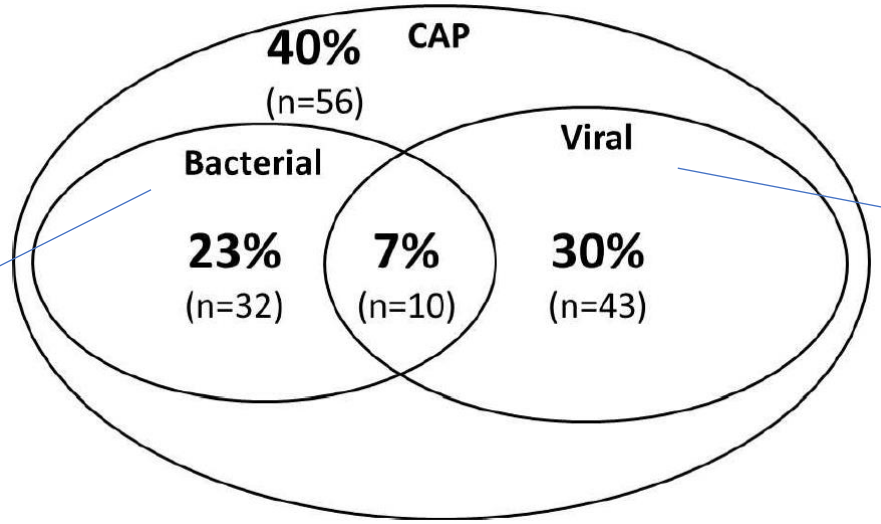
n = 3101



Rhinovirus 42%
Influenzae 20,5%
Coronavirus 15,5%

Pneumocoque 25%
Haemophilus 25%
M.Pneumoniae 25%
C.Pneumoniae 25%

n = 141



Rhinovirus 38%
Influenzae 21%
Metapneumovirus 14%

Pneumocoque 30%
Haemophilus 48%
M.Pneumoniae 4%
C.Pneumoniae 5%

Bactérie retrouvée dans 20% des IVRB et 30% des PAC

Ieven M et al. CMI 2018

Rappels EBPCO

- « évènement aigu caractérisé par une aggravation des symptômes respiratoires (notamment la toux, l'expectoration et la dyspnée) au-delà des variations quotidiennes et conduisant à une modification thérapeutique [...] »

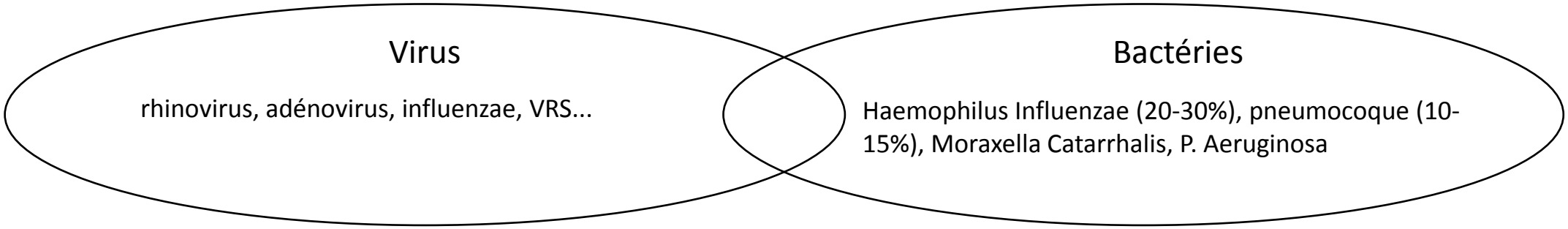
→ Sous entend une BPCO diagnostiquée au préalable !

- EFR = sévérité de la BPCO, qui conditionne :
  - Colonisation bactérienne « de base » et donc les germes à cibler en cas d'exacerbation
  - Le risque d'une décompensation grave en cas d'exacerbation

- Si BPCO non connue, facteurs distinguant bronchite aiguë / EBPCO :
  - Âge > 40 ans
  - Tabagisme > 10 PA (actif ou sevré), exposition professionnelle
  - Épisodes antérieurs identiques
  - Symptomatologie respiratoire chronique (Toux, expectorations, dyspnée ++)

Etiologies des EBPCO

- **Infectieux** : ~ 50% des exacerbations : déséquilibre de la flore habituelle ou apparition nouvelle espèce bactérienne



- **Mais aussi** : pollution, inobservance du traitement de fond (50% des BPCO !), iatrogénie

- **Au final** : 25-30% sans étiologie

- **Diagnostics différentiels :**
  - Embolie pulmonaire (RR 3) : Ddimères non influencés par la présence d'une BPCO
  - Pneumonie : 2,5 cas / 100 patients / an. BPCO = facteur de risque indépendant de mortalité
  - Décompensation cardiaque : importance des marqueurs biologiques

Les outils du diagnostic : clinique

- Toux aigue en ville ?
  - ~5% de pneumonie[1,2]
- Association de signes ?[3]

Fiabilité de l'histoire clinique, des signes physiques et des signes biologiques pour le diagnostic de PAC

Variable	Rapport de vraisemblance positif	Rapport de vraisemblance négatif	Nombre d'études exploitables pour l'évaluation
Histoire clinique			
Fièvre	1,7–2,1	0,6–0,7	2
Frissons	1,3–1,7	0,7–0,9	3
Signes « vitaux »			
Tachypnée > 25/min	1,5–3,4	0,8	2
Tachycardie > 100/min	1,6–2,3	0,5–0,7	3
Hyperthermie > 3,8 °C	1,4–4,4	0,6–0,8	4
Signes physiques			
Râles crépitants	1,4–1,5	0,8–0,9	2
Signes biochimiques			
Hyperleucocytose (> 11 × 10^9/l)	1,9–3,7	0,3–0,6	2

1 Woodhead MA et al. Lancet 1987 Mar 21;1(8534):671-4
2 Joshua P et al. Arch Intern Med. 1998;158(16):1813-1818
3 Metlay J et al. Ann Intern Med 2003;138:109– 18

Intérêt de la biologie ?

- Peu de doute diagnostic :
  - Aucune biologie standard
  - Ni aucun examen microbiologique
- Marqueurs biologiques comme aide au diagnostic et maintenant au traitement
  - NFS, CRP, PCT ?

PCT et infection respiratoire

- 53 GP, 458 patients avec une « infection respiratoire motivant une antibiothérapie »
- Randomisés PCT-guided (pas d'AB si < 0.1, peu encouragé si <0.25, recommandée si >0,25)
- 25% d'AB versus 97%
- Aucune différence sur outcome sauf plus d'effets secondaires dans le groupe standard

Table 3. Main Outcomes by Type of Respiratory Tract Infection[a]

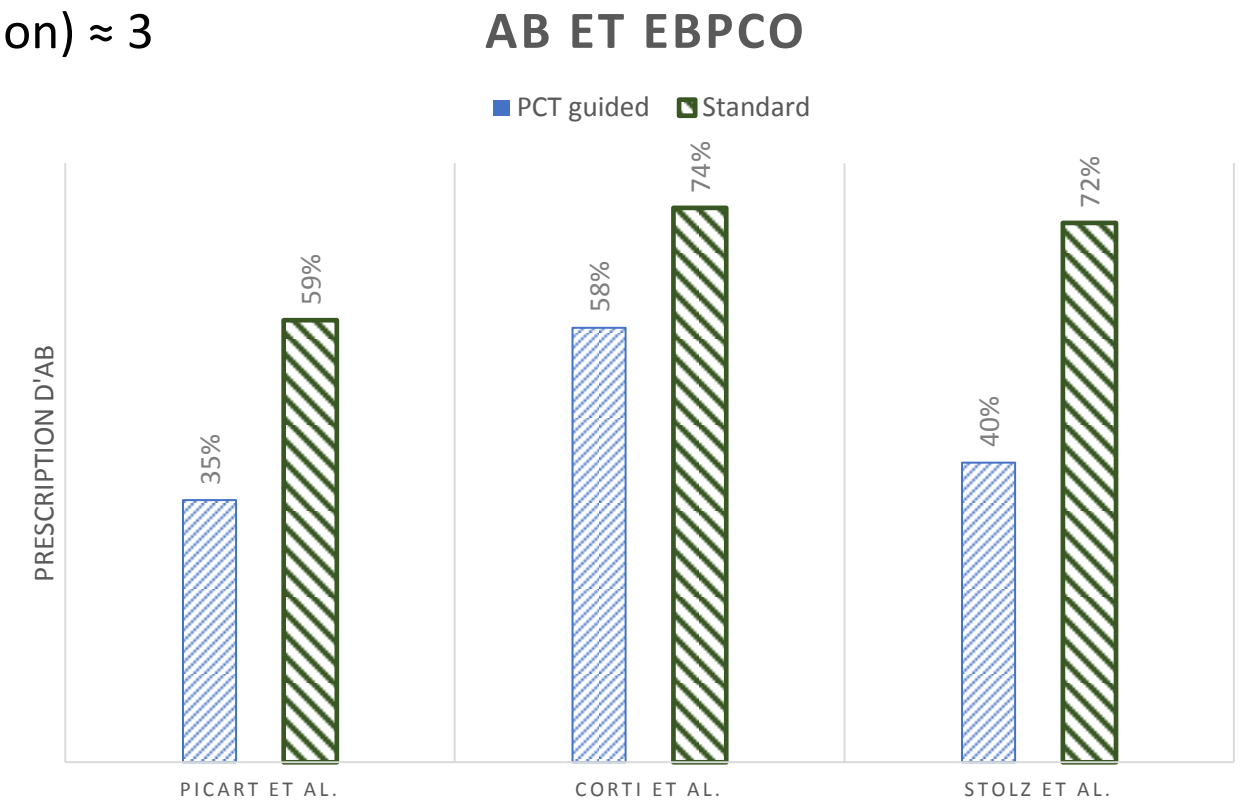
Diagnosis	No. (%) PCT-Guided Therapy Group	No. (%) Standard Therapy Group
Community-acquired pneumonia		
Patients, No.	38	31
Prescribed antibiotics	22 (58)	31 (100)
Days with RAs within 7 d	5.4 (1.7)	5.9 (1.6)
Days with RAs within 14 d	9.9 (3.6)	11.0 (3.3)
Acute exacerbation of COPD or asthma		
Patients, No.	18	12
Prescribed antibiotics	10 (56)	11 (92)
Days with RAs within 7 d	5.8 (1.7)	5.4 (1.9)
Days with RAs within 14 d	9.6 (4.1)	9.7 (4.9)
Acute bronchitis		
Patients, No.	58	70
Prescribed antibiotics	11 (19)	69 (99)
Days with RAs within 7 d	5.1 (2.1)	5.2 (1.9)
Days with RAs within 14 d	9.4 (4.2)	9.0 (3.8)
Acute tonsillitis or pharyngitis		
Patients, No.	42	33
Prescribed antibiotics	7 (17)	33 (100)
Days with RAs within 7 d	4.3 (1.5)	3.7 (1.9)
Days with RAs within 14 d	7.2 (3.0)	6.8 (3.2)
Upper respiratory tract infection or influenza (excluding tonsillitis and pharyngitis)		
Patients, No.	76	80
Prescribed antibiotics	8 (11)	75 (94)
Days with RAs within 7 d	4.8 (2.1)	4.7 (2.0)
Days with RAs within 14 d	8.1 (3.8)	8.2 (3.7)

Abbreviations: COPD, chronic obstructive pulmonary disease; PCT, procalcitonin; RA, restricted activity.
[a] Data are given as mean (SD), except where noted.

Briel M et al Arch Intern Med. 2008;168(18)

PCT et BPCO ?

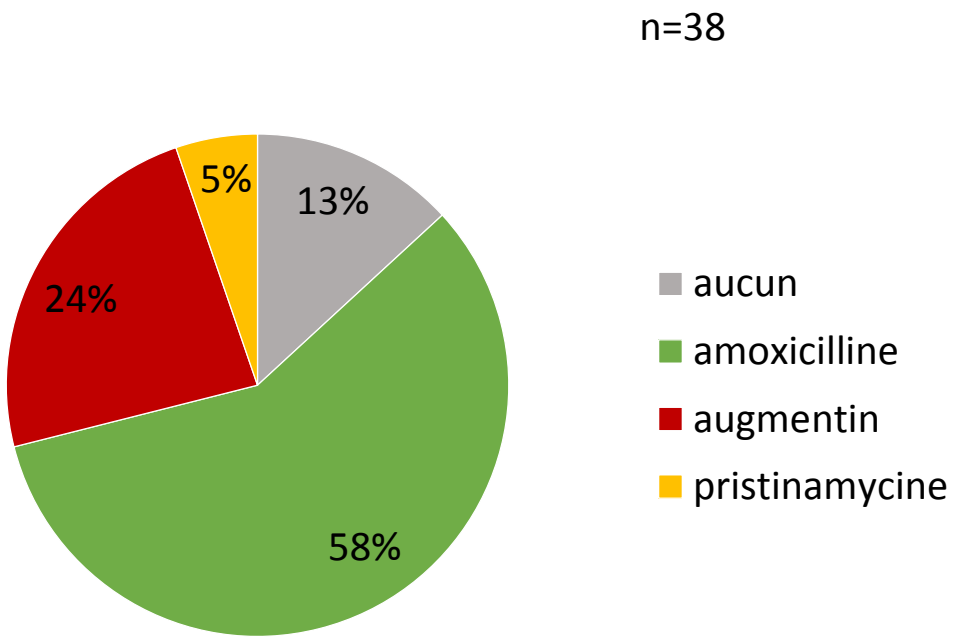
- Diminution d'environ 30% des prescriptions
- NNT (nombre à tester pour éviter une prescription) ≈ 3



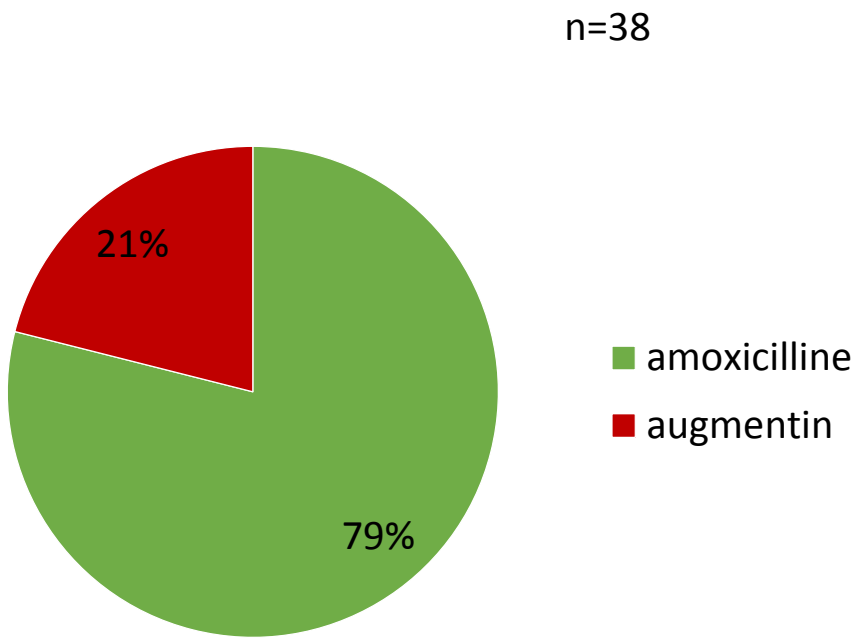
Imagerie ?

- Concordance inter observateur de la RP ~ 50%
- Individuellement : PFLA Vs « doute sur un foyer retro cardiaque »
- Etude PACSCAN : 319 patients SAU avec suspicion **clinique** PAC
  - Découverte d'un infiltrat au TDM chez 33% des « radio normales »
  - Exclusion d'un infiltrat chez 30% des « infiltrats radiographiques »
  - > Modification thérapeutique post TDM ~ 2/3 des patients

Traitement - Le cas de René



EBPCO



Pneumonie

Traitement - Bronchite

- **Majoritairement virale = aucune antibiothérapie**
  - Méta analyse Cochrane 2017 :

  17 études, 5099 patients. ATB vs placebo

  → **Bénéfice / risque défavorable !**
  → **Pas d'antibiothérapie, même si bronchite aiguë chez patient tabagique**

Variables	ATB	Placebo	RR [IC95]
Amélioration (n)	1922	1919	1,07 [0,99 ; 1,15] NS
Effets secondaires (n)	1773	1723	1,20 [1,05 ; 1,36] p 0,006
Durée de la toux (jours)	1402	1372	-0,46 [-0,87 ; -0,04] p 0,03
Durée « mauvais état général » (jours)	411	398	-0,64 [-1,16 ; -0,13] p 0,01

- **Aucune corticothérapie / AINS**
  - Pas de diminution de l'intensité / durée des symptômes chez l'adulte <u>sans ATCD respiratoires</u>

- **Intérêt d'une réévaluation +/- radio si persistance fièvre à j3**

Smith SM et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 6
Alastair D. Hay et al. JAMA. 2017;318(8):721-730

Traitement – EBPCO : purulence

Âge moyen 42 ans
40 PA
70% BPCO moyennes et sévères

257 EBPCO hospitalisées

Couleur crachat rapportée par le patient

CRP

ECBC

177 expectorations analysées

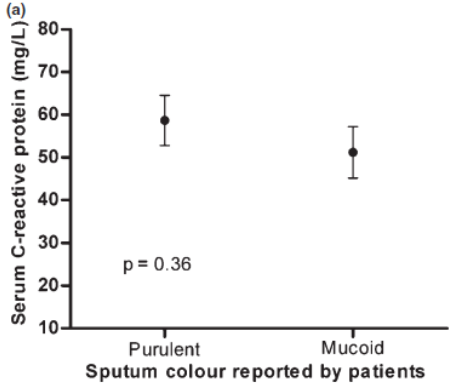
Analyse couleur (échelle couleur)
Analyse bactériologique

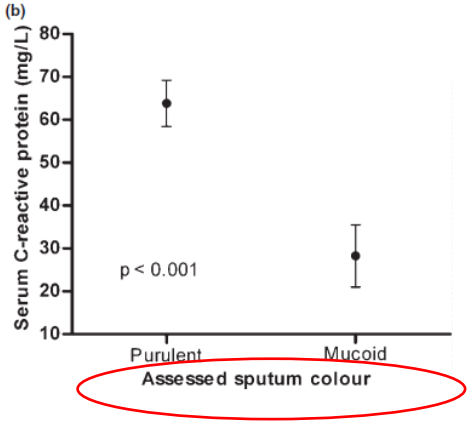
Muqueux ou purulent

- Bactérie retrouvée dans 60% des exacerbations (haemophilus pour la moitié)

Corrélation purulence / bactérie retrouvée

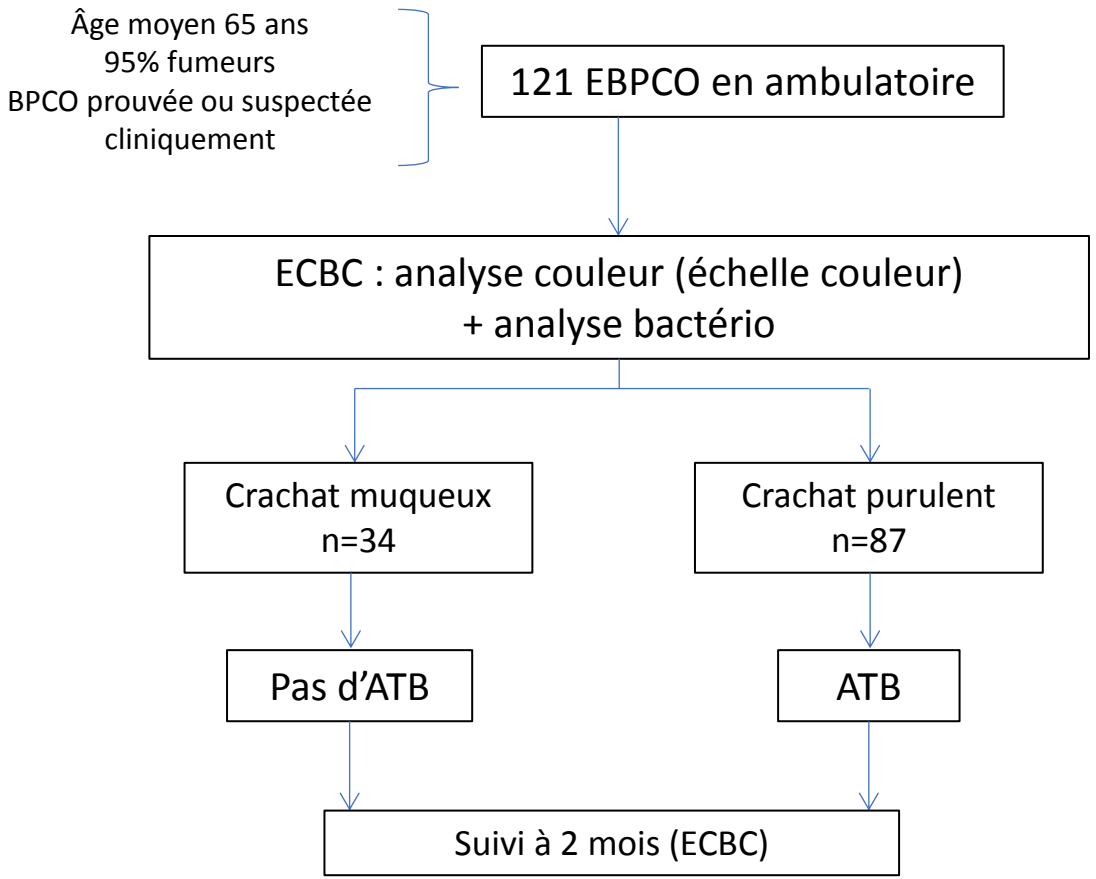
	Sputum colour reported by patients	Sputum colour assessed with a colour chart
Sensitivity (%)	73	90
Specificity (%)	39	52
PPV (%)	65	82
NPV (%)	49	68
OR (95% CI)	1.7 (1.0–3.0)	9.8 (4.7–20.4)
	p 0.041	p <0.001





J. M. A. Daniels et al. Clin Microbiol Infect 2010; 16: 583–588

Est-ce pertinent cliniquement ?



32 des 34 patients avec crachats muqueux évoluent bien <u>sans</u> ATB

77 des 87 patients avec crachats purulents évoluent bien avec ATB

À 2 mois, écologie bactérienne comparable dans les 2 groupes

Purulence des crachats : Se 85% ; Sp 84%

Robert A. Stockley et al. CHEST 2000; 117:1638–1645

Traitement - EBPCO

- Signes de gravité (bon sens clinique) ? = hospitalisation
- Doute pneumonie ? = à prendre en charge comme tel

non →

Ttt EBCPO ambulatoire

- Selon **l'état de gravité « de base »** de la BPCO = EFR (à défaut, dyspnée de base)
- Selon **purulence** des crachats

En l'absence d'EFR connus	EFR	ATB ?	Molécules
Absence de dyspnée	VEMS > 50%	si purulence crachat	Amoxicilline Macrolide Pristinamycine +/- Amoxicilline-ac clavulanique
Dyspnée d'effort	30% < VEMS < 50%		
Dyspnée de repos	VEMS < 30%		Amoxicilline-ac clavulanique C3G IM/SC FQAP
OU > 2 exacerbations/an OU Cardiopathie ischémique			

Durée de traitement : **5 jours**

NB : Pas encore à jour sur Antibioclic !

Traitement - EBPCO

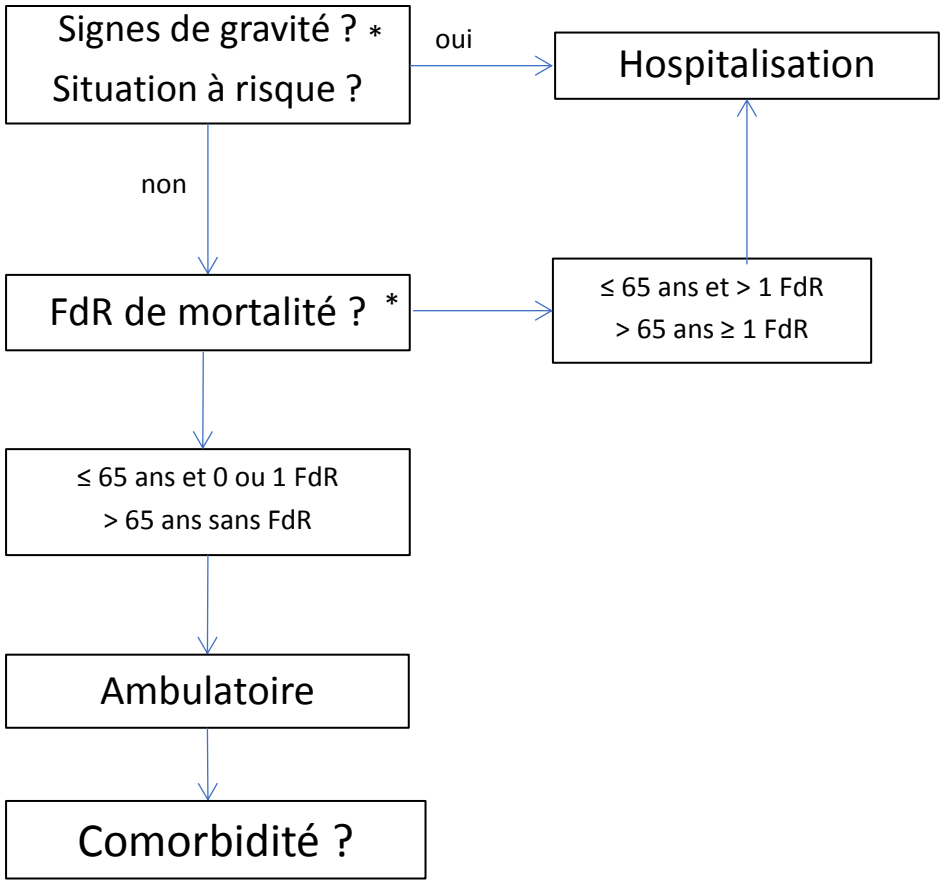
- Réévaluation à 48-72h si :
  - Doute diagnostique / thérapeutique initial
  - Patient avec BCPO sévère (VEMS<50%)
  - Fièvre à j3, majoration des signes respiratoires
    - +/- hospitalisation, ECBC (recherche pyo), radiographie (pneumonie ?)

- Corticothérapie orale
  - amélioration des paramètres respiratoires, diminution du nombre de rechutes, mais aucun impact sur la mortalité
  - max 40mg/j, max 5 jours

- En cas de nombreuses exacerbations
  - se poser la question du traitement de fond (observance, traitement insuffisant)
  - réhabilitation respiratoire (liste des centres : http://splf.fr/?s=rehabilitation)

* Pensez Antiboclic !

Traitement - PAC



Sujet jeune sans comorbidité	Amoxicilline
Sujet jeune suspicion atypique	Macrolide
Sujet > 65 ou avec comorbidité (ins respiratoire, ins cardiaque)	Augmentin

- **Durée = 7 jours**

SPILF 2010

Pneumonie communautaire : raccourcissement des durées de traitement ?

186 PAC hospitalisées (pas de réa) sous amox

19 refus
38 pas d'amélioration significative
3 pathogènes non sensibles à l'amox
5 autres

RCT : 121 évolution favorables à J3

Placebo 5j

Amoxicilline 5j

> Taux de guérison identique et 1 décès dans chaque groupe

Moussaoui et al BMJ. 2006 Jun 10;332(7554):1355.

Pneumonie communautaire : raccourcissement des durées de traitement ?

312 PAC hospitalisées (pas de réa)

J5 : RCT

STOP antibio

Si apyrétique depuis 48h et bonne évolution clinique

Durée médiane ATB : 5j

Traitement libre

Durée médiane ATB : 10j

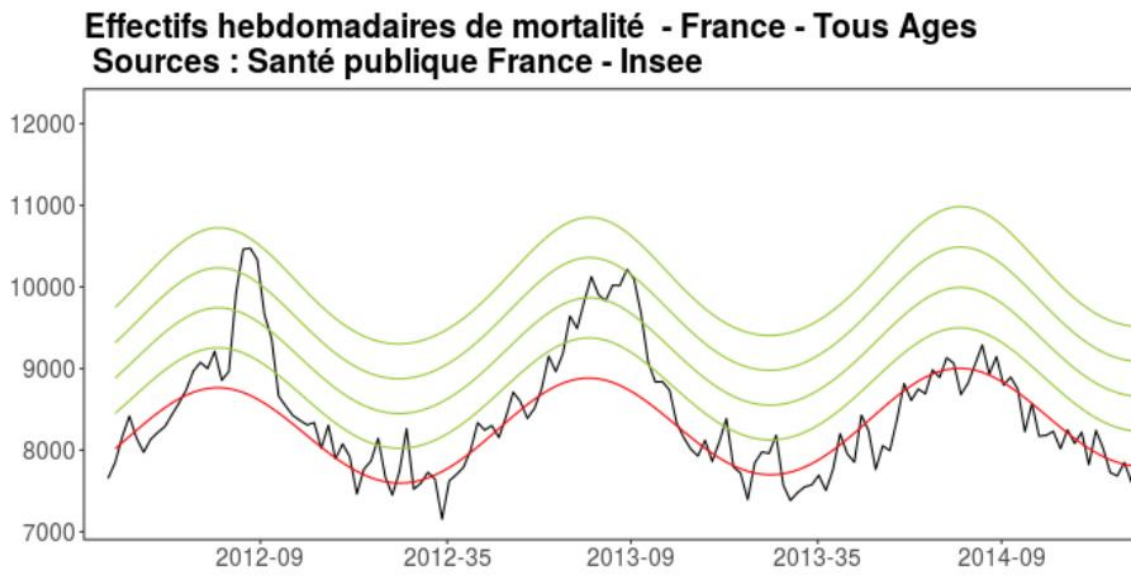
> Pas de différence guérison/durée d'hospitalisation/mortalité

Uranga et al. J*AMA Intern Med*. 2016;176(9):1257-1265

Et la grippe ?

Epidémiologie grippe

- Période 2017-2018 :
  - 20.000 décès par an
  - Sur les 3000 en réanimation 17% de morts

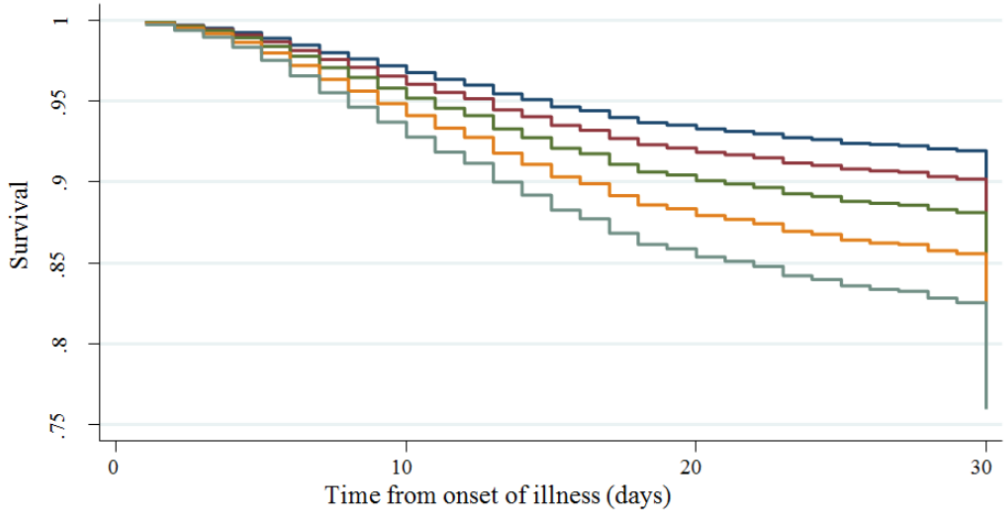


Traitement : oseltamivir

Traitement : oseltamivir curatif

- Grippe hospitalisée : Analyse de données individuelles de 29234 patients pour grippe entre 2009 et 2011
- Diminution de la mortalité « plus c'est tôt mieux c'est »
- 75mg x 2/j per os 5j

Survie en fonction du délais d'initiation de l'oseltamivir



*Respectivement < 48h, J3, J4, J5 et au delà de J5

Muthuri et al. Lancet Inf Disease 2014

Traitement : oseltamivir curatif ou préemptif, qui traiter ?

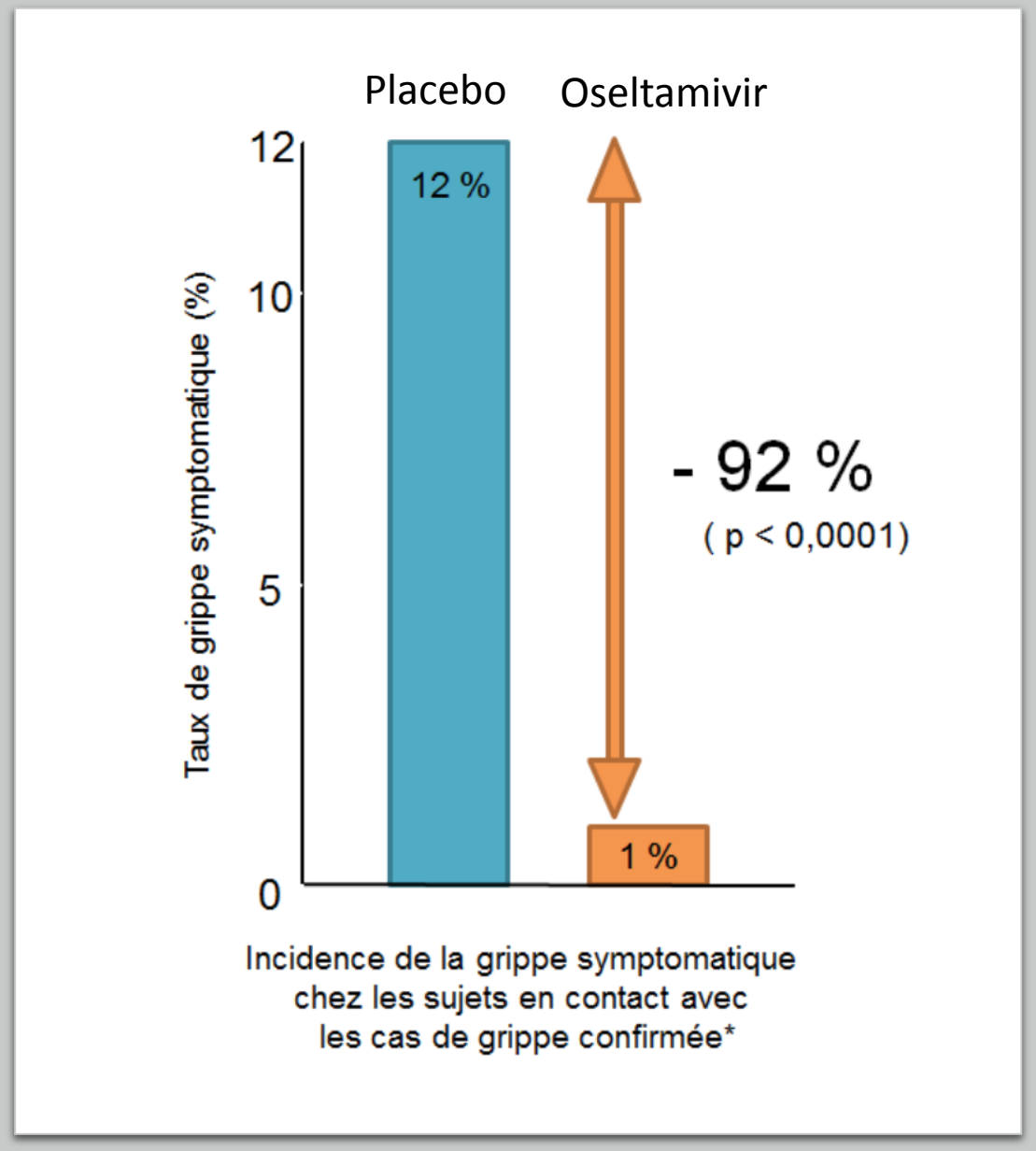
Doivent être traités par oseltamivir 75 mgx2/j 5j :

1. Ceux à risque de complications: femmes enceintes, obèses, jeunes enfants, les ciblés par la vaccination.
2. Les grippes graves
3. Les personnes grippées pour lesquelles l'hospitalisation s'impose.
4. Les à « haut risque de complication » : contact étroit dans les 48 h avec un cas confirmé ou typique. Il s'agit des personnes présentant des **comorbidités graves et/ou instables**, comme les affections cardio-pulmonaires graves ou les personnes **immunodéprimées.**

Préemptif = visant le patient asymptomatique mais ayant une « haute probabilité d'être déjà infecté »

Traitement : oseltamivir préventif

- RCT
- 377 cas index (43% grippe confirmées) et 955 contacts
- Oseltamivir 75mg x 1/j 7j



Welliver R et al JAMA 2001

Traitement : oseltamivir préventif, qui protéger ?

- En traitement prophylactique en post-exposition (contact étroit dans les 48h avec un cas confirmé ou typique) :
  - les ciblés par la vaccination (dont femmes enceintes)
  - L'ensemble d'une « unité géographique » pour les collectivités de personnes à risque, tout particulièrement les collectivités de personnes âgées si :
    - foyer de cas groupés d'infections respiratoires aigues ;
    - + diagnostic virologique
    - + notion de contacts étroits impossible à définir
    - + nombre quotidien de nouveaux cas toujours en augmentation
    - + au moins deux tiers des résidents dans l'unité ciblée pour la prophylaxie non encore atteints.

Contact étroit : personnes partageant le même lieu de vie que le cas index ; contact direct face à face à moins d'un mètre lors d'une toux, d'un éternuement ou d'une discussion.

Traiter une « HCAP »

- 365 cas / 1000 patients / an = 11 fois plus que les patients > 75 ans à domicile
- 20 à 40% de mortalité
  - Facteurs de risque : dénutrition, (OR 7,8), confusion (OR 6,2), hypotension (OR 7,7)
- Germes : Pneumocoque > staph aureus > haemophilus > BGN
- Résistances : SARM, pseudomonas

- Difficultés cliniques
  - Signes cliniques manquants
  - A suspecter devant désaturation et/ou FR > 25, même en l'absence d'autres signes

- Difficultés bilan :
  - radiographie difficile à réaliser
  - sensibilité < 50%

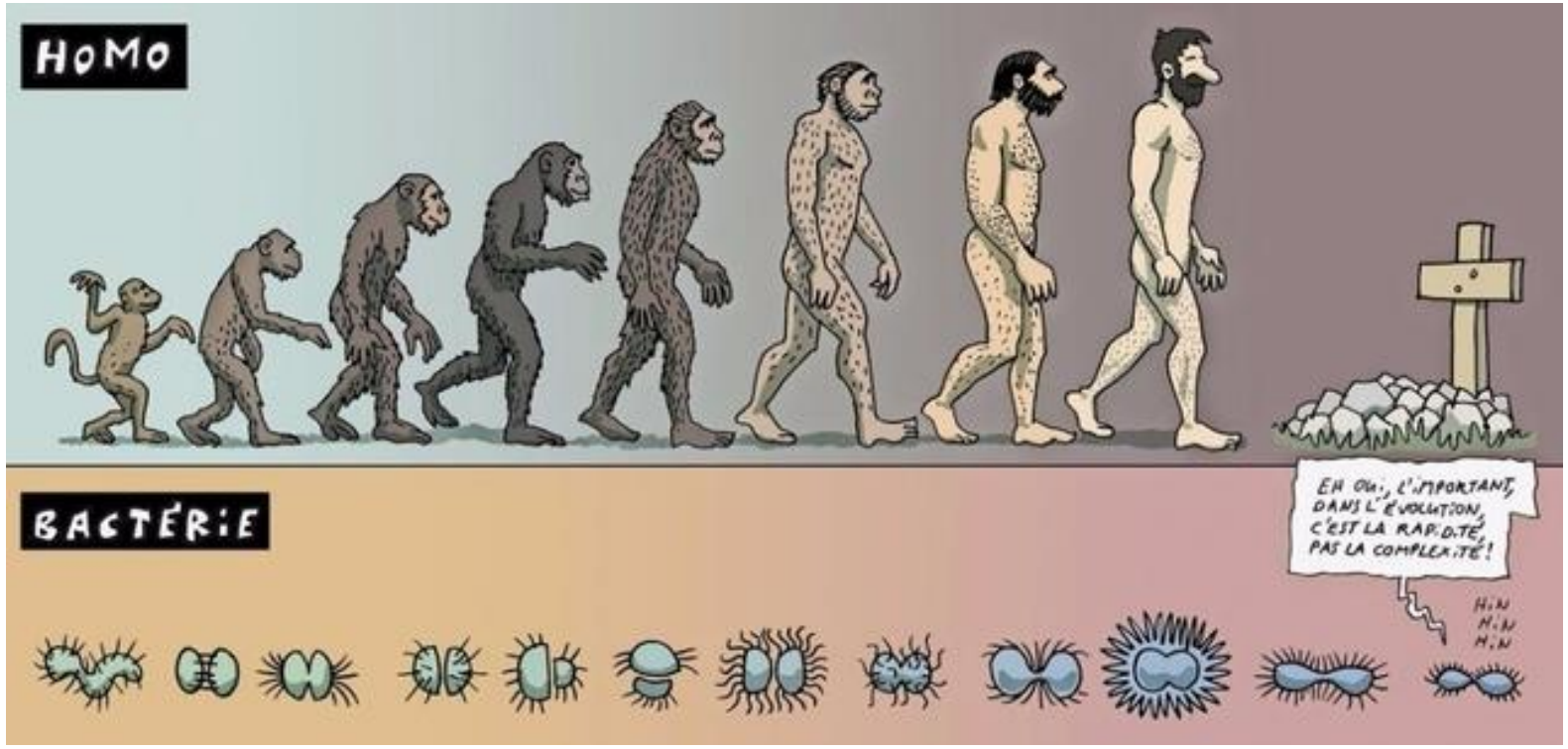
Groupe d'âge (Nb patients)	18 – 44 ans (N = 780) %	≥ 75 ans (Nb = 280) %
Toux	90	84
Dyspnée	75	66
Douleur pleurale	60	46
Fièvre	85	53
Frissons	85	52
Céphalées	75	32
Myalgies	67	25
Tachypnée	36	65

Traiter une « HCAP »

- Disparition progressive de l'« HCAP » vers une individualisation des risques notamment les NHAP (nursing home acquired pneumoniae)
  - Avant : Bi thérapie anti pyo + anti SARM
  - Maintenant : Augmentin (30% de pneumonie d'inhalation) si non grave et pas de portage de BMR connu sinon avis spécialisé

Garcia-Vidal CMI 2011

Take home message

- Faire des EFR
- Pas de bilan si diagnostic certain
- PCT comme aide à la non prescription (cut off 0,1 – 0,25)
- Bronchite aiguë, même chez fumeur, et EBPCO sans crachats purulents = jamais d'ATB
- Peu de place pour l'augmentin
- Doute = réévaluation, arrêt ATB possible !
- FdR mortalité et critères hospitalisation PAC : antibioclic
- Durées de traitement raccourcies : 5 jours EBPCO, 7 jours pneumonie
- Vacciner contre le pneumo

Merci de votre attention