

Jeudi 28  
vendredi 29  
novembre 2019

Campus Capgemini  
Les Fontaines -  
67 route de Chantilly  
Gouvieux  
60501 Chantilly Cedex  
France

7<sup>es</sup>  
JOURNÉES  
du GREPI



# Nouveautés de l'année Communautaire

Guillaume Voiriot

MIR – Tenon – AHPH.Sorbonne Université

# Liens d'intérêt

## . Recherches financées:

- Gilead
- Janssen
- Biomérieux

## . Rétributions personnelles :

- Biomérieux
- Homeperf
- MSD
- Astra Zeneca
- Novartis Pharma

# Infections respiratoires basses communautaires

- IMMUNITÉ - PHYSIOPATH

- INTERACTIONS VIRUS-BACTERIE

- EPIDEMIOLOGIE MICROBIENNE

- DIAGNOSTIC (marqueurs de la réponse de l'hôte)

- ANTIBIOTIQUES et TTT ADJUVANTS

- GUIDELINES

# Immunité antibactérienne (*P.aeruginosa*)

The Journal of Clinical Investigation

RESEARCH ARTICLE

## Antibiotic treatment–induced secondary IgA deficiency enhances susceptibility to *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia

Oliver H. Robak,<sup>1,2</sup> Markus M. Helmesaat,<sup>3</sup> Andrey A. Kruglov,<sup>4,5</sup> Sandra Prepens,<sup>1</sup> Justus Ninnemann,<sup>4</sup> Birgitt Gutbier,<sup>1</sup> Katrin Reppe,<sup>1</sup> Hubertus Hochrein,<sup>6</sup> Mark Suter,<sup>7</sup> Carsten J. Kirschning,<sup>4</sup> Veena Marathe,<sup>8</sup> Jan Buer,<sup>4</sup> Mathias W. Hornef,<sup>9</sup> Markus Schnare,<sup>10</sup> Pascal Schneider,<sup>11</sup> Martin Witzenthath,<sup>11,12</sup> Stefan Bereswill,<sup>3</sup> Ulrich Steinhoff,<sup>13</sup> Norbert Suttorp,<sup>1,12</sup> Leif E. Sander,<sup>1,12</sup> Catherine Chaput,<sup>1</sup> and Bastian Opitz<sup>1,12</sup>

jci.org Volume 128 Number 8 August 2018

Recherche animale et translationnelle

Mécanisme déterminant la susceptibilité aux pneumonies à *P. aeruginosa* chez les patients exposés aux antibiotiques

LBA chez 2 cohortes de patients intubés ventilés :

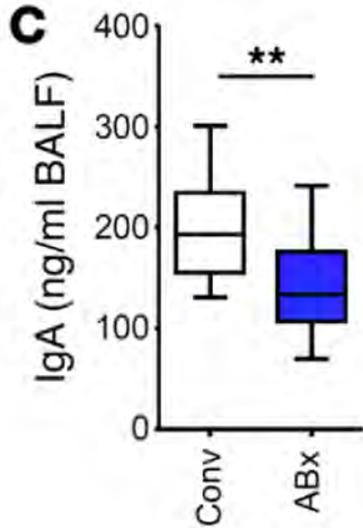
- ATB-exposés (> 2 semaines)
- ATB-non exposés

Souris WT exposés (8sem) à monoATB (AAC) ou multiATB (cocktail)

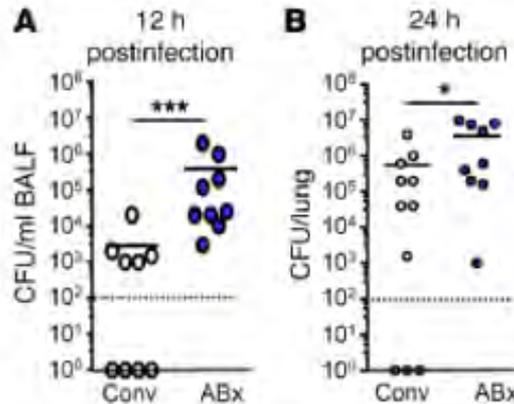
- Analyse du microbiote pulmonaire et intestinal
- Infection à *P. aeruginosa* (intra-nasal)
- Traitement par IgA polyclonaux purifiés (intra-nasal)

Souris transgéniques (IgA<sup>-/-</sup>)

# Immunité antibactérienne (*P.aeruginosa*)

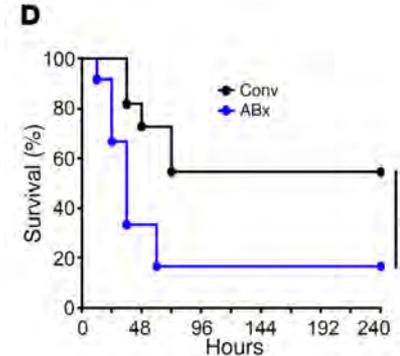


Déplétion en IgA chez les souris ATB-exposées

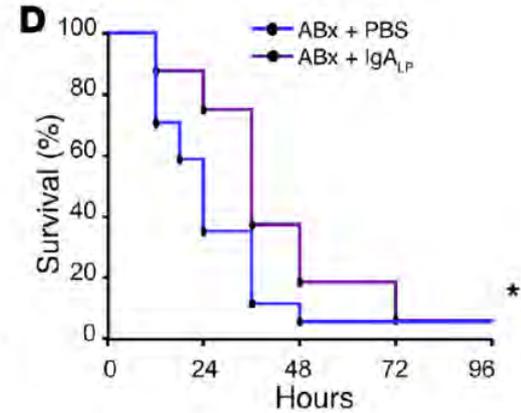
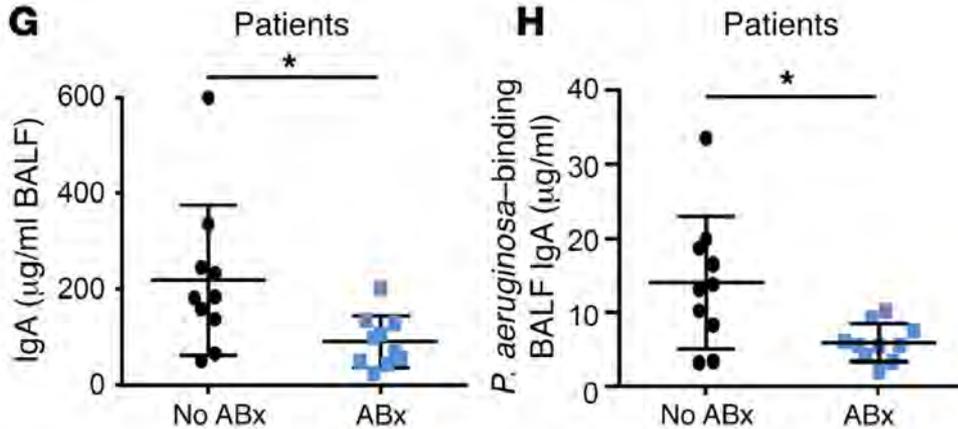


Susceptibilité des souris ATB-exposées à la pneumonie à *P.aeruginosa*

- > Prolifération bactérienne accrue
- > Infiltrat à PNN majoré
- > Réponse inflammatoire (cytokines) intense
- > Survie abaissée



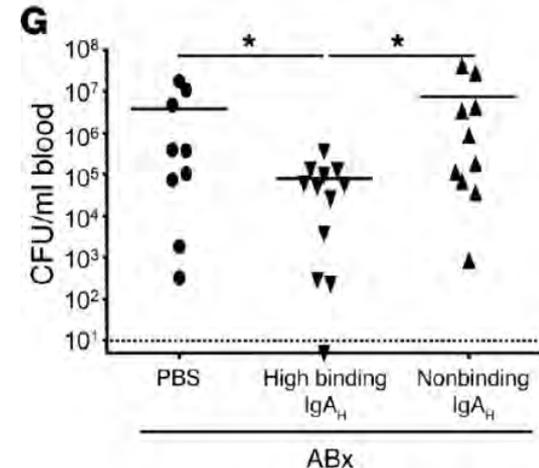
# Immunité antibactérienne (*P.aeruginosa*)



- La production d'IgA est dépendante (entre autre) du microbiote, et est altérée chez l'humain exposé aux antibiotiques

- Le traitement des souris ATB-exposés par IgA polyclonaux purifiés (fixant *P. aeruginosa*) est protecteur au cours de la pneumonie à *P. aeruginosa* :

- > moindre prolifération bactérienne
- > meilleure survie



# Immunité antibactérienne (*P.aeruginosa*)

The Journal of Clinical Investigation

RESEARCH ARTICLE

## Antibiotic treatment-induced secondary IgA deficiency enhances susceptibility to *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia

Oliver H. Robak,<sup>1,2</sup> Markus M. Heimesaat,<sup>3</sup> Andrey A. Kruglov,<sup>4,5</sup> Sandra Prepens,<sup>1</sup> Justus Ninnemann,<sup>4</sup> Birgitt Gutbier,<sup>1</sup> Katrin Reppe,<sup>1</sup> Hubertus Hochrein,<sup>6</sup> Mark Suter,<sup>7</sup> Carsten J. Kirschning,<sup>8</sup> Veena Marathe,<sup>9</sup> Jan Buer,<sup>6</sup> Mathias W. Hornef,<sup>9</sup> Markus Schnare,<sup>10</sup> Pascal Schneider,<sup>11</sup> Martin Witzenthath,<sup>12</sup> Stefan Bereswill,<sup>3</sup> Ulrich Steinhoff,<sup>13</sup> Norbert Suttorp,<sup>1,12</sup> Leif E. Sander,<sup>1,12</sup> Catherine Chaput,<sup>1</sup> and Bastian Opitz<sup>1,12</sup>

jci.org Volume 128 Number 8 August 2018

### Implications et conclusions

- L'altération ATB-induite du microbiote est responsable d'une moindre production d'IgA (souris et humain)
- Cette carence ATB-induite en IgA est à l'origine d'une gravité accrue au cours de la pneumonie à *P. aeruginosa* chez l'animal, et pourrait expliquer la susceptibilité accrue chez l'humain exposé aux ATB
- Le pré-traitement local par solution d'IgA purifiés (fixant *P. aeruginosa*) était protecteur, suggérant son intérêt préventif et/ou thérapeutique chez l'humain

### Points forts :

- Etude **animale** + étude sur **prélèvements humains** (LBA)
- Preuve de concept, jusqu'à la démonstration de l'intérêt thérapeutique des IgA purifiés

### Points faibles :

- Démonstration d'une vulnérabilité (gravité) accrue, plutôt que d'une susceptibilité accrue
- Pas d'antibiothérapie anti-*P. aeruginosa* administrée (modèle rapidement létal)

# Physiopathologie – BALANCE Ang1/Ang2

## Prognostic and Pathogenic Role of Angiotensin-1 and -2 in Pneumonia

Birgitt Gutbier<sup>1,2</sup>, Anne-Kathrin Neuhauf<sup>2</sup>, Katrin Reppe<sup>1,2</sup>, Carolin Ehrler<sup>2</sup>, Ansgar Santel<sup>3\*</sup>, Jörg Kaufmann<sup>3</sup>, Markus Scholz<sup>4</sup>, Norbert Weissmann<sup>5</sup>, Lars Morawietz<sup>6</sup>, Timothy J. Mitchell<sup>7</sup>, Stefano Aliberti<sup>8</sup>, Stefan Hippenstiel<sup>2</sup>, Norbert Suttorp<sup>2,9</sup>, and Martin Witzentrath<sup>1,2,9</sup>; for the CAPNETZ and PROGRESS Study Groups<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Division of Pulmonary Inflammation and <sup>2</sup>Department of Infectious Diseases and Pulmonary Medicine, Charité-Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany; <sup>3</sup>Silence Therapeutics AG, Berlin, Germany; <sup>4</sup>Institute for Medical Informatics, Statistics and Epidemiology, University of Leipzig, Leipzig, Germany; <sup>5</sup>Excellence Cluster Cardiopulmonary System, University of Giessen and Marburg Lung Center, member of the German Center for Lung Research, Justus-Liebig-University, Giessen, Germany; <sup>6</sup>Pathology, Healthcare Center Fuerstenberg-Karree, Berlin, Germany; <sup>7</sup>Institute of Microbiology and Infection, College of Medical and Dental Sciences, University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom; <sup>8</sup>Department of Pathophysiology and Transplantation, University of Milan, Fondazione Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy; and <sup>9</sup>CAPNETZ STIFTUNG, Hannover, Germany

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Volume 198 Number 2 | July 15 2018

### Recherche animale et translationnelle

Angiotensines, protéines ligand de Tie-2, impliqués dans l'angiogénèse et régulateurs de l'inflammation et de la fuite capillaire

### Résultats

- Ang-1 abaissé, et Ang-2 augmenté dans sérum des patients PNEUMONIE
- Niveau sérique d'Ang-2 associé à la mortalité (vs. PSI, CURB-65)
- Chez la souris, post-traitement IV par Ang-1 était protecteur dans la pneumonie à pneumocoque

# Interactions virus-bactérie

## ORIGINAL ARTICLE

### Human Rhinovirus Impairs the Innate Immune Response to Bacteria in Alveolar Macrophages in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Lydia J. Finney<sup>1</sup>, Kylie B. R. Belchamber<sup>1</sup>, Peter S. Fenwick<sup>1</sup>, Samuel V. Kemp<sup>1,2</sup>, Michael R. Edwards<sup>1</sup>, Patrick Mallia<sup>1</sup>, Gavin Donaldson<sup>1\*</sup>, Sebastian L. Johnston<sup>1</sup>, Louise E. Donnelly<sup>1</sup>, and Jadwiga A. Wedzicha<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>COPD and Asthma Section, National Heart and Lung Institute, Imperial College London, London, United Kingdom; and <sup>2</sup>Royal Brompton Hospital, London, United Kingdom

ORCID ID: 0000-0003-2226-9513 (L.J.F.).

Volume 199 Number 12 | June 15 2019

## Recherche translationnelle

#### Capacité de phagocytose bactérienne des macrophages évaluée chez :

- **Groupe BPCO** (20 patients adultes BPCO GOLD I-II, 40-75 ans à l'état stable)
- **Groupe contrôle** (16 sujets sains, 40-75 ans, pas de TVO, tabac < 10 PA)

#### Deux populations de macrophages étudiées :

- **Macrophages alvéolaires (MA)**
- **Monocyte-derived macrophages (MDM)** (culture-expansion 12 jours)

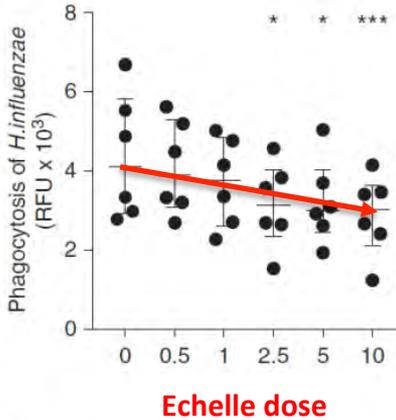
La **capacité de phagocytose bactérienne** (*Haemophilus influenzae* et *Streptococcus pneumoniae* tuées non opsonisées) des MDM et MA était étudiée selon 3 modalités :

- **état basal**
- **infection par HRV16** (inoculum croissant)
- **infection par HRV16 inactivé** (par UV)

La **réponse inflammatoire** HRV16-induite des MDM et MA était évaluée en quantifiant la concentration des cytokines CXCL8, TNF- $\alpha$ , IL-6 et IL-10 dans le bain de culture.

# Interactions virus-bactérie

A



**Moindre capacité basale de phagocytose des MDM/MA de BPCO**, corrélée à la baisse du VEMS (% de la théorique) = corrélation clinico-biologique  
(Tabac et CSI = pas d'impact)

Infection par HRV16 des MA/MDM de BPCO (vs. sujets sains):

- **altération HRV16-induite de la capacité de phagocytose bactérienne**

-> dose-dépendante (effet inoculum)

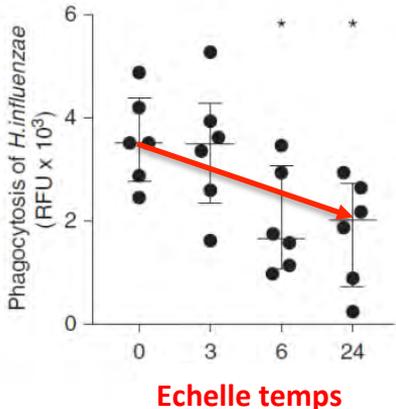
-> temps-dépendante

-> «bactérie-spécifique» (vs. bille de latex)

-> «réplication virale - dépendante» (vs. HRV16 inactivé)

- **moindre réponse cytokinique à l'infection par *H. influenzae***

C



**HYPOTHESE MECANISTIQUE :**

Utilisation d'un **agoniste du TLR3**. Son administration induisait une inhibition dose-dépendante de la phagocytose d'*H. influenzae* par les MDM de BPCO, mimant ainsi celle induite par Rhinovirus.

# Interactions virus-bactérie

## ORIGINAL ARTICLE

### Human Rhinovirus Impairs the Innate Immune Response to Bacteria in Alveolar Macrophages in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Lydia J. Finney<sup>1</sup>, Kylie B. R. Belchamber<sup>1</sup>, Peter S. Fenwick<sup>1</sup>, Samuel V. Kemp<sup>1,2</sup>, Michael R. Edwards<sup>1</sup>, Patrick Mallia<sup>1</sup>, Gavin Donaldson<sup>1\*</sup>, Sebastian L. Johnston<sup>1</sup>, Louise E. Donnelly<sup>1</sup>, and Jadwiga A. Wedzicha<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>COPD and Asthma Section, National Heart and Lung Institute, Imperial College London, London, United Kingdom; and <sup>2</sup>Royal Brompton Hospital, London, United Kingdom

ORCID ID: 0000-0003-2226-9513 (L.J.F.).

Volume 199 Number 12 | June 15 2019

#### Points forts :

- **Prélèvements humains** (sang et LBA), populations **BPCO et sains**
- Expériences à **dose (inoculum) croissant**, et prise en compte du **facteur « réplication virale »** ;
- Exploration mécanistique

#### Points faibles :

- **Pas d'exploration des neutrophiles**, cellule effectrice clé de la réponse immune antibactérienne ;
- **Pas d'utilisation de Rhinovirus non A**, c'est-à-dire de groupe B ou C, alors que des données suggèrent des pathogénicités variables, notamment chez les sujets immunodéprimés

#### Implications et conclusions

- Phénotype phagocytaire déficient des patients BPCO
- Rhinovirus, « facilitateur » de l'infection bactérienne (synergie d'agression) chez le BPCO

# Interactions virus-bactérie

Sur le même thème

The Journal of Immunology

## **Rhinovirus and Bacteria Synergistically Induce IL-17C Release from Human Airway Epithelial Cells To Promote Neutrophil Recruitment**

**Kyla C. Jamieson,\* Suzanne L. Traves,\* Cora Kooi,\*<sup>†</sup> Shahina Wiehler,\*  
Curtis J. Dumonceaux,\*<sup>†</sup> Barbara A. Maciejewski,\* Jason W. Arnason,\*<sup>†</sup>  
Aubrey N. Michi,\* Richard Leigh,\*<sup>†</sup> and David Proud\***

*The Journal of Immunology*, 2019, 202: 160–170.

# Pneumonie – Epidémiologie microbienne

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



## Prevalence and Etiology of Community-acquired Pneumonia in Immunocompromised Patients

Marta Francesca Di Pasquale,<sup>1,2</sup> Giovanni Sotgiu,<sup>2</sup> Andrea Gramegna,<sup>1</sup> Dejan Radovanovic,<sup>3</sup> Silvia Terraneo,<sup>4</sup> Luis F. Reyes,<sup>5</sup> Jan Rupp,<sup>6</sup> Juan González del Castillo,<sup>7,8</sup> Francesco Blasi,<sup>1</sup> Stefano Aliberti,<sup>1</sup> and Marcos I. Restrepo<sup>9</sup>; on behalf of GLIMP Investigators

### Etude clinique

Seconde analyse de la base GLIMP (*Global Initiative for MRSA Pneumonia*), 54 pays, un jour/mois pendant 3 mois en 2015  
**3702 Adultes hospitalisés pour pneumonie d'acquisition communautaire**

- VIH-SIDA
- asplénie
- hémopathie maligne
- tumeur bronchique sous chimiothérapie ou avec neutropénie
- chimiothérapie anticancéreuse
- biothérapies (cancer, maladie auto-immune)
- neutropénie < 500
- greffé d'organe/moelle
- corticothérapie au long cours

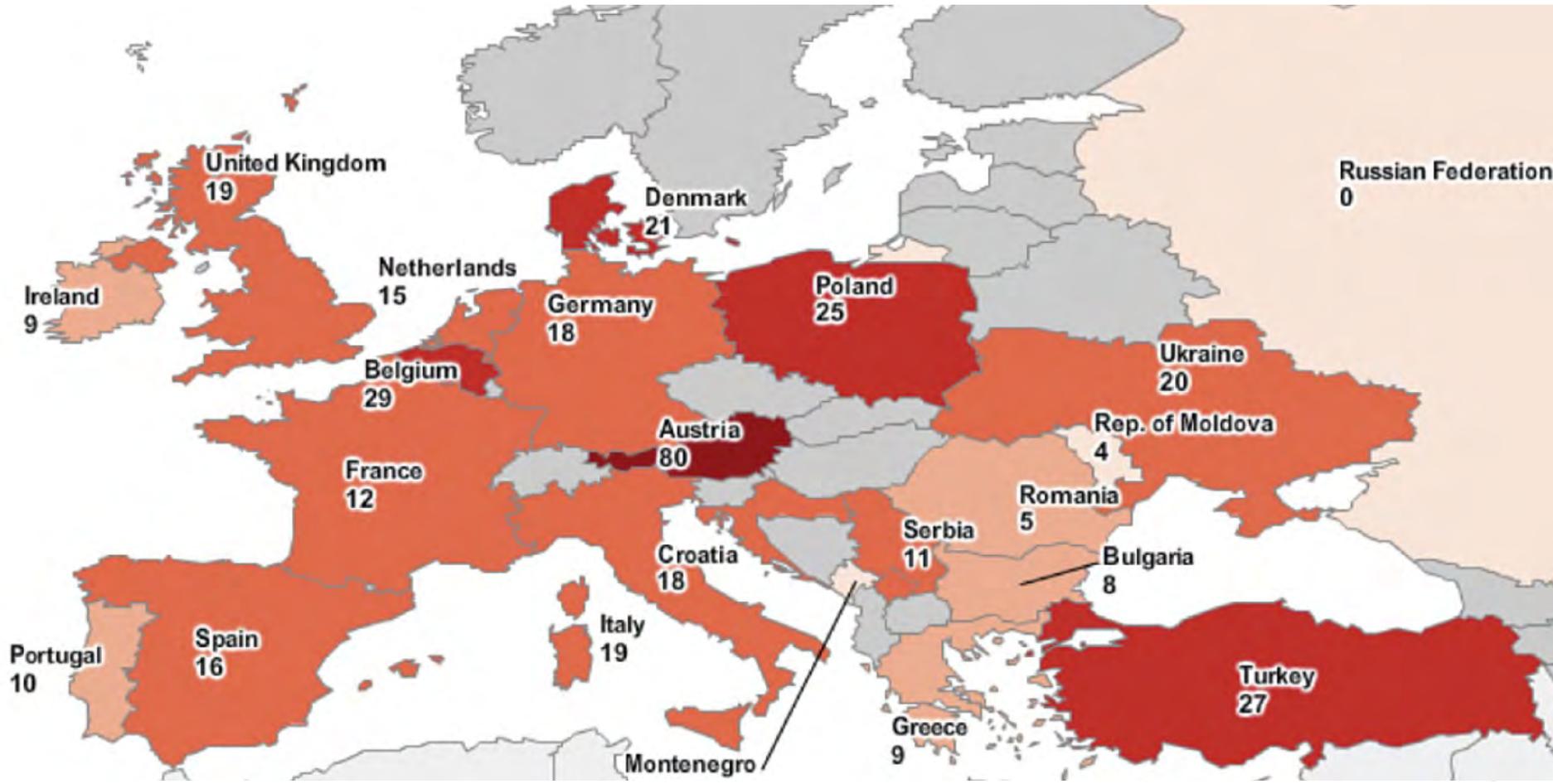
### Pneumonie

**Nouvel infiltrat radiologique + au moins un critère parmi :**

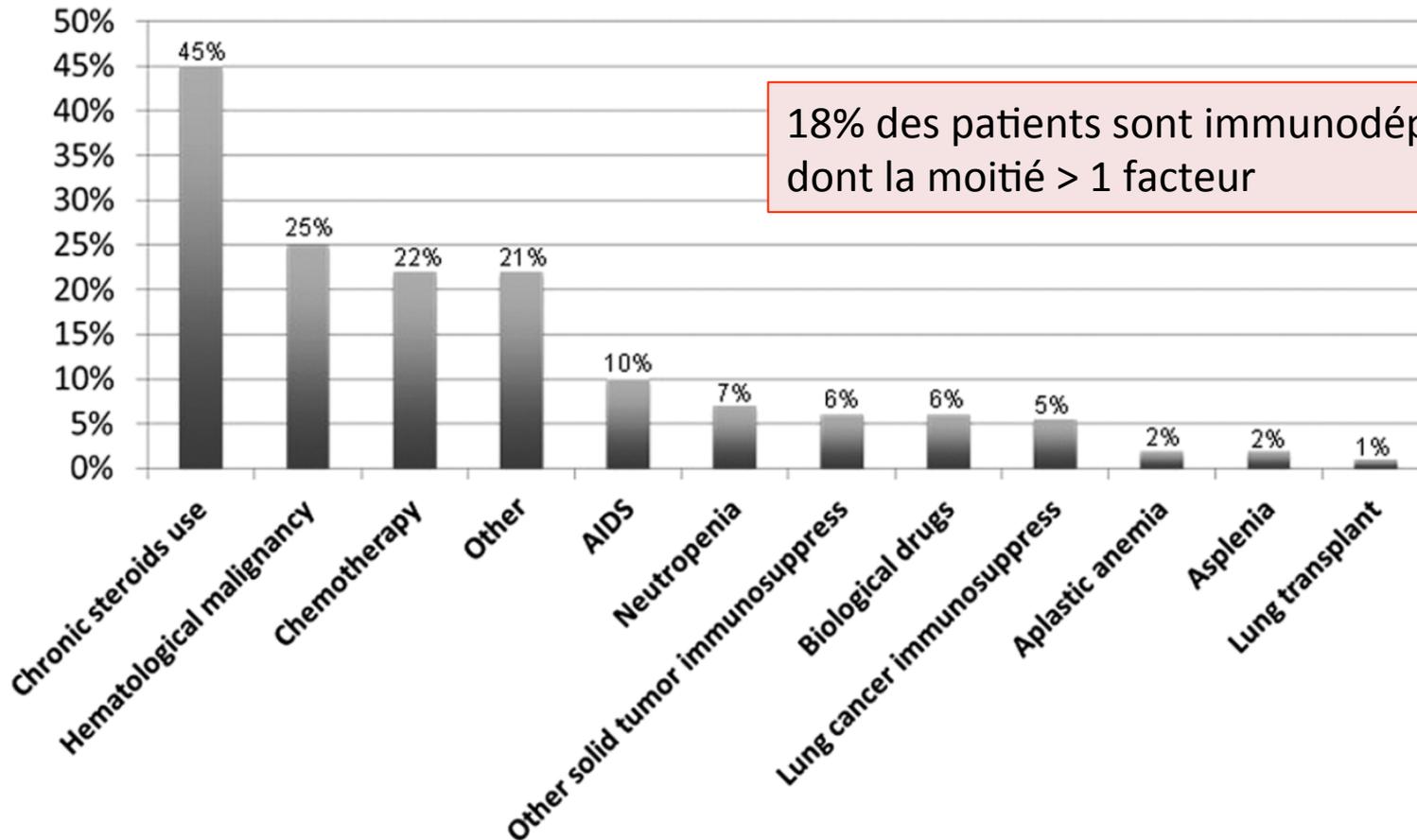
- Fièvre/hypothermie
- Toux récente ou crescendo, avec ou sans expectoration
- Syndrome inflammatoire biologique



# Pneumonie – *Epidémiologie microbienne*



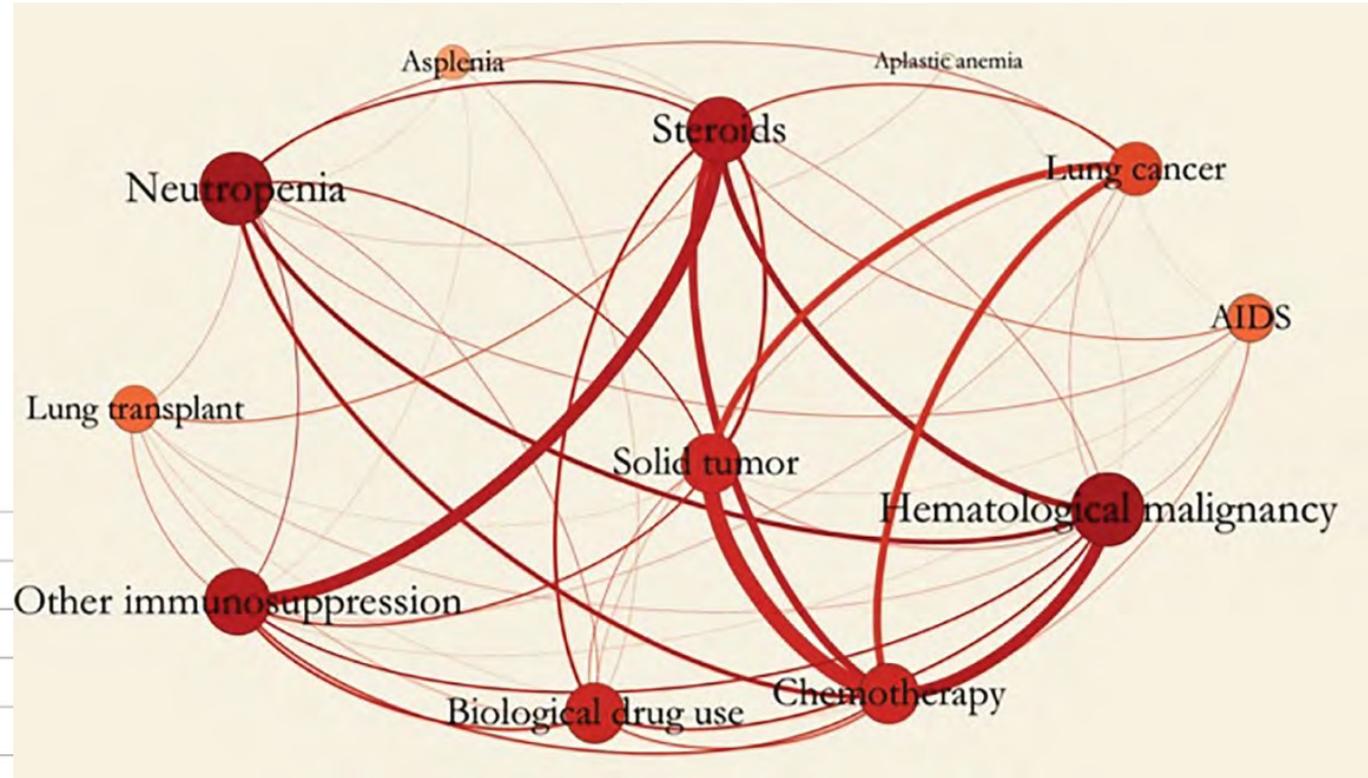
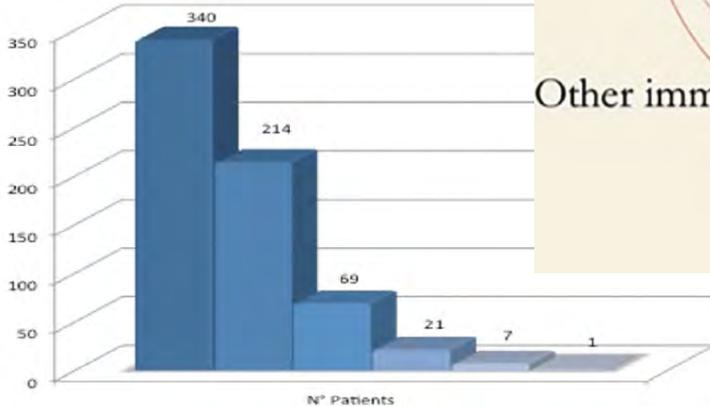
# Pneumonie – *Epidémiologie microbienne*



18% des patients sont immunodéprimés, dont la moitié > 1 facteur

# Pneumonie – *Epidémiologie microbienne*

La moitié des patients immunodéprimés ont plus d'un facteur d'immunodépression



# Pneumonie – *Epidémiologie microbienne*

Pathogen	Patients, No. (%)		PValue
	Immunocompetent (n = 2626)	Immunocompromised (n = 596)	
<b>Pathogens covered by CAP therapy</b>			
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	218 (8.3)	50 (8.4)	>.99
Atypical	50 (1.9)	13 (2.2)	.78
<i>Legionella</i>	21 (0.8)	10 (1.7)	.08
MRSA	83 (3.2)	12 (2.0)	.17
MSSA	73 (2.8)	20 (3.4)	.53
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	98 (3.7)	35 (5.9)	.02
<i>Haemophilus influenzae</i>	65 (2.5)	10 (1.7)	.31
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	89 (3.4)	22 (3.7)	.81
Influenza virus	126 (4.8)	28 (4.7)	>.99
<b>Viruses</b>			
Adenovirus	5 (0.2)	0 (0.0)	.62
Coronavirus	3 (0.1)	3 (0.5)	.047
Metapneumovirus	3 (0.1)	2 (0.3)	.51
RSV	7 (0.3)	6 (1.0)	.03
MDR pathogens	231 (8.8)	54 (9.0)	.54

# Pneumonie – *Epidémiologie microbienne*

**Table 3. Multivariable Logistic Regression Analysis**

Variable	OR (CI 95%)				
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Non-CAP Bacteria	Fungi	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Virus Other Than Influenza
Severe COPD	2.89 (1.34–6.22)	...	...	...	...
Tracheostomy	6.95 (2.87–16.85)	2.91 (1.01–8.38)	...	...	...
ICS use	1.76 (1.09–2.82)	...	...	...	...
Indwelling catheter	2.49 (1.02–6.06)	...	...	...	...
Prior <i>Pseudomonas</i>	19.20 (11.71–31.50)	...	...	...	...
COPD	...	1.78 (1.07–2.99)	...	...	...
Severe CAP	...	2.36 (1.42–3.93)	...	...	2.56 (1.27–5.19)
AIDS	...	...	15.10 (6.36–35.88)	...	...
Hematological cancer	...	...	4.65 (1.85–11.69)	...	5.49 (2.20–13.70)
Malnutrition	...	...	...	5.14 (2.21–11.93)	...

# Pneumonie – *Epidémiologie microbienne*

**Table 3. Multivariable Logistic Regression Analysis**

Variable	OR (CI 95%)				
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Non-CAP Bacteria	Fungi	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Virus Other Than Influenza
Severe COPD	2.89 (1.34–6.22)	...	...	...	...
Tracheostomy	6.95 (2.87–16.85)	2.91 (1.01–8.38)	...	...	...
ICS use	1.76 (1.09–2.82)	...	...	...	...
Indwelling catheter	2.49 (1.02–6.06)	...	...	...	...
Prior <i>Pseudomonas</i>	19.20 (11.71–31.50)	...	...	...	...
COPD	...	1.78 (1.07–2.99)	...	...	...
Severe CAP	...	2.36 (1.42–3.93)	...	...	2.56 (1.27–5.19)
AIDS	...	...	15.10 (6.36–35.88)	...	...
Hematological cancer	...	...	4.65 (1.85–11.69)	...	5.49 (2.20–13.70)
Malnutrition	...	...	...	5.14 (2.21–11.93)	...

# Pneumonie – *Epidémiologie microbienne*

**Table 3. Multivariable Logistic Regression Analysis**

Variable	OR (CI 95%)				
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Non-CAP Bacteria	Fungi	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Virus Other Than Influenza
Severe COPD	2.89 (1.34–6.22)	...	...	...	...
Tracheostomy	6.95 (2.87–16.85)	2.91 (1.01–8.38)	...	...	...
ICS use	1.76 (1.09–2.82)	...	...	...	...
Indwelling catheter	2.49 (1.02–6.06)	...	...	...	...
Prior <i>Pseudomonas</i>	19.20 (11.71–31.50)	...	...	...	...
COPD	...	1.78 (1.07–2.99)	...	...	...
Severe CAP	...	2.36 (1.42–3.93)	...	...	2.56 (1.27–5.19)
AIDS	...	...	15.10 (6.36–35.88)	...	...
Hematological cancer	...	...	4.65 (1.85–11.69)	...	5.49 (2.20–13.70)
Malnutrition	...	...	...	5.14 (2.21–11.93)	...

# Pneumonie – *Epidémiologie microbienne*

**Table 3. Multivariable Logistic Regression Analysis**

Variable	OR (CI 95%)				
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Non-CAP Bacteria	Fungi	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Virus Other Than Influenza
Severe COPD	2.89 (1.34–6.22)	...	...	...	...
Tracheostomy	6.95 (2.87–16.85)	2.91 (1.01–8.38)	...	...	...
ICS use	1.76 (1.09–2.82)	...	...	...	...
Indwelling catheter	2.49 (1.02–6.06)	...	...	...	...
Prior <i>Pseudomonas</i>	19.20 (11.71–31.50)	...	...	...	...
COPD	...	1.78 (1.07–2.99)	...	...	...
Severe CAP	...	2.36 (1.42–3.93)	...	...	2.56 (1.27–5.19)
AIDS	...	...	15.10 (6.36–35.88)	...	...
Hematological cancer	...	...	4.65 (1.85–11.69)	...	5.49 (2.20–13.70)
Malnutrition	...	...	...	5.14 (2.21–11.93)	...

# Pneumonie – *Epidémiologie microbienne*

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



## Prevalence and Etiology of Community-acquired Pneumonia in Immunocompromised Patients

Marta Francesca Di Pasquale,<sup>1,9</sup> Giovanni Sotgiu,<sup>2</sup> Andrea Gramegna,<sup>1</sup> Dejan Radovanovic,<sup>3</sup> Silvia Terraneo,<sup>4</sup> Luis F. Reyes,<sup>5</sup> Jan Rupp,<sup>6</sup> Juan González del Castillo,<sup>7,8</sup> Francesco Blasi,<sup>1</sup> Stefano Aliberti,<sup>1</sup> and Marcos I. Restrepo<sup>9</sup>; on behalf of GLIMP Investigators

### **Implications et conclusions :**

- **Epidémiologie bactérienne comparable entre immunocompétents et immunodéprimés !**
- **Incidence accrue des pathogènes non bactériens chez les immunodéprimés**
  - > Champignons chez sujets VIH
  - > Virus respiratoires non grippaux et champignons chez sujets avec hémopathies malignes

# Outils biologiques

## A novel immune biomarker *IFI27* discriminates between influenza and bacteria in patients with suspected respiratory infection

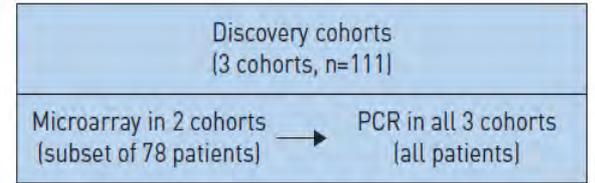
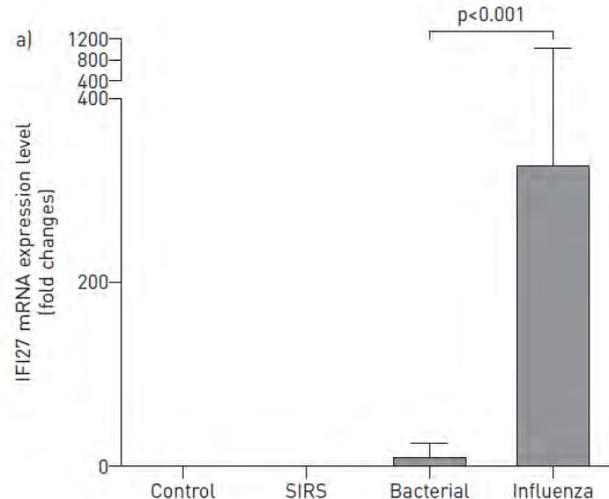
Benjamin M. Tang<sup>1,2,3,21</sup>, Maryam Shojaei<sup>1,2,21</sup>, Grant P. Parnell<sup>2</sup>, Stephen Huang<sup>1</sup>, Marek Nalos<sup>1</sup>, Sally Tegeh<sup>1</sup>, Kate O'Connor<sup>2</sup>, Stephen Schibeci<sup>2</sup>, Amy L. Phu<sup>1</sup>, Anand Kumar<sup>4</sup>, John Ho<sup>5</sup>, Adrienne F. A. Meyers<sup>5</sup>, Yoav Keynan<sup>6,7,8,9</sup>, Terry Ball<sup>5,9</sup>, Amarnath Pispipati<sup>9</sup>, Aseem Kumar<sup>10</sup>, Elizabeth Moore<sup>11</sup>, Damon Eisen<sup>12</sup>, Kevin Lai<sup>13</sup>, Mark Gillett<sup>14</sup>, Robert Geffers<sup>15</sup>, Hao Luo<sup>16</sup>, Fahad Gul<sup>16</sup>, Jens Schreiber<sup>17</sup>, Sandra Riedel<sup>17</sup>, David Booth<sup>2</sup>, Anthony McLean<sup>1</sup> and Klaus Schughart<sup>18,19,20</sup>

Eur Respir J 2017

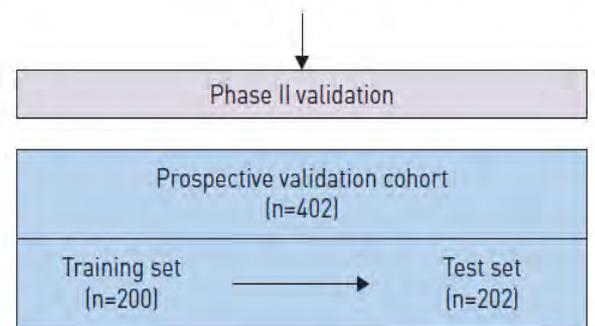
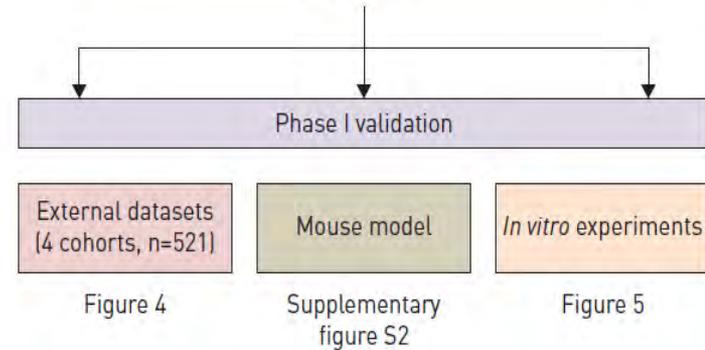
*Outils d'exploration de la réponse de l'hôte au cours des infections à virus respiratoires :*

- Diagnostic
- Suivi évolutif (sous TTT)

Recherche animale et translationnelle



Figures 2-3



# Traitement – Lefamuline

## Oral Lefamulin vs Moxifloxacin for Early Clinical Response Among Adults With Community-Acquired Bacterial Pneumonia: The LEAP 2 Randomized Clinical Trial.

Alexander E, Goldberg L, Das AF, Moran GJ, Sandrock C, Gasink LB, Spera P, Sweeney C, Paukner S, Wicha WW, Gelone SP, Schranz J.

**JAMA. 2019 Sep 27**

**RCT**

- Essai contrôlé randomisé de phase III, de non infériorité, en double aveugle, vs. *Moxifloxacin*
- Pneumonie de gravité intermédiaire (PSI classes II-III-IV)
- Lefamulin 5 jours vs. Moxifloxacin 5 jour
- Critère de réponse clinique à 96 heures (FDA)

- Nouvelle classe antibiotique
- Inhibition de la synthèse bactérienne via la liaison au Rib 50S
- Très large spectre: S.Pn, Hemophilus, SAMS, SARM, Atypiques...

738 adultes randomisés dans 19 pays

**Succès 90,8% dans chaque bras**

Mais davantage d'effets indésirables (digestifs 18%% vs 8%) dans le bras Lefamuline

**LEAP 2 complète LEAP 1, qui avait montré la non-infériorité de la forme IV**

# Traitement – autres antibiotiques

## *The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 7, 2019

VOL. 380 NO. 6

### Omadacycline for Community-Acquired Bacterial Pneumonia

Roman Stets, M.D., Ph.D., Monica Popescu, M.D., Joven R. Gonong, M.D., Ismail Mitha, M.D.,  
William Nseir, M.D., Andrzej Madej, M.D., Ph.D., Courtney Kirsch, B.S., Anita F. Das, Ph.D.,  
Lynne Garrity-Ryan, Ph.D., Judith N. Steenbergen, Ph.D., Amy Manley, B.S., Paul B. Eckburg, M.D.,  
Evan Tzanis, B.S., Paul C. McGovern, M.D., and Evan Loh, M.D.

# Traitement – PCT/mPCR et épargne antibiotique

Use of procalcitonin and a respiratory polymerase chain reaction panel to reduce antibiotic use  
via an EMR alert

Clin Infect Dis 2019

Tony Moradi<sup>1</sup>, Nicholas Bennett<sup>2</sup>, Shelby Shemanski<sup>3</sup>, Kevin Kennedy<sup>4</sup>, Andrew Schlachter<sup>5</sup>,  
and Sarah Boyd<sup>6</sup>

**Etude clinique**

<sup>1</sup>Department of Pharmacy, The University of Kansas Health System, Kansas City, MO, USA,

<sup>2</sup>Antimicrobial Stewardship Program, Saint Luke's Health System, Kansas City, MO, USA,

<sup>3</sup>Department of Pharmacy, Saint Luke's Hospital, Kansas City, MO, USA, <sup>4</sup>Department of

Biostatistics, Saint Luke's Hospital, Kansas City, MO, USA, <sup>5</sup>Department of Pulmonary and

Critical Care Medicine, Saint Luke's Hospital, Kansas City, MO, USA, <sup>6</sup>Department of

Infectious Disease, Saint Luke's Health System, Kansas City, MO, USA.



# Traitement – PCT/mPCR et épargne antibiotique

Use of procalcitonin and a respiratory polymerase chain reaction panel to reduce antibiotic use

via an EMR alert

Infection respiratoire basse à virus  
respiratoire de l'adulte hospitalisé

- USA, 5 centres

- Étude avant (n=161) / après (n=226)

	BPA (n = 226)	Retrospective (n = 161)	P-Value
Days of therapy	5.8 +/- 3.9	8.0 +/- 5.3	< 0.001
Antibiotics discontinued within 24 hours	85 (37.8%)	30 (18.6%)	< 0.001
Discharged on antibiotics	45 (20.0%)	77 (47.8%)	< 0.001

**Si PCR + virus + PCT<0,25 + un(des) ATB(s) prescrits :**

-> Message automatique dans le système informatique

« **RESULTATS SUGGERANT UNE INFECTION VIRALE – Merci de réévaluer la nécessité de poursuivre les antibiotiques** »

# Traitement (adjuvant) - STATINE

## ORIGINAL ARTICLE

### Simvastatin Improves Neutrophil Function and Clinical Outcomes in Pneumonia

A Pilot Randomized Controlled Clinical Trial

Elizabeth Sapay<sup>1\*</sup>, Jaimin M. Patel<sup>1\*</sup>, Hannah Greenwood<sup>1</sup>, Georgia M. Walton<sup>1</sup>, Frances Grudzinska<sup>1</sup>, Dhruv Parekh<sup>1</sup>, Rahul Y. Mahida<sup>1</sup>, Rachel C. A. Dancer<sup>1</sup>, Sebastian T. Lugg<sup>1</sup>, Philip A. Howells<sup>1</sup>, Jon Hazeldine<sup>1</sup>, Paul Newby<sup>1</sup>, Aaron Scott<sup>1</sup>, Peter Nightingale<sup>2</sup>, Adam T. Hill<sup>3</sup>, and David R. Thickett<sup>1</sup>

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine

Pilot RCT

## Abstract

**Rationale:** Population studies suggest improved sepsis outcomes with statins, but the results of randomized controlled trials in patients with sepsis and organ dysfunction in critical care settings have broadly been negative. *In vitro* data suggest that statins modulate age-related neutrophil functions, improving neutrophil responses to infection, but only in older patients and at high doses.

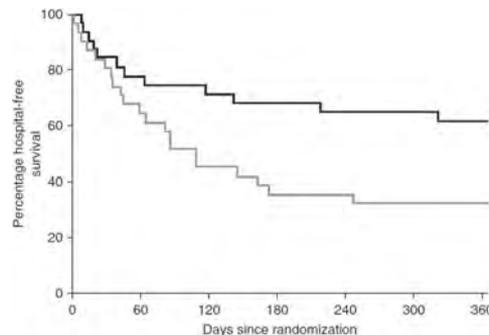
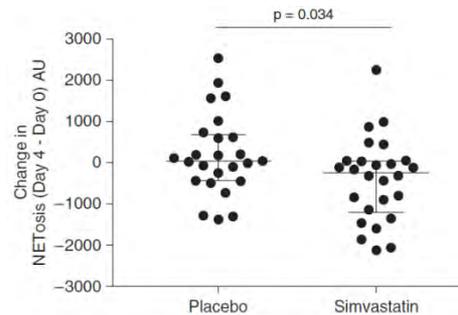
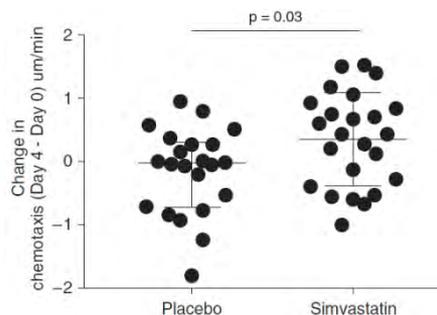
**Objectives:** To determine if high-dose simvastatin improves neutrophil functions and is safe and tolerated in hospitalized older adults with community-acquired pneumonia with sepsis (CAP + S) not admitted to critical care.

60 patients

Pneumonie + sepsis, >55 ans

Simvastatine 80mg/j vs. Placebo pendant 7 jours

CJP = production de NETs à J4



# Traitement (adjuvant) - CORTICOTHERAPIE

Medicine®

Study Protocol Clinical Trial

OPEN

## **Steroid therapy and outcome of parapneumonic pleural effusions (STOPPE): Study protocol for a multicenter, double-blinded, placebo-controlled randomized clinical trial**

Deirdre B. Fitzgerald, MBBS, MRCP<sup>a,b,c</sup>, Grant W. Waterer, MBBS, PhD, FRACP, MBA<sup>b,d</sup>, Catherine A. Read, BSc (Hons)<sup>b,c</sup>, Edward T. Fysh, PhD, FRACP<sup>e</sup>, Ranjan Shrestha, FRACP<sup>f</sup>, Christopher Stanley, FRACP<sup>d</sup>, Sanjeevan Muruganandan, MBBS, FRACP<sup>g</sup>, Norris S. H. Lan, MD<sup>h</sup>, Natalia D. Popowicz, BPharm<sup>a,b,c,h</sup>, Carolyn J. Peddle-McIntyre, PhD<sup>c,i</sup>, Najib M. Rahman, DPhil, MSc, FRCP<sup>j</sup>, Seng Khee Gan, MBBS, BMedSci, PhD, FRACP<sup>b,k</sup>, Kevin Murray, PhD<sup>l</sup>, Yun Chor Gary Lee, MBChB, PhD, FRACP, FCCP, FRCP<sup>a,b,c,\*</sup>

### **Essai multicentrique controlé randomisé en double aveugle:**

- Etude pilote
- Dexaméthasone ou placebo pour 48 heures, chez des patients PAC avec épanchement pleural parapneumonique (simple, compliqué ou empyème)
- N=80
- Critères de jugement clinique multiples

# Guidelines ATS/IDSA 2019

## AMERICAN THORACIC SOCIETY DOCUMENTS

### Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia

An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and  
Infectious Diseases Society of America

Joshua P. Metlay\*, Grant W. Waterer\*, Ann C. Long, Antonio Anzueto, Jan Brozek, Kristina Crothers, Laura A. Cooley,  
Nathan C. Dean, Michael J. Fine, Scott A. Flanders, Marie R. Griffin, Mark L. Metersky, Daniel M. Musher,  
Marcos I. Restrepo, and Cynthia G. Whitney; on behalf of the American Thoracic Society and Infectious Diseases  
Society of America

### Question 13: In Adults with CAP Who Test Positive for Influenza, Should the Treatment Regimen Include Antiviral Therapy?

**Recommendation.** We recommend that  
antiinfluenza treatment, such as oseltamivir,  
be prescribed for adults with CAP who test

positive for influenza in the inpatient  
setting, independent of duration of illness  
before diagnosis (strong recommendation,  
moderate quality of evidence).

### Question 15: In Outpatient and Inpatient Adults with CAP Who Are Improving, What Is the Appropriate Duration of Antibiotic Treatment?

**Recommendation.** We recommend that the  
duration of antibiotic therapy should be  
guided by a validated measure of clinical  
stability (resolution of vital sign  
abnormalities [heart rate, respiratory rate,  
blood pressure, oxygen saturation, and  
temperature], ability to eat, and normal  
mentation), and antibiotic therapy should be  
continued until the patient achieves stability  
and for no less than a total of 5 days (strong  
recommendation, moderate quality of  
evidence).

# Guidelines ATS/IDSA 2019

## AMERICAN THORACIC SOCIETY DOCUMENTS

Recommendation	2007 ATS/IDSA Guideline	2019 ATS/IDSA Guideline
Sputum culture	Primarily recommended in patients with severe disease	Now recommended in patients with severe disease as well as in all inpatients empirically treated for MRSA or <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Blood culture	Primarily recommended in patients with severe disease	Now recommended in patients with severe disease as well as in all inpatients empirically treated for MRSA or <i>P. aeruginosa</i>
Macrolide monotherapy	Strong recommendation for outpatients	Conditional recommendation for outpatients based on resistance levels
Use of procalcitonin	Not covered	Not recommended to determine need for initial antibacterial therapy
Use of corticosteroids	Not covered	Recommended not to use. May be considered in patients with refractory septic shock
Use of healthcare-associated pneumonia category	Accepted as introduced in the 2005 ATS/IDSA hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia guidelines	Recommend abandoning this categorization. Emphasis on local epidemiology and validated risk factors to determine need for MRSA or <i>P. aeruginosa</i> coverage. Increased emphasis on deescalation of treatment if cultures are negative

# Et aussi...

## ORIGINAL ARTICLE

### **Alveolar Macrophage Apoptosis–associated Bacterial Killing Helps Prevent Murine Pneumonia**

Julie A. Preston<sup>1,2\*</sup>, Martin A. Bewley<sup>1,2\*</sup>, Helen M. Marriott<sup>1,2\*</sup>, A. McGarry Houghton<sup>3,4</sup>, Mohammed Mohasin<sup>5</sup>, Jamil Jubrail<sup>6</sup>, Lucy Morris<sup>1,2</sup>, Yvonne L. Stephenson<sup>1,2</sup>, Simon Cross<sup>1,2,7</sup>, David R. Greaves<sup>8</sup>, Ruth W. Craig<sup>9</sup>, Nico van Rooijen<sup>10</sup>, Colin D. Bingle<sup>1,2</sup>, Robert C. Read<sup>11,12</sup>, Timothy J. Mitchell<sup>13</sup>, Moira K. B. Whyte<sup>6,14</sup>, Steven D. Shapiro<sup>15</sup>, and David H. Dockrell<sup>6,16</sup>

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine

Peyrani P, Arnold FW, Bordon J, Furmanek S,  
Luna CM, Cavallazzi R, Ramirez J.

**Incidence and mortality of adults hospitalized with  
community-acquired pneumonia according to  
clinical course.**

Chest. 2019 Oct 11.

**Dynamics of IFN- $\beta$  responses during respiratory viral infection: insights for therapeutic  
strategies**

Alastair Watson<sup>1,3</sup>, C. Mirella Spalluto<sup>1,3</sup>, Christopher McCrae<sup>4,5</sup>, Doriana Cellura<sup>1</sup>, Hannah  
Burke<sup>1,2</sup>, Danan Cunoosamy<sup>6</sup>, Anna Freeman<sup>1,2</sup>, Alex Hicks<sup>1,2</sup>, Michael Hühn<sup>7</sup>, Kristoffer  
Ostridge<sup>1,2</sup>, Karl J. Staples<sup>1,3</sup>, Outi Vaarala<sup>8</sup>, Tom Wilkinson<sup>1,2,3,#</sup>.

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine