

Questions sur le traitement des infections pleurales



Pr. Marios Froudarakis, MD, PhD

Service de Pneumologie et Oncologie Thoracique

CHU Saint-Etienne, FR

marfroud@gmail.com



Héraklion Crète 05-08/10/2021

Epanchement pleural

Etiologie et Prévalence (USA)

CAUSE	ANNUAL INCIDENCE	TRANSUDATE	EXUDATE
Congestive heart failure	500,000	Yes	No
Pneumonia	300,000	No	Yes
Cancer	200,000	No	Yes
Pulmonary embolus	150,000	Sometimes	Sometimes
Viral disease	100,000	No	Yes
Coronary-artery bypass surgery	60,000	No	Yes
Cirrhosis with ascites	50,000	Yes	No

Light RW. N Engl J Med 2002;346:1971-1977

Infections Pleurales: épidémiologie

■ Incidence et mortalité / âge

■ Incidence

- 20-40: 6/100,000
- >75 : 19/100,000

Finley C et al. *Can Res J* 2008;15

■ Mortalité

- <45: 2-7%
- >75: 20-25%

■ USA

■ 80.000 cas/an

Bender JM et al. *Emerg Infect Dis.* 2009;15

■ Mortalité x6 dans le dernière décennie

■ R.U.

■ >15% de cas chirurgicaux

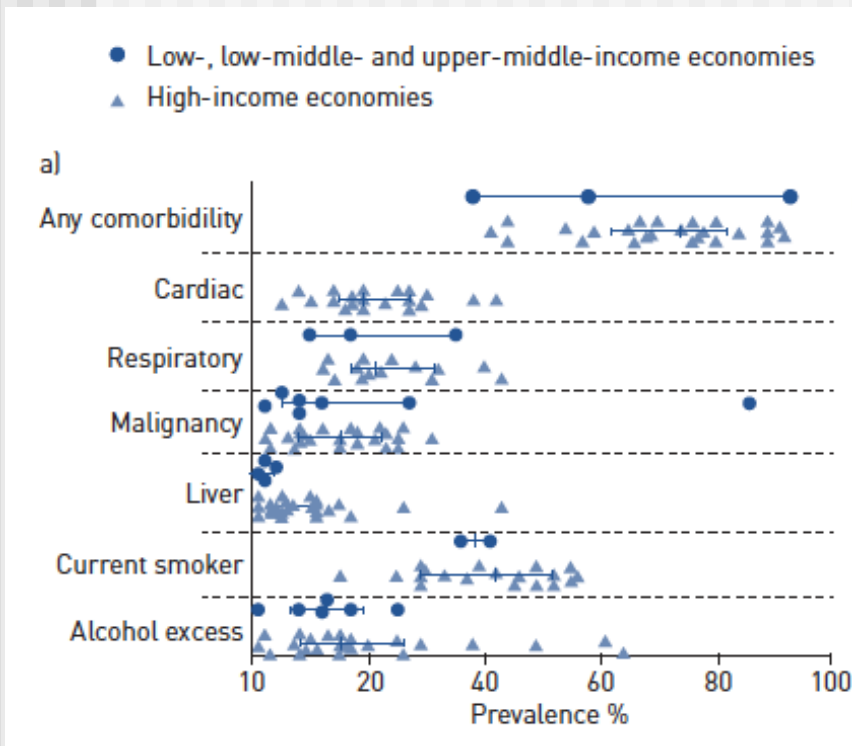
Maskell N et al. *BMJ* 2006;332

Profil du patient

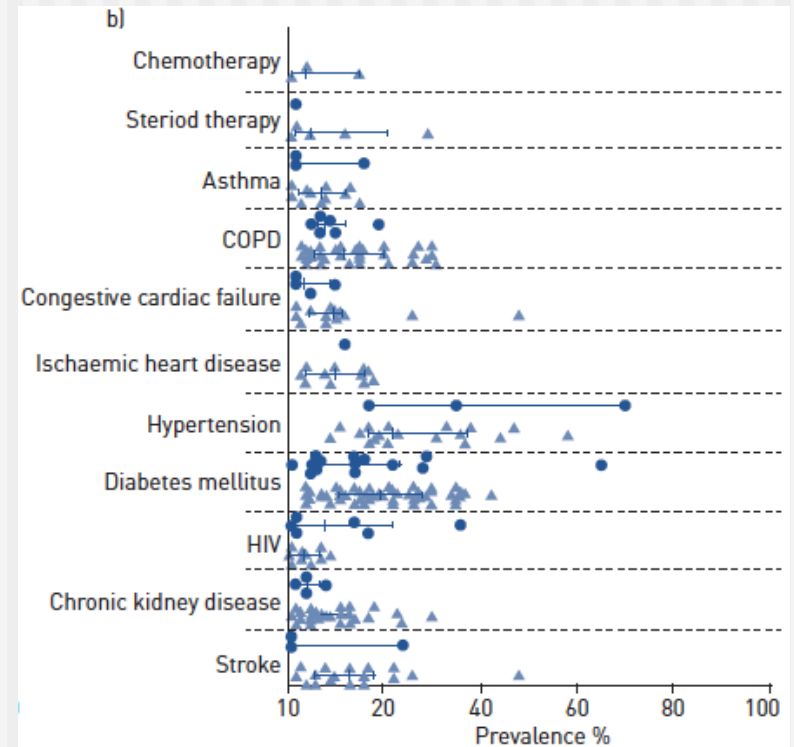
- Age moyen
 - 52.8 ans (95% CI 51.0–54.7).
- Statut socio-économique
 - Patients statut élevé: 56.5 ans
 - Patients statut bas: 42.5 ans
 - $p < 0.0001$
- Durée d'hospitalisation: médiane 19jr (IQR 13–27)
 - Pas de différence entre statut socio-économique (18.7 vs 19.7 jr)

Cargill T et al. ERJ 2019;54:190051

Profil du patient



■ Prévalence (%) de comorbidité / organe



■ Prévalence (%) de comorbidité / maladie
Cargill T et al. ERJ 2019;54:190051

Caracteristiques des infections pleurales

Stades	Aspect macroscopique	Caracteristiques liquide	Commentaires
■ Non compliqué	Claire	pH >7.2 LDH <1000 IU/l Glucose >2.2 mmol/l culture négative ou Gram	Guerison sous ATB seuls ± ponction (phase exudative)
■ Compliqué	Claire ou trouble	pH <7.2 LDH >1000 IU/l Glucose >2.2 mmol/l culture-Gram ±	Drainage nécessaire fibrinolytiques (phase fibrino-purulante)
■ Empyème	purulent	Gram peut être positive culture peut être positive pas d'autres examens du ;iquide pleural (pas de mesure du pH)	Drainage nécessaire ± fibrinolytiques ± thoracoscopy ± decortication (phase organisée)

Doit-on se fier toujours à la valeur du pH pour prendre une décision thérapeutique?

- Non

- car la présence d'héparine fait baisser le pH
- car la présence de lidocaine fait baisser le pH
- car la présence d'air fait élever le pH

Rahman N et al. AJCCRM 2008;178:483

Où simplement taper à coté



Infections Pleurales: traitement en fonction du stade

- ✓ Antibiotiques
- ✓ Drainage
- ✓ Fibrinolytiques ?
- ✓ Thoracoscopie ?
- ✓ Decortication

Infections Pleurales: traitement en fonction du stade

- ✓ Antibiotiques
- ✓ Drainage
- ✓ Fibrinolytiques
- ✓ Thoracoscopie
- ✓ Decortication

?

?

Bactériologie des Infections Pleurales

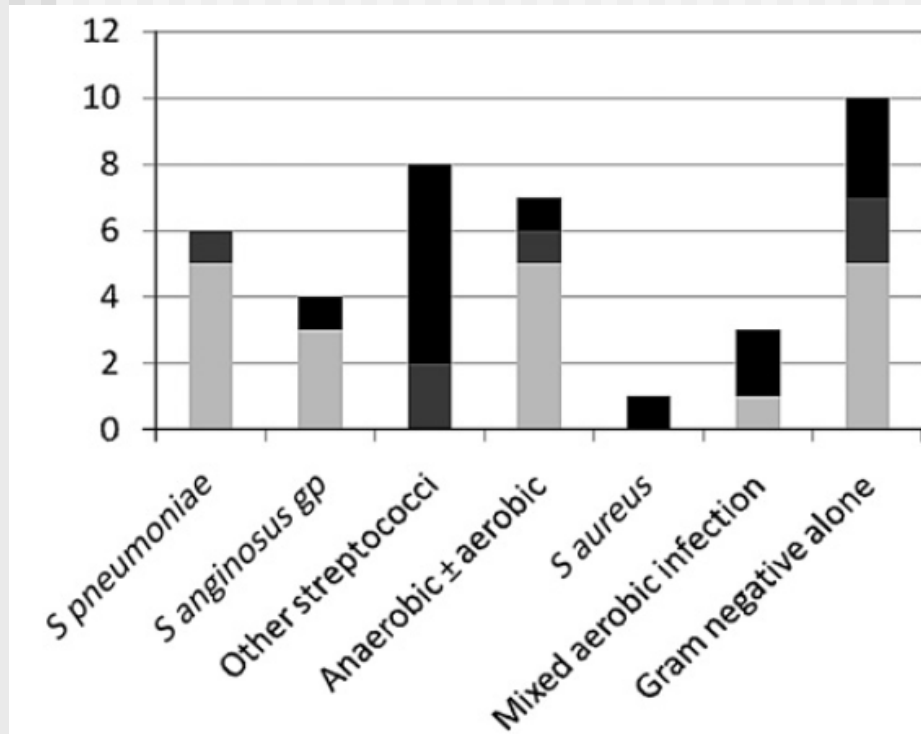
- <40% positives
- Microbes (mixte le plus souvent)
 - Aerobies
 - Gram +
 - Streptococoques
 - Staphylocoque doré
 - Gram -
 - Escherichia coli
 - Haemophilus infl
 - Pseudomonas spp
 - Klebsiella spp
 - Anaerobies
 - 10-30%
 - Isolé dans 14% des cas
 - Debut insidieux

Bactério des pleurésies communautaires et nosocomiales: rendement faible (<40%)

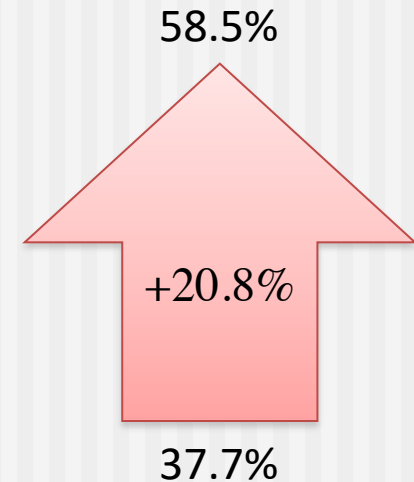
	Commune	Hôpital
Strep milleri	31%	4%
Strep pneumoniae	14%	5%
Enterobactères	13%	15%
Anaérobies	12%	11%
Staphylocoque	10%	13%
Enterocoque	1%	15%
MRSA	1%	36%

Question: peut-on améliorer le rendement bactériologique du liquide pleural?

Oui, en utilisant les pots d'hémocultures

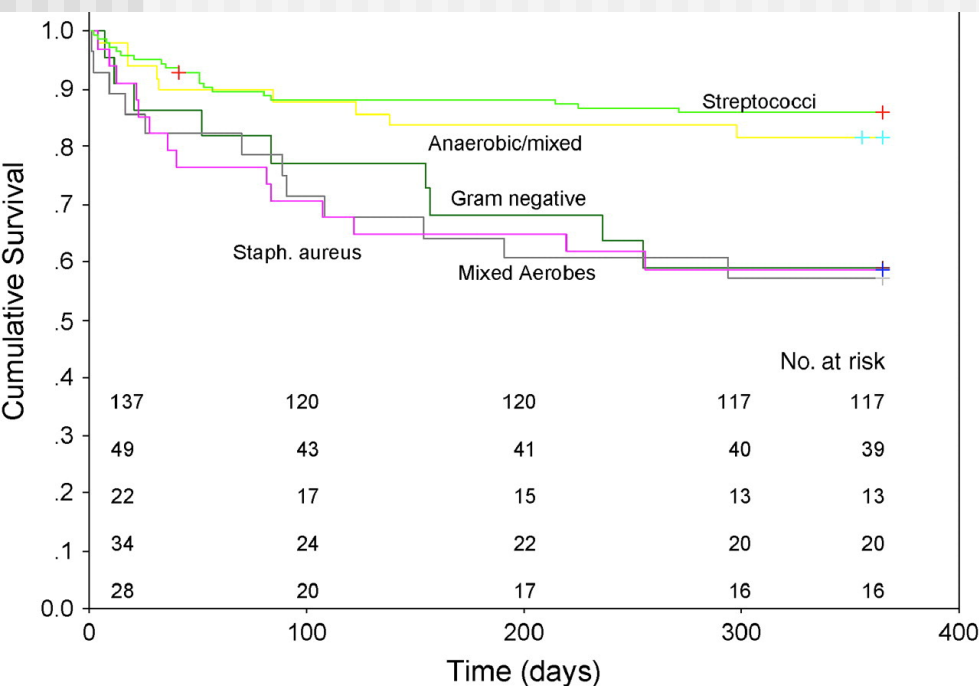


Menzies Thorax 2011;66:658

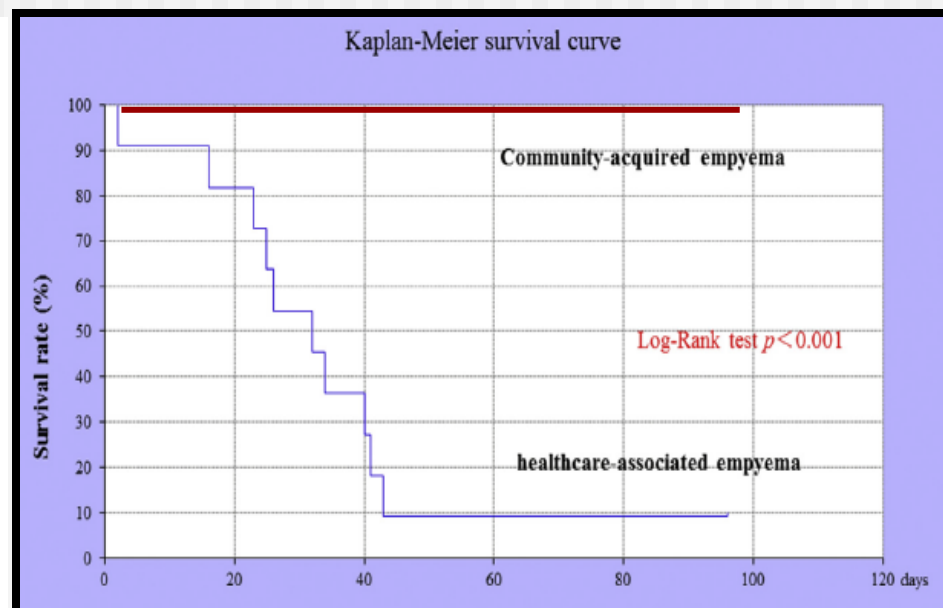


Étude prospective de 53 patients

Mortalité liée à la bactérie



Maskell AJRCCM 2006;174:817



Asai et al J Inf Chemoth 2017; doi:10.1016/j.jiac.2017.04.011

Traitement par antibiotiques

- Communautaires de 1ère intention
 - Depend de la bactérie et résistances locale
 - Pénicilline + bêta-lactamase (céphalosporines)
 - Métronidazole (anaérobies)
- Nosocomiales
 - Couvrir staphylocoque méthyl-résistant, gram négatifs, anaérobies
- Adapter secondairement après antibiogramme
- 3 semaines de traitement

BTS Guideline Thorax 2010;65(Suppl 2):ii41

Antibiotiques: questions

- Empyème facteurs limitants: Plèvre épaisse, milieu acide, processus inflammatoire locale
- Pénétration pleurale identique au sérum?
 - Pas suffisamment d'études chez l'homme
 - Les études chez l'animal, pour la plupart ne concernent pas la plèvre

Infections Pleurales: traitement en fonction du stade

- ✓ Antibiotiques
- ✓ **Drainage**
- ✓ Fibrinolytiques
- ✓ Thoracoscopie
- ✓ Decortication

?

?

Signes évocateurs de drainage

■ Patient

- Durée des symptômes
- Comorbidités
- Pus, Odeur
- Après traitement ATB
 - Réponse insuffisante
 - Signes de sépsis

■ Bactério

- Gram/cultures positives
- infection à germes anaérobiques
- Virulence des pathogènes

■ Paramètres Biochimiques

- pH <7.20
- Glucose <40 mg/dL
- LDH >1000 IU

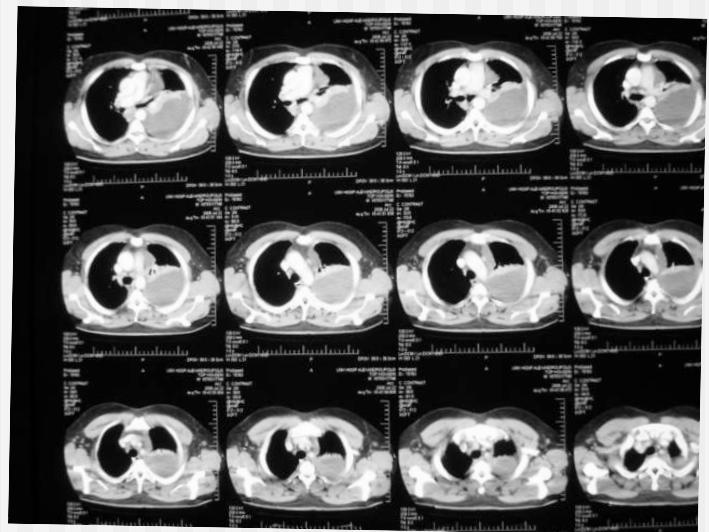
Signes radiologiques évocateurs de drainage

■ RP

- Large
- Epanchement multi-cloisonné
- Image de niveaux

■ U/S vs TDM

- Aspect complexe ultrasonographique
- Pachypleurite



Drain: large ou petit calibre?

Caractéristiques

	Petit	Large
n	273	139
Purulent	215(78%)	125(90%)
Gram+	54(20%)	31(22%)

Résultats

p=0.7	Petit	Large
Chirurgie	40 (15%)	23 (17%)
Pas de chirurgie	233 (85%)	115 (83%)
Total	273	138

Rahman N et al. Chest 2010;137

“Pleural catheter: Does the size matter?”

■ Yes: Smaller is, better is

- Same result as large bore
- Less pain

Rahman NM et al. Chest 2010;137

Hallifax RJ et al. Curr Pulm Rep 2017;6



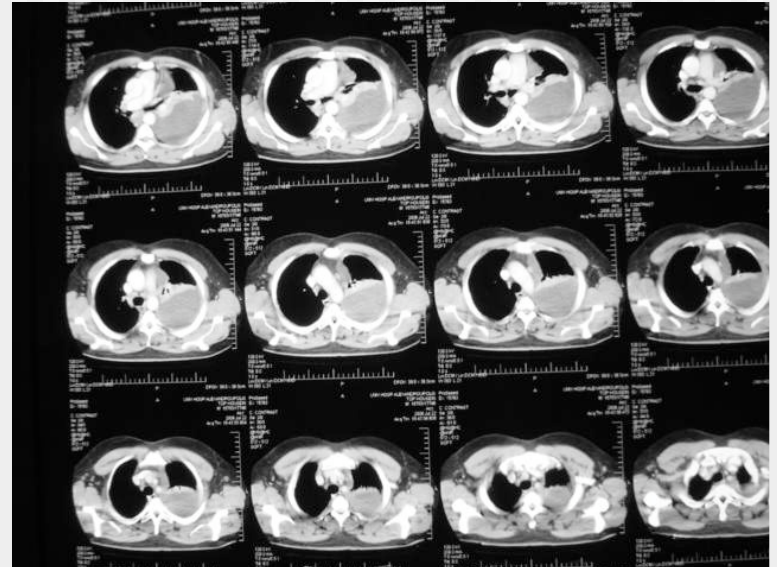
■ Be aware of “French”

- “French” is the outer diameter
- Inner diameter varies for the same “French”



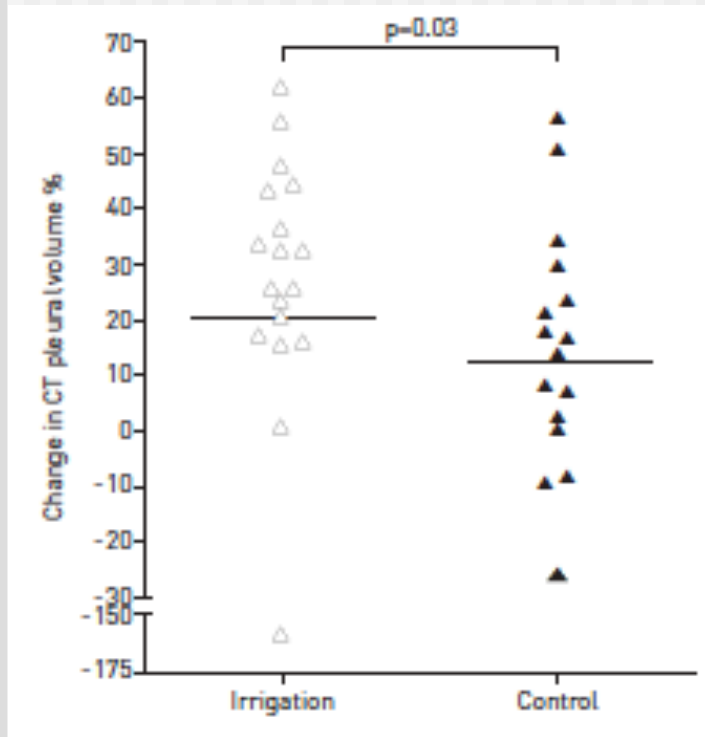
Comment faut-il drainer?

- Sous écho ou TDM
- Diamètre: 8-F to 14-F
- Succès: 70-90%
- Dans la poche la plus volumineuse

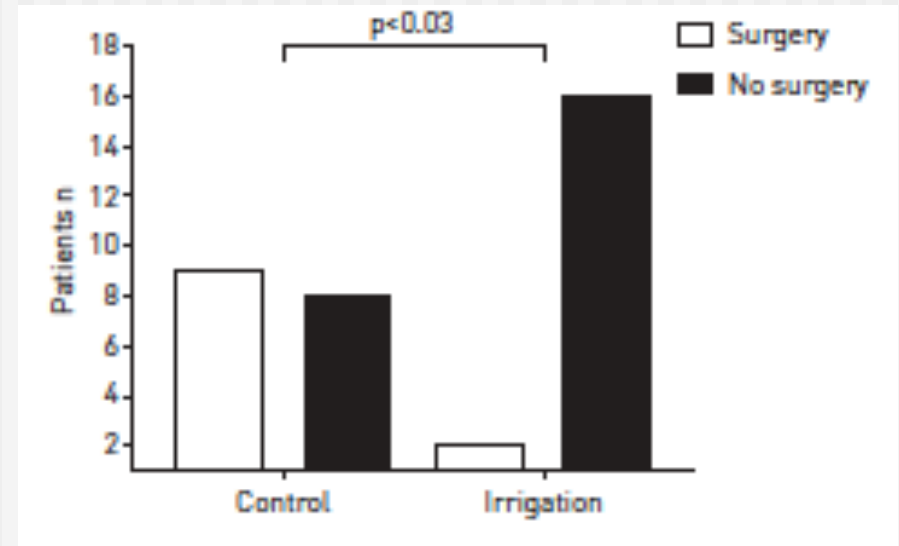


Drain pleural et irrigation:

Pleural irrigation trial (PIT): n=35



- % réduction du volume pleural (CT après 3 jr)



- Patients nécessitant chirurgie

Hooper CE et al, ERJ 2015;46:456-63

Infections Pleurales: traitement en fonction du stade

- ✓ Antibiotiques
- ✓ Drainage
- ✓ **Fibrinolytiques**
- ✓ Thoracoscopie
- ✓ Decortication

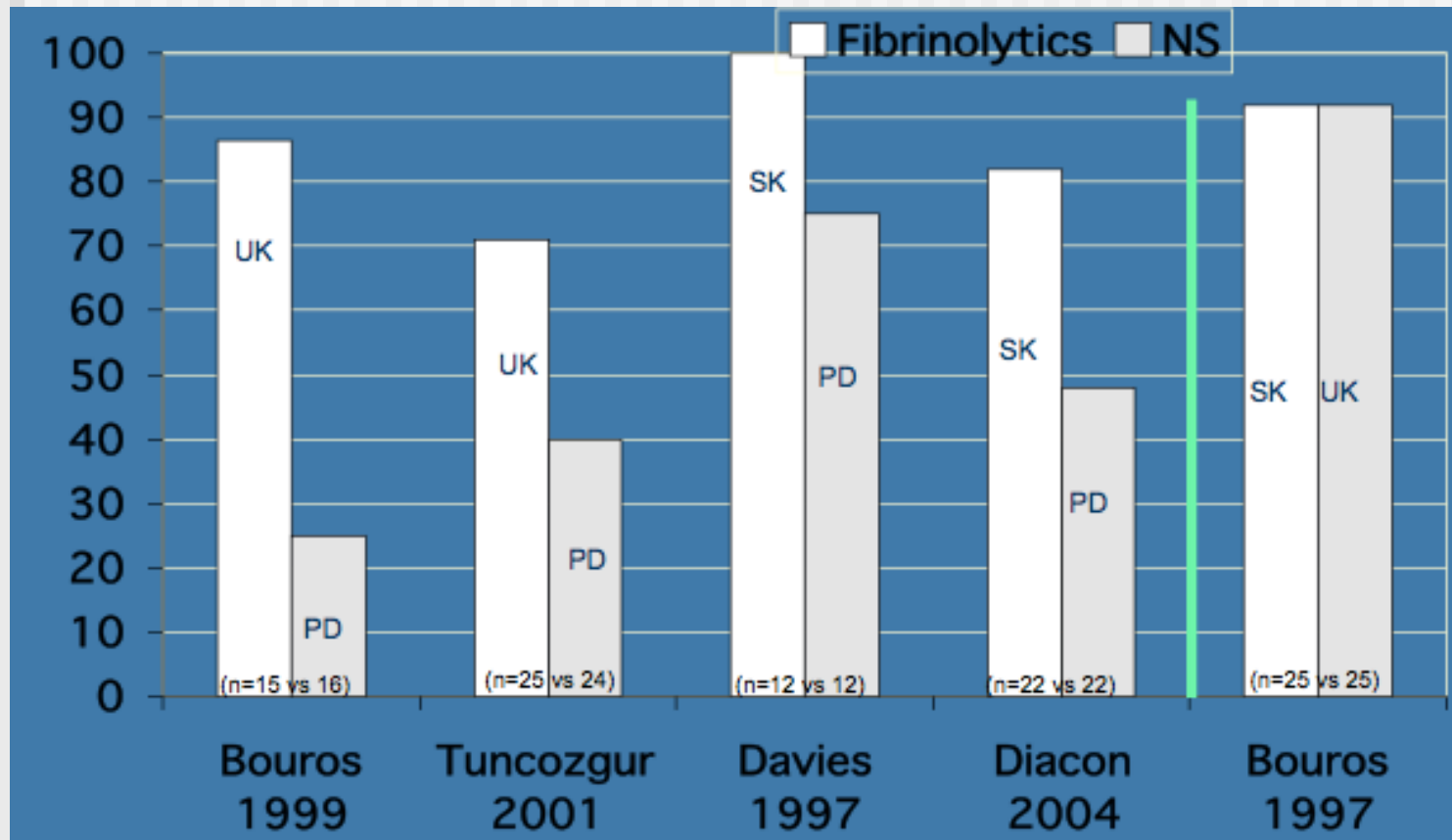
?

?

Utilisation des fibrinolytiques ?

- Beaucoup de questions
 - SK, UK, r-TPA
 - Dose optimale
 - Une fois, deux fois/jour
 - Combien de jours
 - Quels patients

Séries randomisées de fibrinolytiques



Respir Med 2008;102:1694-700

Étude de streptokinase vs placebo (MRC/BTS MIST Trial). NEJM 2005;352:9



- Randomisation de 454 patients, 52 centres à recevoir SK 250,000 IUX2/d X3 jours, ou placebo (double aveugle)
- But: Survie sans recours à la chirurgie à 3 mois
- Secondaire: radio poumon, journées d'hospitalisation, mortalité, recours à la chirurgie

Étude de streptokinase vs placebo (MRC/BTS MIST Trial). NEJM 2005;352:9

■ Survie des patients sans traitement chirurgical

- SK: 142/206 - 69% vs
- Pc: 160/220 - 73%
- $p=0.45$

● Taux de patients hospitalisés

- ❖ SK: 13 jr (1-271)
- ❖ Pc: 12 jr (2-152)
- ❖ $p=0.16$

● Pas de différence à la RP

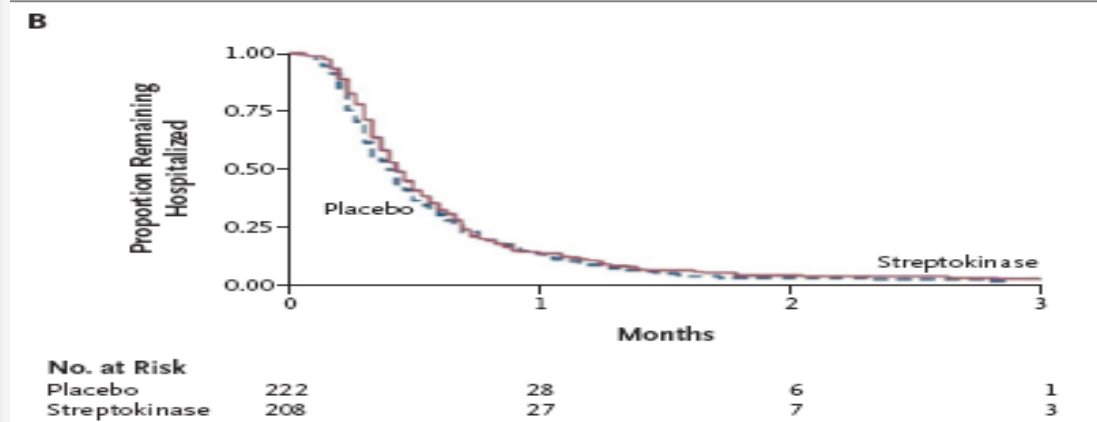
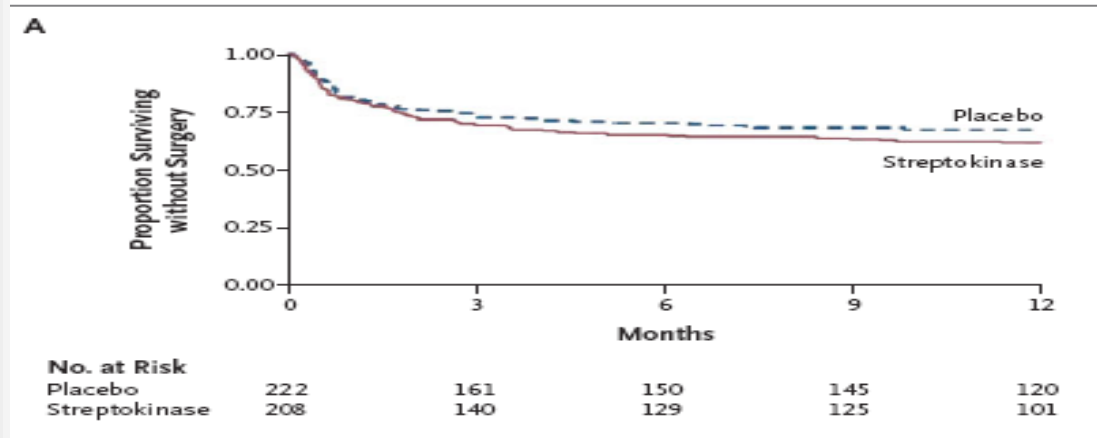


Figure 2. Proportion of Patients Surviving without Requiring Pleural-Drainage Surgery (Panel A) and the Proportion Remaining Hospitalized during Follow-up (Panel B).

Étude de streptokinase vs placebo (MRC/BTS MIST Trial). NEJM 2005;352:9 - étude négative

- Oui mais?
 - Pas d'utilisation de méthode radiologique pour placer le drain
 - Inclusion tardive (après 2 semaines d'évolution)
 - Pas de stratification des patients
 - Pleurésie cloisonnée ≠ empyème
 - Objectif primaire: mortalité ? (!)
 - Experience des centres ?

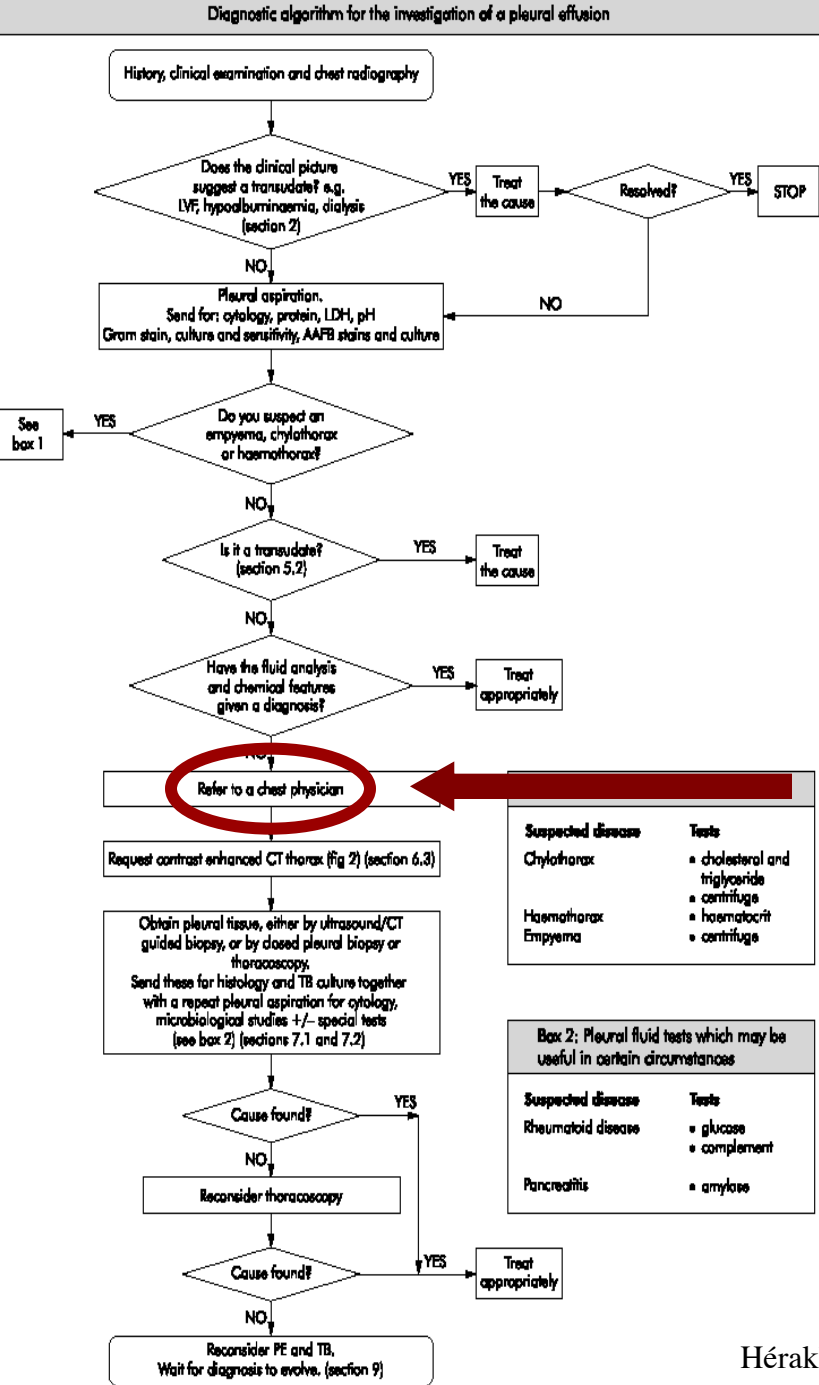
Aelony Y. «Parapneumonic Effusion Does Not Equal Empyema». Chest 1998; 114:658-9

Pneumothorax: aspiration simple et expérience spécialiste vs généraliste

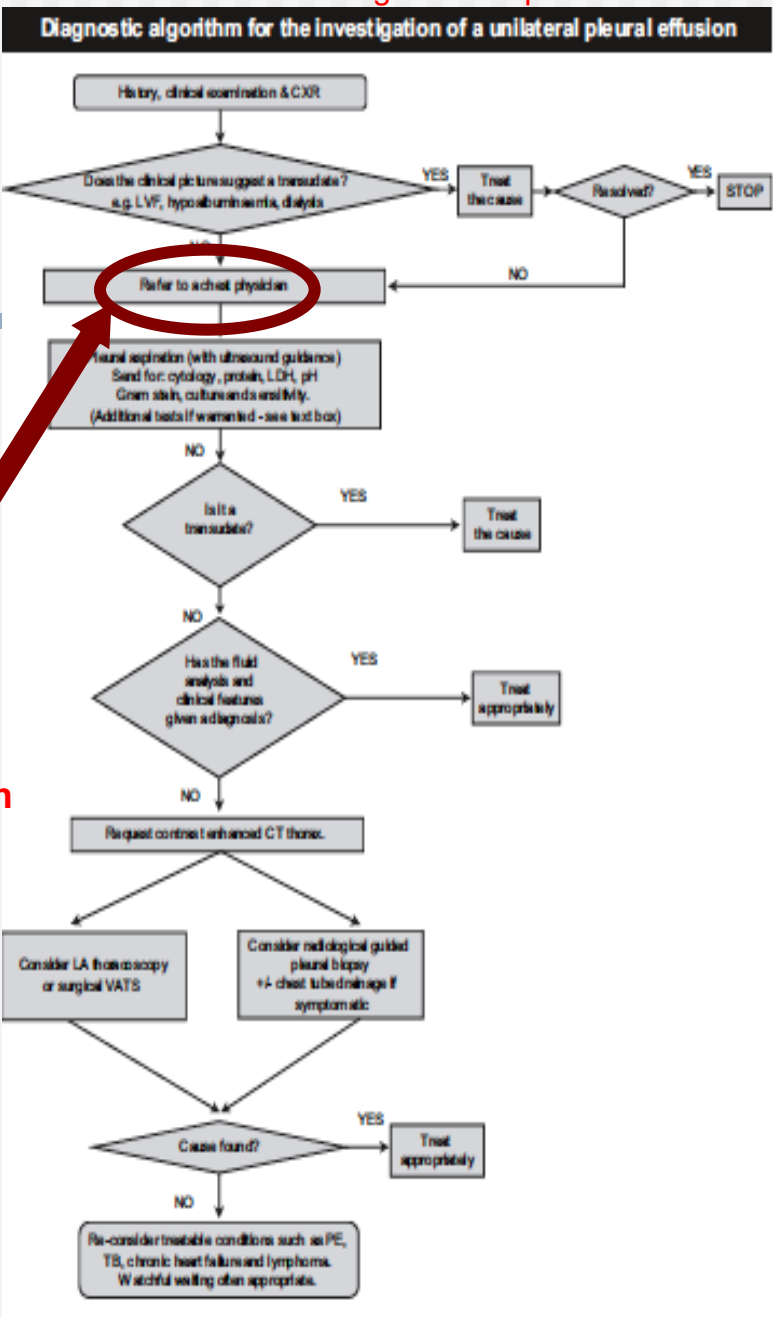
	Pneumo	M.G.	p
Taux de succès	62%	35%	.001
Complications	11%	32%	.001
Jours d'hospitalisation	5.6	9.5	.005
Suivi	86	61	.01

Packham S. Postgr Med J 2003;79: 945-947

2003 BTS Guidelines for the management of pleural diseases



2010 BTS Guidelines for the management of pleural diseases



Referral to a chest physician

MIST 2: NEJM 2011

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

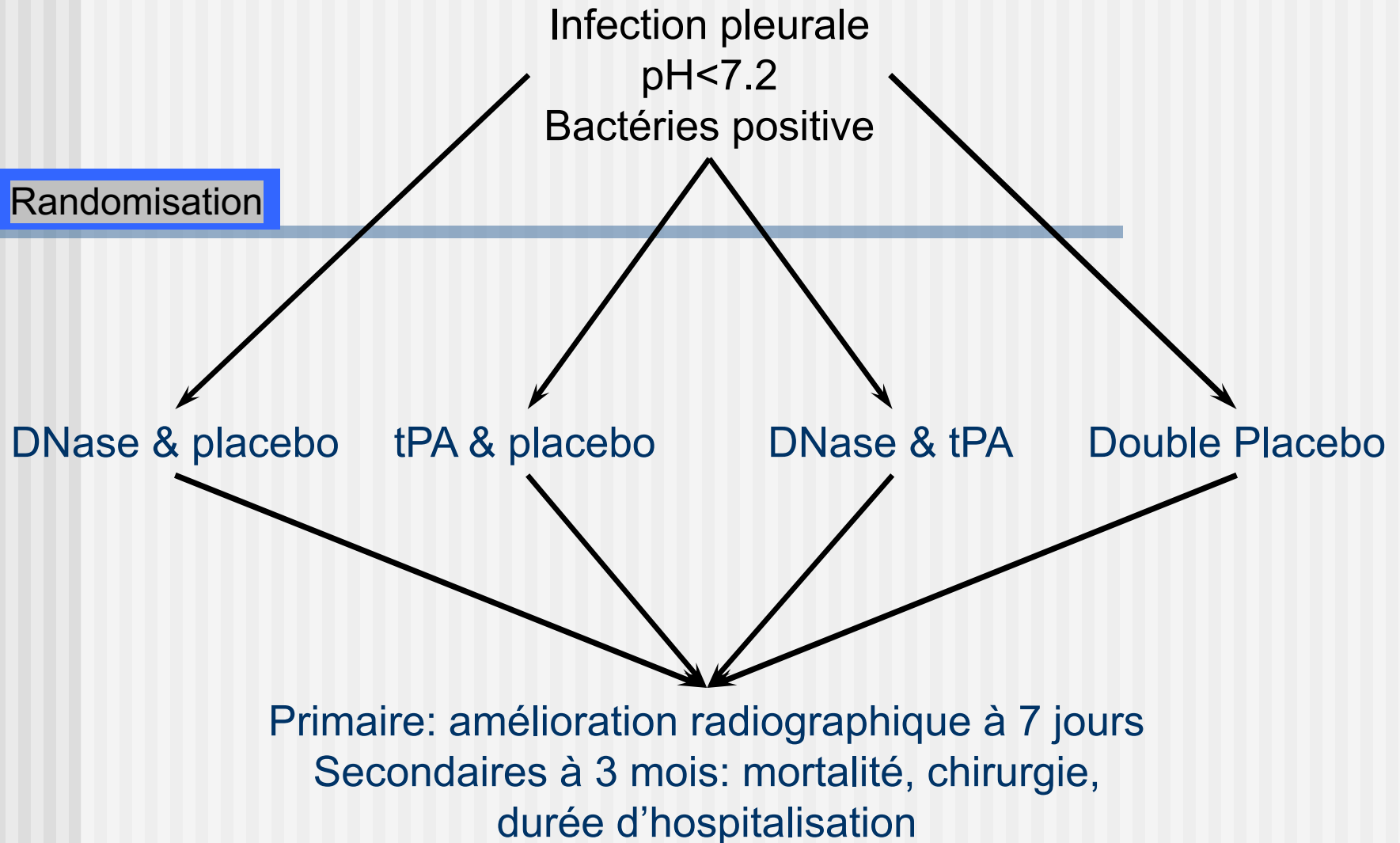
ORIGINAL ARTICLE

Intrapleural Use of Tissue Plasminogen Activator and DNase in Pleural Infection

Najib M. Rahman, D.Phil., Nicholas A. Maskell, D.M., Alex West, M.R.C.P., Richard Teoh, M.R.C.P., Anthony Arnold, M.R.C.P., Carolyn Mackinlay, M.R.C.P., Daniel Peckham, M.D., Chris W.H. Davies, M.D., Nabeel Ali, M.D., William Kinnear, M.D., Andrew Bentley, M.D., Brennan C. Kahan, M.Sc., John M. Wrightson, M.R.C.P., Helen E. Davies, M.R.C.P., Clare E. Hooper, M.R.C.P., Y.C. Gary Lee, Ph.D., Emma L. Hedley, Nicky Crosthwaite, R.G.N., Louise Choo, M.Sc., Emma J. Helm, F.R.C.R., Fergus V. Gleeson, M.D., Andrew J. Nunn, M.Sc., and Robert J.O. Davies, M.D.*

Rahman NM et al. N Engl J Med 2011;365: 518

Randomisation

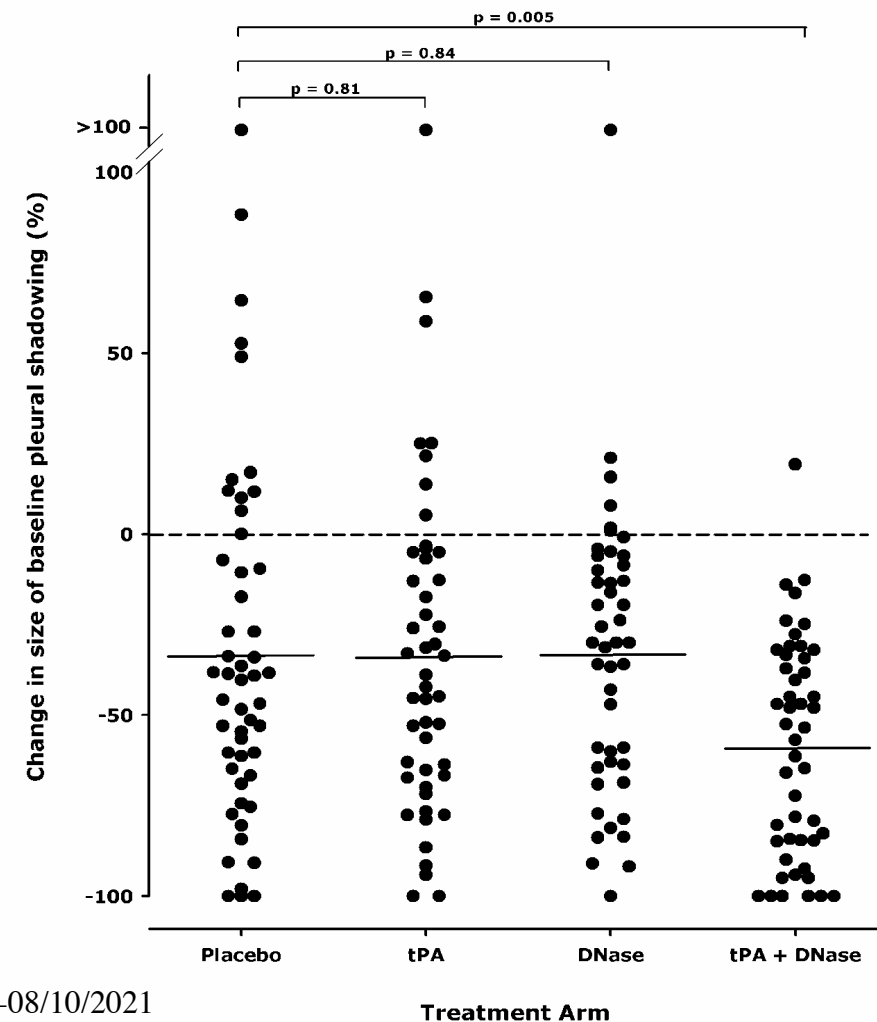


Rahman NM et al. N Engl J Med 2011;365: 518

MIST-2: Objectif primaire

- Objectif primaire
 - Amélioration significative RP dans le groupe RTPA+DNase

Rahman NM et al. N Engl J Med 2011;365: 518



Traitement chirurgical

Arm	Requiring Surgery	
Placebo	15.7 %	-
tPA	6.2 %	p = 0.10
DNase	39.1 %	p = 0.01
tPA + DNase	4.2 %	p = 0.03

Rahman NM et al. N Engl J Med 2011;365: 518

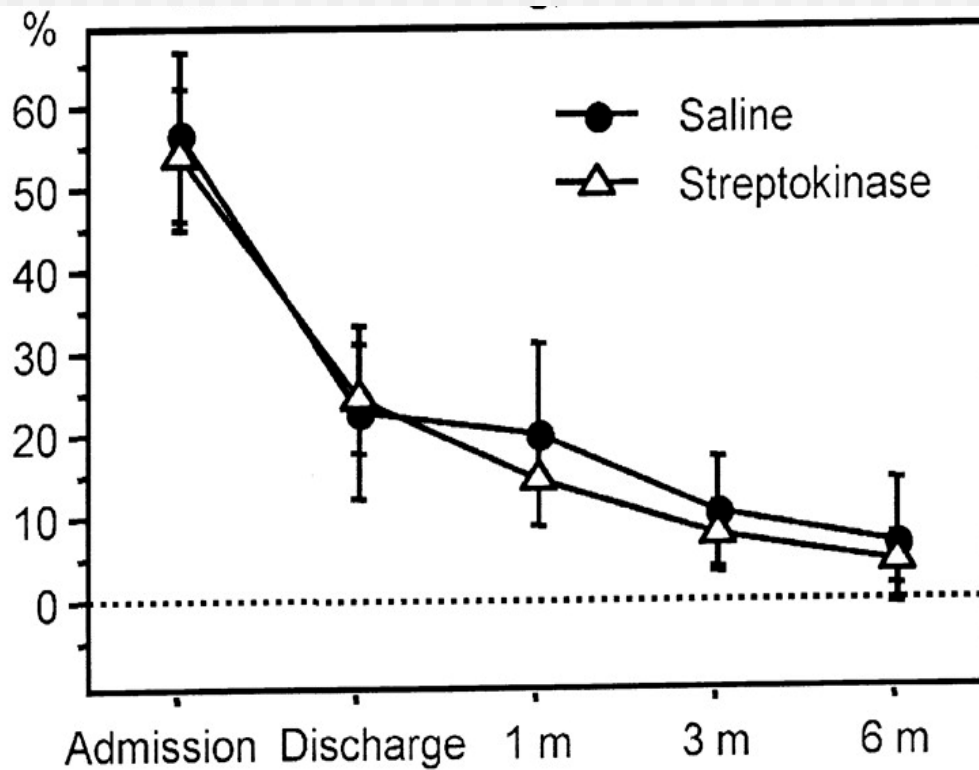
Durée d'hospitalisation

Bras	Jours mean±SD	vs placebo	p
Placebo	17.0±15.5	-	-
tPA	16.5±22.8	-0.6 jours	p = 0.93
DNase	19.3±22.5	1.9 jours	p = 0.61
tPA + DNase	11.8±9.4	-6.7 jours	p = 0.006

Rahman NM et al. N Engl J Med 2011;365: 518

Amélioration radiographique spontanée et indépendante du traitement suivi

Taux de surface occupée (%)



Diacon et al, AJCCRM 2004;170:49

rTPA à dose diminuée

Dose De-escalation of Intrapleural Tissue Plasminogen Activator Therapy for Pleural Infection

Ann Am Thorac Soc Vol 14, No 6, pp 929–936,

The Alteplase Dose Assessment for Pleural Infection Therapy Project

Natalia Popowicz^{1,2,3,4}, Oliver Bintcliffe⁵, Duneesha De Fonseka⁵, Kevin G. Blyth⁶, Nicola A. Smith⁷, Francesco Piccolo⁸, Geoffrey Martin⁶, Donny Wong⁴, Anthony Edey⁹, Nick Maskell⁵, and Y. C. Gary Lee^{1,2,4}

- 5mg de rTPA/DNase dose minimale
- 61 pts dans une étude ouverte / observationnelle

Outcomes

The following outcomes were included:

1. Survival without surgical intervention for pleural infection at 30 and 90 days from initiation of therapy
2. Length of hospital stay (LOS) following initial dose of tPA/DNase
3. Percentage change in pleural opacity seen on CXR
4. Volume of pleural fluid drained
5. Serum C-reactive protein (CRP) level
6. Complications, including the following:
 - a. Systemic bleeding
 - b. Significant pleural bleeding,

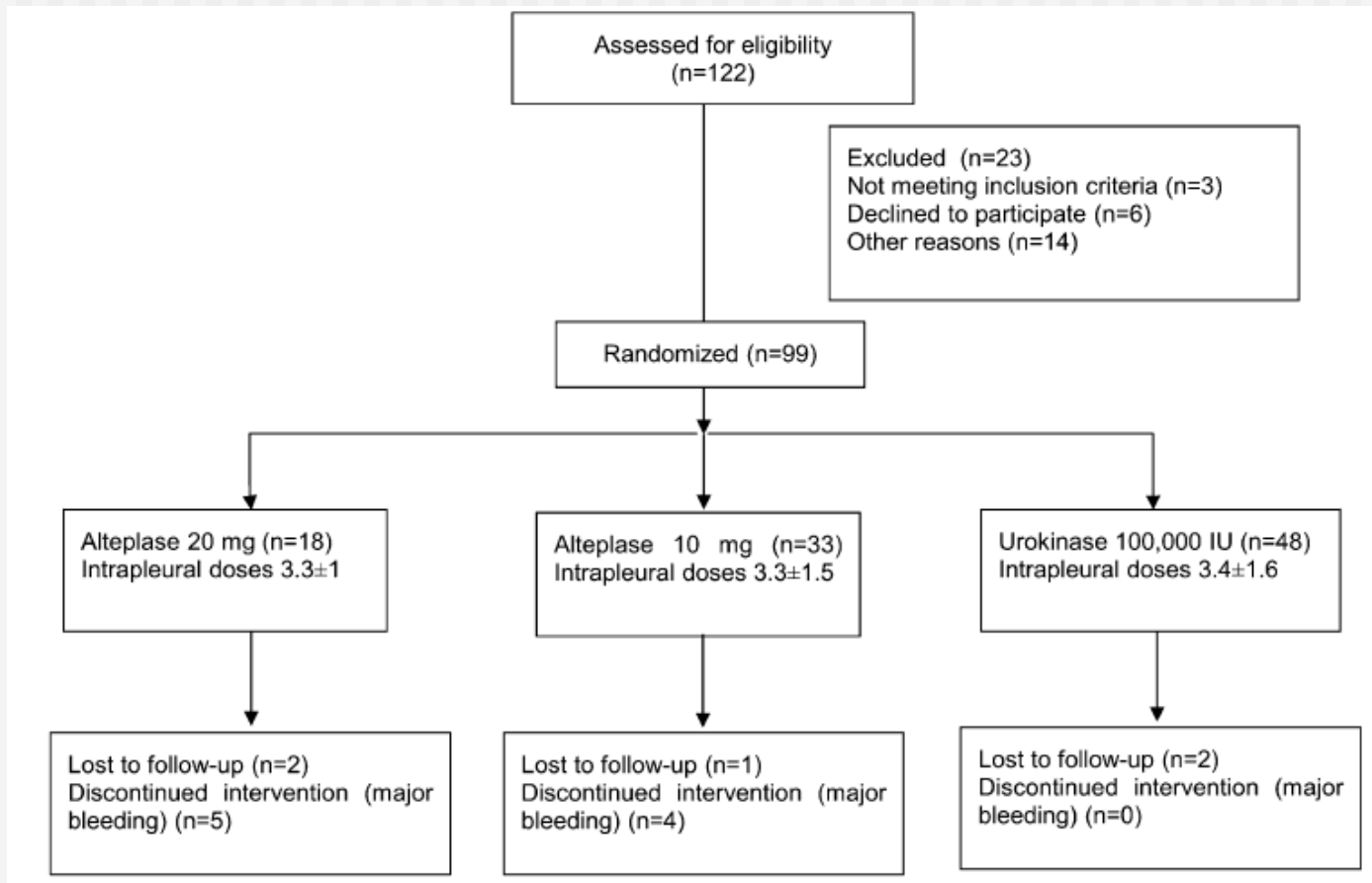
rTPA à dose diminuée

- A 90jrs
 - 50 (89.3%) pts guéris sans recours à la chirurgie

One patient subsequently died as a result of advanced malignant mesothelioma 20 days following hospital discharge. Therefore,

An 87-year-old subject died following admission with severe pneumonia and a heavily loculated parapneumonic effusion. He received six doses of tPA 5 mg/DNase 5 mg with significant improvements on the basis of CXR and CRP levels. However, he had multiorgan failure and was palliated because of his frailty, comorbidities, and finding of a necrotic subcarinal mass raising suspicion of cancer.

Urokinase vs Alteplase



■ Study flow-chart Aleman C et al, Lung 2015;193:993

Urokinase vs Alteplase

■ Empyème+multicloisonnée

Table 5 Outcome of patients with CPPE and empyema, by fibrinolytic treatment

	Alteplase 20 mg (n = 18)	Alteplase 10 mg (n = 33)	Urokinase 100,000 IU (n = 48)	P
Success rate at 3 days				
Success	10	17	29	0.031
Improvement	3	13	18	
Failure	5	3	1	
Success rate at 6 days				
Success	13	27	44	0.12
Failure	5	6	4	

CPPE complicated parapneumonic effusion

■ Multicloisonnée

Table 6 Outcome of patients with CPPE, by fibrinolytic treatment

	Alteplase 20 mg (n = 11)	Alteplase 10 mg (n = 21)	Urokinase 100,000 IU (n = 33)	P
Success rate at 3 days				
Success	6	13	23	0.013
Improvement	1	5	10	
Failure	4	3	0	
Success rate at 6 days				
Success	7	16	33	0.001
Failure	4	5	0	

CPPE complicated parapneumonic effusion

Aleman C et al, Lung 2015;193:993

Urokinase vs Alteplase

Table 7 Adverse effects and clinical outcomes of patients with CPPE and empyema, by fibrinolytic treatment administered

	Alteplase 20 mg (n = 18)	Alteplase 10 mg (n = 33)	Urokinase 100,000 IU (n = 48)	P
Bleeding	5 (28 %)	4 (12 %)	0	<0.001
Surgical therapy	0	1 (3 %)	2 (4 %)	NS
ICU admittance	0	3 (9.1 %)	2 (4 %)	NS
Death during hospitalization due to CPPE/ empyema	0	0	0	NS
Death during the first year	0	3 (9.1 %)	3 (6 %)	NS
Death during the first year related to the infection	0	0	0	NS
Six months lost to follow up	1 (5.5 %)	2 (6 %)	2 (4 %)	NS

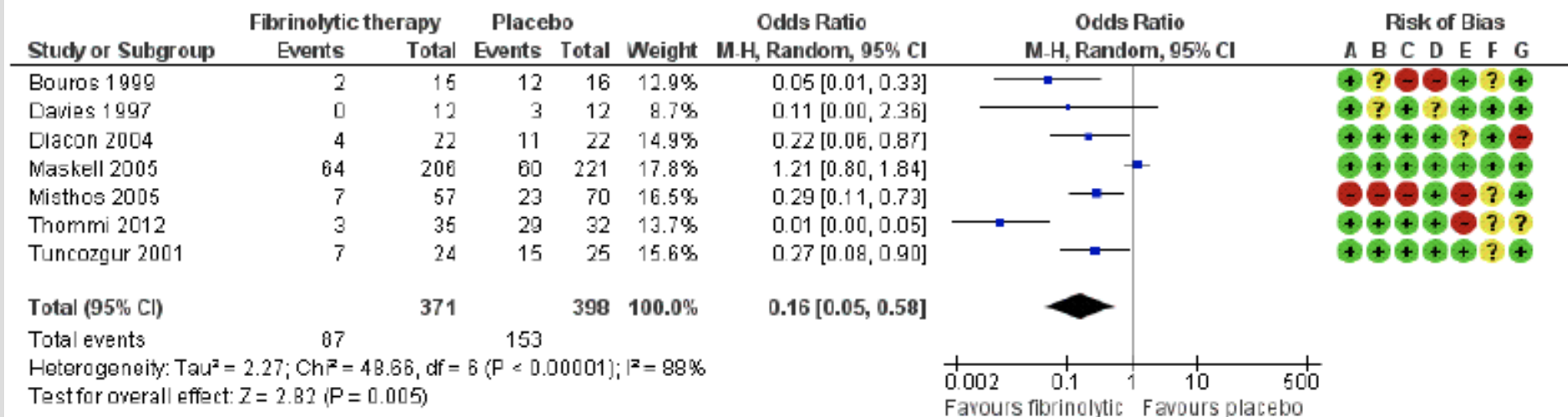
CPPE complicated parapneumonic effusion, ICU intensive care unit, NS not significant

■ Complications

Aleman C et al, Lung 2015;193:993

Méta-analyse Cochrane sur fibrinolytiques vs placebo (ATP exclue)

Figure 7. Forest plot of comparison: 1 Fibrinolytic therapy versus placebo, outcome: 1.3 Overall treatment failure, including mortality, thoracic surgery or referral for further fibrinolytic therapy.



- Altmann ES, Crossingham I, Wilson S, Davies HR. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019;10: CD002312

Conclusions sur les fibrinolytiques

- Les fibrinolytiques ont fait preuve globalement de réduction significative de
 - mortalité
 - d'échec de traitement
 - recours au traitement chirurgical
- Sauf dans l'étude MIST1. La raison pour cela n'est pas certaine, mais nous soupçonnons une étude biaisée.
- La fibrinolyse peut être un traitement efficace chez ces patients, surtout chez les patients avec contre-indication à la chirurgie.

Altmann ES. Cochr Datab Syst Rev. 2019;10: CD002312

Infections Pleurales: traitement en fonction du stade

- ✓ Antibiotiques
- ✓ Drainage
- ✓ Fibrinolytiques
- ✓ **Thoracoscopie**
- ✓ Decortication

?
?

Traitement interventionnel

- Précoce ou après échec du TTT initial
- Thoracoscopie: Médicale ou VATS?
- Thoracotomie?
- Débridement ou Décortication?

Thoracoscopie précoce vs traitement classique: 2 études randomisées

■ Thoracoscopie

- Plus efficace
- Plus courte durée d'hospitalisation
- Plus courte durée de drainage

■ Limitations

- Non-aveugles
- Peu de patients inclus

■ Wait MA, et al A randomized trial of empyema therapy. Chest 1997;11:1548

■ Bilgin M, et al. ANZ J Surg 2006;76:120

Thoracoscopie médicale

Série	Patients	Succès	Compl/chir
	n	n(%)	n(%)
Colt 1995	7	6 (86%)	1 (14%)
Solèr 1997	16	12 (73%)	4 (27%)
Tassi 2004	96	89 (93%)	7 (7%)
Brutsche 2005	127	116 (91%)	11 (0.9)
Ravaglia 2012	41	35 (85%)	6 (15%)
Koulelidis 2013	20	19 (95%)	1 (15%)
Total	307	277 (90%)	30 (10%)

Décortication par VATS ou par Thoracotomie?

Analyse des articles publiés

■ VATS fait mieux

■ 8 études (précoce+tardive) VATS vs TD

- Réduction de « air leak »: $p=0.0003$
- Réduction de l'hospitalisation: $p=0.03$
- Réduction des complications: $p=0.006$
- Réduction du sepsis: $p=0.03$
- Réduction de la mortalité à 30j : $p=0.02$

■ Chambers A et al. ICVTS 2010;11:171-7

Dans la “real life” les chirurgiens n’aiment prendre en charge ces patients

- Patients fragiles
- Complications = 20%
- Conversion: 10-60%
- Taux de mortalité = 10%
- Hygiène des blocs et service

Lardinois D et al. Ann Thorac Surg 2005;79:1851–56

Chirurgie ou traitement médical?

- Mortalité
 - Pas de différence significative
- Durée d'hospitalisation
 - Pas de différence significative
- Complications
 - Pas de différence significative

■ Pas assez de données

Redden MD, Chin TY, van Driel ML. Cochrane 2017;3

“Take-home message : Prise en charge des infections pleurales

- Objectif: Lever le sepsis
- Utilisation raisonnée des antibiotique
- Surveillance rapprochée du patient
- Drainage est primordial
 - La largeur du tube n'est peut être pas important
 - Le site de drainage est important
 - Il faut utiliser l'écho thoracique
- Si intervention, il vaut mieux précoce que tardive

Conclusions: Prise en charge des infections pleurales

- Beaucoup de questions à répondre
 - Besoin de larges études, bien dessinées, randomisées, stratifiées

En attendant, un but à ne pas manquer: patient entre les mains d' «experts»

- Seul moyen pour l'instant pour réduire la mortalité

Froudarakis M, Bouros D. Editorial comment. Respiration 2013;86: 277

