

Invasive pneumococcal diseases in adults: Determinants of 30-day mortality in two joint prospective cohorts (COMBAT and SIIP studies)

COFIL du Réseau de Surveillance de *Streptococcus pneumoniae*

A partir du mémoire de M2 - Amine BENADJI

S TUBIANA - X DUVAL

10 Septembre 2019

Introduction - *Streptococcus pneumoniae*

- **Bactérie commensale des voies respiratoires**
- **Infections invasives à pneumocoque (IIP)**
 - **Fréquentes** (incidence \approx 8-9 pour 100 000 PA en 2013, tous âges, EPIBAC)
 - **Morbi-mortalité élevée** (mortalité intra-hospitalière 11-30% ; séquelles fréquentes pour méningites)
- **Pronostic des IIP dépend de plusieurs facteurs liés à :**
 - **l'hôte** (comorbidités associées)
 - **la thérapeutique** (rapidité d'instauration ATB, adjonction CTX dans les méningites...)
 - **au sérotype, charge bactérienne...**
- **Prévention vaccinale** (introduction vaccination PCV13 en 2010 pour les enfants; schéma séquentiel PCV13 puis PPV23 pour les individus à risque élevé d'IIP)

Surveillance des IIP

SIIP

Cohorte de Surveillance des infections invasives à pneumocoques de l'adulte (hors méningites)

(IP J Gaillat/MC Ploy – DRCI Limoges)

Extension d'AMM du PCV13

- Etudier l'incidence et évolution des IIP (hors méningites) chez l'adulte en fonction des FR couplés à la microbiologie
- Evaluer l'impact du PCV13

Surveillance des IIP

SIIP

Cohorte de Surveillance des infections invasives à pneumocoques de l'adulte (hors méningites)

(IP J Gaillat/MC Ploy – DRCI Limoges)

Extension d'AMM du PCV13

- Etudier l'incidence et évolution des IIP (hors méningites) chez l'adulte en fonction des FR couplés à la microbiologie
- Evaluer l'impact du PCV13

COMBAT

Cohorte nationale des méningites communautaires de l'adulte

(IP X Duval – DRCD APHP)

Modification prise en charge des méningites bactériennes recommandée par conférence consensus SPILF 2008

Demande du jury d'initier une cohorte observationnelle

- Décrire l'épidémiologie
- Décrire le pronostic
- Décrire pratiques thérapeutiques

Surveillance des IIP

SIIP

Cohorte de Surveillance des infections invasives à pneumocoques de l'adulte (hors méningites)

(IP J Gaillat/MC Ploy – DRCI Limoges)

Extension d'AMM du PCV13

- Etudier l'incidence et évolution des IIP (hors méningites) chez l'adulte en fonction des FR couplés à la microbiologie
- Evaluer l'impact du PCV13

COMBAT

Cohorte nationale des méningites communautaires de l'adulte

(IP X Duval – DRCD APHP)

Modification prise en charge des **méningites bactériennes** recommandée par conférence consensus SPILF 2008

Demande du jury d'initier une cohorte observationnelle

- Décrire l'épidémiologie
- Décrire le pronostic
- Décrire pratiques thérapeutiques

Cohorte conçues conjointement avec recueil de variables communes

Objectifs du travail commun SIIP/COMBAT

- **Décrire les caractéristiques des patients (≥ 18 ans) présentant une IIP**
- **Identifier les facteurs associés à la mortalité à 30 jours des IIP**
 - **Globalement, quelle que soit la localisation**
 - **Séparément pour les méningites communautaires et pour les autres localisations IIP**

Objectifs du travail commun SIIP/COMBAT

- **Décrire les caractéristiques des patients (≥ 18 ans) présentant une IIP**
 - **Identifier les facteurs associés à la mortalité à 30 jours des IIP**
 - **Globalement, quelle que soit la localisation**
 - **Séparément pour les méningites communautaires et pour les autres localisations IIP**
- **Identifier les facteurs associés à la gravité des IIP**
 - **Globalement, quelle que soit la localisation**
 - **Séparément pour les méningites communautaires et pour les autres localisations IIP**

Cohorte COMBAT

Cohorte nationale observationnelle prospective des méningites bactériennes de l'adulte

- Multicentrique (69 hôpitaux français + 8 CNR)
- Période d'inclusion : Février 2013 à Juillet 2015
- Méningites bactériennes communautaires (tous microorganismes) chez l'adulte ≥ 18 ans
- Suivi: Recueil données intra-hospitalières (cliniques, biologiques et thérapeutiques)

533 patients inclus dont 280 méningites à pneumocoque

Cohorte SIIP

Cohorte descriptive prospective associant les réseaux des observatoires régionaux du pneumocoque (ORP), le CNRP, la SPILF et SPF.

- Multicentrique (25 hôpitaux français)
- Population: IIP de l'adulte ≥ 18 ans hors méningites communautaires à pneumocoque
- Suivi: Recueil données intra-hospitalières clinico-biologique via CRF

Entre Février 2013 et Juillet 2015: 491 patients avec IIP inclus

Identification des déterminants potentiels associés à la mortalité J30

A partir des variables communes SIIP/COMBAT:

- Sociodémographique (âge, sexe)
- Source d'infection/porte d'entrée
- FR d'infection à IIP: 3 classes (risque élevé, risque médian et absence)
- Profil de sensibilité du pneumocoque (Amox, C3G) *CA-SFM 2015*
- Sérotypes du pneumocoque
 - Sérotype vaccinal ou non
 - Potentiel invasif: hautement invasif ou non
 - Potentiel de mortalité : hautement associé à mortalité ou non

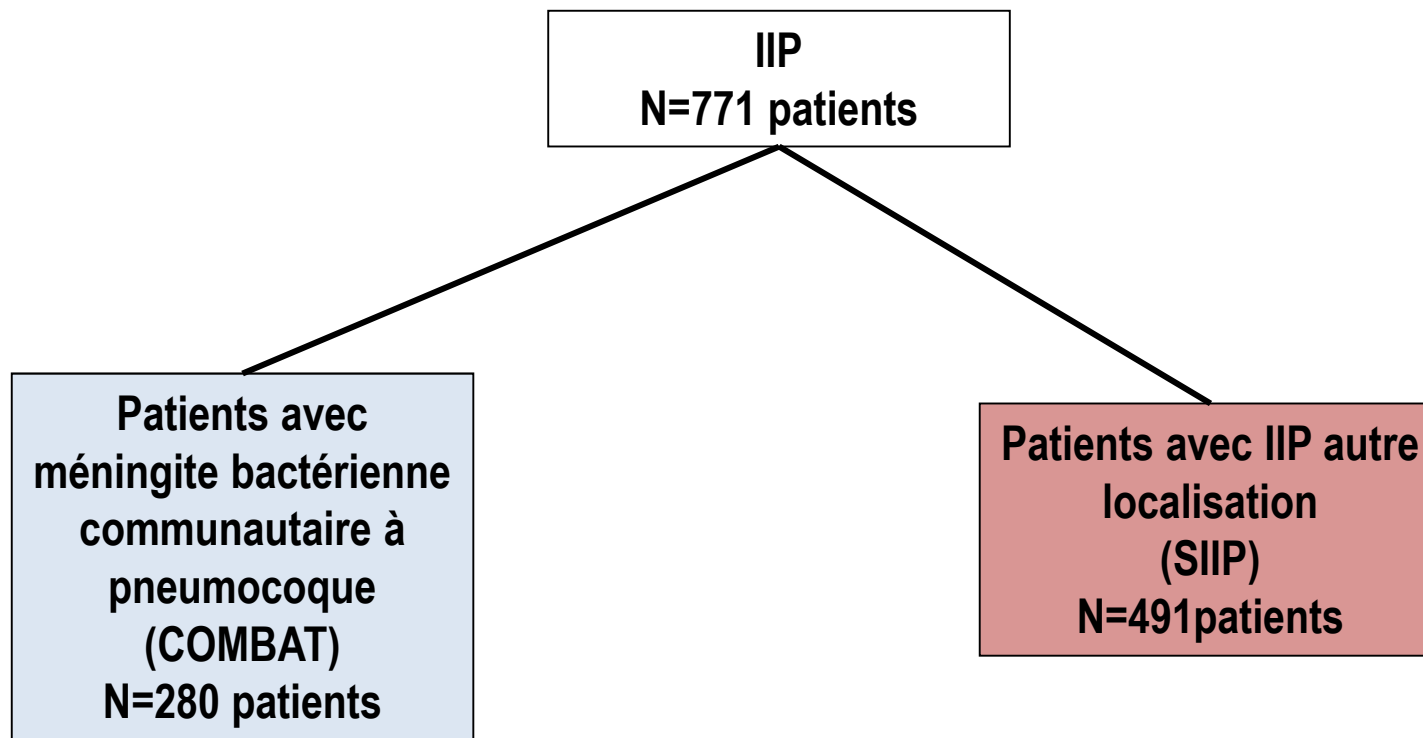
Identification des déterminants potentiels associés à la mortalité J30

A partir des variables communes SIIP/COMBAT:

- Sociodémographique (âge, sexe)
- Source d'infection/porte d'entrée
- FR d'infection à IIP: 3 classes (risque élevé, risque médian et absence)
- Profil de sensibilité du pneumocoque (Amox, C3G) *CA-SFM 2015*
- Sérotypes du pneumocoque
 - Sérotype vaccinal ou non
 - Potentiel invasif: hautement invasif ou non
 - Potentiel de mortalité : hautement associé à mortalité ou non

Définitions retenues pour M2 avec
regroupement catégories non définitif

Résultats



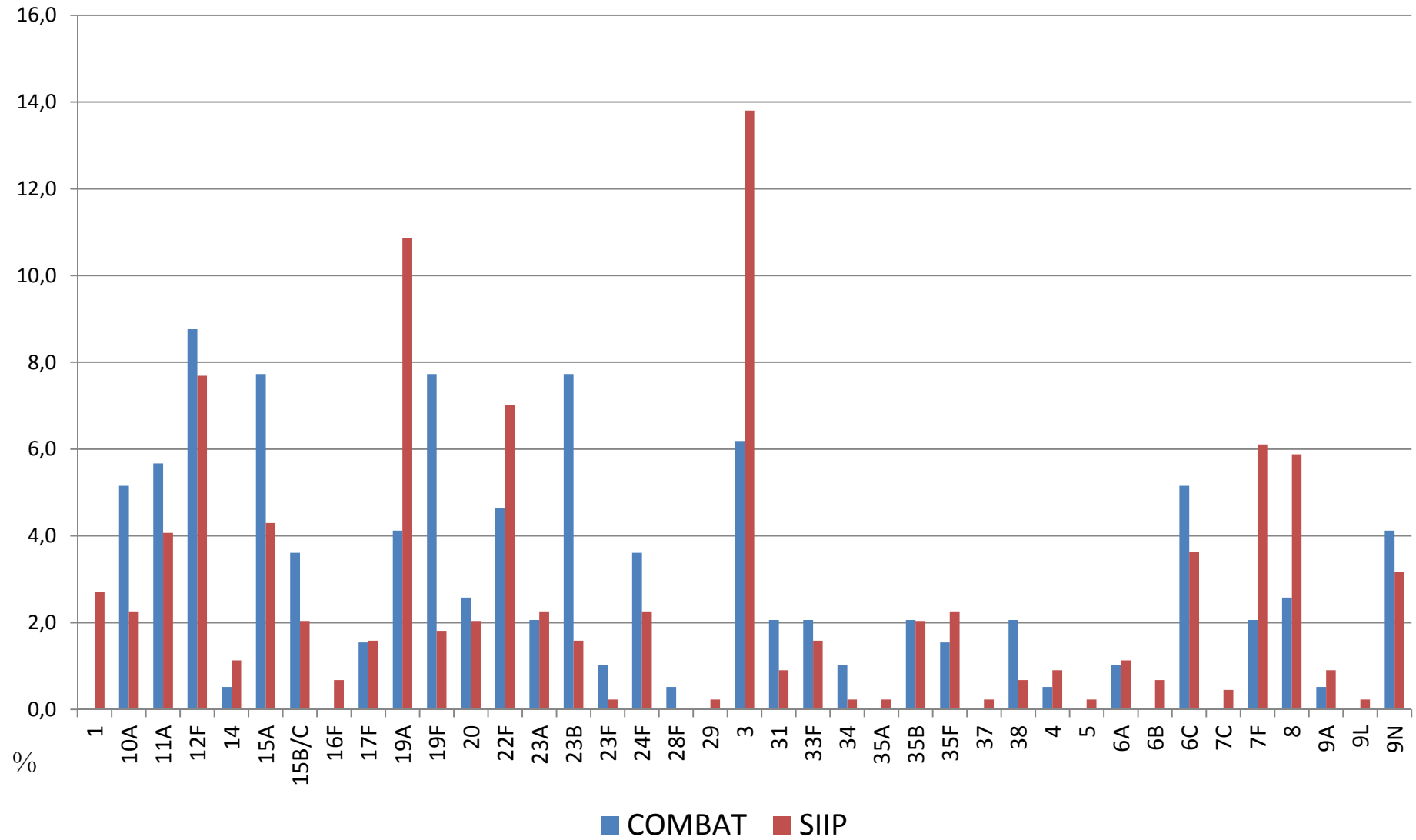
Characteristics of the study population according to localization of IPD

	All IPD (N=771) n /N (%)	Meningitis (N=280) n /N (%)	Other IPD ¹ (N=491) n /N (%)	P-value
Patient' background and disease characteristics				
Age, Median [IQR]	66 [52.0-79.7]	60.2 [48.4-68.3]	70.9 [56.2-83.5]	<0.001
Male/female Ratio	1.1	1.2	1.0	0.21
Risk of IPD infection				
No risk	184/740 (24.9)	83/253 (32.8)	101/487 (20.7)	
Median risk	333/740 (45.0)	110/253 (43.5)	223/487 (45.8)	<0.001
High risk	223/740 (30.1)	60/253 (23.7)	163/487 (33.5)	
Associated infection				
Pneumonia	437/765 (57.1)	46/275 (16.7)	391/490 (79.8)	<0.001
ENT infection	115/766 (15.0)	109/275 (39.6)	6/491 (1.2)	<0.001
<i>S. pneumoniae</i> antimicrobial susceptibility				
Amoxicillin MIC				
Susceptible	651/682 (95.5)	220/241 (91.3)	431/441 (97.7)	
Intermediate	9/682 (1.3)	0/241 (0)	9/441 (2.1)	<0.001
Resistant	22/682 (3.2)	21/241 (8.7)	1/441 (0.2)	
3GC MIC				
Susceptible	636/655 (97.1)	211/213 (99.1)	425/442 (96.2)	
Intermediate	19/655 (2.9)	2/213 (0.1)	17/442 (3.8)	0.03

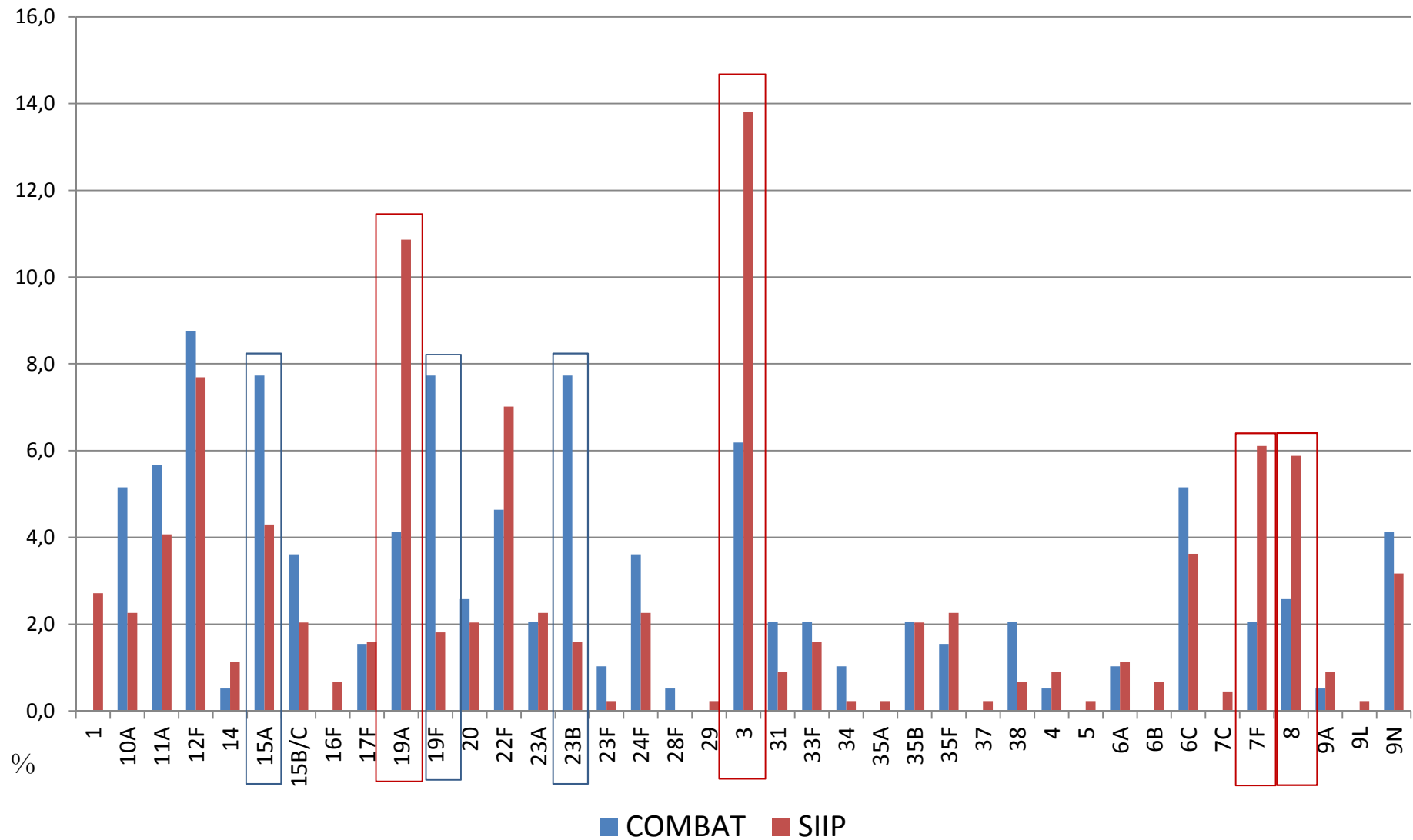
Characteristics of the study population according to localization of IPD

	All IPD (N=771) n /N (%)	Meningitis (N=280) n /N (%)	Other IPD ¹ (N=491) n /N (%)	P-value
<i>Streptococcus pneumoniae</i> serotypes				
High invasive potential				
Yes	119/636 (18.7)	32/194 (16.5)	87/442 (19.7)	0.34
No	517/636 (81.3)	162/194 (83.5)	355/442 (80.3)	
High mortality potential				
Yes	427/636 (67.1)	133/194 (68.6)	294/442 (66.5)	
No	209/636 (32.9)	61/194 (31.4)	148/442 (33.5)	0.61
Vaccine serotypes				
Included in PCV7/ PCV13/ PPV23	464/636 (73.0)	124/194 (63.9)	340/442 (76.9)	
Non-vaccine serotypes	172/636 (27.0)	70/194 (36.1)	102/442 (23.1)	<0.001
In-hospital evolution				
Admission in intensive care unit	380/733 (51.9)	230/277 (83.0)	150/456 (32.9)	<0.001
Septic shock	153/748 (20.4)	71/272 (26.1)	82/476 (17.2)	<0.001
Severe sepsis	272/749 (36.3)	110/272 (40.4)	162/477 (34.0)	0.07
Mechanical ventilation	219/707 (31.0)	134/271 (49.4)	85/436 (19.5)	<0.001
30-days mortality	128/765 (16.7)	53/227 (18.9)	75/410 (15.5)	0.21

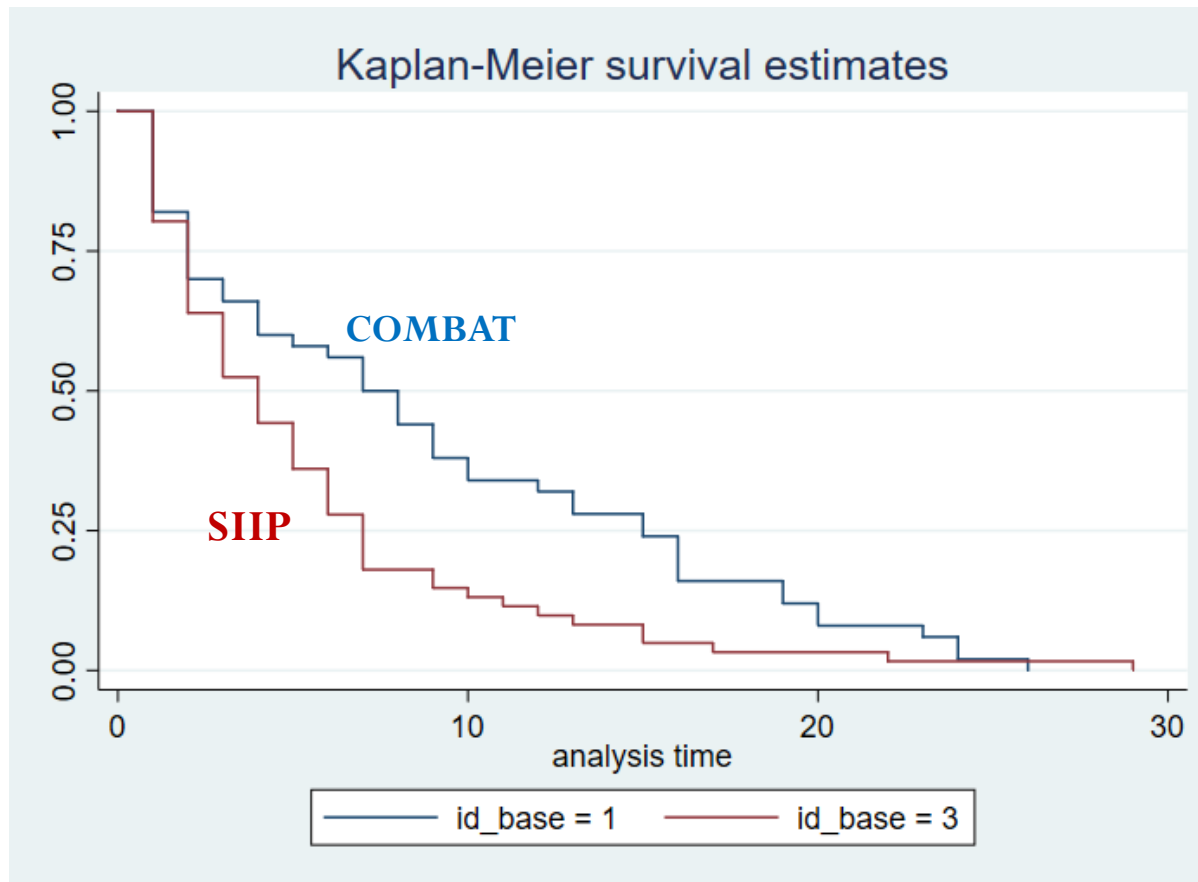
S. pneumoniae serotype' distribution (COMBAT, SIIP)



S. pneumoniae serotype' distribution (COMBAT, SIIP)



Kaplan–Meier survival curve for both cohorts (COMBAT, SIIP)



(censored at 30 days). Id_base=1 : Combt ; id_base=3 : SIIP. **P<0.001 by log rank test**

Factors associated with 30-day mortality in patients with all IPD localizations (N=765)

	Death within 30-days N=128	No death within 30-days N=637	p-value of bivariate analysis	Multivariate analysis odds ratio [95%CI]	p-value of Multivariate analysis
Age (Median [IQR])	73.8 (57.7-85.6)	64.8 (50.6-78.6)	<0.001		
Male sex	68/127 (53.5)	339/637 (53.2)	0.94		
Risk of IPD infection					
No risk	23/127(18.1)	160/608 (26.3)			
At risk	67/127 (52.8)	263/608 (43.3)	0.08		
High risk	37/127 (29.1)	185/608 (30.4)			
Source and/or associated infection					
Meningitis	53/128 (41.4)	227/637 (35.6)	0.21		
ENT infection	12/126 (9.5)	103/634 (16.2)	0.05		
Amoxicillin MIC					
Susceptible	111/117 (94.9)	535/560 (95.6)			
Intermediate	2/117 (1.7)	7/560 (1.2)	0.91		
Resistant	4/117 (3.4)	18/560 (3.2)			
3GC MIC					
Susceptible	108/111 (97.3)	522/538 (97.0)			
Intermediate	3/111 (2.7)	16/538 (3.0)	0.87		
<i>S. pneumoniae</i> highly invasive potential					
Yes	13/107 (12.2)	105/523 (20.1)			
No	94/107 (87.8)	418/523 (79.9)	0.06		
<i>S. pneumoniae</i> highly mortality potential					
Yes	83/107 (77.6)	340/523 (65.0)	0.01		
No	24/107 (22.4)	183/523 (35.0)			
<i>S. pneumoniae</i> serotypes					
Serotypes included in PCV7/ PCV13/ PPV23	81/107 (75.7)	377/523 (72.1)	0.44		

Factors associated with 30-day mortality in patients with all IPD localizations (N=765)

	Death within 30-days N=128	No death within 30-days N=637	p-value of bivariate analysis	Multivariate analysis odds ratio [95%CI]	p-value of Multivariate analysis
Age (Median [IQR])	73.8 (57.7-85.6)	64.8 (50.6-78.6)	<0.001	1.01 [1.00-1.03]	<0.001
Male sex	68/127 (53.5)	339/637 (53.2)	0.94		
Risk of IPD infection					
No risk	23/127(18.1)	160/608 (26.3)			
At risk	67/127 (52.8)	263/608 (43.3)	0.08		
High risk	37/127 (29.1)	185/608 (30.4)			
Source and/or associated infection					
Meningitis	53/128 (41.4)	227/637 (35.6)	0.21		
ENT infection	12/126 (9.5)	103/634 (16.2)	0.05		
Amoxicillin MIC					
Susceptible	111/117 (94.9)	535/560 (95.6)			
Intermediate	2/117 (1.7)	7/560 (1.2)	0.91		
Resistant	4/117 (3.4)	18/560 (3.2)			
3GC MIC					
Susceptible	108/111 (97.3)	522/538 (97.0)			
Intermediate	3/111 (2.7)	16/538 (3.0)	0.87		
<i>S. pneumoniae</i> highly invasive potential					
Yes	13/107 (12.2)	105/523 (20.1)			
No	94/107 (87.8)	418/523 (79.9)	0.06		
<i>S. pneumoniae</i> highly mortality potential					
Yes	83/107 (77.6)	340/523 (65.0)		1.90 [1.15-3.15]	0.01
No	24/107 (22.4)	183/523 (35.0)	0.01	reference	
<i>S. pneumoniae</i> serotypes					
Serotypes included in PCV7/ PCV13/ PPV23	81/107 (75.7)	377/523 (72.1)	0.44		

Factors associated with 30-days mortality in patients with pneumococcal CABM (N=280)

	Death within 30-days N=53	No death within 30-days N=227	p-value of bivariate analysis	Multivariate analysis odds ratio [95%CI]	p-value of Multivariate analysis
Age (Median [IQR])	68.1 (52.6-80.6)	59.7 (46.8-66.5)	<0.001		
Male sex	27/53 (50.9)	130/227 (57.3)	0.40		
Risk of IPD infection					
No risk	15/52(28.9)	68/201 (33.8)			
At risk	27/52 (51.9)	83/201 (41.3)	0.37		
High risk	10/52 (19.2)	50/201 (24.9)			
Associated infection					
Pneumonia	15/51 (29.4)	31/224 (13.8)	<0.001		
ENT infection	11/51 (21.6)	98/224 (43.7)	<0.001		
Amoxicillin MIC					
Susceptible	46/50 (92.0)	174/191 (91.1)			
Resistant	4/50 (8.0)	17/191 (8.9)	0.84		
3GC MIC					
Susceptible	44/44 (100)	167/169 (98.8)			
Intermediate	00/44 (00)	2/169 (1.2)	0.46		
<i>S. pneumoniae</i> highly invasive potential					
Yes	7/40 (17.5)	25/154 (16.2)			
No	33/40 (82.5)	129/154 (83.8)	0.84		
<i>S. pneumoniae</i> highly mortality potential					
Yes	30/40 (75.0)	103/154 (66.9)			
No	10/40 (25.0)	51/154 (33.1)	0.32		
<i>S. pneumoniae</i> serotypes					
Serotypes included in PCV7/ PCV13/ PPV23	27/40 (67.5)	97/154 (62.9)	0.59		

Factors associated with 30-days mortality in patients with pneumococcal CABM (N=280)

	Death within 30-days N=53	No death within 30-days N=227	p-value of bivariate analysis	Multivariate analysis odds ratio [95%CI]	p-value of Multivariate analysis
Age (Median [IQR])	68.1 (52.6-80.6)	59.7 (46.8-66.5)	<0.001	1.03 [1.01-1.06]	<0.001
Male sex	27/53 (50.9)	130/227 (57.3)	0.40		
Risk of IPD infection					
No risk	15/52(28.9)	68/201 (33.8)			
At risk	27/52 (51.9)	83/201 (41.3)	0.37		
High risk	10/52 (19.2)	50/201 (24.9)			
Associated infection					
Pneumonia	15/51 (29.4)	31/224 (13.8)	<0.001		
ENT infection	11/51 (21.6)	98/224 (43.7)	<0.001	0.38 [0.18-0.79]	0.01
Amoxicillin MIC					
Susceptible	46/50 (92.0)	174/191 (91.1)			
Resistant	4/50 (8.0)	17/191 (8.9)	0.84		
3GC MIC					
Susceptible	44/44 (100)	167/169 (98.8)			
Intermediate	00/44 (00)	2/169 (1.2)	0.46		
<i>S. pneumoniae</i> highly invasive potential					
Yes	7/40 (17.5)	25/154 (16.2)			
No	33/40 (82.5)	129/154 (83.8)	0.84		
<i>S. pneumoniae</i> highly mortality potential					
Yes	30/40 (75.0)	103/154 (66.9)			
No	10/40 (25.0)	51/154 (33.1)	0.32		
<i>S. pneumoniae</i> serotypes					
Serotypes included in PCV7/ PCV13/ PPV23	27/40 (67.5)	97/154 (62.9)	0.59		

Factors associated with 30-mortality in patients with IPD other than meningitis (N=485)

	Death within 30-days N=75	No death within 30-days N=410	p-value of bivariate analysis	Multivariate analysis odds ratio [95%CI]	p-value of Multivariate analysis
Age (Median [IQR])	76.6 (62.7-88.2)	69.6 (53.8-82.6)	<0.001		
Male sex	41/74 (55.4)	209/410 (51.0)	0.48		
Risk of IPD infection					
No risk	8/75(10.7)	92/407 (22.6)			
At risk	40/75 (53.3)	180/407 (44.2)	0.06		
High risk	27/75 (36.0)	135/407 (33.2)			
Associated infection					
Pneumonia	51/75 (68.0)	336/410 (82.0)	<0.001		
ENT infection	1/75 (1.3)	5/410 (1.2)	0.93		
Amoxicillin MIC					
Susceptible	65/67 (97.0)	361/369 (97.8)			
Intermediate	2/67 (3.0)	7/369 (1.9)	0.77		
Resistant	0/67 (00)	1/369 (0.3)			
3GC MIC					
Susceptible	64/67 (95.5)	355/369 (96.2)			
Intermediate	3/67 (4.5)	14/369 (3.8)	0.79		
<i>S. pneumoniae</i> highly invasive potential					
Yes	6/67 (8.9)	80/369 (21.7)			
No	61/67 (91.1)	289/369 (78.3)	0.01		
<i>S. pneumoniae</i> highly mortality potential					
Yes	53/67 (79.1)	237/369 (64.2)			
No	14/67 (20.9)	132/369 (35.8)	0.01		
<i>S. pneumoniae</i> serotypes					
Serotypes included in PCV7/ PCV13/ PPV23	54/67 (80.6)	280/369 (75.9)	0.40		

Factors associated with 30-mortality in patients with IPD other than meningitis (N=485)

	Death within 30-days N=75	No death within 30-days N=410	p-value of bivariate analysis	Multivariate analysis odds ratio [95%CI]	p-value of Multivariate analysis
Age (Median [IQR])	76.6 (62.7-88.2)	69.6 (53.8-82.6)	<0.001	1.02 [1.0-1.04]	<0.001
Male sex	41/74 (55.4)	209/410 (51.0)	0.48		
Risk of IPD infection					
No risk	8/75(10.7)	92/407 (22.6)			
At risk	40/75 (53.3)	180/407 (44.2)	0.06		
High risk	27/75 (36.0)	135/407 (33.2)			
Associated infection					
Pneumonia	51/75 (68.0)	336/410 (82.0)	<0.001	0.39 [0.21-0.71]	0.02
ENT infection	1/75 (1.3)	5/410 (1.2)	0.93		
Amoxicillin MIC					
Susceptible	65/67 (97.0)	361/369 (97.8)			
Intermediate	2/67 (3.0)	7/369 (1.9)	0.77		
Resistant	0/67 (00)	1/369 (0.3)			
3GC MIC					
Susceptible	64/67 (95.5)	355/369 (96.2)			
Intermediate	3/67 (4.5)	14/369 (3.8)	0.79		
<i>S. pneumoniae</i> highly invasive potential					
Yes	6/67 (8.9)	80/369 (21.7)	0.01		
No	61/67 (91.1)	289/369 (78.3)			
<i>S. pneumoniae</i> highly mortality potential					
Yes	53/67 (79.1)	237/369 (64.2)	0.01		
No	14/67 (20.9)	132/369 (35.8)			
<i>S. pneumoniae</i> serotypes					
Serotypes included in PCV7/ PCV13/ PPV23	54/67 (80.6)	280/369 (75.9)	0.40		

Discussion

- **Caractéristiques et PEC des patients ≠ selon localisation de l'IIP**
Méningite: patients plus jeunes avec moins de comorbidités, plus fréquemment en USI
- **Pronostic à 30 jours comparables selon la localisation**
- **Variables associées au pronostic à 30 jours :**
 - Terrain: âge avancé du patient
 - Caractéristiques de la souche: sérotypes avec un potentiel de mortalité élevé
 - Porte d'entrée de l'infection
- **Analyses à affiner et compléter**
 - choix du codage des variables
 - Facteurs associés à la gravité de l'IIP (sepsis grave/choc septique/VM)