

# Fardeau des infections respiratoires : quel contexte épidémiologique ?

**Pr Marie KEMPF**

Département de Biologie des Agents Infectieux - CHU Angers  
Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP)

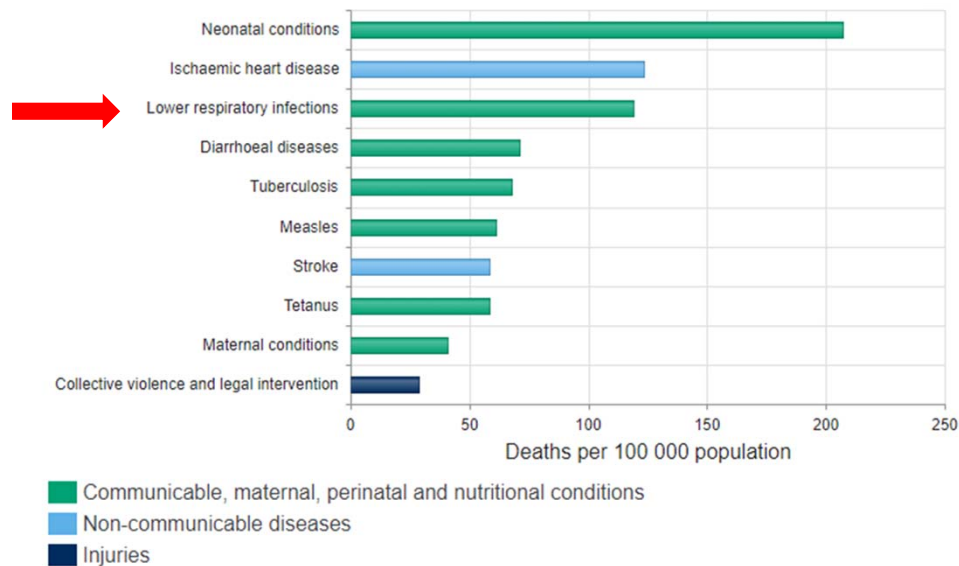


# Liens d'intérêt

- **Participation à un groupe d'experts :**  
**MSD, Pfizer**
- **Invitation au congrès :**  
**Pfizer**
- **Réseau des ORP soutenu par :**  
**MSD**  
**Pfizer**  
**Sanofi-Aventis**  
**bioMérieux**

# Les infections respiratoires, un fardeau humain... et économique

## Top 10 causes de décès



- **3<sup>ème</sup> cause de mortalité dans le monde, toutes causes confondues**
- **1<sup>ère</sup> cause de décès d'origine infectieuse dans le monde**
- **Responsable de 20% de la mortalité infantile dans le monde**

# Les infections respiratoires, un fardeau humain... et économique

## Causes de mortalité précoce chez patients hospitalisés pour PAC

Cause of death	Early deaths
Subjects	57
Acute respiratory failure	38 (66.6)
Septic shock / multiorgan failure	14 (24.6)
Congestive heart failure or cardiac arrhythmia	4 (7.0)
Diabetic ketoacidosis	1 (1.7)
Nosocomial infection	0
Others	0

Data are presented as n or n (%).

Garcia-Vidal et al., Eur Respir J, 2008

## Mortalité précoce

- détresse respiratoire +++
- choc septique, défaillance multi-organes

## Impact économique élevé

*étude PNEUMOCOST* (PAC pneumocoque)

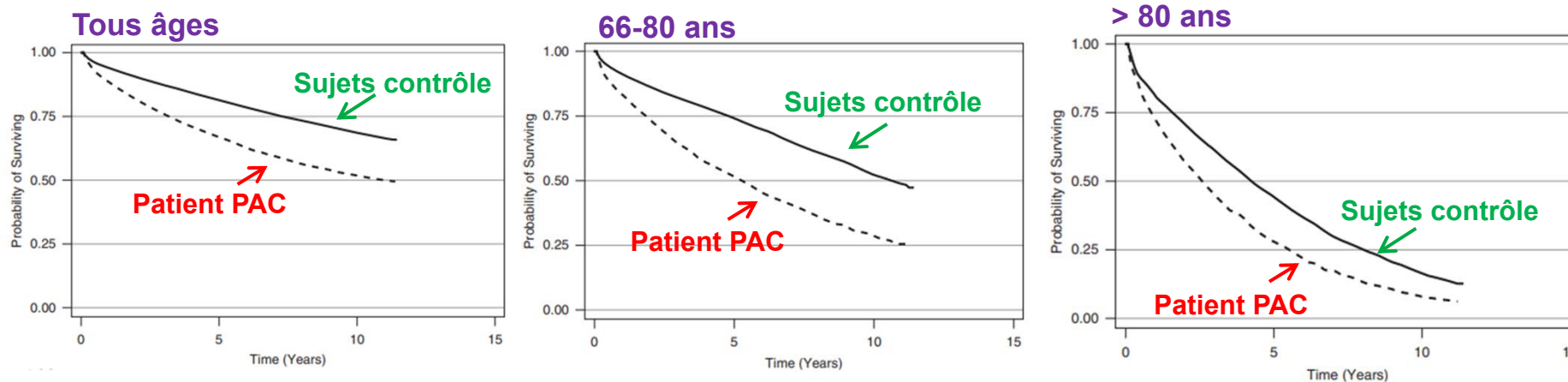
- DMS: 13,9 jours
- 40 % admis en réanimation ou USI, DMS 3,3 jours
- Coût moyen du séjour :
  - 7293 €,
  - si USI : 14 385 €

# Les infections respiratoires, un fardeau humain... et économique

## Ten-Year Mortality after Community-acquired Pneumonia A Prospective Cohort

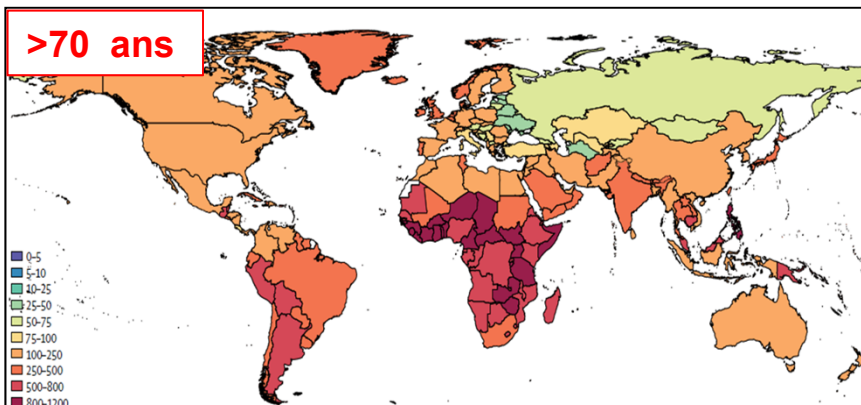
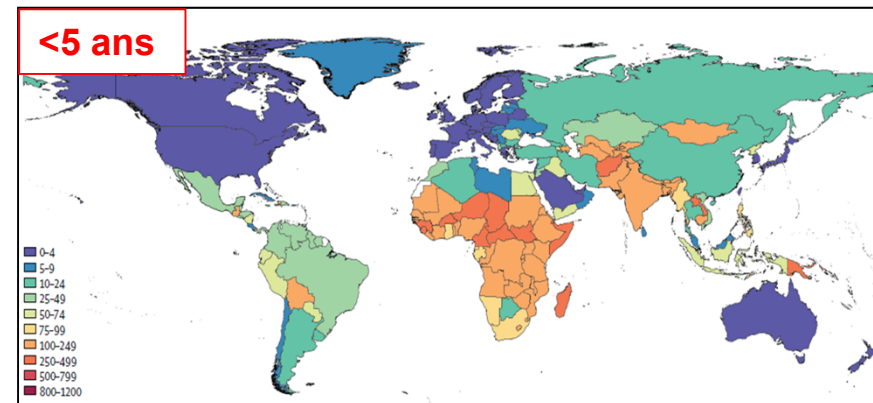
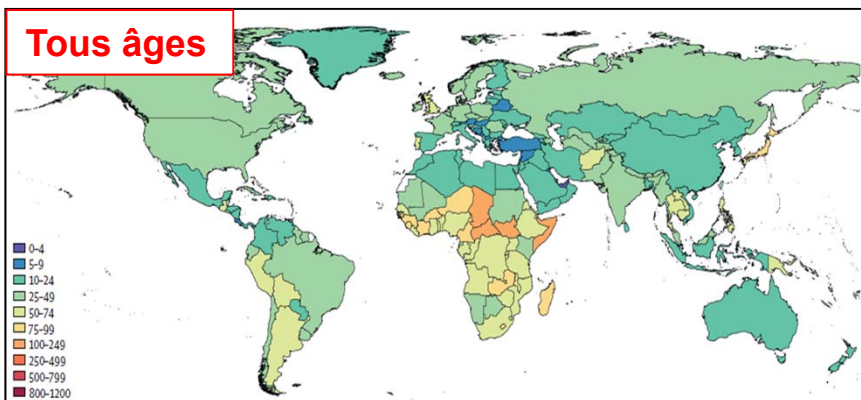
Dean T. Eurich<sup>1,2</sup>, Thomas J. Marrie<sup>3</sup>, Jasjeet K. Minhas-Sandhu<sup>2</sup>, and Sumit R. Majumdar<sup>1,2,4</sup>

Am J Respir Crit Care Med. 2015



↑ Taux de mortalité à 10 ans si antécédent de PAC

# Distribution mortalité liée aux infections respiratoires basses



- Incidence élevée autant dans pays développés que dans pays à ressources limitées
- Quelle que soit la catégorie d'âge considérée  
→ pays à ressources limitées +++

# Principaux pathogènes responsables d'infections respiratoires

Bronchites : virus influenza A, Influenza B, para-influenza, VRS

ePILLYTrop 2022

**Tableau 1. Principaux micro-organismes responsables d'infection respiratoires basses**

Bactéries	Virus	Champignons
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Bordetella pertussis</i> <i>Coxiella burnetii</i> Bactéries anaérobies Entérobactéries Bacille de Koch Leptospires <i>Nocardia</i> sp.	Coronavirus, principalement le SARS CoV 2 Virus respiratoire syncytial <i>Myxovirus para influenzae</i> Morbillivirus Adenovirus Entérovirus <i>Myxovirus influenzae</i> Herpesviridae Certains arbovirus et virus des fièvres hémorragiques (Hantavirus)	<i>Histoplasma duboisii</i> et <i>H. capsulatum</i> <i>Aspergillus</i> sp. <i>Pneumocystis jiroveci</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Talaromyces marneffeii</i> <b>Parasites</b> <i>Paragominus</i> sp. <i>Echinococcus granulosus</i> Migrations larvaires et syndrome de Löffler Bilharzies

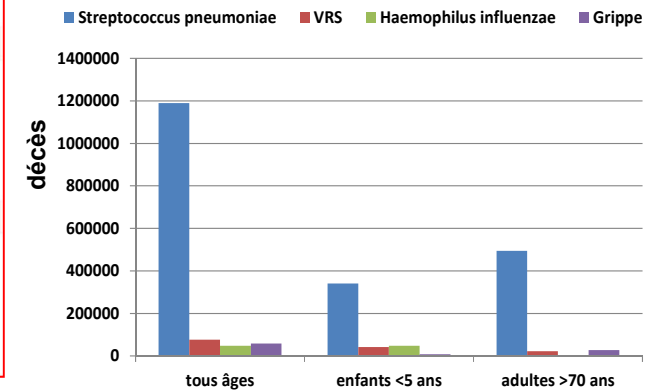
→ Prépondérance des microorganismes varie selon l'âge, le terrain et les régions

# Mortalité en fonction du pathogène

	Deaths (95% UI)	Deaths per 100 000 people (95% UI)	Millions of episodes (95% UI)	Incidence per 1000 people (95% UI)
<b>All ages</b>				
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	118 9937 (690445-1770666)	118.0 (69.0-177.0)	197.05 (112.83-287.0)	26.7 (15.3-38.9)
Respiratory syncytial virus	76 612 (55121-103503)	76.6 (55.1-103.5)	183 (19.65-31.42)	3.4 (2.7-4.3)
<i>Haemophilus influenzae</i> type b	48 011 (13404-88744)	48.0 (13.4-88.7)	55	0.9 (0.2-1.8)
Influenza	58 193 (43953-74175)	58.2 (43.9-74.2)	53	5.3 (4.1-6.6)
<b>Children younger than 5 years</b>				
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	341 029 (195289-493551)	54.0 (30.9-78.1)	44.69 (20.87-73.0)	17.0 (9.0-27.0)
Respiratory syncytial virus	41 026 (22922-65851)	6.5 (3.6-10.4)	10.74 (6.70-16.56)	17.0 (10.0-27.0)
<i>Haemophilus influenzae</i> type b	48 011 (13404-88744)	7.6 (2.1-14.0)	6.08 (1.39-13.72)	9.6 (2.2-21.7)
Influenza	8360 (4905-13806)	1.3 (0.8-2.2)	5.75 (3.42-9.34)	9.1 (5.4-14.8)
<b>Elderly adults (&gt;70 years)</b>				
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	494 340 (209900-896430)	122.3 (51.9-221.7)	29.43 (11.34-57.02)	72.8 (28.1-141.0)
Respiratory syncytial virus	22 009 (15705-30787)	5.4 (3.9-7.6)	2.54 (1.98-3.15)	6.3 (4.9-7.8)
<i>Haemophilus influenzae</i> type b*	..	..	..	..
Influenza	24 803 (16704-34251)	6.1 (4.1-8.5)	6.37 (4.79-8.16)	15.8 (11.8-20.2)

**Ère avant COVID-19**

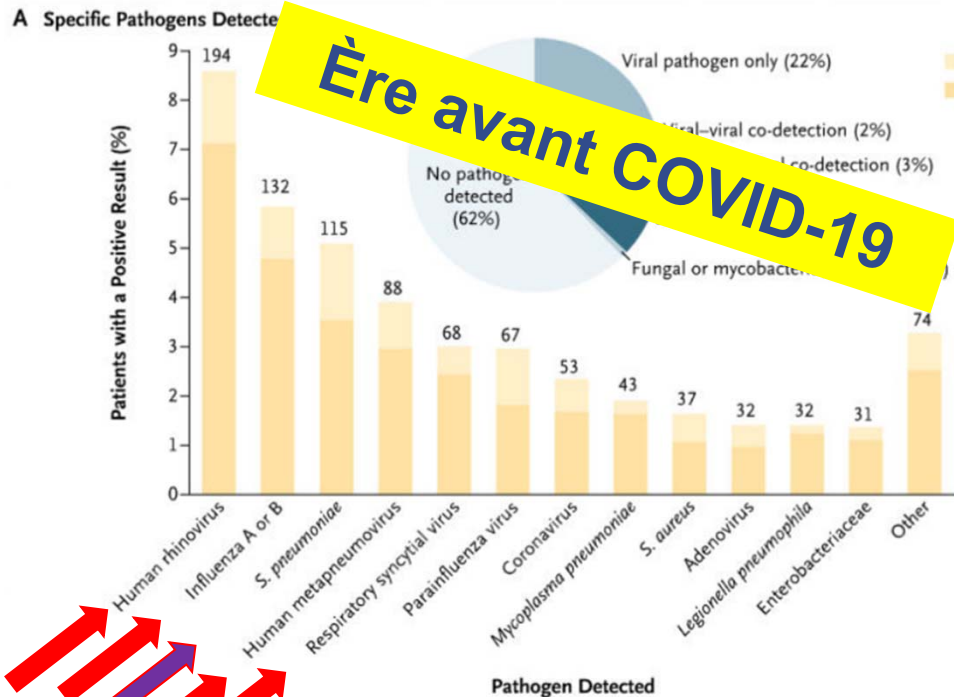
**pneumocoque**





# Et les virus ??? Qui cherche, trouve....

## Détection des pathogènes chez adultes hospitalisés pour une PAC



- Etude USA prospective multicentrique jan 2010-juin 2012 : PAC chez 2488 patients hospitalisés dans 5 hôpitaux régions de Nashville et Chicago
- exclus = hospitalisation récente et patients immunodéprimés sévères



- Chez 38% des patients seulement, détection d'un pathogène
- Seule 1 bactérie dans le top 5
- Co-infections virus - bactéries

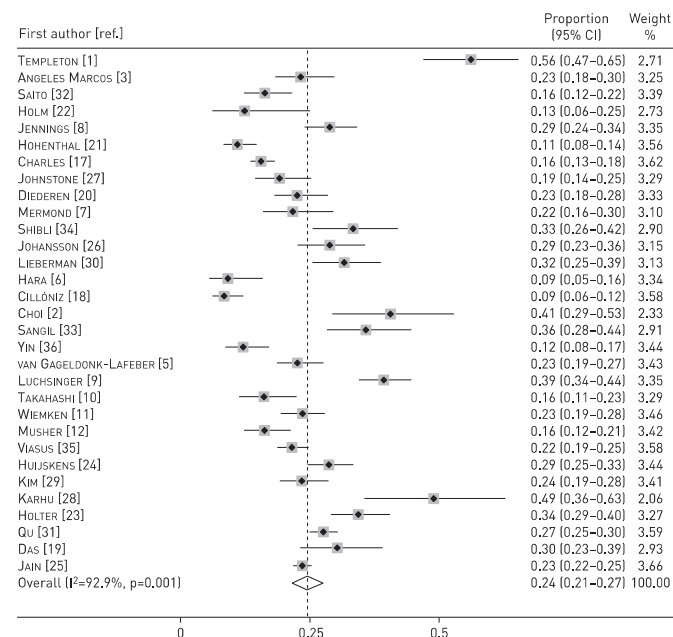
# Co-infection virus – bactéries dans les PAC

**Viral infection in community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis**

Burk et al., Eur Respir Rev, 2016

- **Virus : identifiés par PCR**
- **24,5% de patients avec infection virale (95% CI 21.5 – 27.5)**
- **Risques de décès supérieur chez patients avec co-infection virale et bactérienne (OR 2.1, 95% CI 1.32 – 3.31)**
- **Présence de virus chez une proportion importante de patients avec PAC**

**Méta-analyse présence de virus dans PAC**  
31 études, 10762 patients, tous continents



# Et la saisonnalité?

**Table 2** Microbial aetiology in CAP patients

Microorganism	Total (n = 4431)	
	n (%)	95% CI of the %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	742 (16.7)	15.6–17.8
Respiratory virus	249 (5.6)	4.9–6.3
Influenza virus	170 (3.8)	3.3–4.4
Other respiratory virus	79 (1.8)	1.4–2.2
Atypical	115 (2.6)	2.1–3.1
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	60 (1.4)	1.0–1.7
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	37 (0.8)	0.6–1.1
<i>Coxiella burnetii</i>	17 (0.4)	0.2–0.6
<i>Chlamydomphila psittaci</i>	1 (0.02)	0–0.07
<i>Legionella pneumophila</i>	97 (2.2)	1.8–2.6
<i>Staphylococcus aureus</i>	61 (1.4)	1.0–1.7
<i>Haemophilus influenzae</i>	52 (1.2)	0.9–1.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	46 (1.0)	0.7–1.3
Enterobacteriaceae	40 (0.9)	0.6–1.2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	14 (0.3)	0.2–0.5
<i>Escherichia coli</i>	22 (0.5)	0.3–0.7
<i>Proteus mirabilis</i>	2 (0.05)	0–0.1
<i>Providencia stuartii</i>	2 (0.05)	0–0.1
<i>Moraxella catarrhalis</i>	5 (0.1)	0.01–0.2
Other <i>Streptococcus</i> species	25 (0.6)	0.3–0.8
Others	86 (1.9)	1.5–2.3
Polymicrobial	242 (5.5)	4.8–6.1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> plus respiratory virus	76 (1.7)	1.3–2.1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> plus <i>Haemophilus influenzae</i>	24 (0.5)	0.3–0.8
Other combinations	142 (3.2)	2.7–3.7
Unknown	2675 (60.4)	58.9–61.8

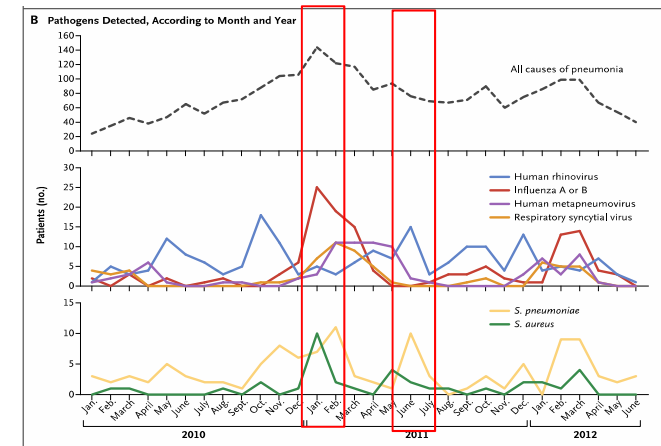
## Etude prospective observationnelle (Barcelone, Espagne) Janvier 2003 – décembre 2014 : 4431 patient avec PAC

Cilloniz et al., *Respirology*, 2017

- **Pneumocoque = 1<sup>er</sup> pathogène (16,7%)**
- **Virus respiratoires en 2<sup>ème</sup> position, loin derrière (5,6 %) dont grippe (3,8%)**
- **Inconnu : 60,4%**

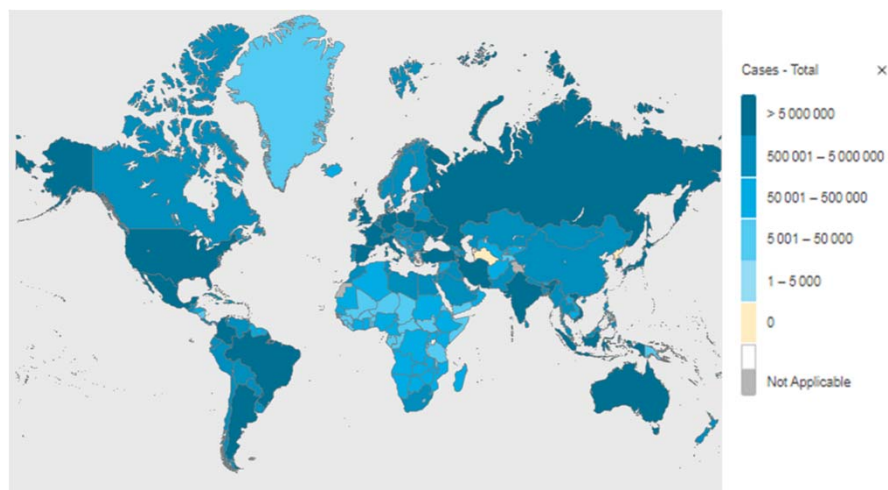
↑↑ PAC en hiver et ↓↓ en été :

- Pneumocoque 46% des PAC en hiver et 32% en été
- Virus : 22% en hiver et 11% en été
- Co-infections pneumocoque – virus : hiver > été

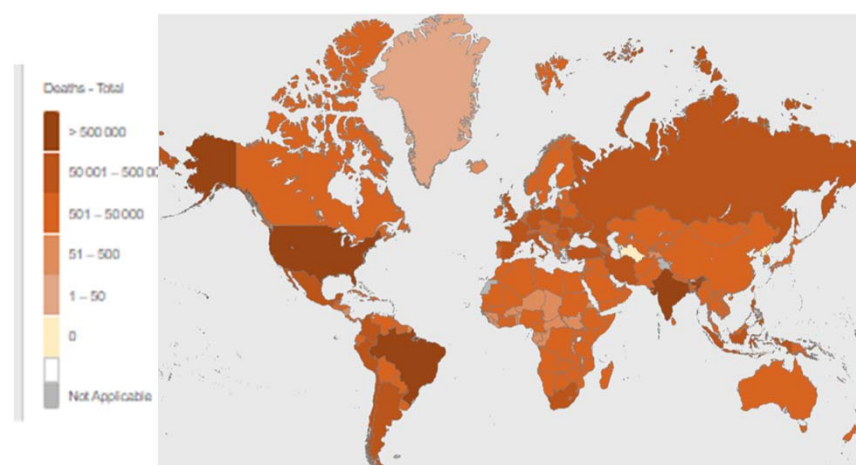


# La COVID-19 a bouleversé l'ordre...

Nombre de cas



Nombre de décès



Données publiées le 12 juin 2022 :

**532 201 219 cas confirmés de COVID-19 et 6 305 358 décès rapportés**

# COVID-19 et co-infection bactérienne

## Bacterial infections in critically ill patients with SARS-2-COVID-19 infection: results of a prospective observational multicenter study

Vincenzo De Santis<sup>1</sup> · Alberto Corona<sup>2</sup> · Domenico Vitale<sup>3</sup> · Cecilia Nencini<sup>1</sup> · Antonella Potalivo<sup>4</sup> · Anna Prete<sup>1</sup> · Gianluca Zani<sup>1</sup> · Anna Malfatto<sup>5</sup> · Luigi Tritapepe<sup>6</sup> · Stefania Taddei<sup>5</sup> · Alessandro Locatelli<sup>3</sup> · Vittorio Sambri<sup>7</sup> · Maurizio Fusari<sup>1</sup> · Mervyn Singer<sup>8</sup>

Infection, 2022

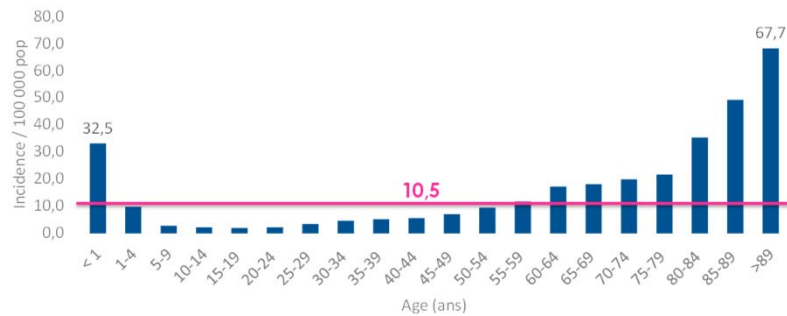
- Co-infection en USI fréquente
- Pathogènes différents selon la période post admission en USI
- Mortalité plus importante quand co-infection  
Ex : *S. aureus*

Variables	Days post-ICU admission				Total
	< 72 h	72 h-7 days	8-14 days	15-21 days	
b: Broncho-alveolar lavage culture					
Gram-positive					
<i>Staphylococcus aureus</i>	17	6	7	4	34
<i>Streptococcus spp.</i>	1	2		1	4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4	1			5
<i>Enterococcus faecalis</i>	1		3	1	5
<i>Enterococcus faecium</i>		3	1	1	5
Gram-negative					
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		9	10	6	25
<i>Klebsiella oxytoca</i>			1	1	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	7	16	21	45
<i>Acinetobacter spp.</i>		1	3	6	10
<i>Escherichia coli</i>	2	4	13	8	27
<i>Morganella morganii</i>			1		1
<i>Bacillus spp.</i>					
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1		3	2	6
<i>Enterobacter cloacae</i>		1	6	4	11
<i>Hafnia alvei</i>	1				1
<i>Haemophilus influenzae</i>	7	2			9
<i>Proteus mirabilis</i>		2	1		3
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		1		1	2
<i>Serratia marcescens</i>		1	1	1	3
<i>Raoultella Ornitholytica</i>			1		1
<i>Citrobacter freundii</i>			1		1
Yeasts					
<i>Candida albicans</i>	1	3		2	6
<i>Candida glabrata</i>		1			1
<i>Aspergillus fumigatus</i>		1	2		3
<i>Aspergillus niger</i>		1			1

# Facteurs de risque des infections respiratoires

## Age +++

Infections invasives à pneumocoque en France, 2019 (EPIBAC)



EPIBAC – données 2019, Santé Publique France

Avant 2 ans : immaturité système immunitaire

Après 50 ans : comorbidité et immunosénescence



23<sup>es</sup> JNI, Bordeaux du 15 au 17/06/2022

## Immunodépression

Risque différent selon le contexte d'immunodépression :

- Cellules B : PAC à germes encapsulés
- PNN, macrophages : *Aspergillus*, toxoplasmose,...

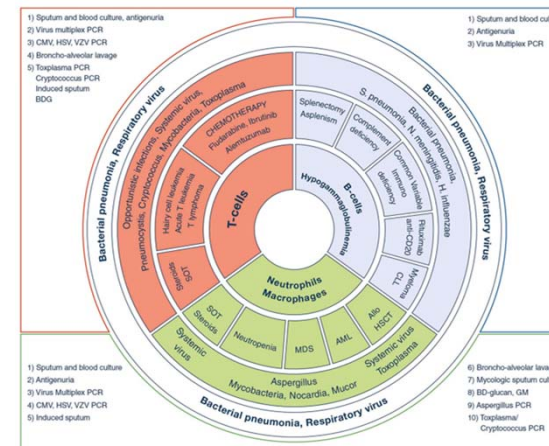


Fig. 1 Pulmonary infections according to immunosuppression. AML, acute myeloid leukemia, CMV cytomegalovirus, GM galactomannan, HSC/T Hematopoietic stem-cell transplantation, HSV herpes simplex virus, MDS myelodysplastic syndrome, PCR polymerase in chain reaction, SCL solid organ transplantation, VZV Varicella-Zoster virus.

Azoulay et al., Intensive Care Med 2020

# Les maladies les plus fréquentes à risque d'infection pneumococcique

## 6 comorbidités



**Diabète**  
~ 3 millions personnes



**Maladies respiratoires chroniques**  
~ 800 000 personnes



**Insuffisance cardiaque chronique**  
~ 500 000 personnes



**Hépatopathies chroniques**  
~ 300 000 personnes



**Néphropathies chroniques (dialyse)**  
~ 100 000 personnes

**Splénectomisés**

## 4 immunodépressions



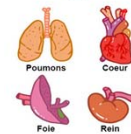
**Maladies inflammatoires chroniques traitées**  
~ 700 000 personnes



**Néoplasies sous chimiothérapie**  
~ 400 000 personnes



**Infection par le VIH**  
~ 170 000 personnes



**Transplantation d'organe**  
~ 70 000 personnes

# Facteurs de risque infection à pneumocoque

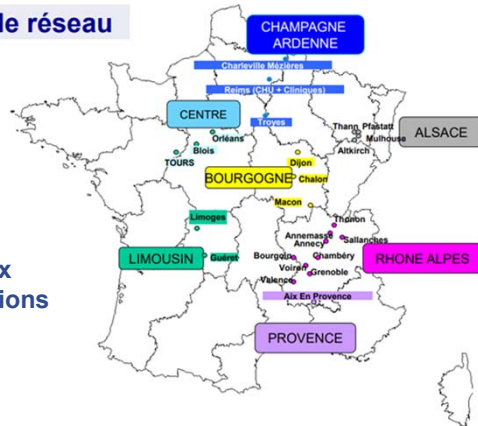
## Etude SIIPA : surveillance des IIP à pneumocoque chez l'adulte (hors méningite)

## Factors Associated With Severe Nonmeningitis Invasive Pneumococcal Disease in Adults in France

Kostas Danis,<sup>1,6</sup> Emmanuelle Varon,<sup>2,6</sup> Agnès Lepoutre,<sup>1</sup> Cécile Janssen,<sup>3</sup> Emmanuel Forestier,<sup>4</sup> Olivier Epaulard,<sup>5</sup> Yohan N'Guyen,<sup>5</sup> Anaïs Labrunie,<sup>7,8</sup> Philippe Lanotte,<sup>9</sup> Alain Gravel,<sup>10</sup> Isabelle Pelloux,<sup>5</sup> Pascal Chavanet,<sup>11</sup> SIIPA Group, Daniel Levy-Bruhl,<sup>1</sup> Marie-Cécile Ploy,<sup>7,12</sup> and Jacques Gaillat<sup>9</sup>

OFID, 2019

### SIIPA : le réseau



25 hôpitaux dans 6 régions

### Distribution des caractéristiques parmi les IIP selon l'âge et le risque

Characteristic	Category	Total (n = 908)		18-64 y (n = 321)		65+ y (n = 587)		P	High Risk (n = 335)		At Risk (n = 429)		Healthy (n = 144)		P
		No.	%	No.	%	No.	%		No.	%	No.	%	No.	%	
Chronic lung disease	Yes	187	21	54	17	133	23	.038	66	20	121	28	0	0	<.001
Smoking (current)	Yes	166	18	121	38	45	8	<.001	47	14	119	28	0	0	<.001
Heart failure	Yes	165	18	14	4	151	26	<.001	53	16	112	26	0	0	<.001
Diabetes mellitus	Yes	166	18	30	9	136	23	<.001	66	20	100	23	0	0	<.001
Malnutrition	Yes	125	14	33	10	92	16	.024	65	19	60	14	0	0	<.001
Alcoholism	Yes	115	13	79	25	36	6	<.001	26	8	89	21	0	0	<.001

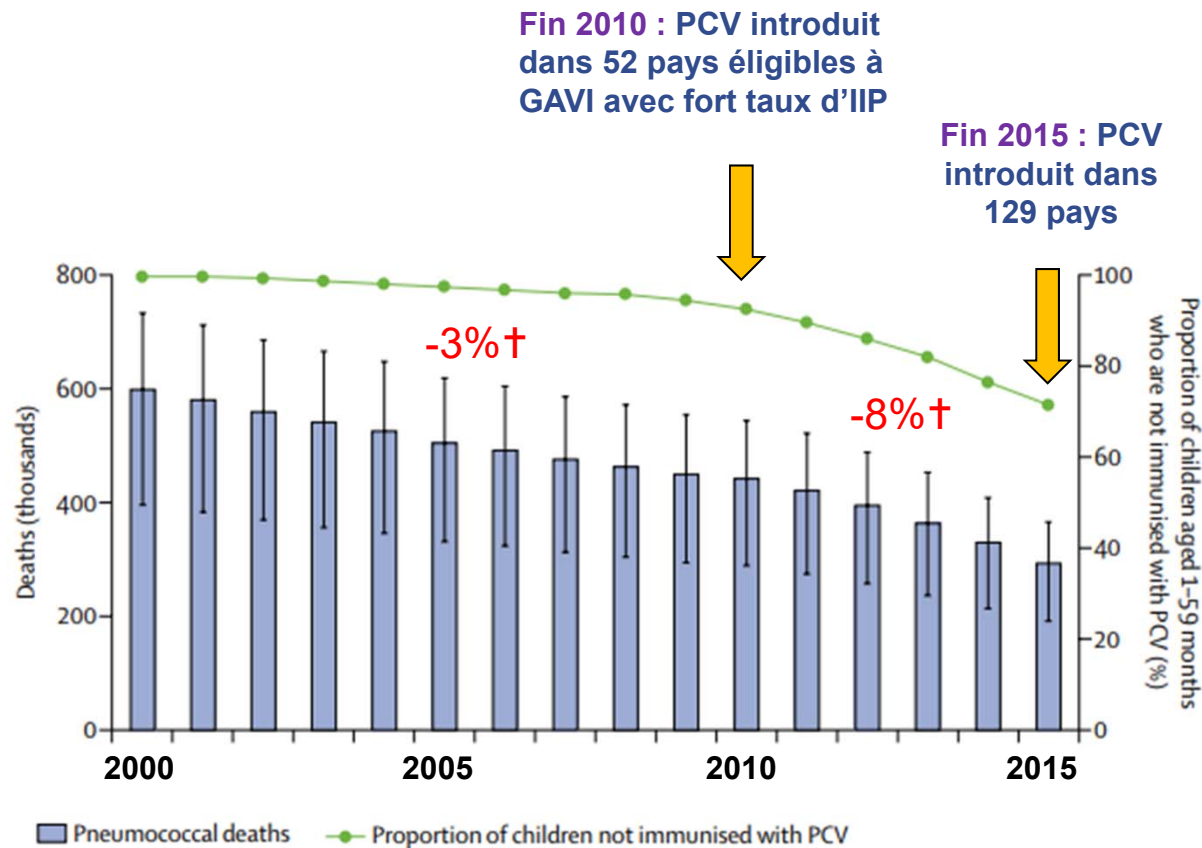
### Résultats période 2014-2017 :

- 908 patients
- 48% sévères
- 84% comorbidités
- 21% décès

vaccination	"à risque"	"à haut risque"
grippe	26 %	27 %
pneumocoque	5 %	15 %



# Le pneumocoque : chez l'enfant

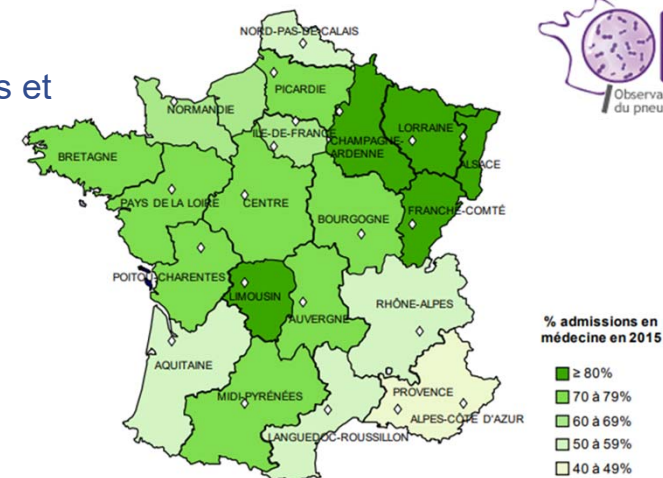


- Baisse de 8% de décès à partir de 2010 : introduction du PCV dans pays à fort taux d'IIP
- Vaccination PCV a évité 250 000 décès cumulés entre 2000 et 2015 dont plus de 95% après 2010

# Observatoires Régionaux du pneumocoque (ORP)

<http://www.orp-france.fr>

- ✓ Créés en 1995, réseau stable dans le temps
- ✓ Composés de 323 laboratoires : 253 (78%) laboratoires publics et 70 (22%) laboratoires privés
- ✓ Desservent 418 établissements de santé
- ✓ Couverture de 70%, stable dans le temps
- ✓ **Surveillance bisannuelle** - collection de milliers d'isolats de pneumocoque : **LCS, hémocultures**, pus d'otites moyennes aiguës, liquide pleuraux
- ✓ Données collectées dans 23 ORP
- ✓ Coordination avec le CNR pneumocoque et Santé Publique France



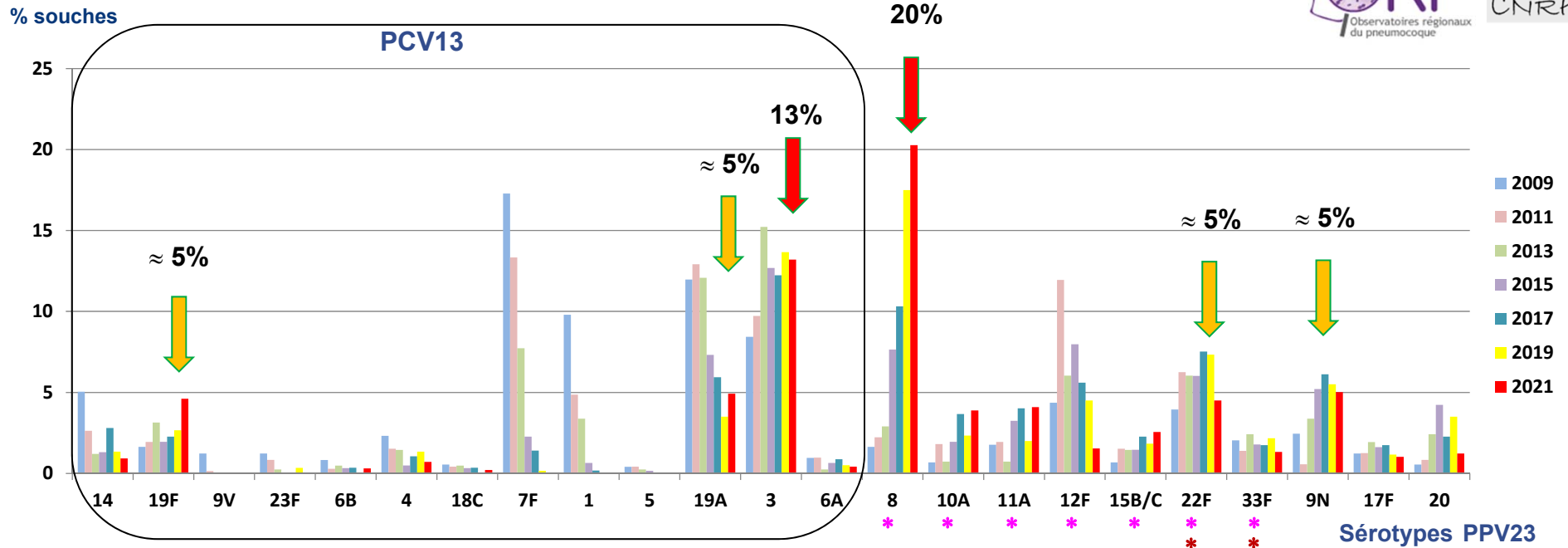
CNRP rapport d'activité 2020



# Evolution des sérotypes des souches de pneumocoque isolées d'hémocultures chez l'adulte 2009-2021 (ORP)

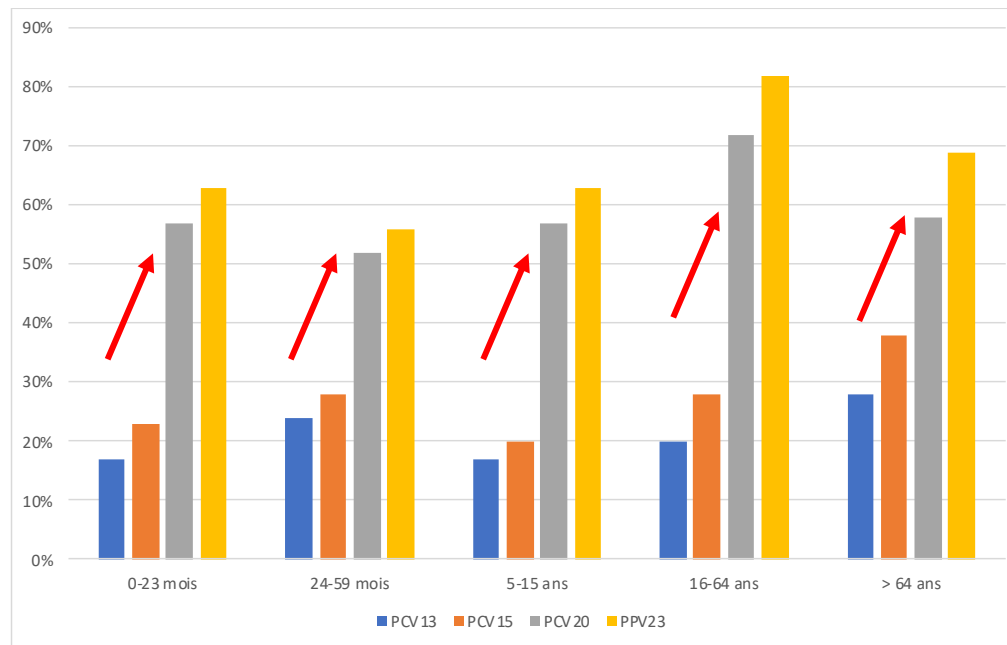
Hémocultures Adulte → reflet souches bactériémiques de PAC

<http://www.orp-france.fr>



# Répartition couverture sérotypique pneumocoque en France en 2019

Couverture sérotypique des vaccins conjugués et du vaccin PPV23 pour les souches isolées de bactériémies chez l'enfant et l'adulte





# Conclusion

- **Vacciner car les infections respiratoires = fardeau humain et économique**
- **Vacciner contre le pneumocoque = le premier tueur (avant l'ère COVID)**
- **Vacciner contre les virus pour éviter surinfections avec augmentation décès**

**PRÉVENTION  
PRÉVENTION  
PRÉVENTION**