

JNI 23^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Bordeaux

et la région Aquitaine

Palais des Congrès

du mercredi 15 juin 2022

au vendredi 17 juin 2022



Fardeau des infections respiratoires : quel contexte épidémiologique ?

Pr Marie KEMPF

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

CHU
ANGERS
CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE



ORP
Observatoires régionaux
du pneumocoque
<http://www.orp-france.fr>



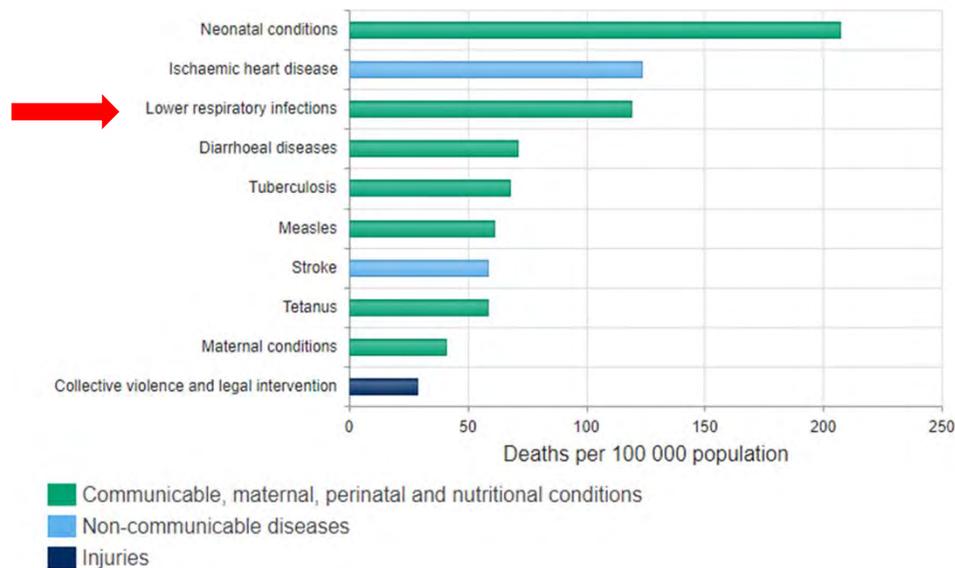
23^{es} JNI, Bordeaux du 15 au 17 juin 2022

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^{ème} cause de mortalité dans le monde, toutes causes confondues**
- **1^{ère} 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)

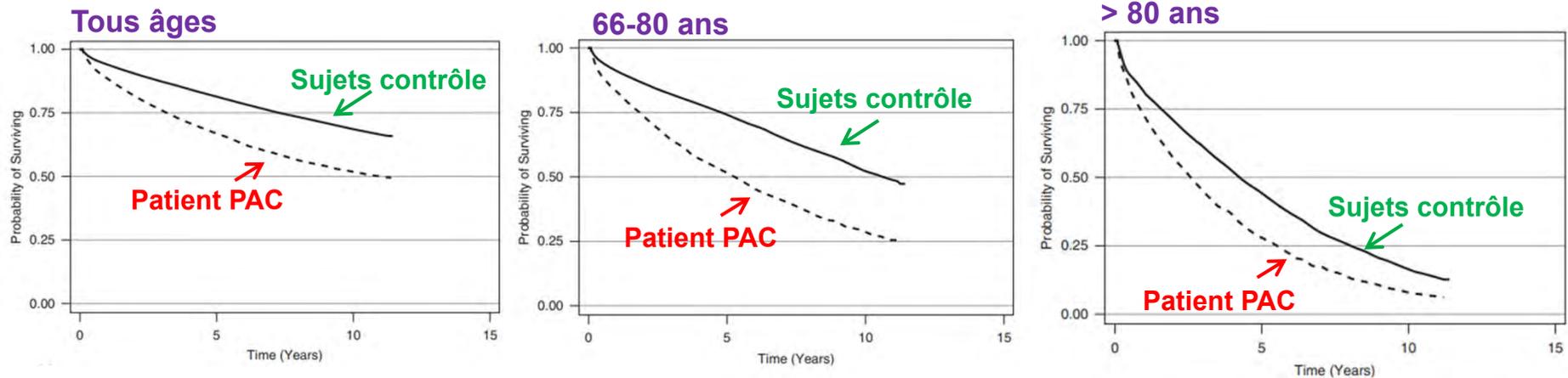
- DMS: 13,9 jours
- 40 % admis en réanimation ou USI, DMS 3,3 jours
- Coût moyen du séjour :
 - 7293 €,
 - si USI : 14 385 €

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

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

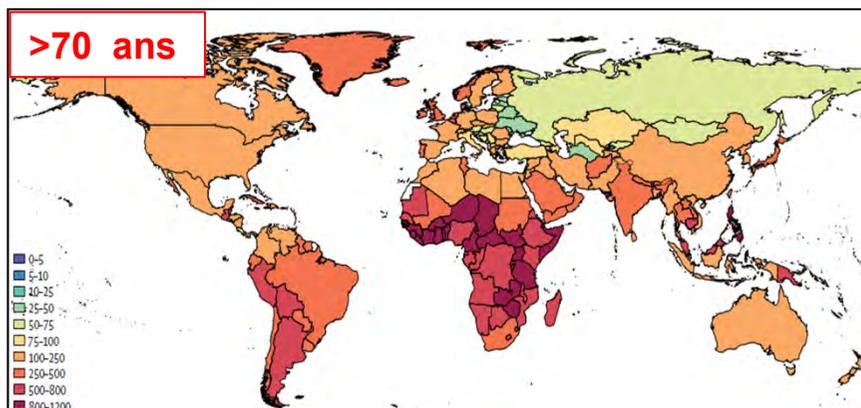
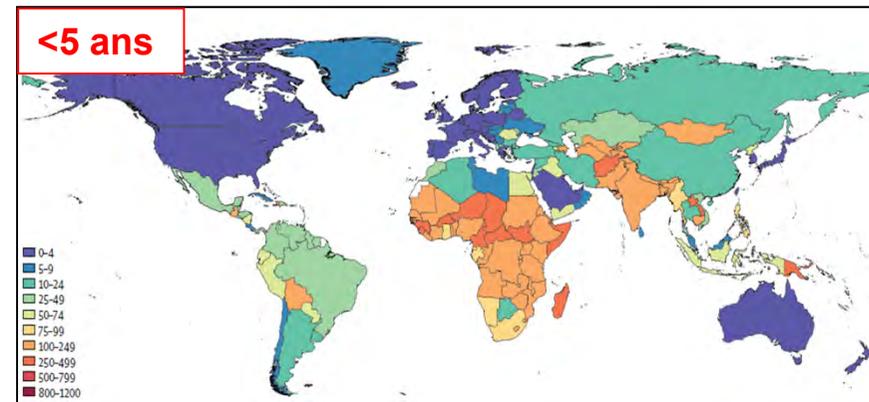
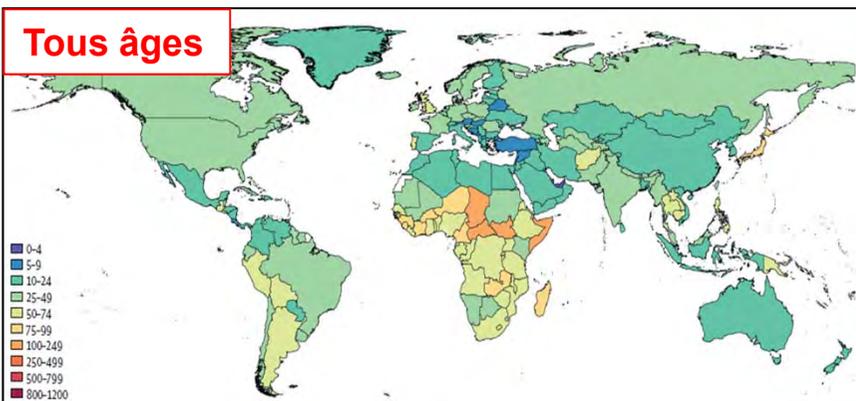
Dean T. Eurich^{1,2}, Thomas J. Marrie³, Jasjeet K. Minhas-Sandhu², and Sumit R. Majumdar^{1,2,4}

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> Parasites <i>Paragominus</i> sp. <i>Echinococcus granulosus</i> Migrations larvaires et syndrome de Löffler Bilharzies

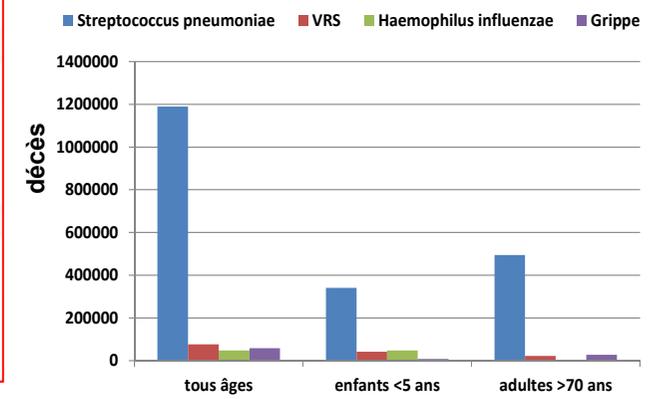
→ Prépondérance des microorganismes varie selon l'âge, le terrain et les régions

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)
All ages				
<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)
Children younger than 5 years				
<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)
Elderly adults (>70 years)				
<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)

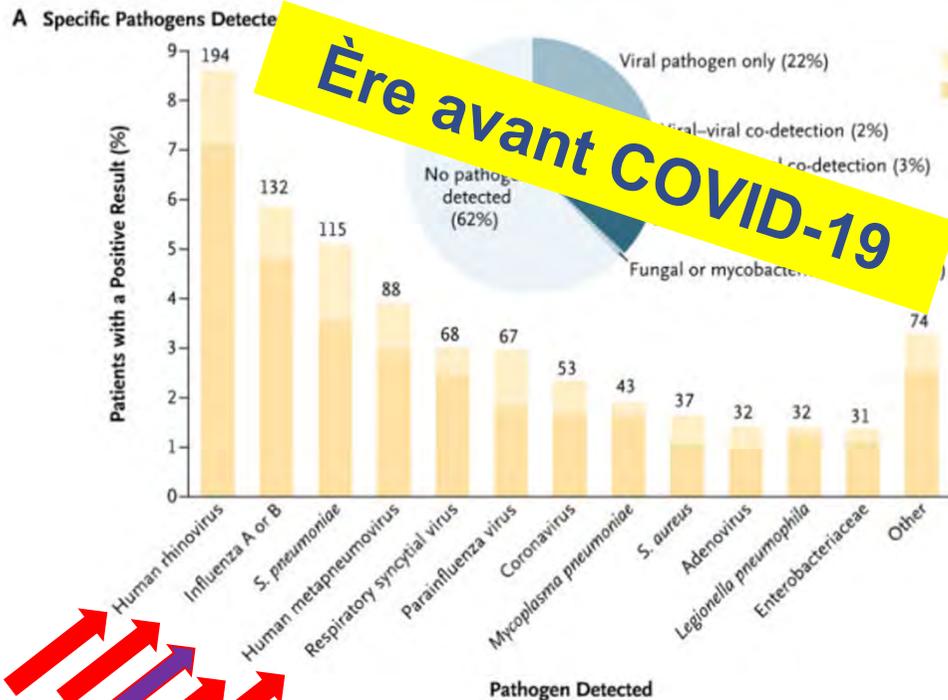
Ère avant COVID-19

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

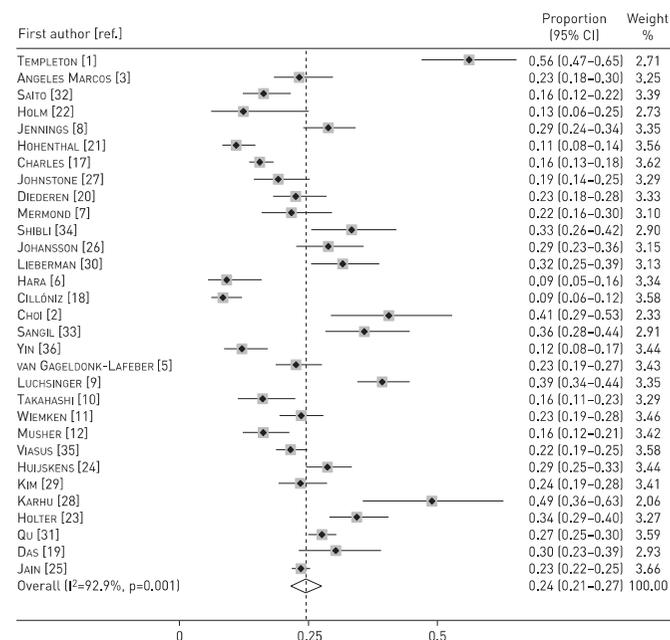
Co-infection virus – bactéries dans les PAC

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

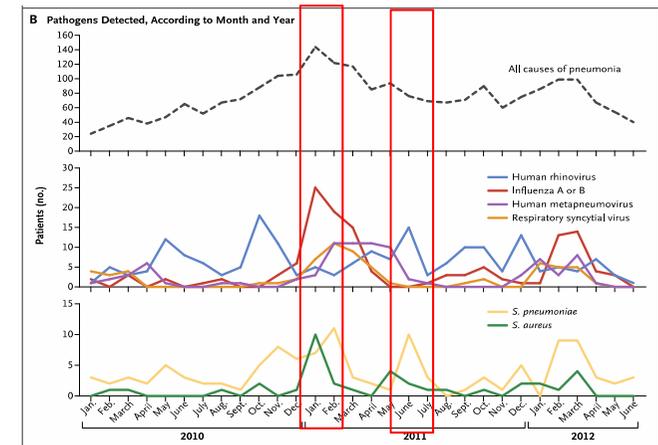
Etude prospective observationnelle (Barcelone, Espagne) Janvier 2003 – décembre 2014 : 4431 patient avec PAC

Cilloniz et al., *Respirology*, 2017

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

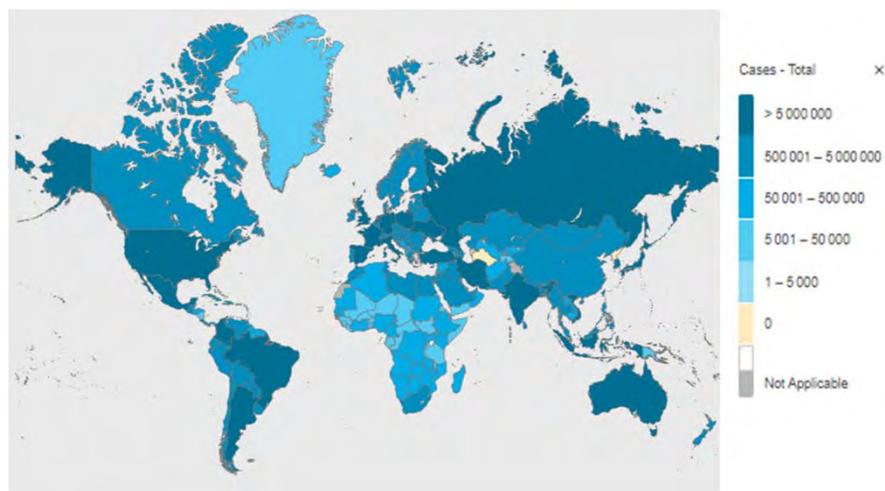
↑↑ PAC en hiver et ↓↓ en été :

- 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 Santis¹ · Alberto Corona² · Domenico Vitale³ · Cecilia Nencini¹ · Antonella Potalivo⁴ · Anna Prete¹ · Gianluca Zani¹ · Anna Malfatto⁵ · Luigi Tritapepe⁵ · Stefania Taddei⁵ · Alessandro Locatelli³ · Vittorio Sambri⁷ · Maurizio Fusari¹ · Mervyn Singer⁸

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^{es} JNIB, 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,...

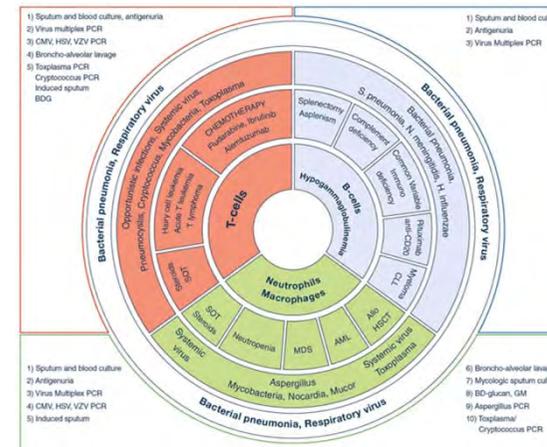


Fig. 1 Pulmonary infections according to immunosuppression. AML, acute myeloid leukemia, CMV cytomegalovirus, GM galactomannan, HSCT Hematopoietic stem-cell transplantation, HSV herpes simplex virus, MDS myelodysplastic syndrome, PCR polymerase in chain reaction, SCT solid organ transplantation, VZV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

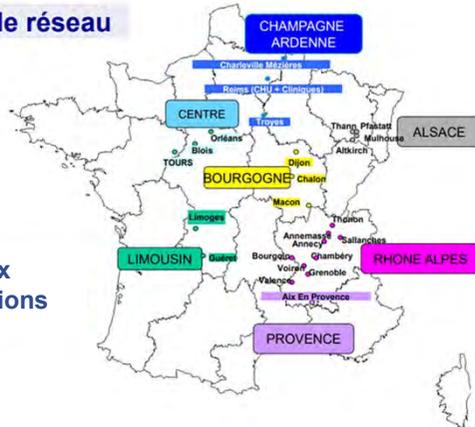
Etude SIIPA : surveillance des IIP à pneumocoque chez l'adulte (hors méningite)

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

Kostas Danis,^{1,*} Emmanuelle Varon,^{2,*} Agnès Lepoutre,¹ Cécile Janssen,³ Emmanuel Forestier,⁴ Olivier Epaulard,⁵ Yohan N'Guyen,⁶ Anaïs Labrunie,^{7,8} Philippe Lanotte,⁹ Alain Gravel,¹⁰ Isabelle Pelloux,⁵ Pascal Chavanet,¹¹ SIIPA Group, Daniel Levy-Bruhl,¹ Marie-Cécile Ploy,^{7,12} and Jacques Gaillat⁹

OFID, 2019

SIIPA : le réseau



25 hôpitaux dans 6 régions

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

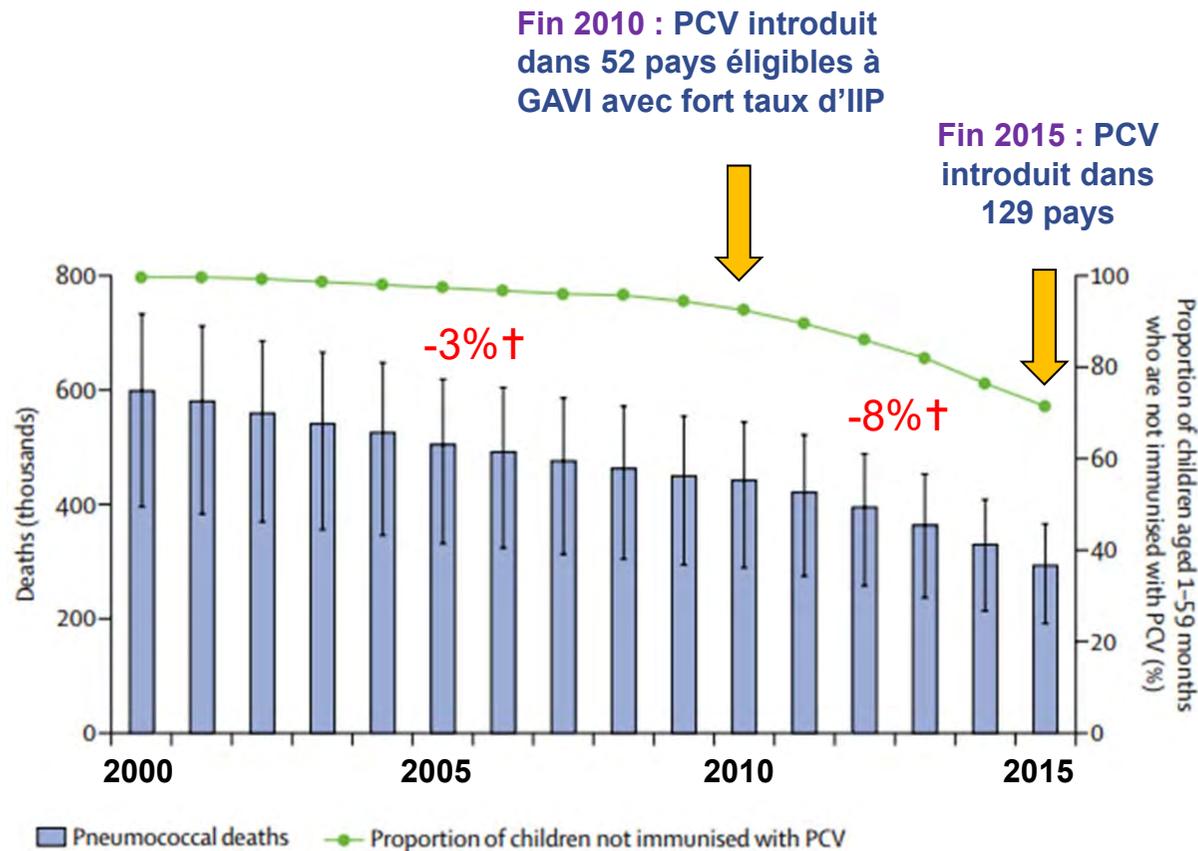
Characteristic	Category	Total (n = 908)		18-64 y (n = 321)		65+ y (n = 587)		P	High Risk (n = 335)		At Risk (n = 429)		Healthy (n = 144)		P
		No.	%	No.	%	No.	%		No.	%	No.	%	No.	%	
Chronic lung disease	Yes	187	21	54	17	133	23	.038	66	20	121	28	0	0	<.001
Smoking (current)	Yes	166	18	121	38	45	8	<.001	47	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

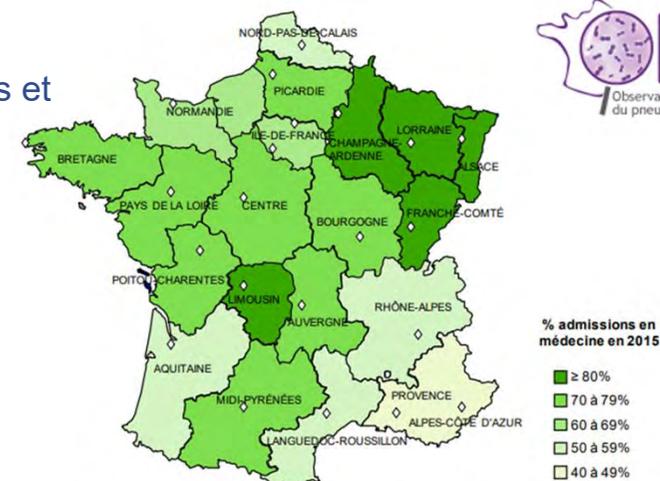


Figure 2 – Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque : couverture par région en France métropolitaine.

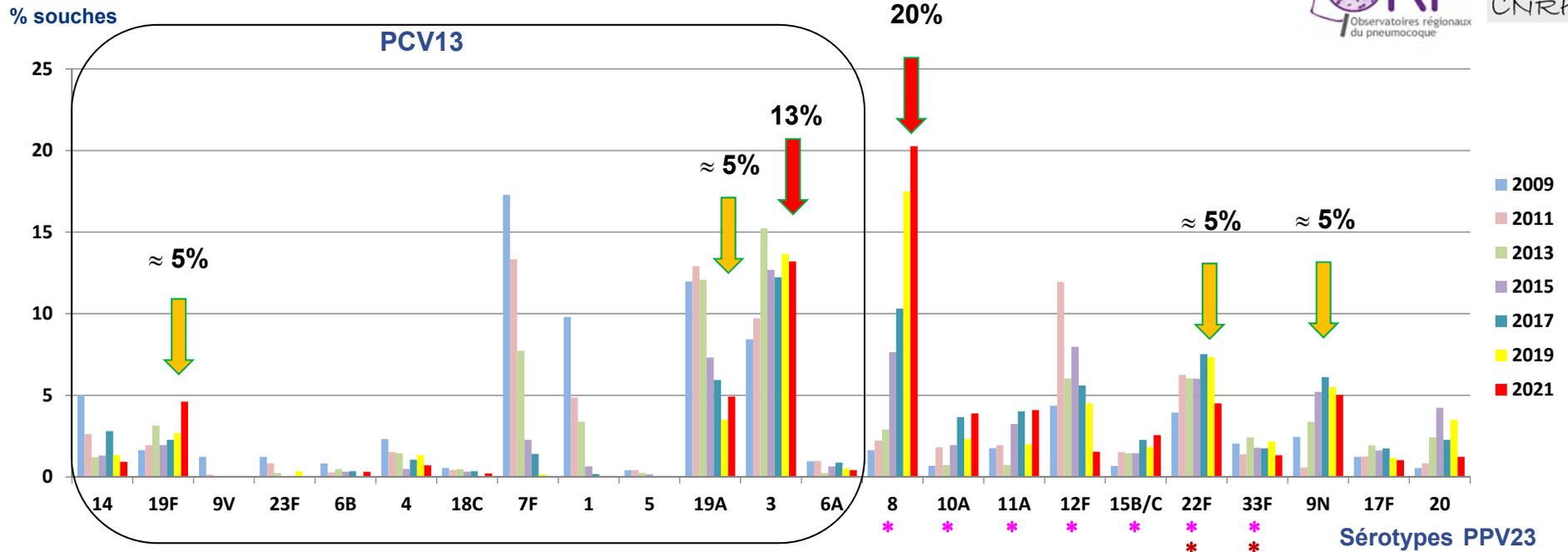
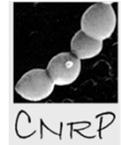
CNRP rapport d'activité 2020



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

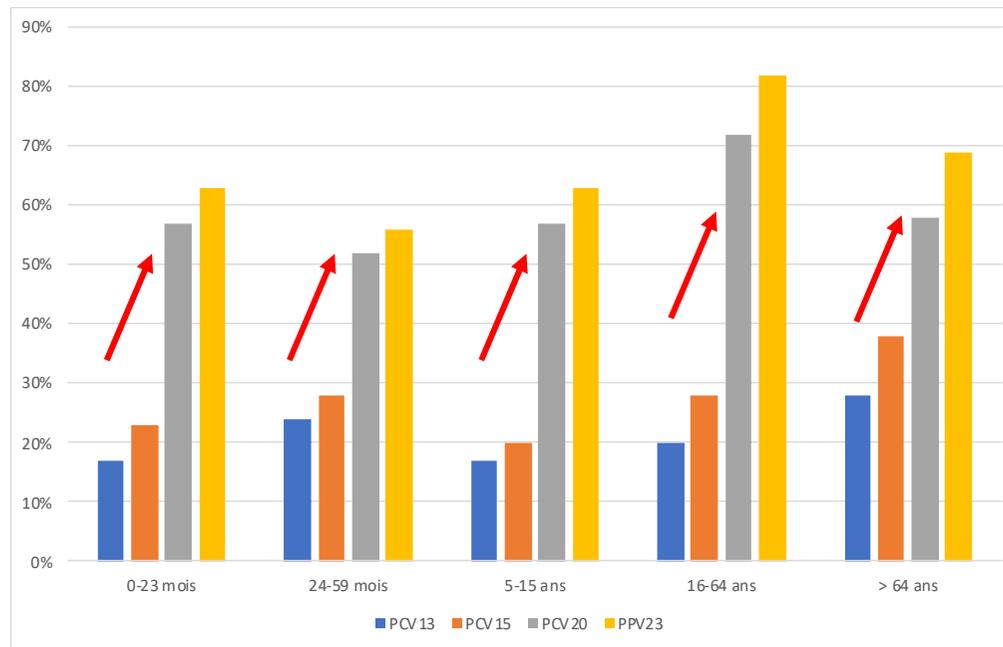
Hémocultures Adulte → reflet souches bactériémiques de PAC

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



Répartition couverture sérotypique pneumocoque en France en 2019

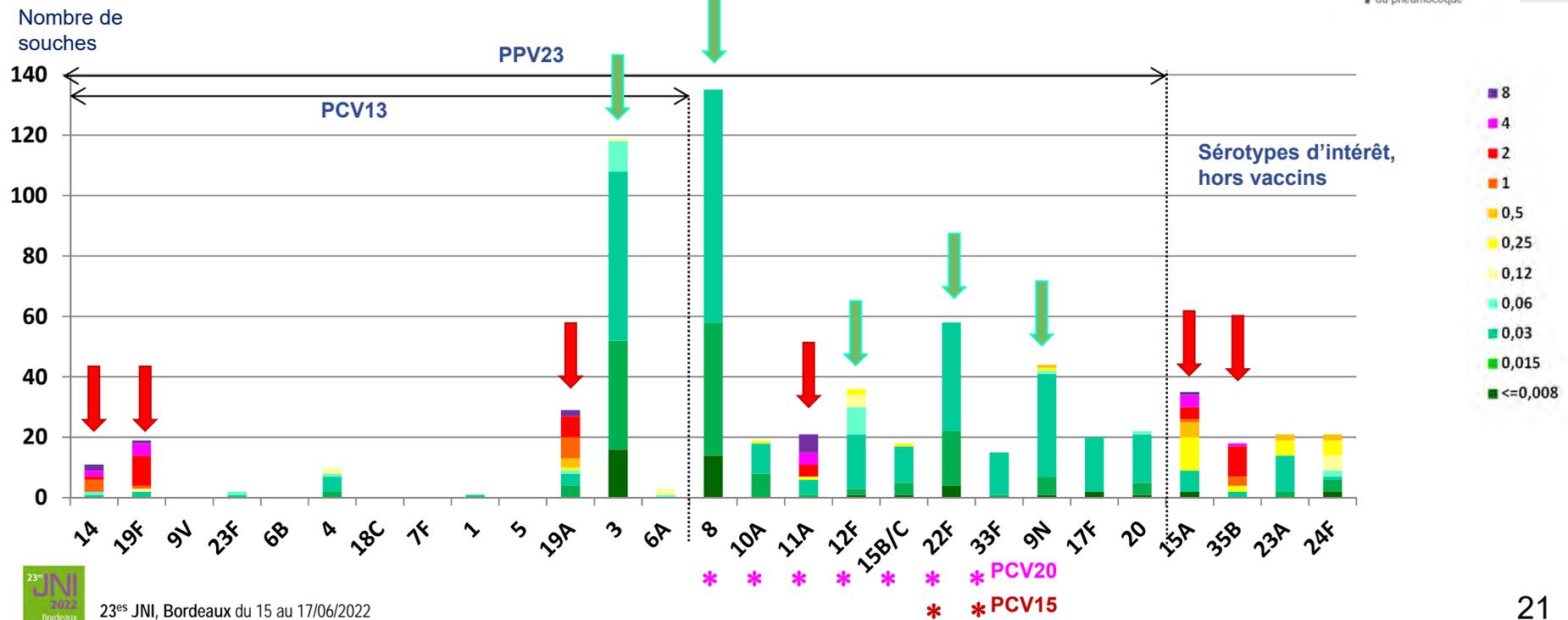
Couverture sérotypique des vaccins conjugués et du vaccin PPV23 pour les souches isolées de bactériémies chez l'enfant et l'adulte



Répartition souches hémocultures - CMI amoxicilline

Souches isolées d'hémocultures chez l'adulte en 2019, en fonction de leur CMI à l'amoxicilline (n= 791)

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



23^{es} JNI, Bordeaux du 15 au 17/06/2022

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**

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

