

# Coinfection grippe-bactéries

J Gaillat



GEIG 2017



# A propos d'un cas!

- Femme, 48 ans, pas d'antécédent notable
- 01/02/13 syndrome grippal
- 05/02/13, admission en réanimation

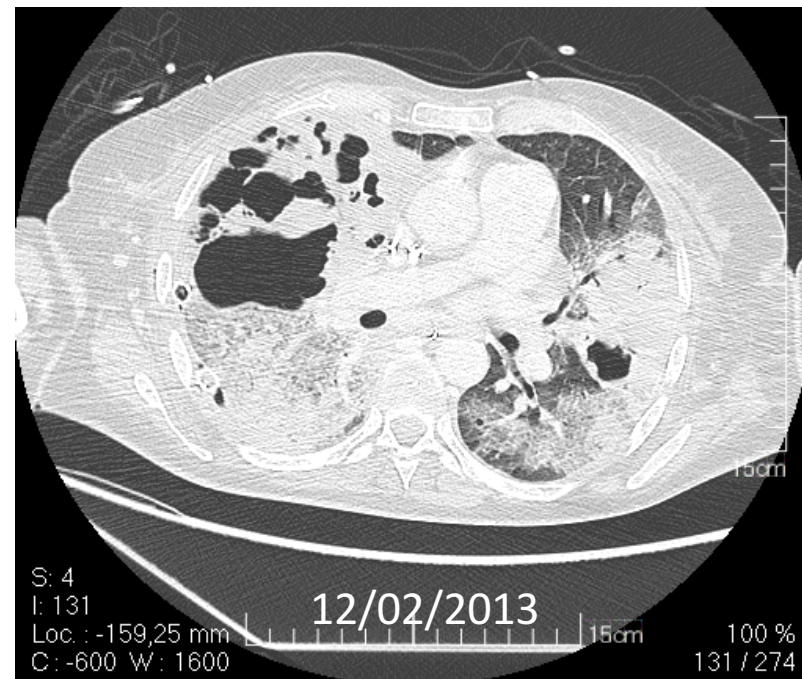
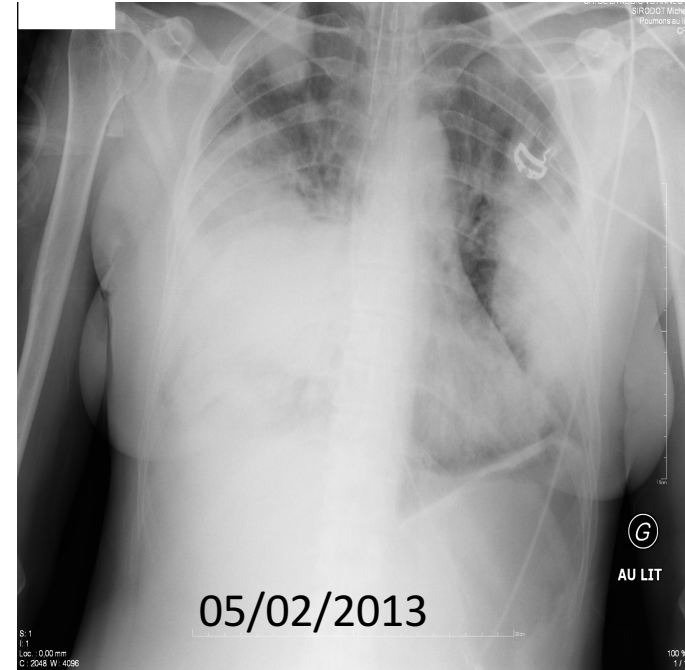
Hypoxémie, pH : 7.27, lactate : 4.5 mmol/l,  
Créat : 322 $\mu$ mol/L, CRP : 363 mG/L

TDR+ : **Influenza virus B**

**S Pneumoniae**: (sang, sputum & liquide pleural, antigénurie)

- Oseltamivir, amoxicilline et mesures symptomatiques
- aggravation :
  - VM, hémodialyse
  - ECMO
  - Décès à J35 de l'ECMO

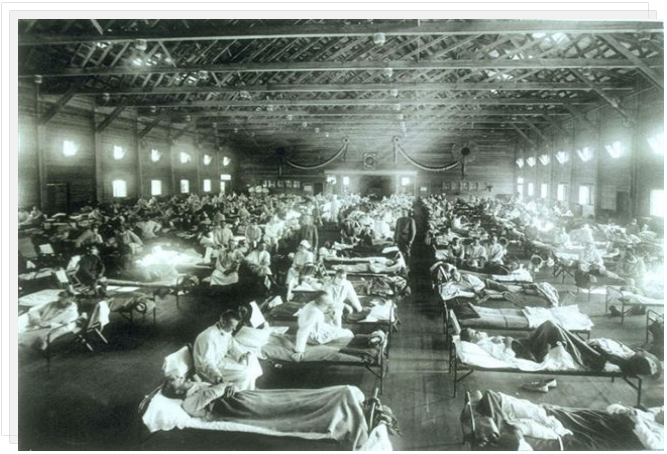
*Remerciements M Sirodot, ICU Annecy*



# Qui fait se poser quelques questions

- Simple relation temporelle?
- Quelle place de la co-infection dans l'expression clinique particulièrement grave?
- Quelles données expérimentales?
- Quelles conséquences?

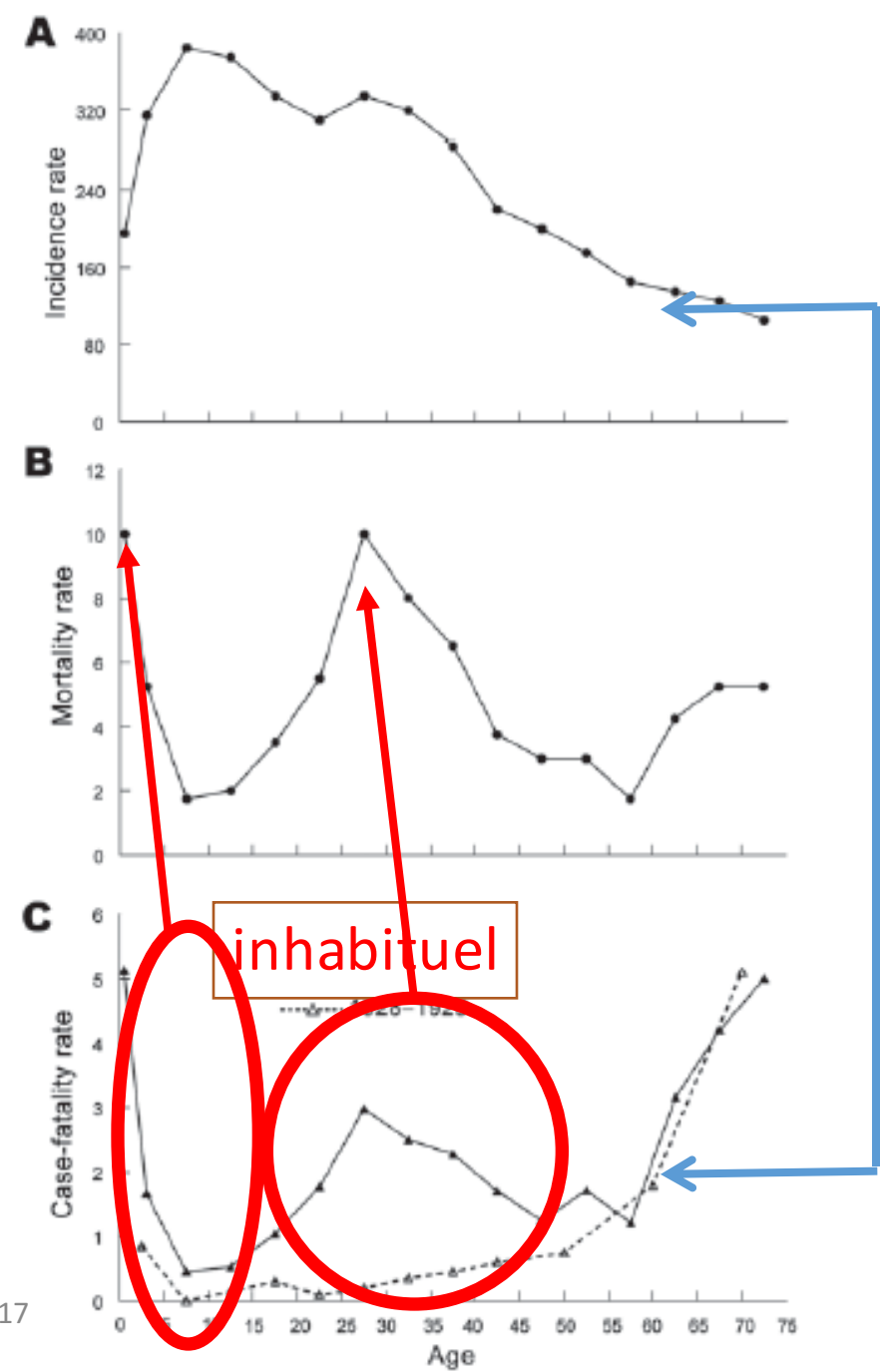
# Pandémie 1918-19



association grippe- pneumonie

- A) incidence
- B) mortalité
- C) Taux de mortalité/1000 personnes/groupe d'âge

Morens, Emerg Inf Dis 2012, 18 : 332-5



classique

inhabituel

# Rôle des bactéries contexte de pandémie grippale

Séries autopsiques pandémie 1918-19 : rôle important des pneumonies bactériennes

- 92,7% des cultures pulmonaires post mortem étaient positives pour au moins une bactérie : *S pneumoniae* en culture pure (23.5%) , ou en association avec d'autres pathogènes pulmonaires (21%)

Morens JID 2008; 198 :962-70

15,6 % des pneumonies antemortem HC+, 73% à Sp

Chien NEJM 2009, 316:126: 2582-3

# *S pneumoniae* et la pandémie 2009 A/vH1N1

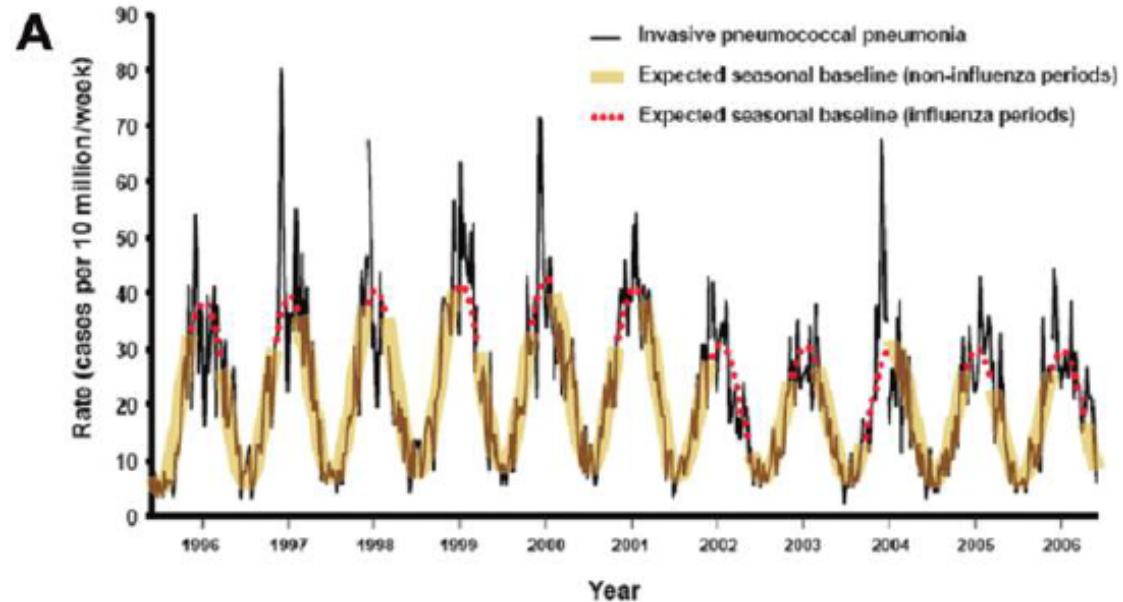
- US autopsies de 77 patients <sup>(1)</sup>
  - Association avec une infection bactérienne 22/77 (29%)
  - 10/22 (45.5%) étaient positives pour *S pneumoniae*
- Brésil 22 autopsies <sup>(2)</sup>
  - 22 atteintes pulmonaires extensives
  - Coinfection bactérienne 8/21 (38.1%)
  - Dont 6/8 (75%) *S pneumoniae* + (culture d'aspiration bronchique et/ou PCR sur tissu pulmonaire)
- Une coinfection bactérienne compliquait entre 18% et 34% des cas de grippe pandémique 2009 A/vH1N1 pris en charge en USI et 55% des décès <sup>(3)</sup>

1 CDC MMWR 2009;58:1071-4., 2 Mauad, Am J Respir Crit Care Med 2010;181:72-9.  
3 Chertow, JAMA, 2013; 309: 275-282

# Grippes saisonnières et infections invasives à pneumocoque

- La circulation de la grippe est associée à **11 -14% des pneumonies à HC+** soit **5 à 6%** des cas annuels d'IPD
- Pas d'impact sur les pneumonies à HC-
- Le risque est plus grand une semaine après l'épisode de grippe

79 to 84% des Pneumonies à hémoculture positive suivent une saisonnalité

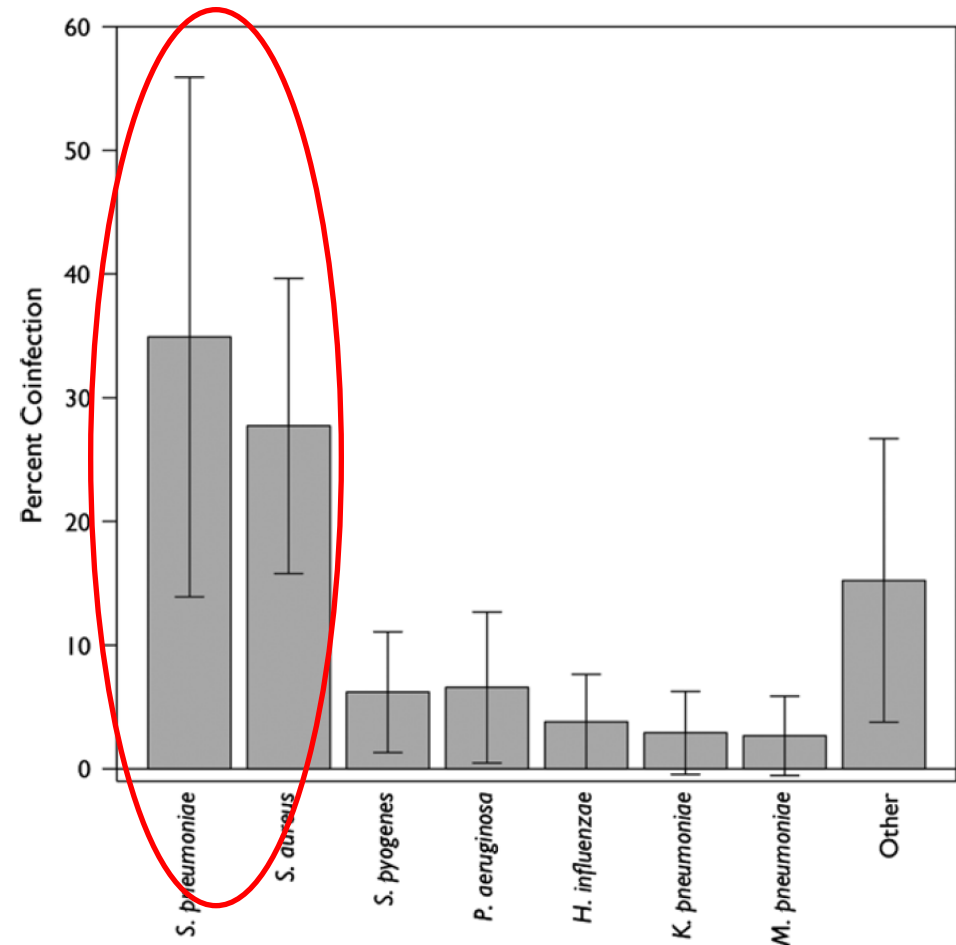


## The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis

Eili Y. Klein,<sup>a,b</sup> Bradley Monteforte,<sup>c</sup> Alisha Gupta,<sup>d</sup> Wendi Jiang,<sup>b</sup> Larissa May,<sup>e</sup> Yu-Hsiang Hsieh,<sup>a</sup> Andrea Dugas<sup>a</sup>

27/1112 références retenues  
(méthode PRISMA), 3215 patients

Grippe documentée, hospitalisée  
Coinfections de 2 à 65%  
De 11 à 35% à partir de 20 études  
homogènes (64% de l'ensemble des  
patients)  
RE coinfection : 0,23 [0,18-0,28]





# Influenza and Bacterial Pathogen Coinfections in the 20th Century

Xuan-Yi Wang,<sup>1,2</sup> Paul E. Kilgore,<sup>3</sup> Kyung Ah Lim,<sup>3</sup> Song-Mei Wang,<sup>4</sup>  
Jeongseok Lee,<sup>3</sup> Wei Deng,<sup>5</sup> Mei-Qi Mo,<sup>1</sup> Batmunkh Nyambat,<sup>3</sup> Jing-Chen Ma,<sup>1</sup>  
Michael O. Favorov,<sup>3</sup> and John D. Clemens<sup>3</sup>

|                     | Grippe saisonnière<br>% (IC 95) | Grippe pandémique<br>% (IC 95) |
|---------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| <i>S pneumoniae</i> | 16,6 (7,9-31,6)                 | 40,8 (30,5-52)                 |
| <i>H influenza</i>  | 5,2 (2,3-11,5)                  | 12,9 (8,3-19,5)                |
| <i>S aureus</i>     | 6,2 (2,3-15,5)                  | 25,0 (15,4-37,8)               |
| Streptocoque spp    | 1,8 (0,3-9,3)                   | 15,7 (9,1-25,8)                |



# Assessing pneumococcal meningitis association with viral respiratory infections and antibiotics: insights from statistical and mathematical models

Lulla Opatowski<sup>1,2,3,4</sup>, Emmanuelle Varon<sup>5</sup>, Claire Dupont<sup>1</sup>, Laura Temime<sup>6</sup>,

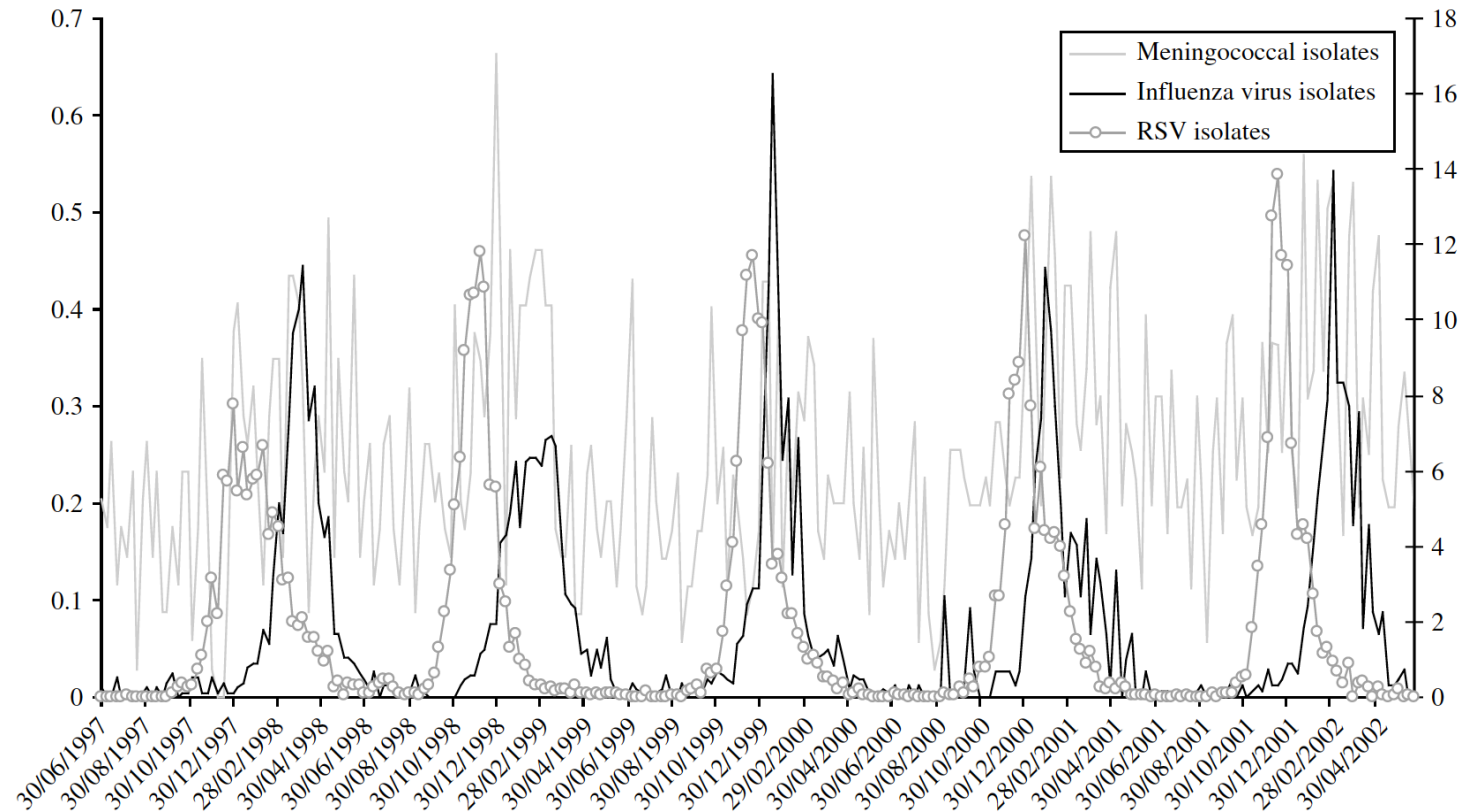
Modèle mathématique explorant la possible relation entre infections virales des VAI, consommation d'antibiotiques et méningite à pneumocoque en France

**Forte association entre les courbes** : les méningites à Sp augmentent significativement dans les 2 semaines qui suivent les infections virales et diminuent avant

l'augmentation de la consommation d'antibiotiques

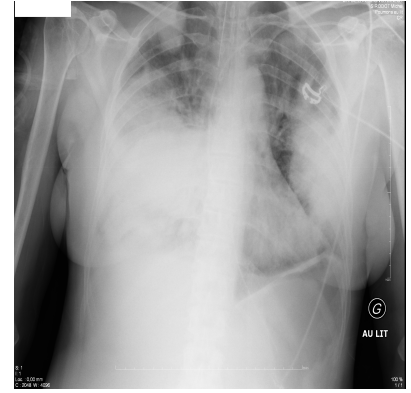
Augmentation de la **transmissibilité** du pneumocoque par un facteur 1,3 au niveau de la population et un facteur 3 pour la **pathogénicité**

# Relation temporelle méningite à méningocoque de l'enfant et infection à V influenza ou VRS



Jansen Epidemiol. Infect. (2008), 136, 1448–1454

# Coinfection et pronostic



- **A vH1N1**
  - Espagne<sup>1</sup> 645 cas, 113 co-infections (54% Sp) en réanimation :
    - Mortalité avec co-infection : **HR:1,94** (IC 95%: 1,21-3)
  - Argentine<sup>2</sup> 199 cas, présence de Sp dans le nasopharynx associée à un sur risque de maladie grave **OR = 125,5** (IC 95%:16,9-928,72)  $p < 0.0001$  (chez des patients sans risque de 6 à 55ans)
- **Cohorte sur le long terme**
  - Japon<sup>3</sup>(2002-12), 1032 PAC
  - Risque de gravité accrue : coinfection analyse multivariée **OR : 1,917** (IC 95% 1.107-3.322)
  - Risque sur la mortalité : pas d' impact des coinfections

1) Martin Loeches, CHEST. 2011;139:555-62; 2) Palacios PLoS ONE 4(12): e8540. doi:10.13713) Ishiguro, Intern Med 2013; 52: 317-324,

RESEARCH

Open Access



## Viral-bacterial coinfection affects the presentation and alters the prognosis of severe community-acquired pneumonia

Guillaume Voiriot<sup>1,7\*</sup>, Benoit Visseaux<sup>2</sup>, Johana Cohen<sup>1</sup>, Liem Binh Luong Nguyen<sup>3</sup>, Mathilde Neuville<sup>1</sup>,

mPCR dans les 72h admission en USI pour pneumonie : 174 cas, âge moyen 63ans, PSI médian 106 points,

étiologie : bactérienne (26%), virale (31%), **mixte (26%)**, indéterminée (17%)

Critère de jugement composite : décès ou ventilation mécanique > 7jours

**Evolution compliquée : 69% mixte**, 39% bactérienne, 28% virale, 40% indéterminée p<0,01

Infection mixte : **3,58** fois plus de risque que bactérienne seule

Plus d'atteinte pulmonaire diffuse, créatine kinase élevée, plaquettes basses quand atteinte virale

Population globale:

Virus : influenza **A : 18,4%**, **B 3,4%**, rhinovirus 12,6%, coronavirus 8%, metapneumoV 6,9%, VRS 5,2%

Bactéries : *S pneumo* 23%, *H influenza* 7,5%, *S aureus* 6,9%, entérobactérie 6,3%

Atteinte mixte : ***S pneumoniae* 46,7%**, ***V influenza* 33%**, Rhinovirus 33%

## RESEARCH

## Open Access

## Community-acquired polymicrobial pneumonia in the intensive care unit: aetiology and prognosis

196/362 pneumonies de réanimation documentées,  
39 (11%) polymicrobiennes : 28 *S pneumoniae*, 15 virus respiratoires (9 V influenza A et 1 V influenza B), 8 *P aeruginosa*

Mortalité à 30 jours : 10%

Traitement antibiotique inapproprié (principalement SAMR):

plus fréquent en cas de co-infection versus mono-microbien : 39 vs 10%  $p < 0,01$   
tendance pour être un facteur indépendant de mortalité 21 vs 11% mais  $p : 0,10$

Vaccination grippe 47%, pneumocoque 14%

# Facteurs prédictifs d'une infection polymicrobienne

| Variable                                      | Univariate analysis |               |         |
|---|---------------------|---------------|---------|
|   | Odds ratio          | 95% CI        | P value |
| Previous antibiotic                           | 0.25                | 0.06 to 1.11  | 0.068   |
| Neurological disease                          | 2.39                | 0.98 to 5.83  | 0.057   |
| Chronic respiratory disease                   | 2.50                | 1.22 to 5.10  | 0.012   |
| Fever   | 0.43                | 0.19 to 0.95  | 0.037   |
| WBC ( $+10 \times 10^9$ cells/l) <sup>b</sup> | 0.61                | 0.38 to 0.98  | 0.041   |
| Multilobar infiltration                       | 2.52                | 1.19 to 5.34  | 0.015   |
| Mechanical ventilation                        | 2.15                | 1.00 to 4.64  | 0.050   |
| ARDS criteria                                 | 11.11               | 3.84 to 32.14 | < 0.001 |

En analyse multivariée

Pathologie pulmonaire chronique : OR = 2,86

ARDS : OR = 12,31

## The impact of bacterial and viral co-infection in severe influenza

Christopher C. Blyth,<sup>a,b,c</sup> Steve A. R. Webb,<sup>d,e</sup> Jen Kok,<sup>a,f</sup> Dominic E. Dwyer,<sup>a,f</sup> Sebastiaan J. van Hal,<sup>g,h</sup> Hong Foo,<sup>g,i</sup> Andrew N. Ginn,<sup>a,f</sup> Alison M. Kesson,<sup>j,k</sup> Ian Seppelt,<sup>f,l</sup> Jonathan R. Iredell,<sup>a,f</sup> on behalf of the ANZIC Influenza Investigators and COSI Microbiological Investigators\*<sup>1</sup>

- Cohorte, 14 USI, grippes documentées, pandémie 2009, Australie
- 23,6-23,9% des grippes graves étaient des coinfections:
  - 3,2-3,4% coinfections virales
  - 20,5-24,7% coinfections bactériennes (*S aureus* > *S pneumoniae* > *H influenzae*)
- Coinfections associées à : âge plus jeune, moins de comorbidités (32 vs 66,2%), moins fréquemment obèses
- Pas de surmortalité



# Bacterial Coinfection in Influenza

JAMA, January 16, 2013—Vol 309, No. 3 275

## A Grand Rounds Review

Daniel S. Chertow, MD, MPH

Matthew J. Memoli, MD, MS

Bacterial coinfection complicated nearly all influenza deaths in the 1918 influenza pandemic and up to 34% of 2009 pandemic influenza A(H1N1) in-

683 adultes admis en USI, 207 coinfections, pandémie 2009, USA

Délais moyen entre début des symptômes et admission : 5,3 j (DS : 4,9) chez l'adulte

Pas de différence significative entre grippe seule versus coinfection : 5,0j (DS 4,9)

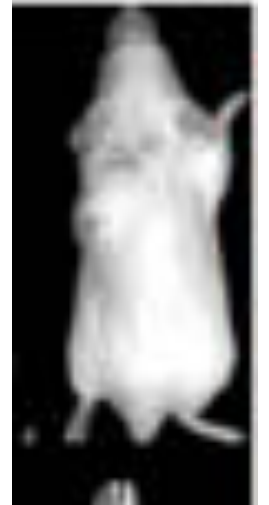
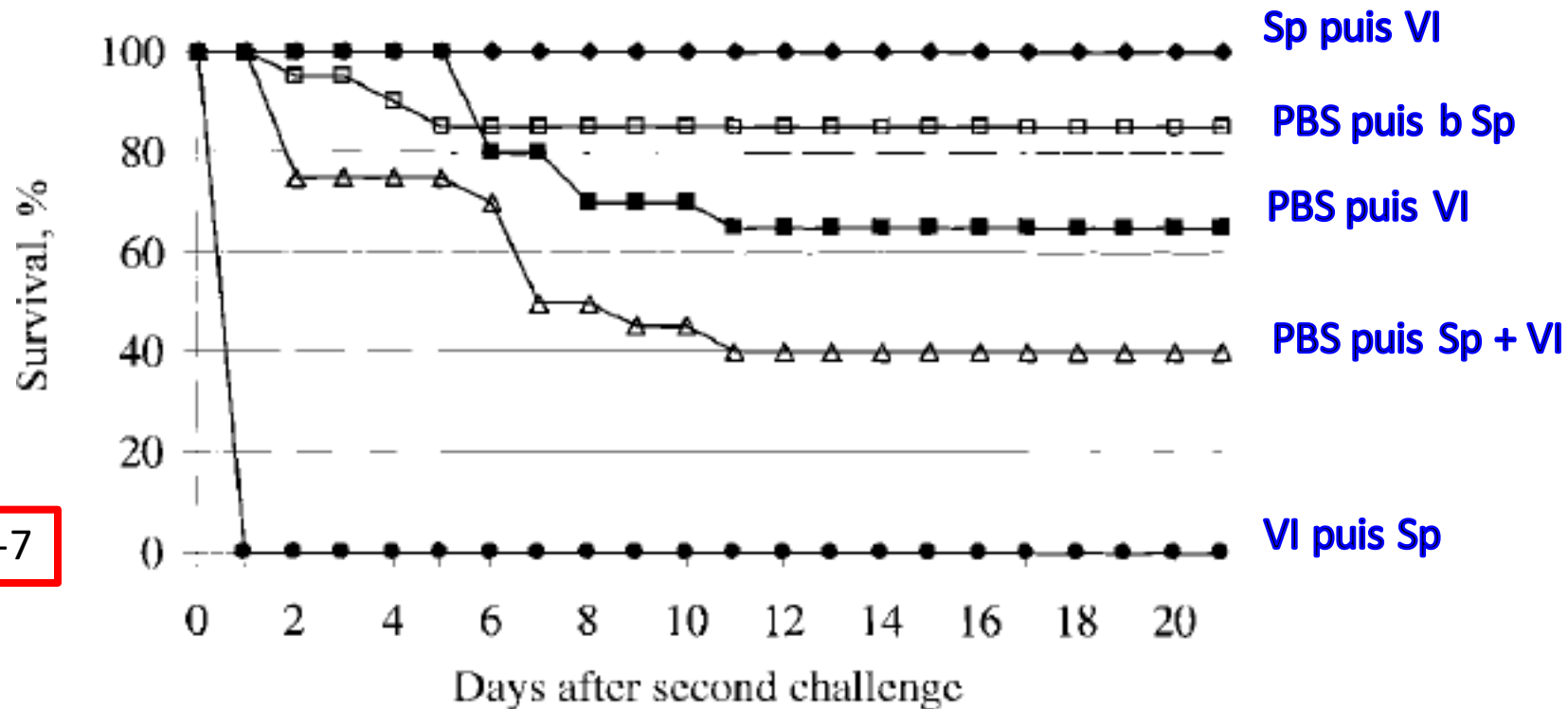
Pas de différence clinique en terme de fièvre, myalgie, toux, dyspnée

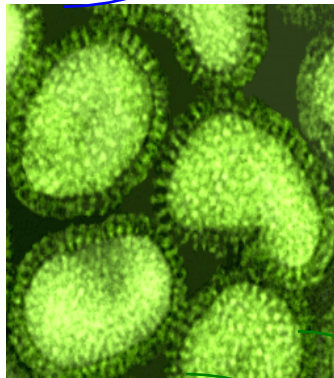
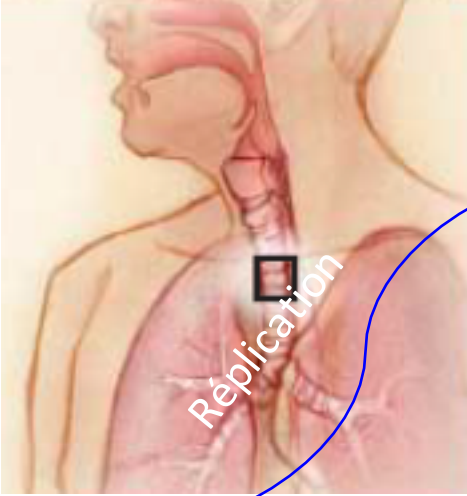
Pas de modification radiologique entre grippe seule ou coinfection

# *S pneumoniae* et virus influenza une synergie létale

*S pneumoniae*, ou Virus Influenza ou controle (PBS)

jour-7





neuraminidase  
 cytokines  
 INFγ  
 TNFα  
 IL-10  
 PB1F2, NS1 proteins

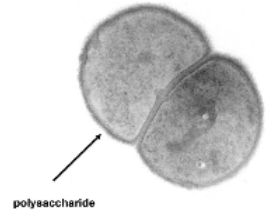
Altération de la barrière

Altération directe, dysfonction cellulaire, mort, apoptose  
 exposition cellules et membranes basales  
 Altération fonctionnelle : diminution de la clairance bactérienne  
 Exposition acide sialique  
 Facteur activation plaquettaire

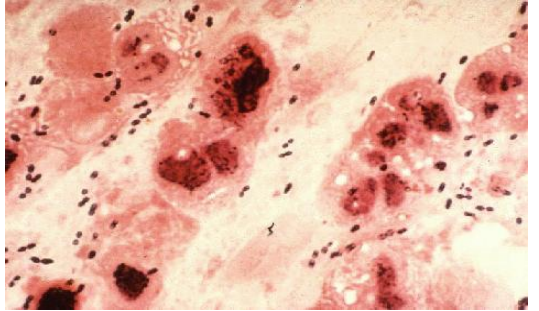
Altération immunité innée:

Déficit des défenses bactériennes  
 Augmentation du recrutement cellulaire et altération des fonctions cellulaires, apoptose  
 altération Macrophage  
 dérégulation TLR  
 Peut augmenter SP surinfection, apoptose

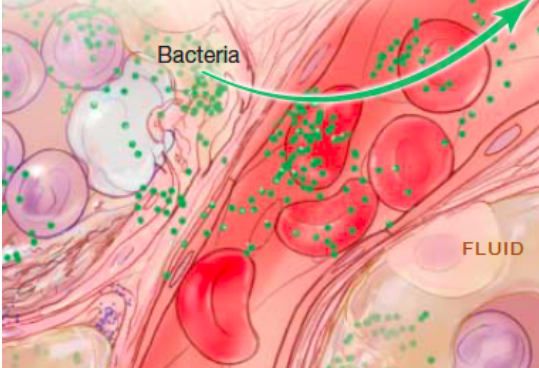
augmentation adhérence



Croissance bactériens augmentée et clairance calérée



Augmentation invasivité

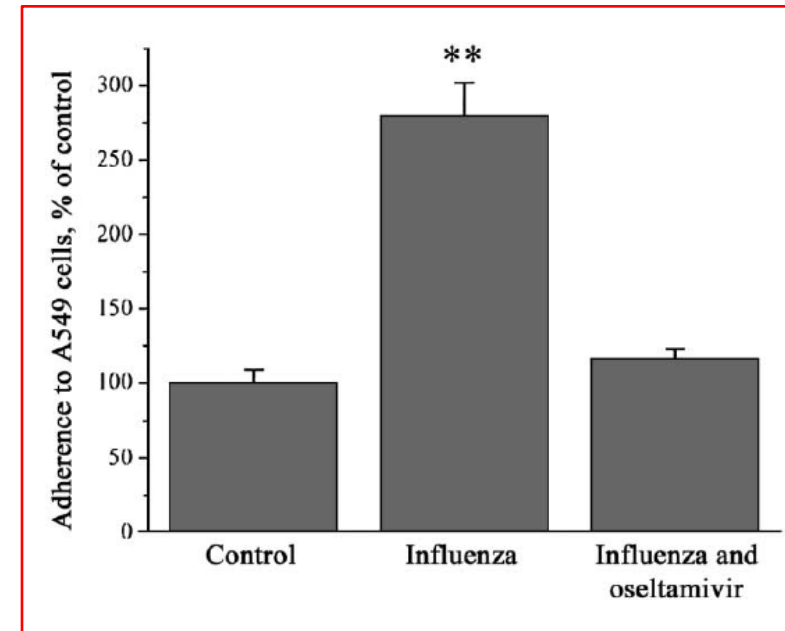


# Stimulation Synergique de l'interféron type-I au cours des infections à Virus influenza : promotion de la **colonization** à *S pneumoniae* chez la souris

- Colonisation : **étape obligatoire** pour les infections à pneumocoque
- *S pneumoniae* associé à influenza **accroît la densité de la colonisation du pneumocoque**
- Augmentation de la charge bactérienne :
  - Plus de sepsis
  - Possibilité d'une transmission inter humaine accrue de pneumocoque
- L'augmentation synergique de l'IFNs I au cours des coinfections est nécessaire et suffisante pour promouvoir la colonisation bactérienne

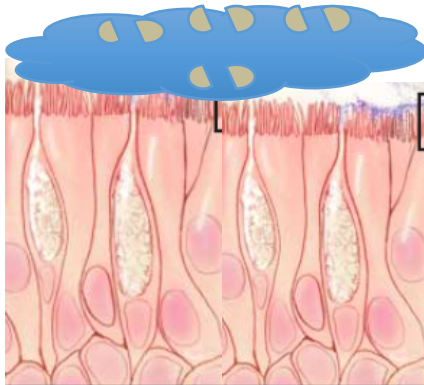
# Role de la neuraminidase dans l'association synergique létale entre virus influenza et *S pneumoniae*

- La NA virale augmente l'adhérence de Sp sur l'acide sialic
- L'inhibition de la NA virale améliore la survie:
  - Effet direct sur la réplication virale et ses conséquences
  - Effet indirect sur *S pneumoniae* par adhérence sur les cellules épithéliales

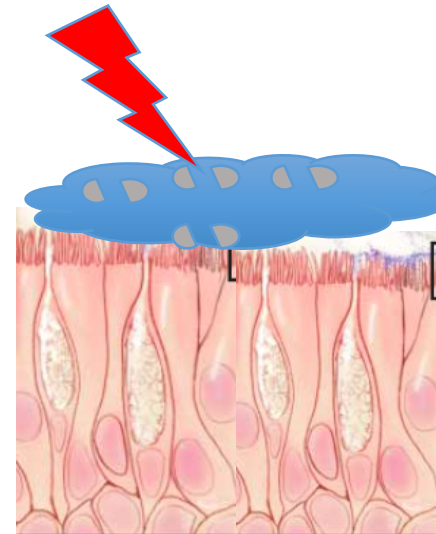
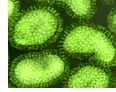


# Transition du portage asymptomatique à la **dissémination** et la maladie

*S pneumoniae* dans le biofilm



Colonisation  
**phénotype transparent**  
Non virulent, pas de  
dissémination  
De quelques semaines à  
plusieurs mois

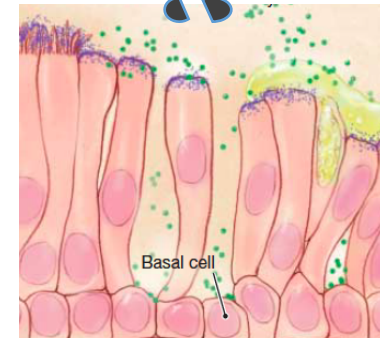


Dérégulation de la flore  
nasopharyngienne  
commensale par la fièvre,  
ATP concentration,  
norépinephrine, accessibilité  
aux nutriments

## Interkingdom signaling



Virulence &  
sérotypage

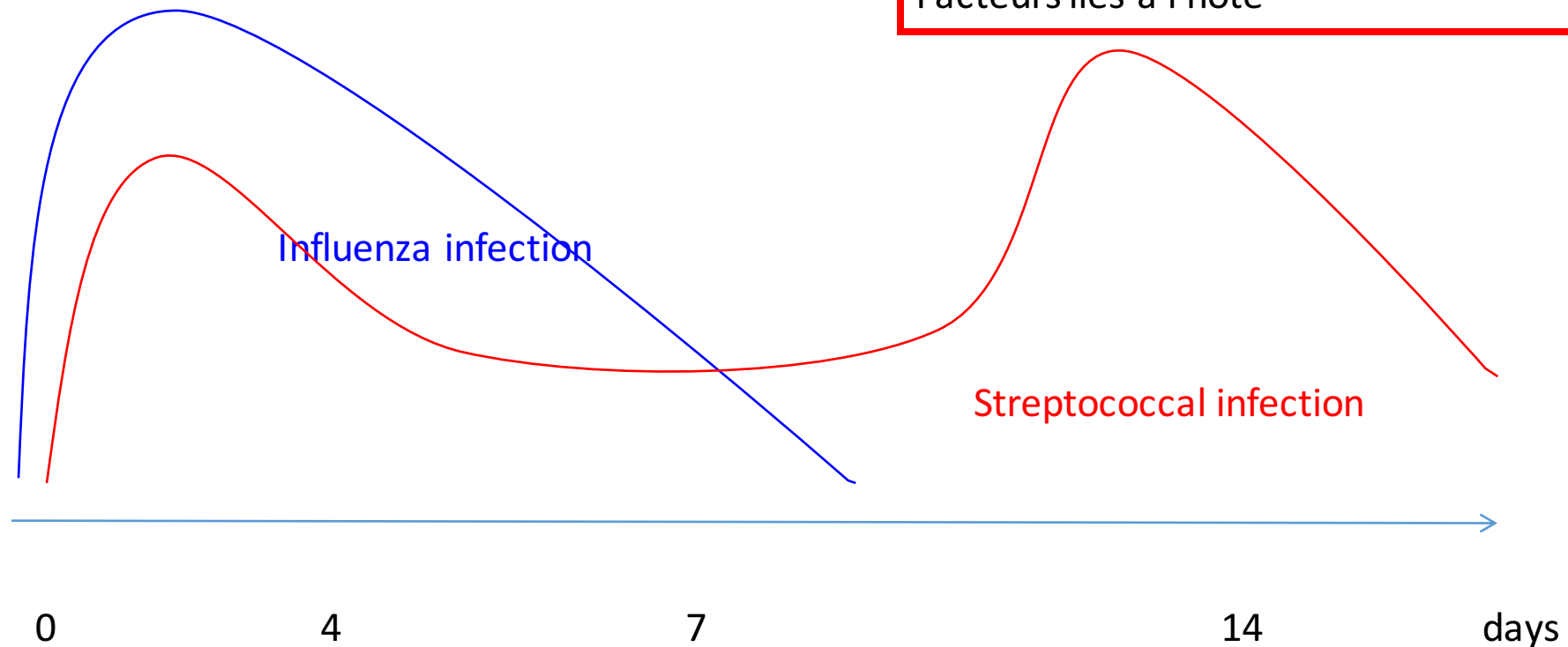


Dispersion du biofilm dispersion  
+ **phénotype opaque**  
expression différentielle des  
gènes : virulence, dissémination,  
effraction bactérienne vasculaire

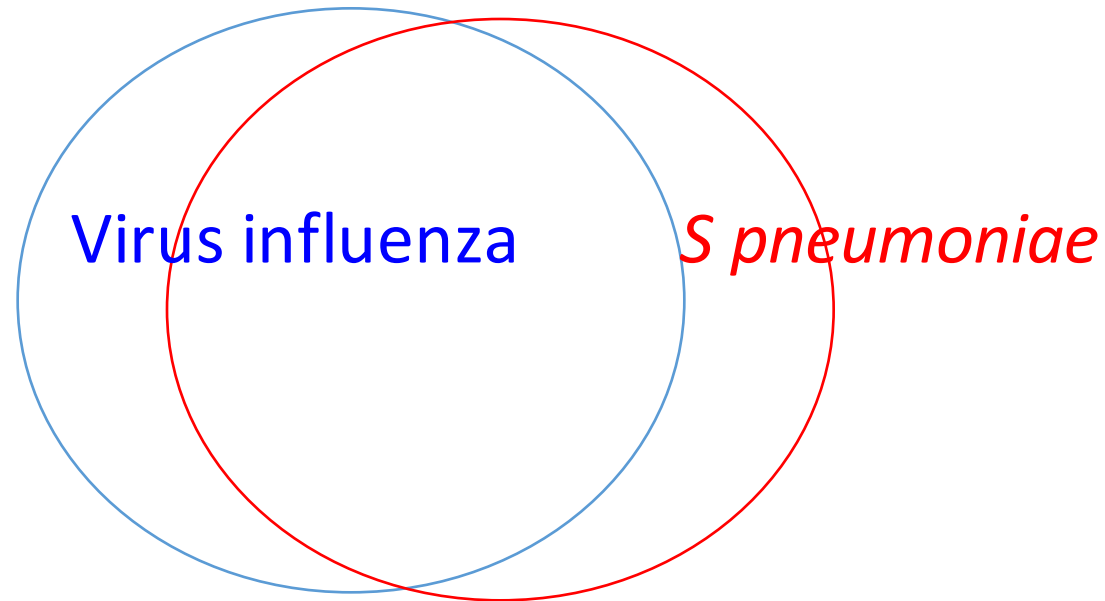
# Représentation schématique de la synergie entre virus influenza et *S pneumoniae*

Co infection précoce virus-bactérie  
Altération des voies aériennes  
Rôle des facteurs viraux sur *C pneumoniae* et l'immunité

Infection post-grippale  
Système de défense activé pour la clairance virale accroît l'infection à *S p* par inhibition du système immunitaire inné  
Facteurs liés à l'hôte



# virus Influenza et *Streptococcus pneumoniae* partagent les même facteurs de risques



Les facteurs de risque peuvent être moins fréquent chez les patients les plus jeunes au cours des pandémies

Mais les comorbidités restent un facteur important

- virus A/ vH1N1 avec  $\geq 1$  comorbidité **87.7%**
- co-infection bacterie-virus avec  $\geq 1$  comorbidité : **84.9%**
- Infection bactérienne avec  $\geq 1$  comorbidité : 85%

Von Baum, Eur Respir J 2011; 37: 1151–1157



# Grippe – pneumocoque : même combat



- Même terrain à risque
  - caractère synergique en particulier au cours des pandémies
  - Discrimination clinique difficile au cours des formes graves
- 
- ✓ Prévention vaccinale
  - ✓ Traitement empirique antibiotique et antiviral au cours des PAC graves en réanimation en période d'épidémie grippale en attendant les résultats de la PCR et autre bilan étiologique

# Accès aux soins et Statut vaccinal au cours des infections invasives à pneumocoque de l'adulte (SIIPA)

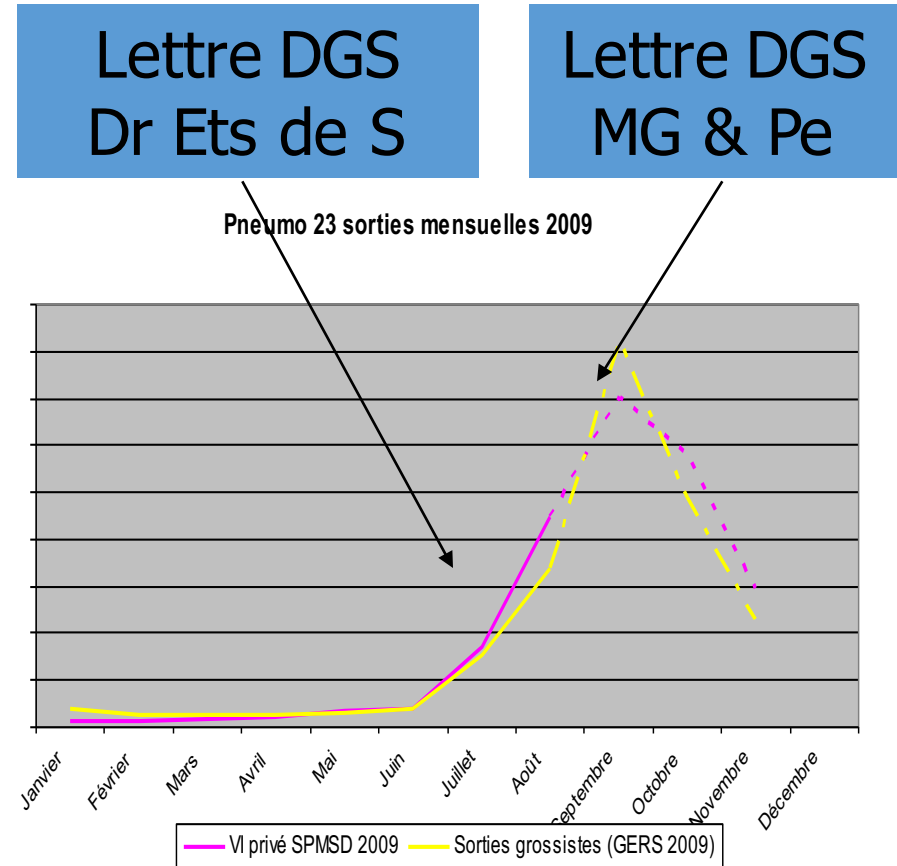
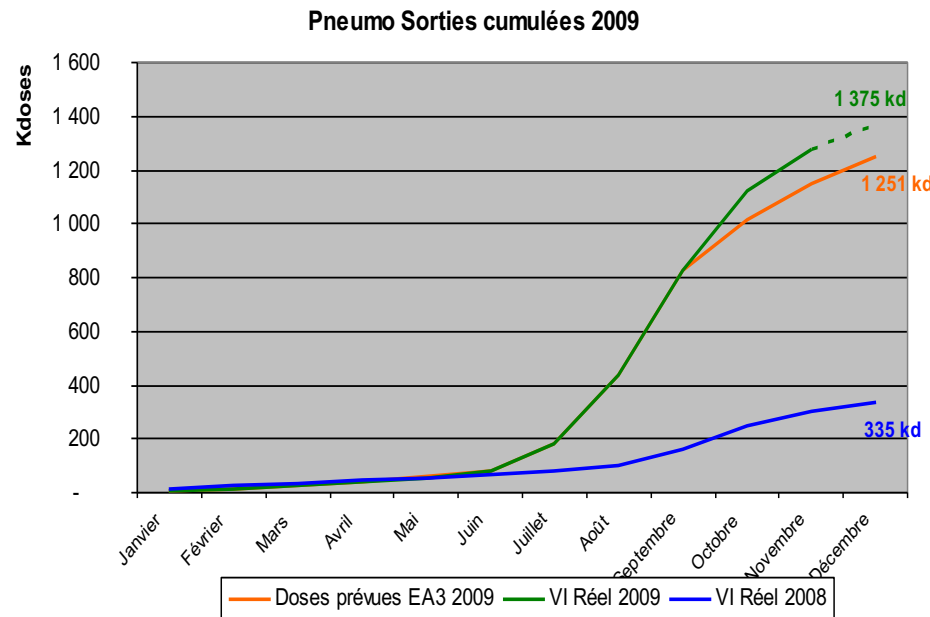
| Accès aux soins          |                      |       |
|--------------------------|----------------------|-------|
|                          | Effectif total : 456 | %     |
| Consultation M           | 260                  | 57,1  |
| Généraliste              | 202                  | 44,5  |
| Consultation Spécialiste |                      |       |
| Hospitalisation          | 229                  | 50,3  |
| ALD                      | 344                  | 62,66 |

|              | Données manquantes% | Taux de vaccination |
|--------------|---------------------|---------------------|
| Pneumocoque* | 20                  | 5,7**               |
| Grippe       | 15                  | 32                  |

- \*29 vaccinés, 1 PCV7, 9 PCV13, 20 PPV 23
- \*\*11,6% des haut risque, 3,5% des à risque

# Impact de la pandémie grippale H1N1v sur la vaccination pneumococcique en France

- ~ 1,3 million de doses de VPP23 distribuées en 2009
- ~ 300 000 en moyenne les années précédentes



**Comparison of dual influenza and pneumococcal polysaccharide vaccination with influenza vaccination alone for preventing pneumonia and reducing mortality among the elderly: A meta-analysis**

Yan-Yang Zhang<sup>a,#</sup>, Xue-Feng Tang<sup>b,c,#</sup>, Chang-Hui Du<sup>d</sup>, Bin-Bing Wang<sup>e</sup>, Zhen-Wang Bi<sup>f</sup>, and Bi-Rong Dong<sup>c</sup>

- Méta-analyse : effectiveness vaccin grippe seul versus Grippe + pneumocoque, adulte 65ans+
- Études randomisées, comparatives, sur pneumonie et mortalité toute cause. 6/142 dans revue systématique et 5 pour méta-analyse.
- 53107 grippe seule, 102068 grippe+ pneumocoque
- Résultats en faveur de l'association
  - Pneumonie RR = 0,835 (IC95 : 0.718–0.971, P= 0.019)
  - Décès toute cause RR = 0,771 (IC 95 0.707–0.842, P = 0.001)

## Consensus SPILF 2010 Pneumonie dans contexte de grippe

Pneumonie non grave

|  | <u>Premier choix</u>  | <u>Second choix</u>                           |
|--|---|---|
| <b>Pas d'orientation</b>   |   |   |
| <i>Patient ambulatoire</i>   | Amoxicilline / acide clavulanique   | Pristinamycine ou télithromycine <sup>4</sup> |
| <i>Hospitalisation</i><br><i>Sujet jeune</i>   | Amoxicilline / acide clavulanique   | Pristinamycine ou télithromycine <sup>8</sup> |
| <i>Hospitalisation</i><br><i>Sujet âgé</i><br><i>Co-morbidité(s)</i>                           | Amoxicilline / acide clavulanique<br>ou<br>C3G* (céfotaxime, ceftriaxone) | FQAP (lévofloxacine) <sup>1</sup>             |
| <b>Dans tous les cas, si <i>S. pneumoniae</i> fortement suspecté ou documenté <sup>5</sup></b> | Amoxicilline**  |   |

Pneumonie grave réanimation

|  | <u>Premier choix</u>   | <u>Second choix</u>  |
|--|--|--|
| <b>Cas général</b>   | C3G* (céfotaxime)<br>± macrolide IV ou FQAP<br>(lévofloxacine) <sup>1</sup>  |  |
| <b>Pneumonie gravissime</b><br><b>Pneumonie nécrosante,</b><br><b>Forte présomption de SARM PVL+</b> | C3G* (céfotaxime)<br>+ glycopeptide<br>et<br>clindamycine ou rifampicine<br><br><u>ou</u><br>C3G* (céfotaxime)<br>+ linézolide | Désescalade selon documentation,<br>lorsque disponible (cf Tableau 7b) |

C3G (céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération) : la ceftriaxone n'est pas recommandée en raison d'une activité intrinsèque insuffisante sur *Staphylococcus*

SARM PVL+ : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline sécréteur de la toxine de Panton Valentine



## HHS Public Access

Author manuscript

*J Infect Pulm Dis.* Author manuscript; available in PMC 2016 December 13.

Published in final edited form as:

*J Infect Pulm Dis.* 2016 October ; 2(2): .

### **Lethal Synergism between Influenza and *Streptococcus pneumoniae***

Jennifer M Rudd<sup>1</sup>, Harshini K Ashar<sup>1</sup>, Vincent TK Chow<sup>2</sup>, and Narasaraju Teluguakula<sup>1,\*</sup>

## Anti-inflammatoires et action sur immunomodulateurs

- Corticostéroïdes : débat
- Macrolides : débat
- Agonistes de différents TLR : évaluation expérimentale chez la souris
- IL 7

## Nouveaux Inhibiteurs de la neuraminidase

# conclusion

- La synergie virus influenza-bactérie **EXISTE**
  - D'un point de vue temporel, épidémiologique, en particulier au cours des pandémies
  - D'un point de vue clinique : gravité et/ou mortalité accrues selon les études,
  - D'un point de vue expérimental
- Elle implique
  - Le traitement empirique spécifique anti-viral et antibactérien selon le niveau de gravité au cours des pneumonies en période épidémique
  - La documentation rapide des infections pulmonaires, en particulier en réanimation
  - Une prévention commune par la vaccination
- Elle ouvre des champs d'exploration
  - sur la réaction inflammatoire et des traitements spécifiques
  - épidémiologiques avec outils moléculaires au cours des pneumonies graves et non graves, faire la part avec les autres synergies bactéries-virus (VRS, rhinovirus etc)