



# Best of : Infections des Voies Respiratoires

**Pr Christian Chidiac**

[christian.chidiac@univ-lyon1.fr](mailto:christian.chidiac@univ-lyon1.fr)



# Déclaration d'intérêts de 2012 à 2015

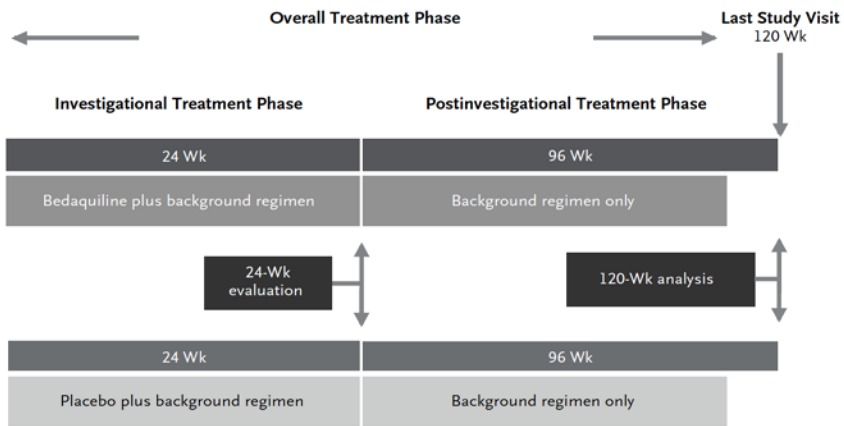
- **Intérêts financiers : néant**
- **Liens durables ou permanents : HCSP**
- **Interventions ponctuelles : Gilead Sciences, Janssen, Pfizer, ViiV, Basilea, MSD, Astellas,**
- **Intérêts indirects : néant**

# Quinolones et Tuberculose :

## Inefficacité du Raccourcissement du Traitement à 4 mois

|  | Critère d'évaluation   | Conclusion   |
|--|--|--|
| Four-Month Moxifloxacin-Based Regimens for Drug-Sensitive Tuberculosis<br>Gillepsie SH NEJM 2014;371:1577-87 | Échec ou rechute dans les 18 mois après randomisation  | Raccourcissement du traitement à 4 mois : inefficacité |
| High-Dose Rifapentine with Moxifloxacin for Pulmonary Tuberculosis<br>Jindani A NEJM 2104;371:1599-608       | Composite (échec et rechute, marge de non infériorité à 6%, IC90%)   | Non infériorité du traitement de 4 mois non démontrée  |
| A Four-Month Gatifloxacin-Containing Regimen for Treating Tuberculosis<br>Merle CS NEJM 2014;371:1588-98     | Issue défavorable : échec, rechute, décès, sortie de l'étude) à 24 mois, marge de non infériorité à 6%, ajustée par pays | Non infériorité du traitement en 4 mois non démontrée  |

# Multidrug-Resistant Tuberculosis and Culture Conversion with Bedaquiline



N = 160 pts, tuberculose MDR. Bédaquiline (vs placebo):

- 40 mg, od, 2 semaines
- puis 200 mg, tid, 22 semaines

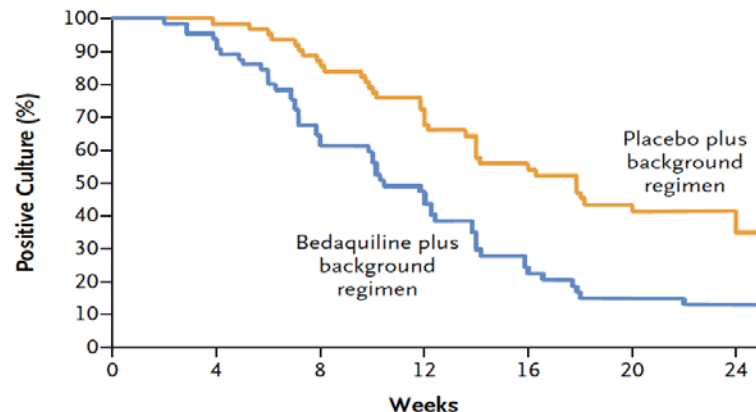
En association au traitement de base

Évaluation 24 et 120 semaines

Délai de négativation des cultures

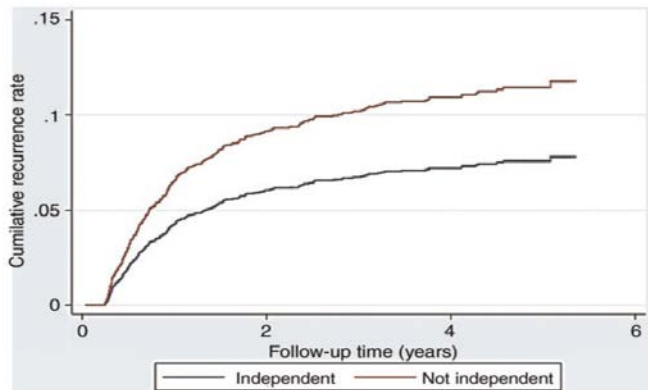
Délai de négativation des cultures :  
 Placebo : 123 j vs Bédaquiline : 83 j  
 HR 2,44; IC95%, 1,57 – 3,80, P < 0,001 (Cox)

Time to Culture Conversion



# Risk Factors for Recurrent Pneumonia in Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia

- Suivi prospectif de cohorte, 2000-2002
  - 6874 pts, hospitalisés pour PAC
  - 7 services d'urgence, 6 hôpitaux
  - Edmonton, Alberta, Canada



**Figure 1.** Rates of recurrent pneumonia according to functional status: cumulative incidence curves.

**Table 2. Factors Independently Associated With Recurrent Pneumonia: Cox Multivariable Proportional Hazards Analysis**

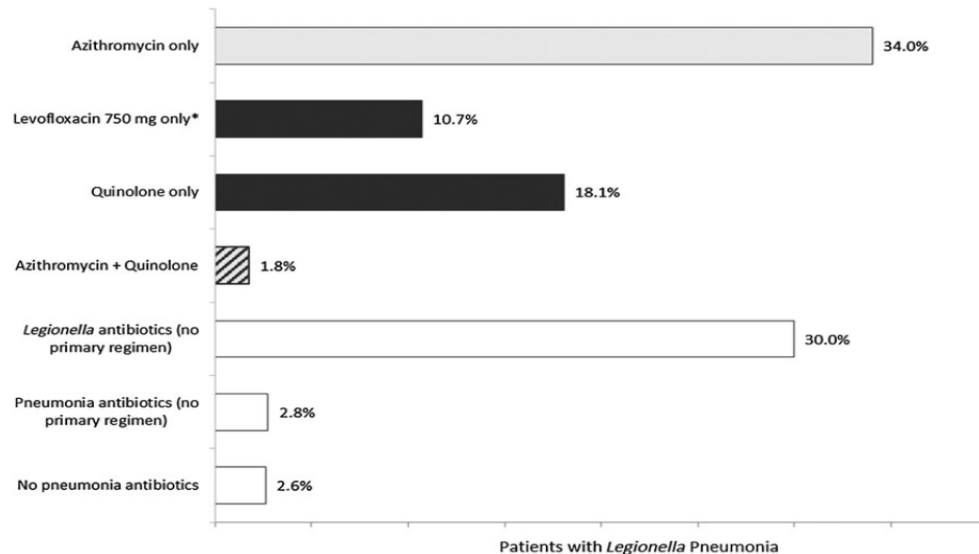
| Factor  | Adjusted Hazards Ratio (95% confidence interval) | <i>P</i> Value |
|---|--|----------------|
| Age >75 y   | 1.31 (1.00–1.71)                                 | .047           |
| Male sex  | 1.00 (.78–1.29)                                  | 1.00           |
| Age-subtracted pneumonia severity index (per point)         | 1.00 (.99–1.01)                                  | .27            |
| Inhaled corticosteroids                                     | 1.34 (.98–1.83)                                  | .11            |
| Not fully independent (any impairment in functional status) | 1.70 (1.30–2.23)                                 | <.001          |

# The Association of Antibiotic Treatment Regimen and Hospital Mortality in Pts Hospitalized with *Legionella* Pneumonia

- Analyse rétrospective
  - « Perspective database » (20% des séjours US, > 400 hôpitaux)
  - 1<sup>er</sup> juillet 2008 à 30 juin 2013
  - Adultes, légionellose (ICD-9 code 482.84)
  - Critères principal : mortalité hospitalière
- 3152 cas de légionellose, 437 hôpitaux

| Mortalité      | Quinolone                    | Azithromycine                |
|----------------|------------------------------|------------------------------|
| Brute          | 6.6%<br>(IC95%,5.0%–8.2%)    | 6.4%<br>(95%CI,5.0%–7.9%)    |
| Propensité     | 6.3%<br>(95%CI,4.6%–7.9%)    | 6.5%<br>(95%CI,4.8%–8.2%)    |
| Cohorte totale | 14.9%<br>(95%CI,10.0%–19.8%) | 18.3%<br>(95%CI,13.0%–23.6%) |

ns pour toutes comparaisons



# The Association of Antibiotic Treatment Regimen and Hospital Mortality in Pts Hospitalized with *Legionella* Pneumonia

- Analyse rétrospective

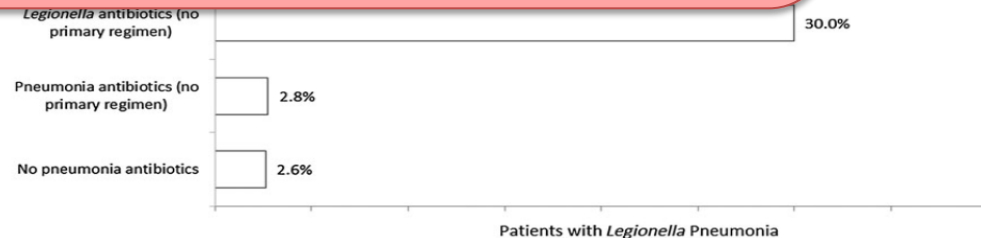
- « Perspective database » (20% des séjours US, > 400 hôpitaux)
- 1<sup>er</sup> juillet 2008 à 30 juin 2013
- Légionellose (Légionellose)
- Principal : mort

- 315 patients hospitalisés avec légionellose

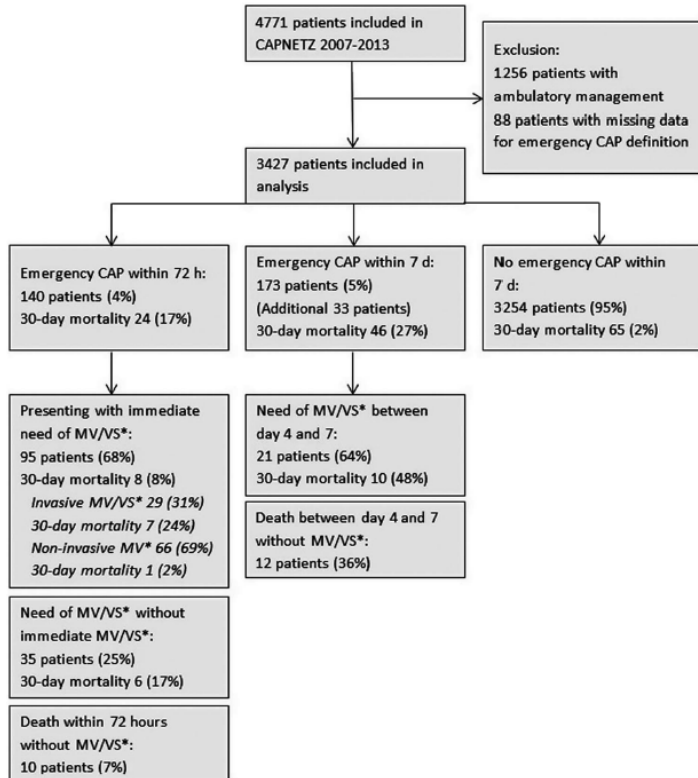
| Mortalité      |                              |
|----------------|------------------------------|
| Brute          | 34.0%                        |
| Propensité     | 6.3%<br>(95%CI,4.6%–7.9%)    |
| Cohorte totale | 14.9%<br>(95%CI,10.0%–19.8%) |

ns pour toutes comparaisons

- Monothérapie par quinolone
- Monothérapie par azithromycine
- Même mortalité



# Community-Acquired Pneumonia as Medical Emergency: Predictors of Early Deterioration

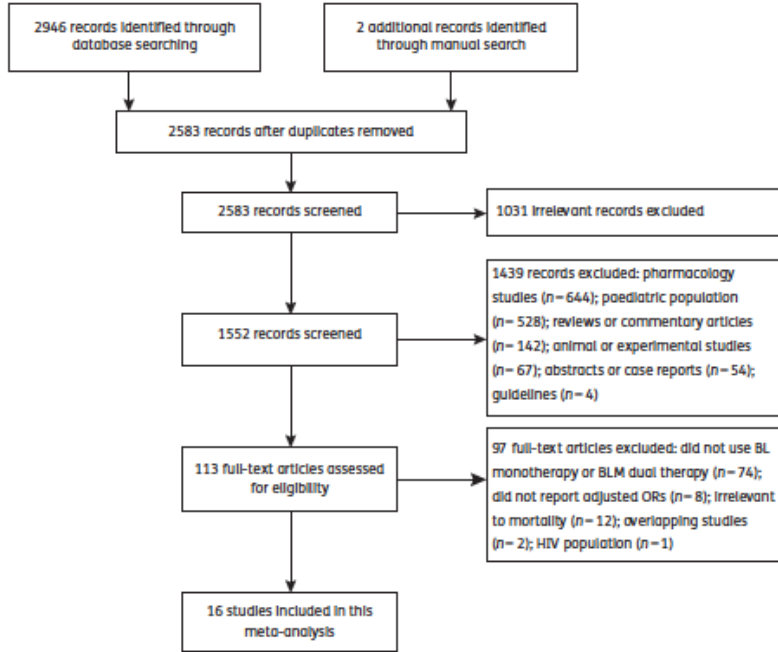


## Significant Risk Factors for CAP as an emergency within 72 h in Multivariate Cox Regression Analysis

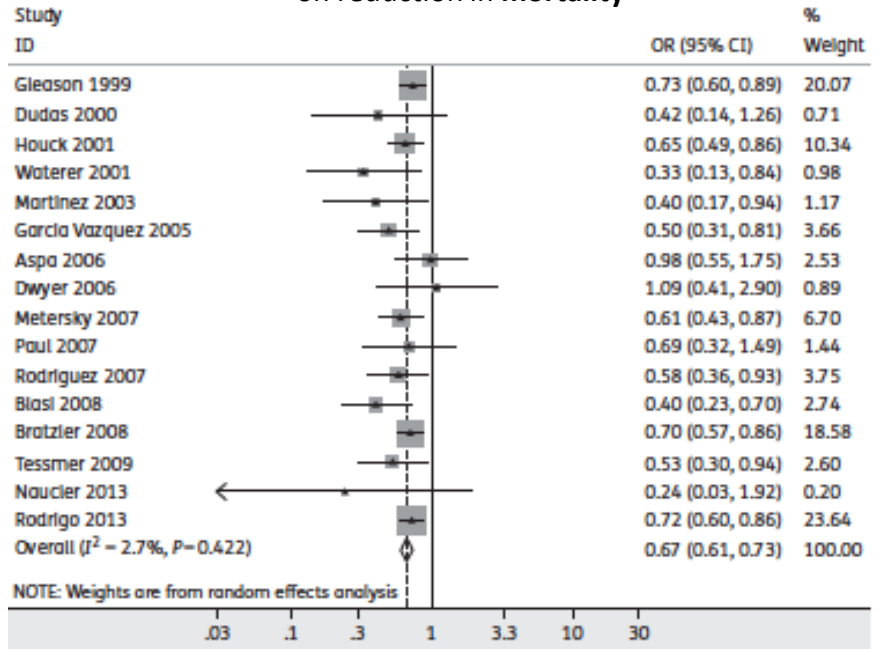
| Characteristics                          | HR (95% CI)         | P      |
|--|---------------------|--------|
| <b>Clinical findings at presentation</b> |                     |        |
| Focal chest signs                        | 2,12 (1,14 to 3,94) | 0,017  |
| <b>Comorbidities</b>                     |                     |        |
| Home oxygen therapy                      | 2,86 (1,89 to 4,32) | <0,001 |
| <b>Vital signs</b>                       |                     |        |
| Diastolic blood pressure                 | 0,97 (0,96 to 0,98) | <0,001 |
| Respiratory rate                         | 1,05 (1,03 to 1,08) | <0,001 |
| Heart rate                               | 1,02 (1,01 to 1,03) | <0,001 |
| Temperature                              | 0,71 (0,60 to 0,83) | <0,001 |
| Multilobar infiltrate                    | 1,91 (1,35 to 2,70) | <0,001 |
| Altered mental status                    | 2,54 (1,61 to 4,02) | <0,001 |



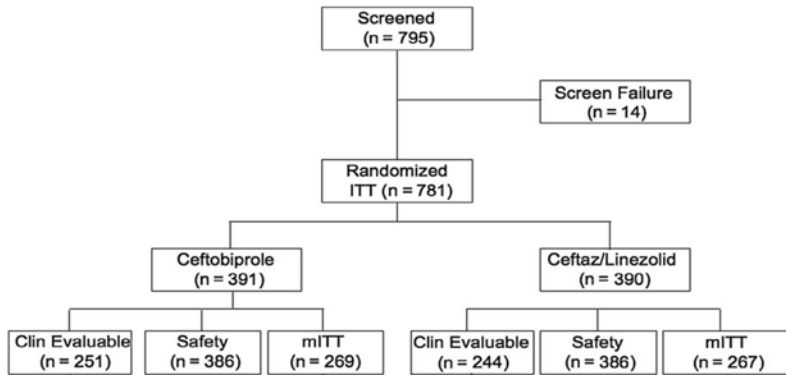
# Betalactam/Macrolide Dual Therapy vs Betalactam Monotherapy for the Treatment of CAP in Adults: a Systematic Review and Meta-Analysis



Comparison of the effects of BLM dual therapy and BL monotherapy on reduction in **mortality**



# Ceftobiprole Medocaril Vs Ceftazidime plus Linezolid for the Treatment of Hospital-Acquired Pneumonia

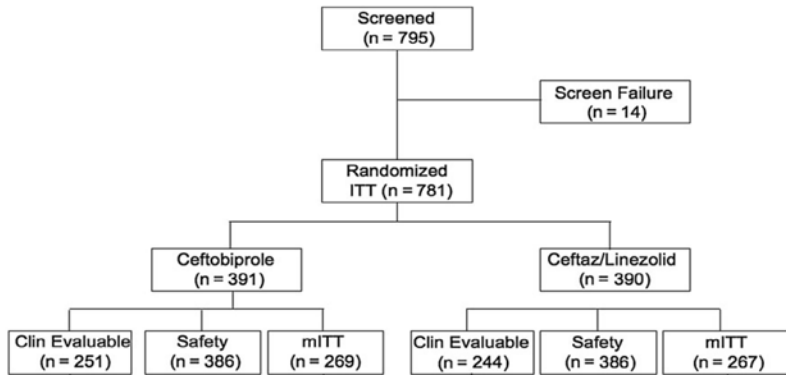


- Nouvelle céphalosporine à large spectre
- Couvrant cocci à Gram+ incluant
  - *S. pneumoniae* Pénic-R et ceftriaxone-R
  - SARM
- Et BGN incluant
  - *Enterobacteriaceae*
  - et *P. aeruginosa*

**Table 2. Primary Endpoint: Clinical Cure at Test of Cure (Intent-to-Treat and Clinically Evaluable Analysis Sets)**

| Analysis Set Group                           | Ceftobiprole |                      | Ceftazidime/Linezolid |                      | Difference (%) <sup>b</sup> | (95% CI) <sup>c</sup> |
|--|--------------|----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------------|-----------------------|
|  | No.          | No. <sup>a</sup> (%) | No.                   | No. <sup>a</sup> (%) |                             |                       |
| <b>Intent-to-treat</b>                       |              |                      |                       |                      |                             |                       |
| All patients                                 | 391          | 195 (49.9)           | 390                   | 206 (52.8)           | -2.9                        | (-10.0 to 4.1)        |
| HAP (excluding VAP)                          | 287          | 171 (59.6)           | 284                   | 167 (58.8)           | 0.8                         | (-7.3 to 8.8)         |
| VAP  | 104          | 24 (23.1)            | 106                   | 39 (36.8)            | -13.7                       | (-26.0 to -1.5)       |
| HAP, mechanically ventilated                 | 69           | 21 (30.4)            | 70                    | 19 (27.1)            | 3.3                         | (-11.8 to 18.3)       |
| <b>Clinically evaluable</b>                  |              |                      |                       |                      |                             |                       |
| All patients                                 | 251          | 174 (69.3)           | 244                   | 174 (71.3)           | -2.0                        | (-10.0 to 6.1)        |
| HAP (excluding VAP)                          | 198          | 154 (77.8)           | 185                   | 141 (76.2)           | 1.6                         | (-6.9 to 10.0)        |
| VAP  | 53           | 20 (37.7)            | 59                    | 33 (55.9)            | -18.2                       | (-36.4 to -0)         |
| HAP (excluding VAP), mechanically ventilated | 38           | 21 (55.3)            | 37                    | 15 (40.5)            | 14.7                        | (-7.6 to 37.1)        |

# Ceftobiprole Medocaril Vs Ceftazidime plus Linezolid for the Treatment of Hospital-Acquired Pneumonia



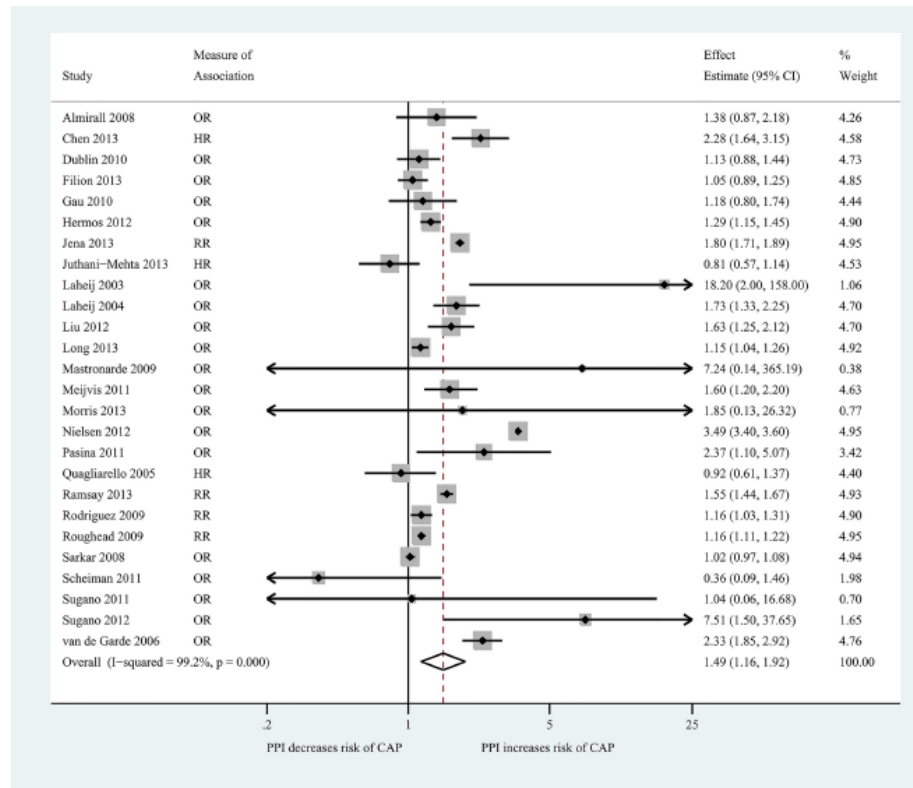
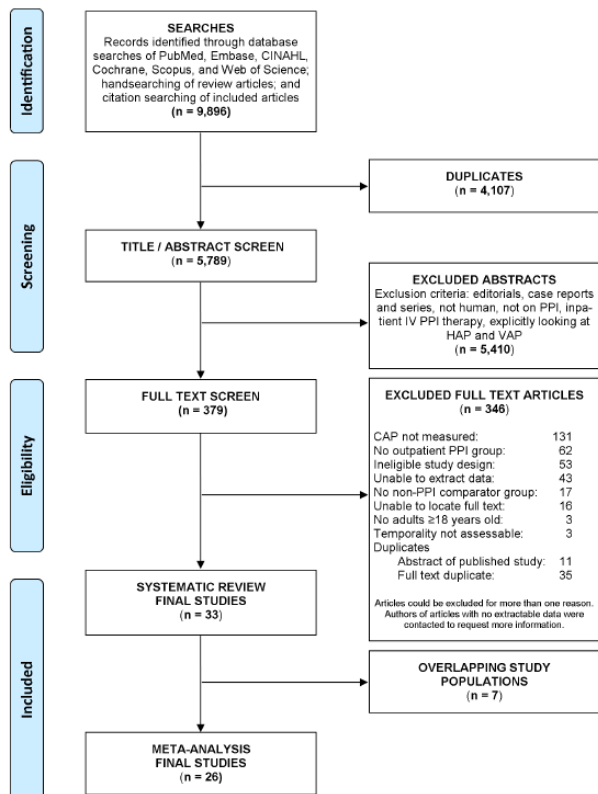
- Nouvelle céphalosporine à large spectre
- Couvrant cocci à Gram+ incluant
  - Péni-R et ceftriaxone-R *S. pneumoniae*
  - SARM
- Et BGN incluant
  - *Enterobacteriaceae*
  - et *P. aeruginosa*

Table 2. Primary Endpoint: Clinical Cure at Test of Cure (Intent-to-Treat and Clinically Evaluable Analysis Sets)

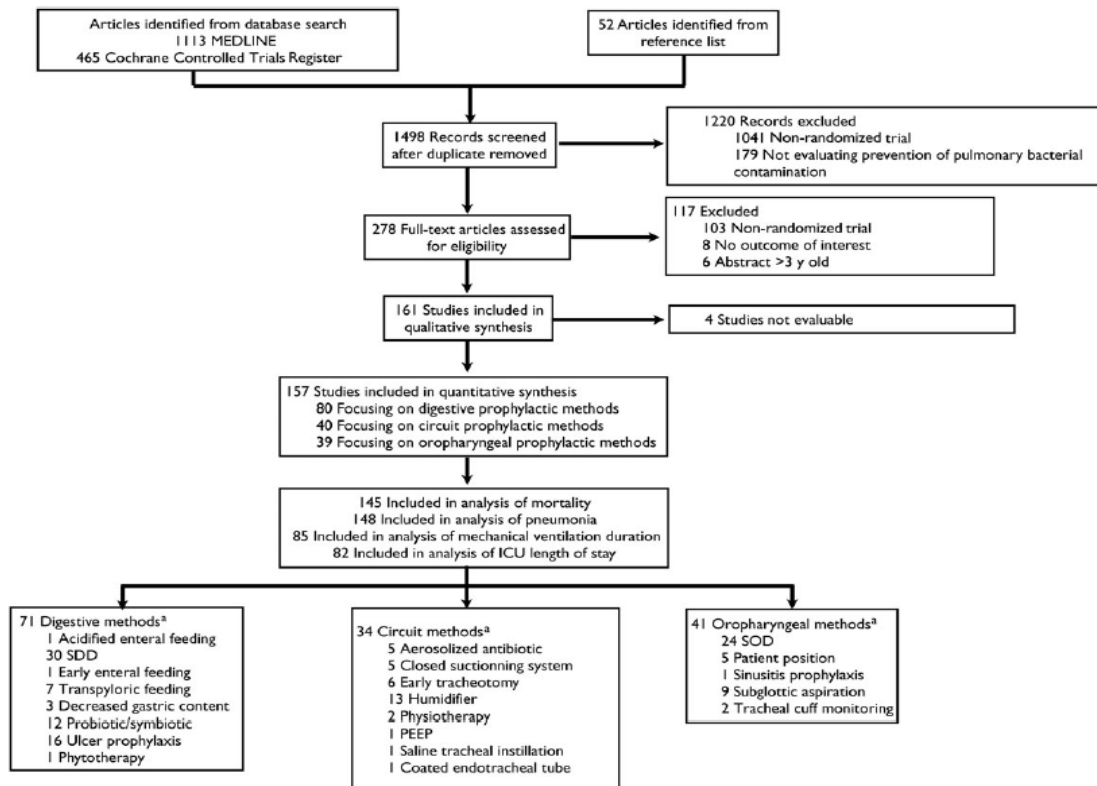
|  | Ceftobiprole | Ceftazidime/Linezolid |
|--|--------------|-----------------------|
| HAP (excluding VAP), mechanically ventilated | 38           | 37                    |
|  | 21 (55.3)    | 15 (40.5)             |
|  | 14.7         | (-7.6 to 37.1)        |

- Non infériorité démontrée à la visite TOC en ITT et CE
- Pour le traitement des HAP, excluant les VAP

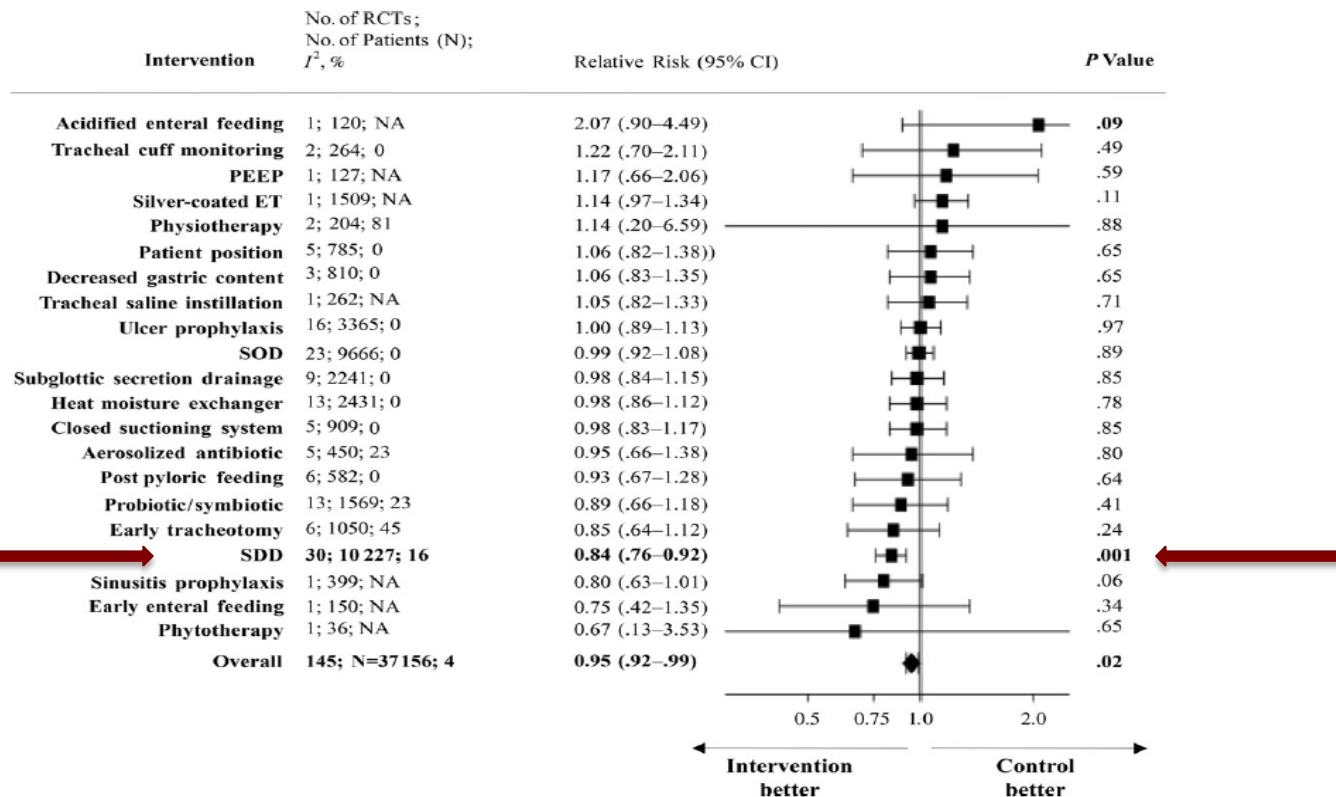
# Risk of Community Acquired Pneumonia with Outpatient Proton-Pump Inhibitor Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis



# Pneumonia Prevention to Decrease Mortality in Intensive Care Unit: A Systematic Review and Meta-analysis



# Pneumonia Prevention to Decrease Mortality in Intensive Care Unit: A Systematic Review and Meta-analysis



# Effectiveness of PPSV23 Against Invasive Disease and Hospital-Treated Pneumonia Among People Aged $\geq 65$ Years: A Retrospective Case-Control Study

- Étude de cohorte, cas-contrôle, rétrospective
- Extraction base de données : « Clalit Health services database »
- Effectiveness évalué en étude logistique multivariée
- 470 070 pts  $\geq 65$  ans
  - 212 IPD et 23 441 HTP

## Unadjusted and Adjusted Associations Between Vaccination With PPSV23 and Invasive Pneumococcal Disease and Hospital-Treated Pneumonia, Sample Matched by Age, Sex, and Risk

|     | PPSV23 +               |                        | Unadjusted OR       | P     | Adjusted OR         | P               |
|-----|------------------------|------------------------|---------------------|-------|---------------------|-----------------|
|     | Cases                  | Controls               |                     |       |                     |                 |
| IPD | 88/212<br>(41,5%)      | 435/848<br>(51,4%)     | 0,66<br>(0,48-,90-) | 0,01  | 0,058<br>(0,41-,81) | <b>&lt;0,01</b> |
| HTP | 12805/23441<br>(54,6%) | 24820/46882<br>(52,9%) | 1,08<br>(1,04-1,11) | <0,01 | 1,01<br>(0,97-1,04) | 0,73            |

# Effectiveness of PPSV23 Against Invasive Disease and Hospital-Treated Pneumonia Among People Aged $\geq 65$ Years: A Retrospective Case-Control Study

Odds Ratio for Invasive Pneumococcal Disease and Hospital-Treated Pneumonia Morbidity in Patients Vaccinated With PPSV23, Matched by Age, Sex, and Risk

|                   | IPD                           |                         |             | HTP                           |                         |             |
|-------------------|-------------------------------|-------------------------|-------------|-------------------------------|-------------------------|-------------|
|                   | No Subpopulation<br>(n cases) | Adjusted OR<br>(95% CI) | P           | No Subpopulation<br>(n cases) | Adjusted OR<br>(95% CI) | P           |
| <b>Age group</b>  |                               |                         |             |                               |                         |             |
| 65-74             | 420 (84)                      | 0,54 (0,32-,90)         | <b>0,02</b> | 20217 (6739)                  | 1,12 (1,03–1,21)        | <b>0,01</b> |
| $\geq 75$         | 615 (123)                     | 0,80 (0,53-1,22)        | 0,30        | 49521 (16507)                 | 0,97 (0,92–1,01)        | 0,18        |
| <b>Risk group</b> |                               |                         |             |                               |                         |             |
| Low               | 200 (40)                      | 0,63 (0,30-1,33)        | 0,23        | 9140 (1951)                   | 1,00 (0,85–1,16)        | 0,56        |
| Moderate/high     | 835 (167)                     | 0,70 (0,49-,99)         | 0,05        | 60598 (21295)                 | 1,01 (0,97–1,06)        | 0,97        |



- Efficacité pour la prévention des Infections Invasives à Pneumocoque
- Mais manque d'efficacité pour la prévention des pneumonies



# Risk Factors for Respiratory Failure in Pneumococcal Pneumonia: the Importance of Pneumococcal Serotypes

TABLE 2 Multivariate analysis: variables associated with respiratory failure

|  | All adult patients <sup>#</sup> | Adults excluding patients with chronic lung disease <sup>¶</sup> | Patients aged 18–50 years <sup>†</sup> | Patients aged >50 years <sup>§</sup> | P value |
|--|---------------------------------|--|--|--------------------------------------|---------|
| Age >50 years  |                                 |  |  |                                      | 0.05    |
| Sex  |                                 |  |  |                                      | 0.08    |
| Smoking  |                                 |  |  |                                      | 0.26    |
| Alcohol consumption  |                                 |  |  |                                      | 0.01    |
| Previous pneumococcal vaccination  |                                 |  |  |                                      | 0.02    |
| Period of influenza epidemic   |                                 |  |  |                                      |         |
| Serotypes (1, 3, 12, 19A and 19F)  |                                 |  |  |                                      |         |
| Comorbidities associated with bilateral infiltrates (solid cancer and HIV infection) |                                 |  |  |                                      |         |
| Age >50 years  | 2.75 (1.55–4.88)                | 0.001  |  |                                      | 0.001   |
| Solid cancer   |                                 |  | 0.42 (0.2–0.87)                        |                                      | 0.019   |
| Serotype 3   |                                 |  | 2.97 (1.84–4.8)                        |                                      | <0.001  |
| Serotype 19A   |                                 |  | 2.43 (1.25–4.72)                       |                                      | 0.001   |
| Serotype 19F   |                                 |  | 3.3 (1.32–8.21)                        |                                      | 0.010   |

- L'insuffisance respiratoire :
  - Complication fréquente des pneumonies à pneumocoque
  - Cause de morbidité et mortalité élevées.
- Les sérotypes 3, 19A et 19F sont particulièrement liés à ces complications.

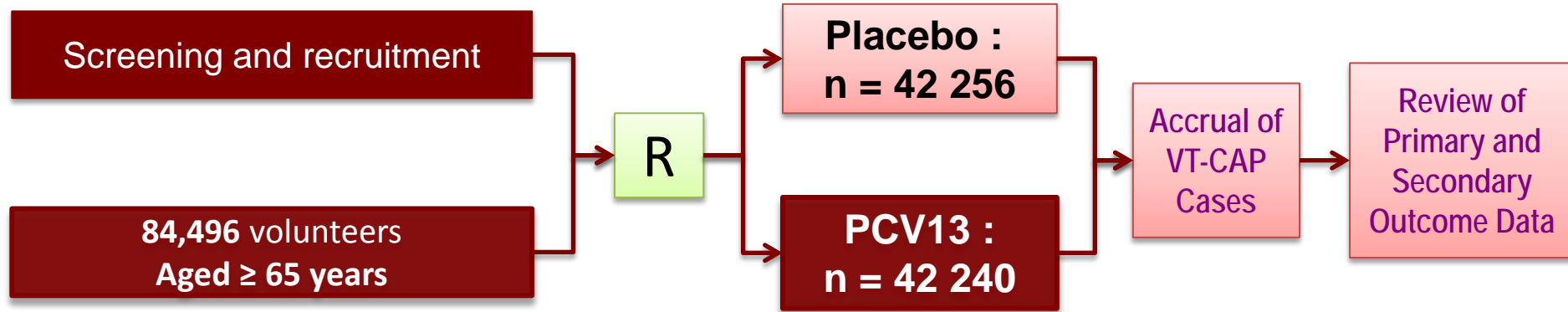
Odds ratios were adjusted for sex, smoking, alcohol consumption, previous pneumococcal vaccination, period of influenza epidemic, serotypes (1, 3, 12, 19A and 19F) and comorbidities associated with bilateral infiltrates (solid cancer and HIV infection).

ORIGINAL ARTICLE

# Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults

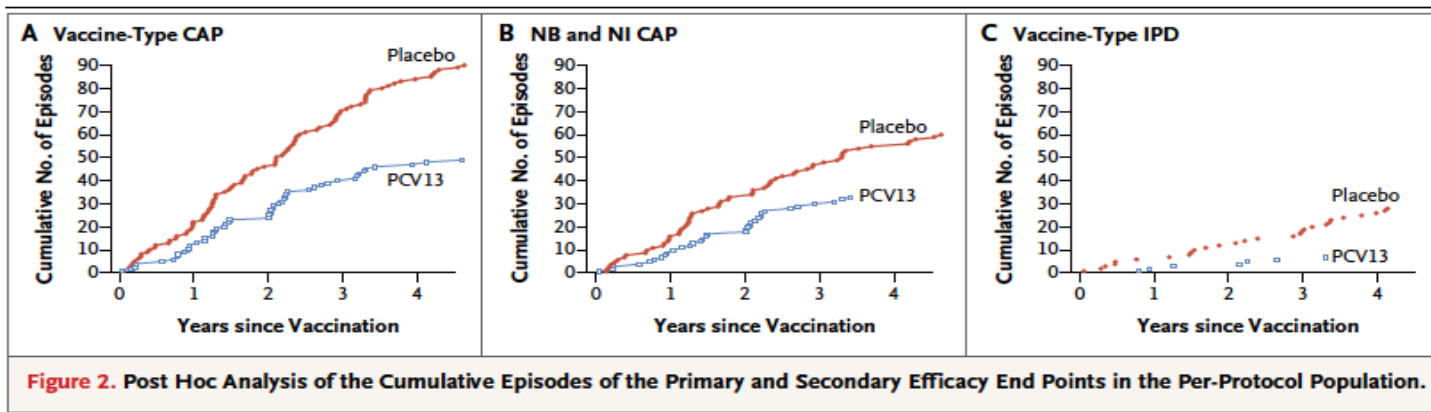
M.J.M. Bonten, S.M. Huijts, M. Bolkenbaas, C. Webber, S. Patterson, S. Gault, C.H. van Werkhoven, A.M.M. van Deursen, E.A.M. Sanders, T.J.M. Verheij, M. Patton, A. McDonough, A. Moradoghli-Haftvani, H. Smith, T. Mellelieu, M.W. Pride, G. Crowther, B. Schmoele-Thoma, D.A. Scott, K.U. Jansen, R. Lobatto, B. Oosterman, N. Visser, E. Caspers, A. Smorenburg, E.A. Emini, W.C. Gruber, and D.E. Grobbee

# Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults : Clinical Design Trial



CAPiTA was an event-driven trial dependent on accrual of sufficient number of cases of VT-CAP

# Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults



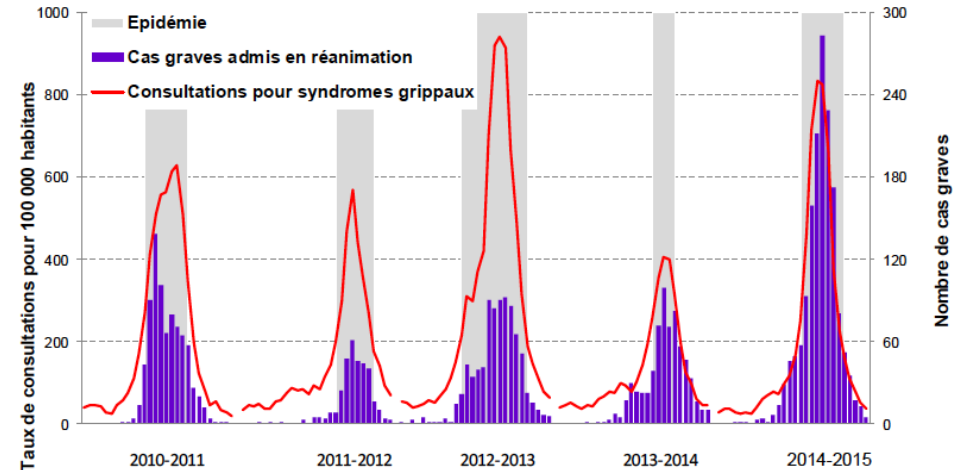
|                        | Efficacy            | P       |
|------------------------|---------------------|---------|
| <b>CAP (VT strain)</b> |                     |         |
| PP analysis            | 45,6 (21,8 to 62,5) | < 0,001 |
| mITT analysis          | 37,7 (14,3 to 55,1) | 0,003   |
| <b>NB and NI CAP</b>   |                     |         |
| PP analysis            | 45,0 (14,2 to 65,3) | 0,007   |
| mITT analysis          | 41,1 (12,7 to 60,7) | 0,007   |

|                                     | Efficacy            | P       |
|-------------------------------------|---------------------|---------|
| <b>IPD (VT strain)</b>              |                     |         |
| PP analysis                         | 75,0 (41,4 to 90,8) | < 0,001 |
| ITT analysis                        | 75,8 (46,5 to 90,3) | < 0,001 |
| <b>All episodes CAP (VT strain)</b> |                     |         |
| PP analysis                         | 42,4 (18,4 to 59,7) | 0,004   |
| ITT analysis                        | 37,5 (15,0 to 54,3) | 0,006   |

# Grippe : Bilan de la Saison 2014-2015

- **Epidémie forte de grippe, dominée par le virus A(H3 N2)**
  - 9 semaines d'épidémie
  - $2,9 \times 10^6$  consultations pour ILI
  - 55% de virus A(H3N2)
- **Impact important**
  - Près de 30 000 passages aux urgences pour grippe
  - 3133 hospitalisations; 47%  $\geq 65$  a
  - 1558 cas graves de grippe admis en réanimation
  - Excès de 18 300 décès toutes causes pendant l'épidémie de grippe, concernant à 90%  $\geq 65$  a
  - Cet excès de mortalité est lié à la grippe et à d'autres facteurs hivernaux
  - Excès de 90 000 décès également observé dans 13 des 15 pays participant à la surveillance européenne de la mortalité hivernale

| **Figure 2** | Taux hebdomadaire d'incidence des consultations pour syndromes grippaux et du nombre de cas graves en réanimation, semaines 40/2010 à 15/2015, en France métropolitaine



- **Poursuite de la baisse de la couverture vaccinale des populations à risque :**
  - 53% de personnes à risque non vaccinées.

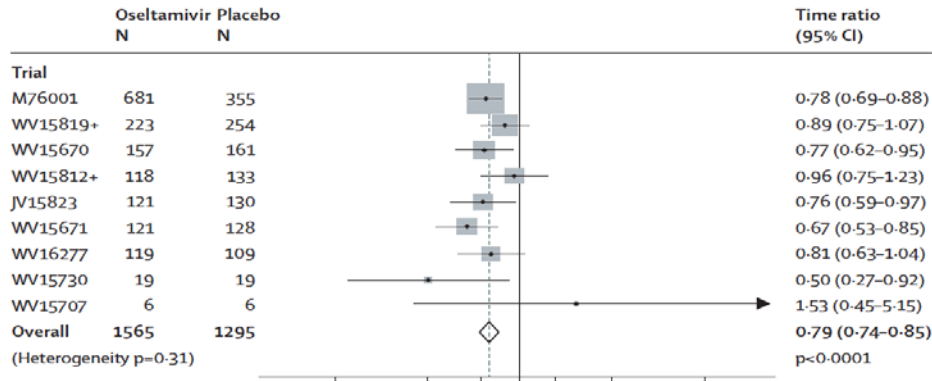
# Oseltamivir Treatment for Influenza in Adults: a Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials

- Toutes les études randomisées contrôlées vs placebo, publiées et non publiées de Roche, + recherche medline, PubMed, Cochrane, Clinical Trials.gov
- Critère principal : délai d'amélioration de tous symptômes
- Analyse en ITT-infectée, ITT, et safety
- RR et méthode de Mantel-Haenszel pour les complications, admission à l'hôpital, et safety
- 9 études ; 4328 pts
- Population en ITT :
  - Réduction du risque de complication des voies respiratoires basses requérant une antibiothérapie > 48 h après randomisation :
    - **[RR] 0,56, 95% CI 0,42–0,75; p=0,0001**; 4,9% oseltamivir vs 8,7% placebo, risk difference –3,8%, 95% CI –5,0 to –2,2)
  - Réduction du risque d'hospitalisation, toutes causes:
    - **[RR] 0,37, 95% CI 0,17–0,81; p=0,013**; 0,6% oseltamivir, 1,7% placebo, risk difference –1,1%, 95% CI –1,4 to –0,3).

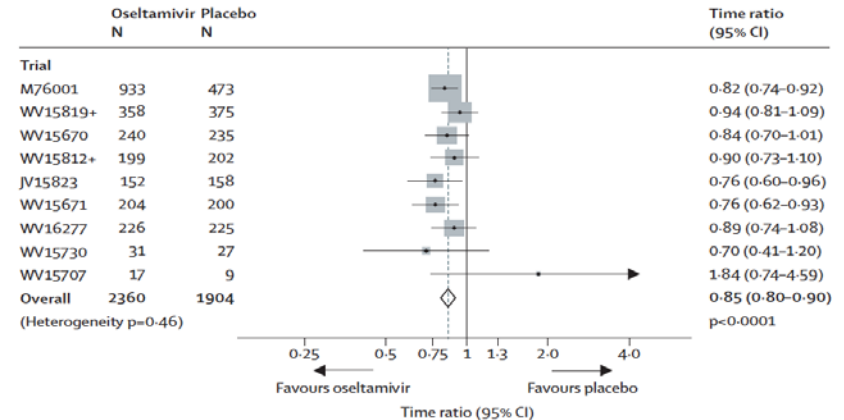
# Oseltamivir Treatment for Influenza in Adults: a Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials

Fixed effect meta-analysis for time to alleviation of all symptoms

Intention-to-treat infected population



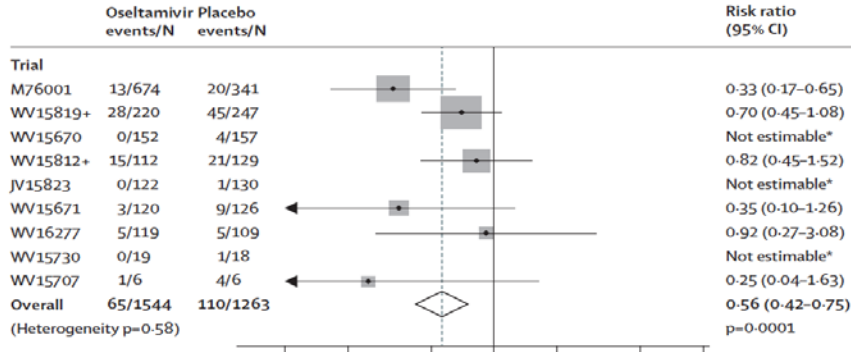
Intention-to-treat population



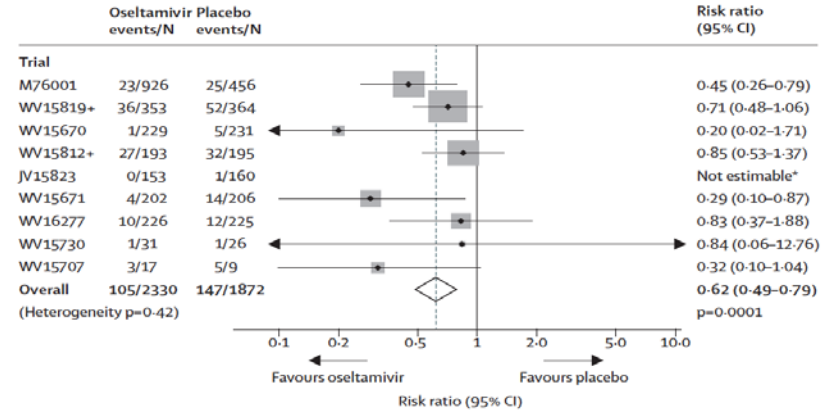
# Oseltamivir Treatment for Influenza in Adults: a Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials

LRTC, intention-to-treat infected, and intention-to-treat population

LRTC, intention-to-treat infected population



LRTC, intention-to-treat population

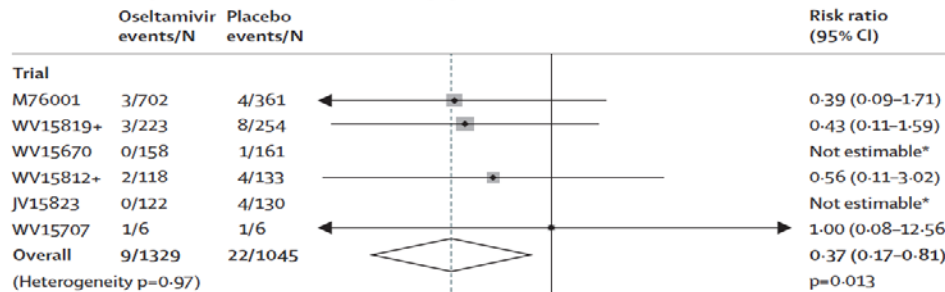




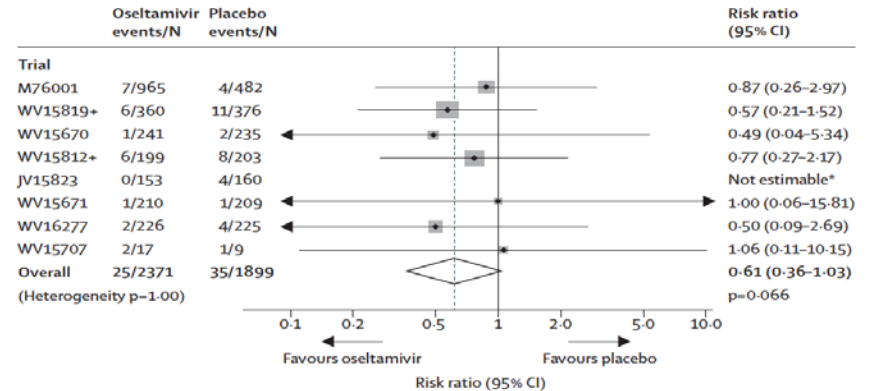
# Oseltamivir Treatment for Influenza in Adults: a Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials

Admittance to hospital, intention-to-treat infected, and intention-to-treat population

Admitted to hospital, intention-to-treat infected population



Admitted to hospital, intention-to-treat population



# Efficacy and Safety of Treatment With an Anti-M2e Monoclonal Antibody in Experimental Human Influenza

- Étude prospective randomisée, contrôlée versus placebo
  - Chez le volontaire sain, titre HAI < 10
  - En quarantaine centre Retroscreen J-2 ou J-1
  - J0 : Inoculation intra nasale A/Wisconsin/67/2005 (H3N2)
- Traitement :
  - J1 : dose unique TCN-032 (40 mg/kg) IV vs Placebo
  - J7 : Oseltamivir 5j
- Suivi jusqu'à J28
- Critère principal :
  - Effet sur les symptômes de grade  $\geq 2$  et fièvre de J1 à J7

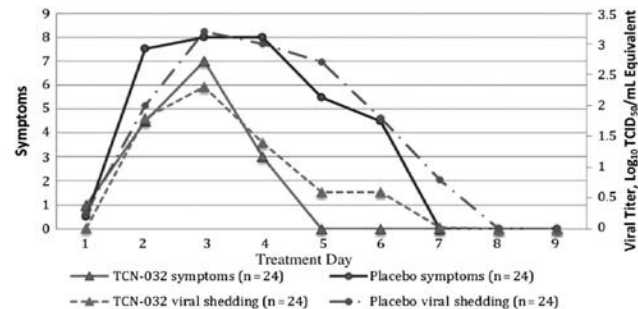
**Table 1. Analysis of the Primary Efficacy Parameter**

| Analysis Population | Subjects, No. (%) <sup>a</sup> |               |              | P Value <sup>b</sup> |
|---------------------|--------------------------------|---------------|--------------|----------------------|
|                     | TCN-032 Group                  | Placebo Group | % Difference |                      |
| ITT group           | 10/29 (34.5)                   | 15/31 (48.4)  | 13.9         | .14                  |
| mITT group          | 10/24 (41.7)                   | 13/24 (54.2)  | 12.5         | .21                  |

Abbreviations: ITT, intent-to-treat; mITT, modified intent-to-treat.

<sup>a</sup>Subjects with any grade  $\geq 2$  influenza symptom or pyrexia between days 1 and 7.

<sup>b</sup>One-sided P value from Cochran–Mantel–Haenszel test (stratified by quarantine for combined analysis).



**Figure 1.** Median total daily influenza symptom scores and viral shedding. Abbreviation: TCID<sub>50</sub>, median tissue culture infective dose.

# Efficacy and Safety of Treatment With an Anti-M2e Monoclonal Antibody in Experimental Human Influenza

- Étude prospective randomisée, contrôlée versus placebo

- Chez le volontaire sain, titre HAI < 10
- En quarantaine centre Retroscreen J-2 ou J-1
- J0 : Inoculation intra nasale

A/Wisconsin

ment :

se u

selta

usqu'à

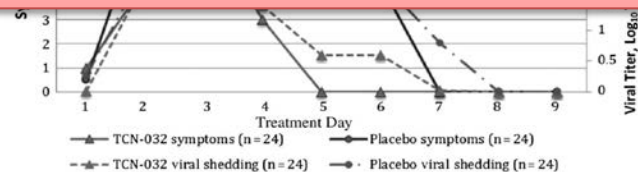
- Critère principal .

- effet sur les symptômes de grade  $\geq 2$  et fièvre de J1 à J7

- Absence de démonstration sur le critère principal d'efficacité
- Effets sur l'AUC des symptômes (P = 0,47)
- Effet NS sur la réduction du portage viral

**Table 1. Analysis of the Primary Efficacy Parameter**

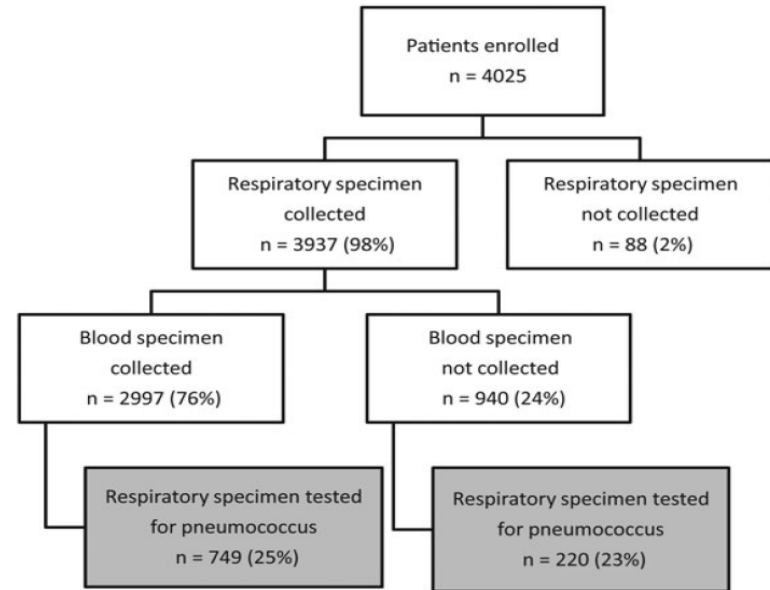
| Analysis Population | Subjects, No. (%) <sup>a</sup> |               |              | P Value <sup>b</sup> |
|---------------------|--------------------------------|---------------|--------------|----------------------|
|                     | TCN-032 Group                  | Placebo Group | % Difference |                      |
| ITT group           | 10/29 (34.5)                   | 15/31 (48.4)  | 13.9         | .14                  |
| mITT group          | 10/24 (41.7)                   | 13/24 (54.2)  | 12.5         | .21                  |



**Figure 1.** Median total daily influenza symptom scores and viral shedding. Abbreviation: TCID<sub>50</sub>, median tissue culture infective dose.

# High Nasopharyngeal Pneumococcal Density, Increased by Viral Coinfection, Is Associated With Invasive Pneumococcal Pneumonia

- Rôle de la colonisation virale dans les IIP
- 2010, Afrique du Sud
- 969/4025 (24%) PCR virus respiratoires et *S. pneumoniae*
- 749/969 (77%) : hémocultures SP +
- Colonisation par *S. pneumoniae* : 55%



# High Nasopharyngeal Pneumococcal Density, Increased by Viral Coinfection, Is Associated With Invasive Pneumococcal Pneumonia

Multivariable Analysis of Factors Associated With Invasive Pneumococcal Pneumonia (IPP) Among Patients With Nasopharyngeal Pneumococcal Colonization (NPC), South Africa, 2010

|                          | NPC cases n(%) | IPP cases n(%) | Adjusted OR (95%CI) | P       |
|--------------------------|----------------|----------------|---------------------|---------|
| <b>NPC density</b>       |                |                |                     |         |
| < 1000 genomic copies/mL | 77 (19)        | 2 (4)          | 1                   |         |
| > 1000 genomic copies/mL | 323 (81)       | 43 (96)        | 18,7 (2,3–155,1)    | 0,007   |
| <b>Influenza virus</b>   |                |                |                     |         |
| No                       | 373 (84)       | 38 (84)        | 1                   |         |
| Yes                      | 27 (7)         | 7 (16)         | 8,2 (2,7-25,0)      | < 0,001 |
| <b>HIV</b>               |                |                |                     |         |
| No                       | 194 (49)       | 10 (23)        | 1                   |         |
| Yes                      | 191 (51)       | 33 (77)        | 3,2 (1,4-7,5)       | 0,007   |
| <b>LOS (d)</b>           |                |                |                     |         |
| 0-4                      | 202 (51)       | 13 (29)        | 1                   |         |
| ≥ 5                      | 197 (49)       | 32 (71)        | 3,7 (1,7–8,2)       | 0,001   |

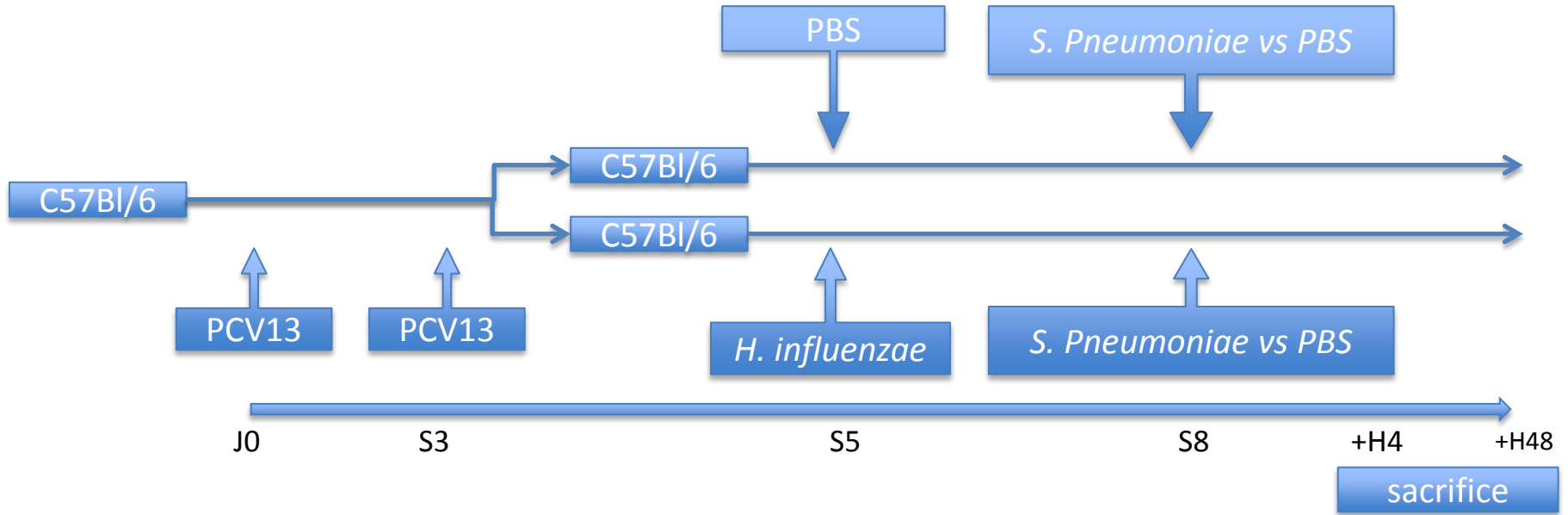
# High Nasopharyngeal Pneumococcal Density, Increased by Viral Coinfection, Is Associated With Invasive Pneumococcal Pneumonia

Multivariable Analysis of Factors Associated With Invasive Pneumococcal Pneumonia (IPP) Among Patients With Nasopharyngeal Pneumococcal Colonization (NPC), South Africa, 2010

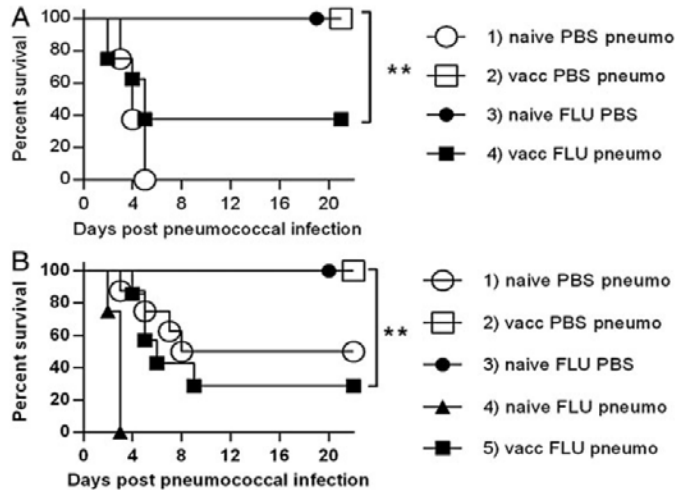
|                                    | NPC cases n(%) | IPP cases n(%) | Adjusted OR (95%CI) | P     |
|------------------------------------|----------------|----------------|---------------------|-------|
| NPC density                        |                |                |                     |       |
| < 1000 genomic copies/mL           | 77 (19)        | 2 (4)          | 1                   |       |
| > 1000 genomic copies/mL           | 323 (81)       | 43 (96)        | 18,7 (2,3–155,1)    | 0,007 |
| Influenza A virus (H1N1) infection |                |                |                     |       |
| Yes                                | 191 (51)       | 33 (77)        | 3,2 (1,4-7,5)       | 0,007 |
| Length of stay (LOS) (d)           |                |                |                     |       |
| 0-4                                | 202 (51)       | 13 (29)        | 1                   |       |
| ≥ 5                                | 197 (49)       | 32 (71)        | 3,7 (1,7–8,2)       | 0,001 |

- Une infection virale respiratoire
- Associée à une densité élevée de colonisation
- Constitue un FDR d'infection Invasive à Pneumocoque

# Limited Efficacy of Antibacterial Vaccination Against Secondary Serotype 3 Pneumococcal Pneumonia Following Influenza Infection



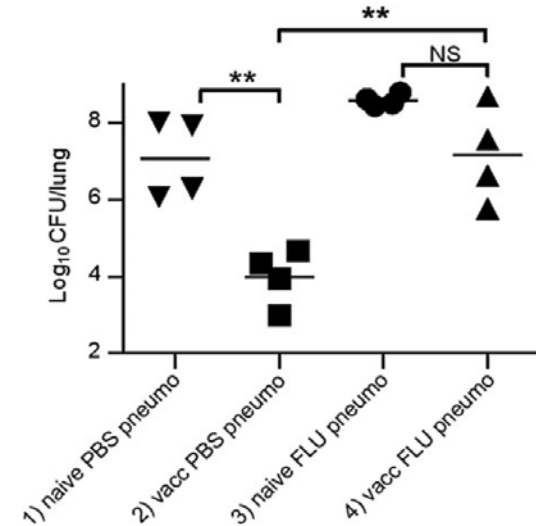
# Limited Efficacy of Antibacterial Vaccination Against Secondary Serotype 3 Pneumococcal Pneumonia Following Influenza Infection



Effect of vaccination on survival following coinfection with influenza virus and pneumococcus

A :  $10^6$  CFU *S. pneumoniae*

B :  $5 \times 10^4$  CFU *S. pneumoniae*

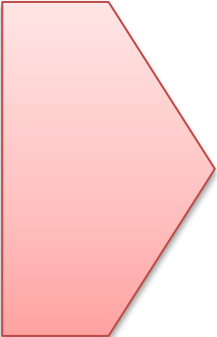


Effect of vaccination on bacterial clearance following coinfection with influenza virus and pneumococcus

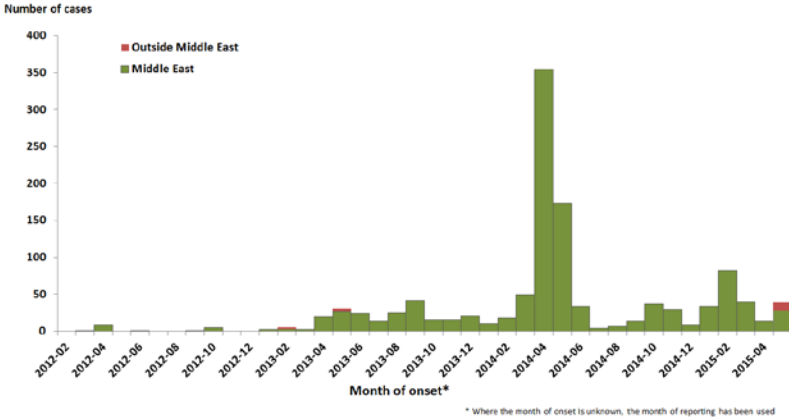
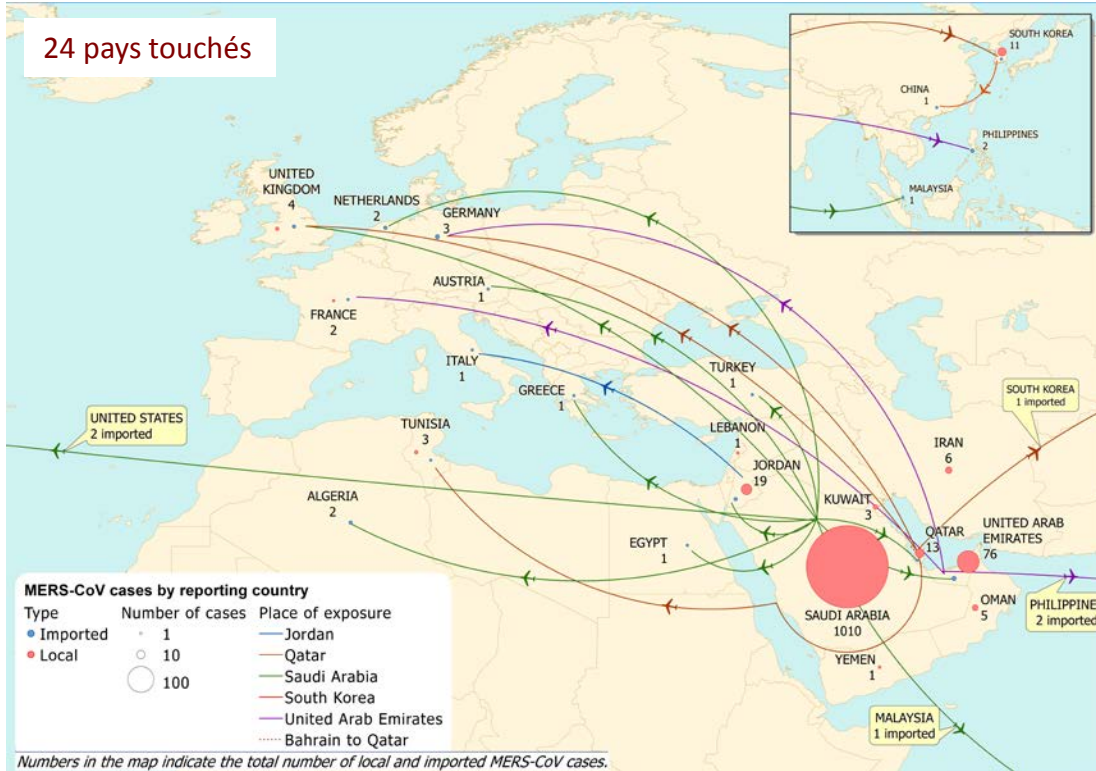


# Limited Efficacy of Antibacterial Vaccination Against Secondary Serotype 3 Pneumococcal Pneumonia Following Influenza Infection

- Efficacité PCV13 en cas d'infection à *S. pneumoniae* :
  - 100% protection mortalité
  - 100% clearance bactérienne pulmonaire
- Efficacité PCV13 en cas d'infection à *S. pneumoniae* après infection *H. influenzae* :
  - < 40% survie en cas de co-infection
  - Réduction clearance bactérienne pulmonaire (5-10 fois)

- 
- L'immunité humorale post vaccinale n'est que partiellement efficace pour la prévention des pneumonies secondaires post grippale.
  - Compléxité de la co-infection; d'autres mécanismes interviennent.
  - D'autres stratégies devraient être explorées pour corriger ce déficit immunitaire anti bactérien

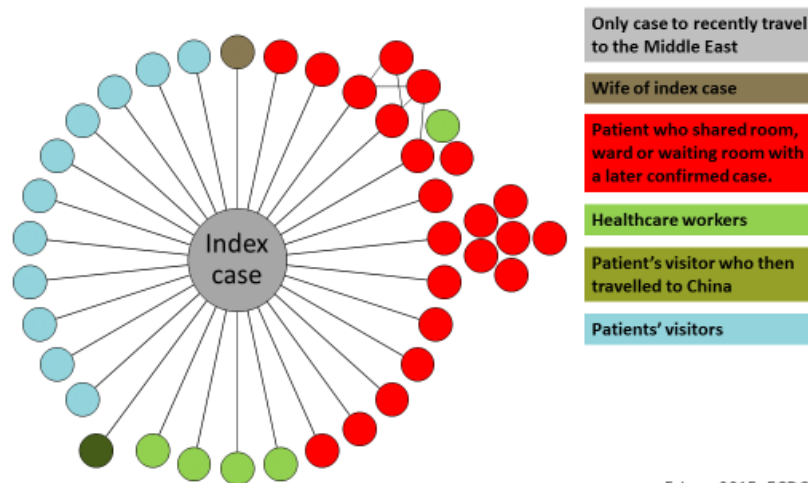
# MERS-CoV: Situation au 29 mai 2015 (n = 117, 442 décès)



# MERS-CoV en Corée du Sud au 9 juin 2015

- 20 mai 2015 : 1<sup>er</sup> cas de Mers-CoV en Corée.
- 9 juin 2015 : 107 cas dont 9 décès
  - Tous liés épidémiologique (direct ou indirect)
    - avec le cas index
    - avec les cas secondaires
  - au moins 6 structures hospitalières impactées dans 4 villes différentes avec plus de 2300 personnes contacts suivies.
- 1<sup>er</sup> cluster aussi important rapporté en dehors de la péninsule arabique
- Pas de transmission communautaire rapportée.
- Au total et dans le monde, l'OMS rapporte
  - 1 218 cas confirmés de Mers-CoV
  - dont 449 décès depuis 2012
  - dans 24 pays différents.

## Transmission chain of 41 confirmed MERS-CoV cases in South Korea and China (20 May to 5 June 2015)



5 June 2015, ECDC

## Définition de cas et signalement

*Document mis à jour le 11 juin 2015.*

Document InVS, destiné aux cliniciens, précisant la procédure de signalement des cas liés au MERS-CoV

### **Cas possible :**

- a) Toute personne ayant voyagé ou séjourné dans les pays listés (ci dessous), qui, au cours **des 14 jours** après son retour, a présenté : des signes cliniques et/ou radiologiques de détresse respiratoire aiguë (SDRA) ou d'infection du parenchyme pulmonaire, avec une fièvre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  et de la toux, sans autre étiologie identifiée pouvant expliquer la pathologie.
- b) Tout contact (ex : famille, soignants) d'un cas possible ou confirmé, ayant présenté une infection respiratoire aiguë quelle que soit sa gravité, dans les **14 jours** suivant le dernier contact avec le cas possible/confirmé pendant que ce dernier était malade (*i.e.* symptomatique).
- c) Toute personne ayant travaillé ou ayant été hospitalisée dans un établissement hospitalier dans un des pays listés et ayant présenté une infection respiratoire aiguë quelle que soit sa gravité, dans **les 14 jours** suivant le dernier contact avec cet établissement.
- d) Toute personne ayant eu un contact proche avec un dromadaire ou un produit issu de l'animal (lait non pasteurisé, viande crue, urine) dans un des pays listés et ayant présenté une infection respiratoire aiguë, quelle que soit sa gravité, dans les **14 jours** suivant ce contact.

***De manière transitoire, au vu de la situation épidémiologique en Corée du Sud, doit être considéré comme cas possible MERS-CoV, toute personne ayant travaillé ou fréquenté un établissement de santé en Corée du Sud et ayant présenté une infection respiratoire aiguë quelle que soit sa gravité, dans les 14 jours suivant le dernier contact avec cet établissement. On considérera également comme cas possible, toute personne qui au cours des 14 jours après son retour a présenté un SDRA.***

Pour les personnes immunodéprimées ou présentant une pathologie chronique, il faut considérer également la survenue d'un syndrome fébrile avec diarrhée et/ou tableau clinique sévère.

### **Cas confirmé :**

Cas possible avec prélèvements indiquant la présence du nouveau coronavirus MERS-CoV

## Définition de cas et signalement

*Document mis à jour le 11 juin 2015.*

Document InVS, destiné aux cliniciens, précisant la procédure de signalement des cas liés au MERS-CoV

- **Liste des pays considérés à risque :**
  - Conformément à la recommandation de l'ECDC, la définition de cas possibles devant être investigués inclut la liste des pays concernés par les cas autochtones confirmés, et pays limitrophes :
  - **Arabie Saoudite, Bahreïn, Emirats Arabes Unis, Irak, Iran, Israël, Jordanie, Koweït, Liban, Oman, Qatar, Syrie, Territoires palestiniens occupés, Yémen**

Merci