

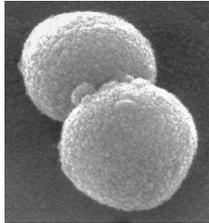


Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale



Pneumocoque et légionelle : communautaires mais opportunistes



Mathieu Blot, MD, PhD
Département de Maladies Infectieuses
CHU DIJON
INSERM UMR 1231, Equipe Lipness

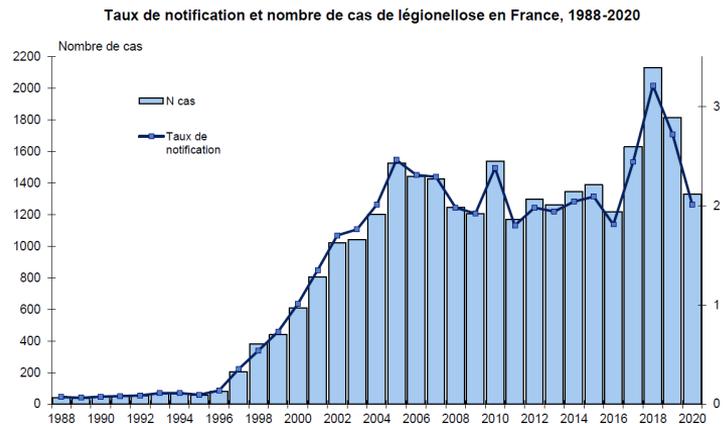


Déclaration d'intérêts de 2014 à 2020

- Intérêts financiers : 0
- Liens durables ou permanents : 0
- Interventions ponctuelles : 0
- Intérêts indirects : 0

IIP et Légionellose = infections communautaires?

- Pneumopathie à pneumocoque
 - Communautaire > 80%
- Légionellose
 - 1500 cas/an en France
 - > 70-90% communautaires
 - 2-9% des cas de PAC



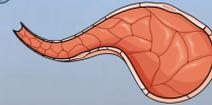
Kang J Infection 2013
Blot M. OFID 2014
Santé publique France
Cunha BA. Lancet 2016
Von Baum H. CID 2008

Physiopathologie des IIP

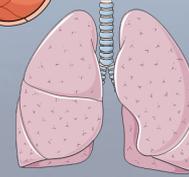
Méningites



Bactériémies



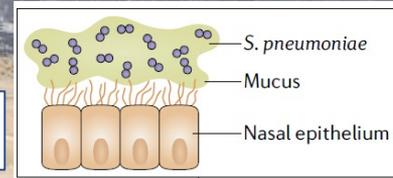
Pneumopathies



Hôte ? vs Pathogène?



Colonisation



Transmission



1^{ère} ligne de défense

2^{ème} ligne de défense

Pneumocoque
Capsule

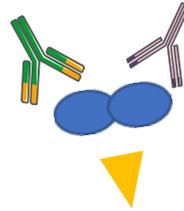


Echec



1

Phagocytose



Anticorps

Hypo/agammaglobulinémie*

2

Oponisation

Complément

Hypocomplémentémie

Foie

Hépatopathie
chronique/cirrhose

3

Elimination S.p. opsonisé

Rate

Asplénie/hyposplénie



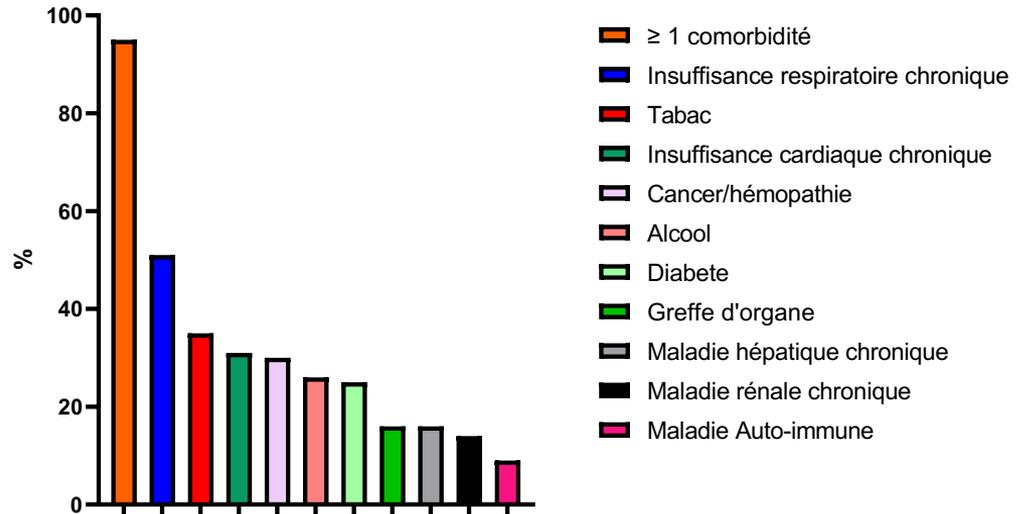
PAC à pneumocoque / France

1 665 (0,9%)
P-PAC en réanimation

10 587 (5.8%)
à pneumocoque

182 858
PAC/hospitalisé
1 an (2014, France)

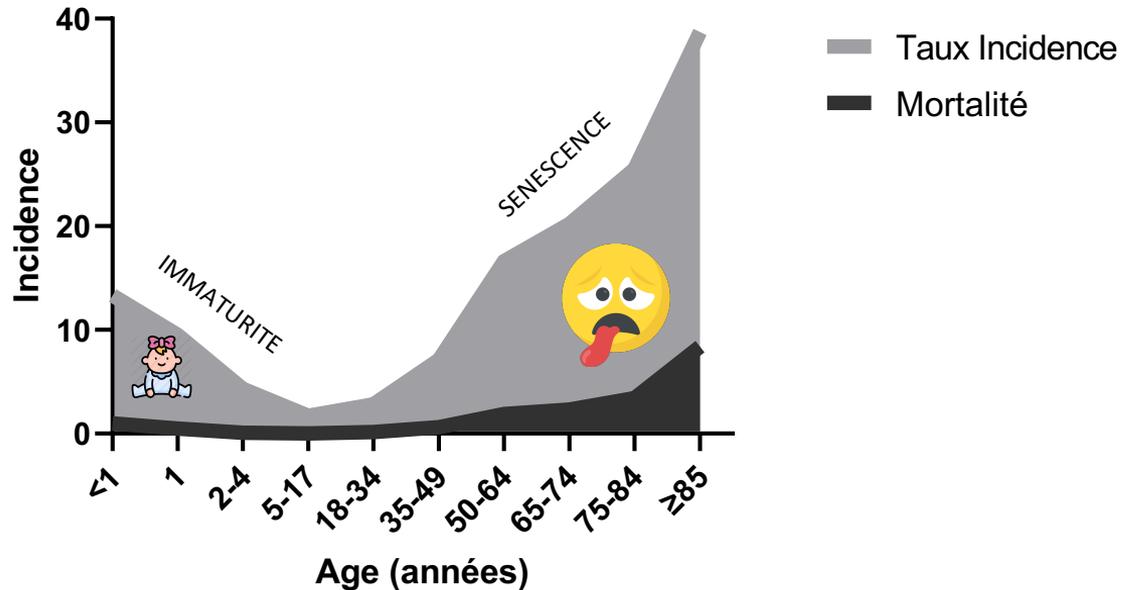
Comorbidités de 1665 patients
avec PAC à pneumocoque sévère
France, Crit Care 2021



Pneumocoque, un opportuniste?

-> affecte les âges extrêmes

IIP - USA (données CDC 2018)
Taux d'incidence et de décès
pour 100 000 habitants



Infection opportuniste?

- Avantage liée à une situation anormale de l'hôte:

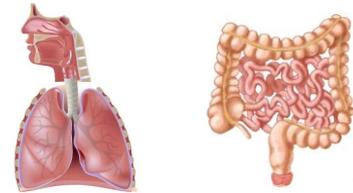
Altérations immunitaires (systémique, locale)



Altération des téguments/muqueuses



Altération du microbiome



Facteurs

Déficit immunitaire: Asplénie, VIH, DIP, IS...

Asthme, BPCO

De

Age <2 ou ≥65 ans

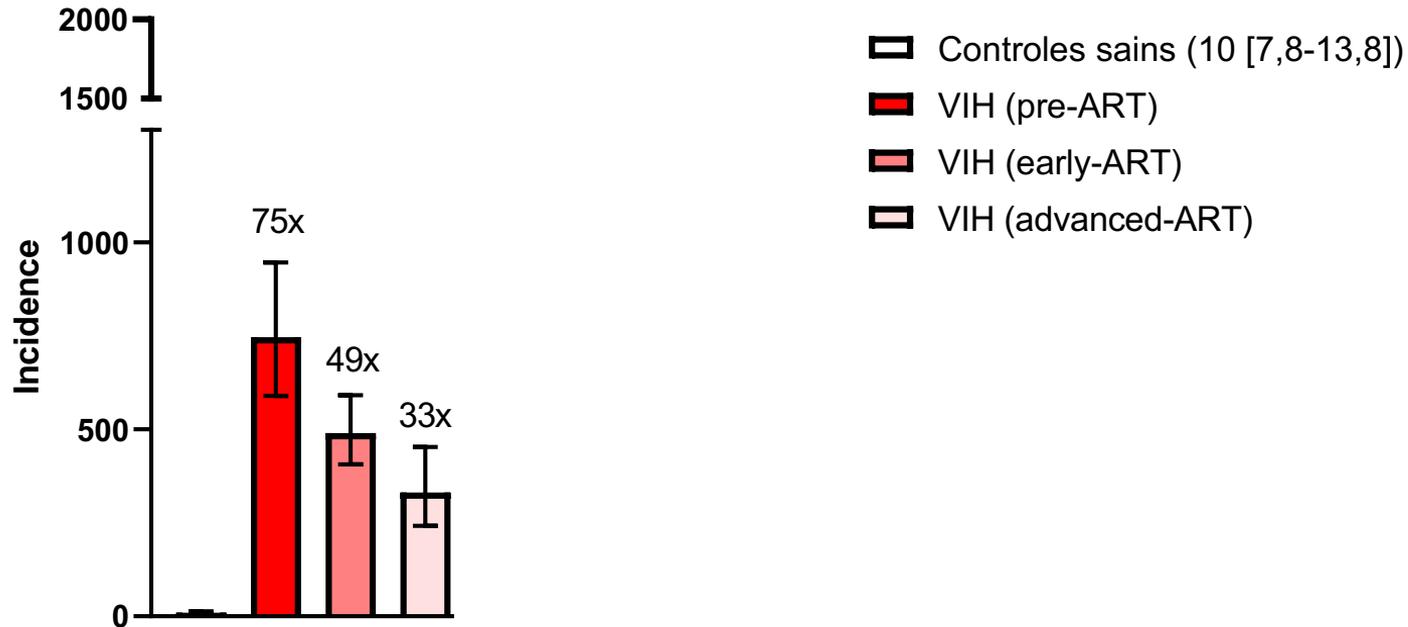
Risque

Comorbidités associés à des altérations immunes: Diabète, obésité, cirrhose, alcool....

Association de Facteurs de Risque++++

IIP/immunodéprimés: ↗ incidence

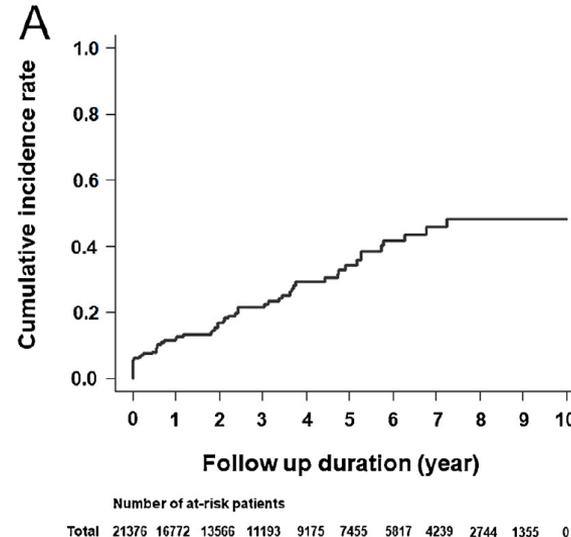
Infections Invasives à Pneumocoque Incidence (/100,000 personnes-année IC 95%) Meta-analyse



IIP/immunodéprimés: ↗ incidence

- DICV
 - 31% avaient présenté 1 épisode de pneumopathie
 - 18% => 1 épisode de pneumopathie à pneumocoque

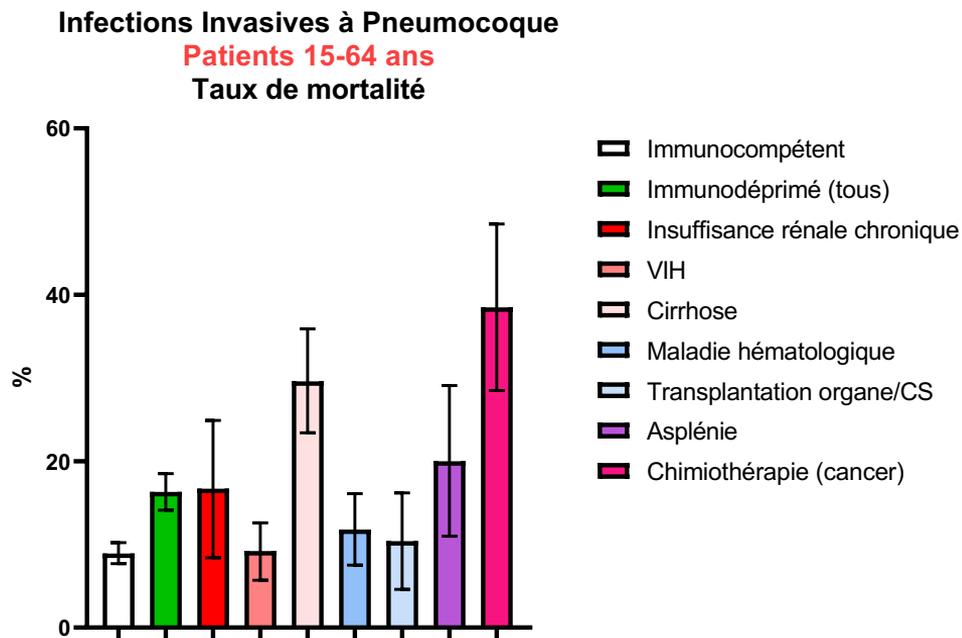
- Asplénie/hyposplénie
 - RR 32x supérieur/pop générale





IIP/immunodéprimés: plus mauvais pronostic

- Surveillance IIP 1995-2012 (metropolitan Toronto + Peel region, Canada)
- 7604 épisodes d'IIPD (28% chez des patients ID)
- Incidence 12x supérieure (IC95% 8,7-15) // Immunocompétent



IIP: opportunisme des viroes respiratoires

Lien épidémiologique

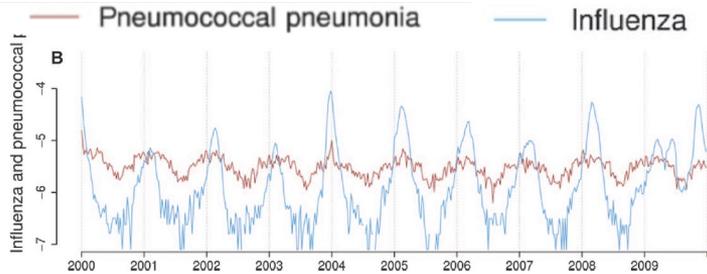
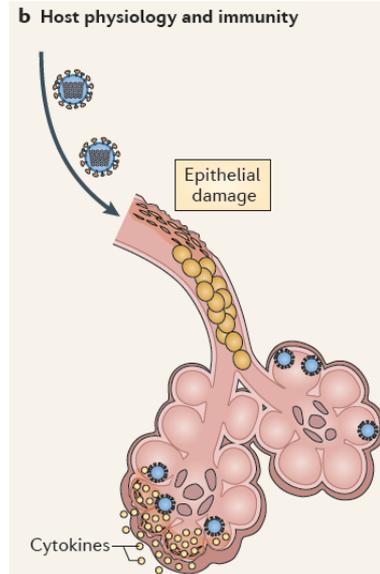


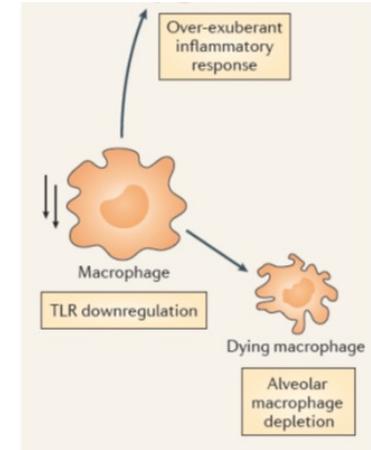
Fig. 1. Weekly incidences of influenza and pneumococcal pneumonia in Illinois. (A and B) Before (A, data set I) and after (B, data set II) the introduction of PCVs. Incidences are the weekly hospitalization case reports as a fraction of the total population (see Materials and Methods for details).

Shrestha S. *Sci Transl Med* 2013

Altération de l'épithélium
respiratoire

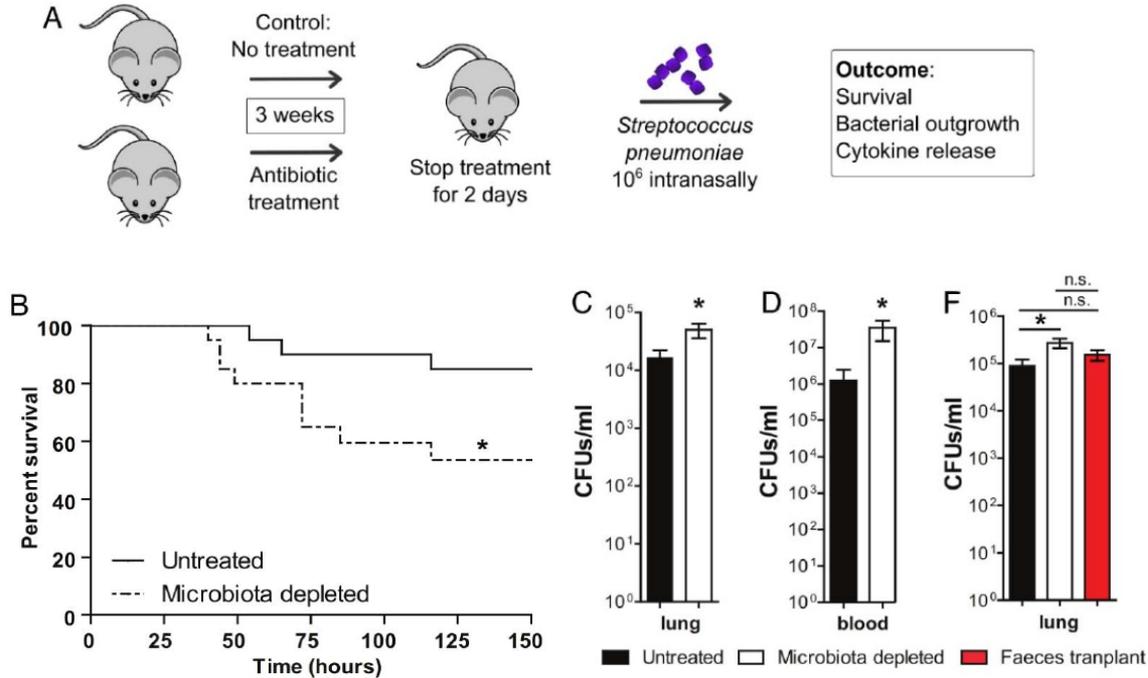


Déficit immunitaire « transitoire »



McCullers. *Nat Rev Microb* 2014

IIP: Impact d'une altération du microbiome

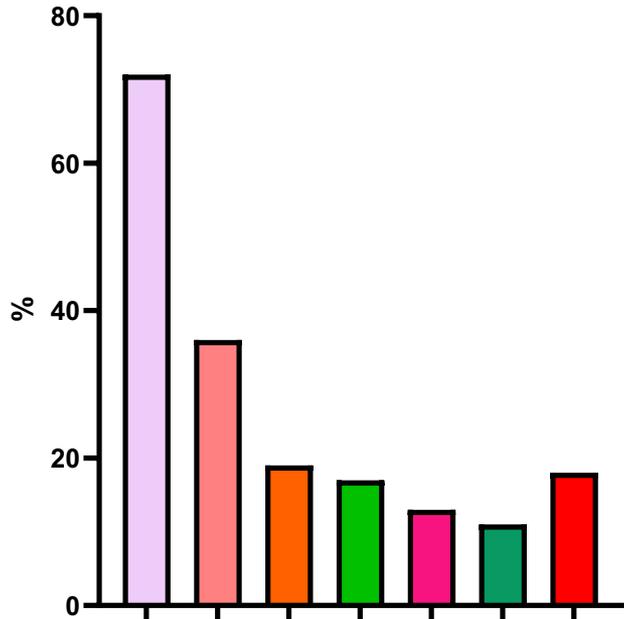




Légionelloses en France

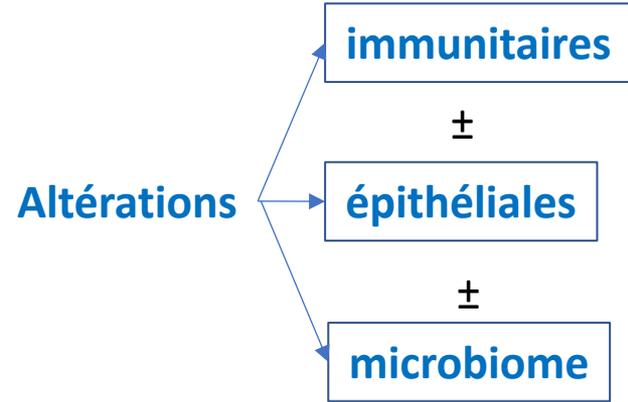
Légionellose vs. autres causes de PAC
-> comorbidités non différentes*

1328 patients avec Legionellose
France, 2020

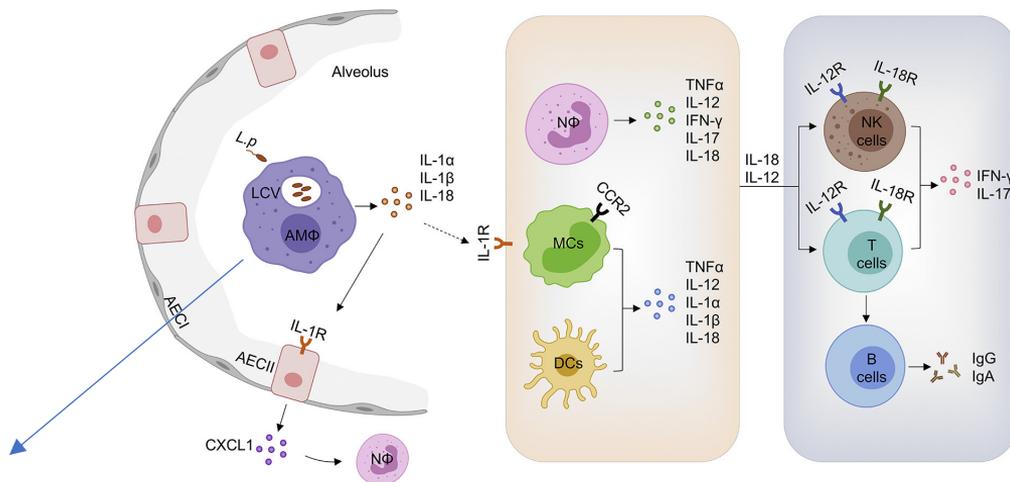


- Au moins 1 facteur
- Tabac
- Diabète
- Cancer/hémopathie
- Alcool
- Corticoides/Immunosuppresseurs
- Autres

+ sexe masculin
+ âge



Légionellose: réponse immune



Rôle clef des macrophages

-> phagocytose

-> prolifération intracellulaire de *L.p.*

TLR 2/4/5 -> NF-κB

Réponse cellulaire TH1 (IFN-γ/IL12, TNF-α)

Leucémie à Tricholeucocytes/*Legionella*

-> dysfonction monocytaire

Cordonnier C. Arch Int Med 1984

Polymorphisme TLR

Corticoïdes?

Anti-TNF-α?

Hawn J Exp Med 2003

Liu X. JMB 2019

Légionellose et transplantation

Cohorte Espagnole (SOT)

- 14 cas sur 2946 (0.5%)
- Cœur > rein > foie
- 14% mortalité

Gudiol C. Transpl Infect Dis 2009

Cohorte Américaine (SOT + HCT)

- 22 cas (10 SOT, 12 HCT)
- 50% *L. non-pneumophila*
- 1/3 en réa,
- 1/3 décès

Sivagnanam Transpl Infect Dis 2016

Cohorte Française (SOT – Etude LEGIOTOS)

- 28 cas en 10 ans,
- Moy 5 ans post transplantation
- Rein > Foie > Cœur
- Nodules pulmonaires/pleurésie

Thizy G, Lafont E et al MMI 2020
Lanternier F. Infect Dis Clin N Am 2017

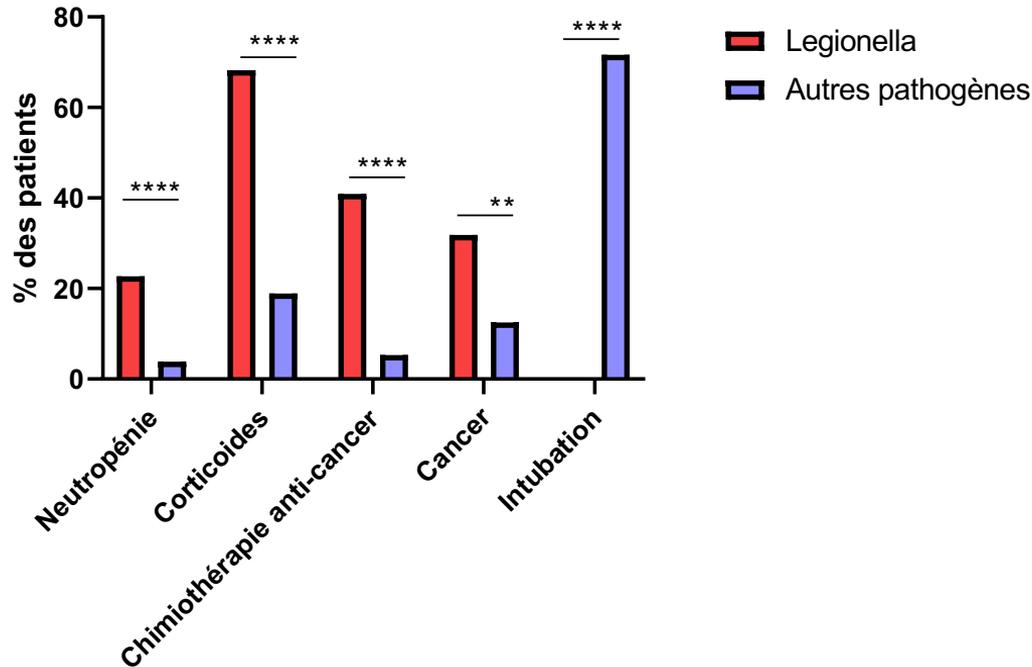
RARE

SEVERE

ATYPIQUE

Légionellose nosocomiale: facteurs de risque

PAC nosocomiales
Legionella (n=22) vs autres pathogènes (n=264)



Facteurs indépendamment associés à la survenue d'une légionellose nosocomiale:

-> **Chimiothérapie anti-cancéreuse**

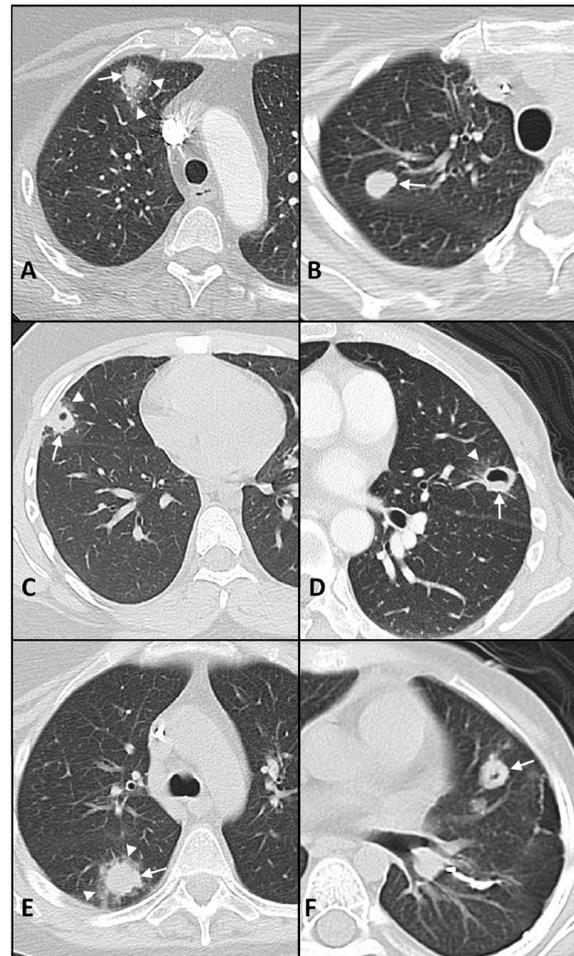
OR 5,2 (IC 95% 1,5-17,9)

-> **Corticoïdes**

OR 4,6 (IC95% 1,5-14,1)

Légionellose et cancer

- Cohorte Américaine
 - 40 cas sur 15 ans
 - Cancer solide (14), hémopathie (26)
 - 1/3 PNN < 1000/mm³
 - 20% formes nodulaires
 - Hémopathie 100%
 - *L. non-pneumophila* 50%

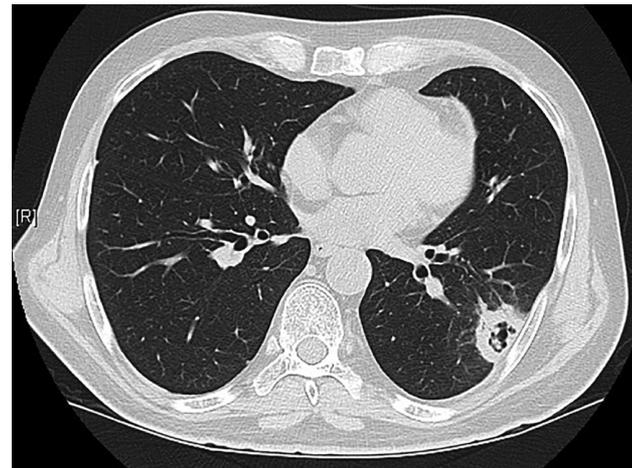


Légionellose et anti-TNF- α

- Communautaires (100%)
- Surrisque 13x
 - Incidence 47 (IC95% 0-126)/100000 patients-année
 - Adalimumab (\nearrow risque 38x) > Infliximab (15x) >>> Etanercept (3x)
- 70% avaient reçu des corticoïdes dans l'année

Légionellose: immunodéprimé vs compétent!

- Présentations atypiques
 - Nodules pulmonaires
 - Cavitation, empyeme
 - +/- localisations extra-respiratoires
- Legionella non-pneumophila ↗
- Infection non résolutive ou lentement résolutive
 - 24 cas publiés
 - 83% profondément immunodéprimés
 - 38% abcès pulmonaires
- Plus grave



Morales CID 2018
Pouderoux C. CID 2019
Lanternier F. Infect Dis Clin N Am 2017
Kirby et al. Medicine 1980

Conclusion

- IIP/légionellose: Ages extrêmes +/- comorbidités associées à des altérations:
 - Immunitaires systémique et/ou pulmonaire
 - De l'épithélium respiratoire
 - +/- du microbiome
- } Opportunisme
- Déficits immunitaires
 - Pneumocoque: Ig, complément, asplénie, hépatopathie
 - Légionellose: biothérapies (corticoïdes, anti-TNF- α +++), transplantation, cancer
 - Vaccination anti-pneumococcique, grippe...
 - Autres mesures barrières



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale



Merci pour votre attention

Département de Maladies Infectieuses CHU DIJON
INSERM UMR 1231, Equipe Lipness