

L'impact des vaccinations sur la résistance bactérienne

Lulla Opatowski

B2PHI, Inserm / Institut Pasteur / Université Versailles St Quentin

61^{ème} journée de l'hôpital Claude-Bernard
15 novembre 2018

Antibiotiques et résistances

- ▶ Fin des années 1930 : découverte de la pénicilline
- ▶ Révolution pour la médecine
- Emergence et diffusion de résistances aux antibiotiques



Table 1 Global antibiotic resistance levels associated with major bacterial pathogens

Pathogen	Resistance rate				
	United States	S. Africa	UK	India	Australia
<i>S. pneumoniae</i>	17–34	ND	7–8	ND	ND
<i>S. aureus</i>	0–45	0–29	0–11	2–94	0–18
<i>E. coli</i>	1–55	0–84	0–66	11–92	0–55
<i>Enterobacter</i> spp.	5–88	3–100	ND	ND	3–30
<i>K. pneumoniae</i>	8–22	2–68	0–14	2–80	0–9
<i>P. aeruginosa</i>	5–26	1–35	3–14	0–69	ND
<i>A. baumannii</i>	6–49	2–41	2–9	3–90	ND
<i>M. tuberculosis</i>	0–2.9	3–5.9	0–2.9	ND	0–2.9
<i>N. gonorrhoeae</i>	0.1–3	0.1–70	0–70	0.1–70	0.1–70

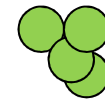
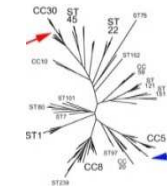
Data from 2000-2014, source: Jansen et al, Nat Med 2018

Mécanismes en jeu

Microorganism

Genetic evolution
(mutations, genes transfer)

Ecology of pathogens
(colonies, competition and synergy)



Individual

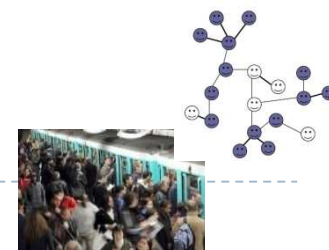
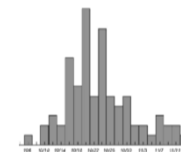
Colonization & infection of ecosystems
(gut, skin, naso-, oro-pharynx)

Immune response
Antibiotic exposure



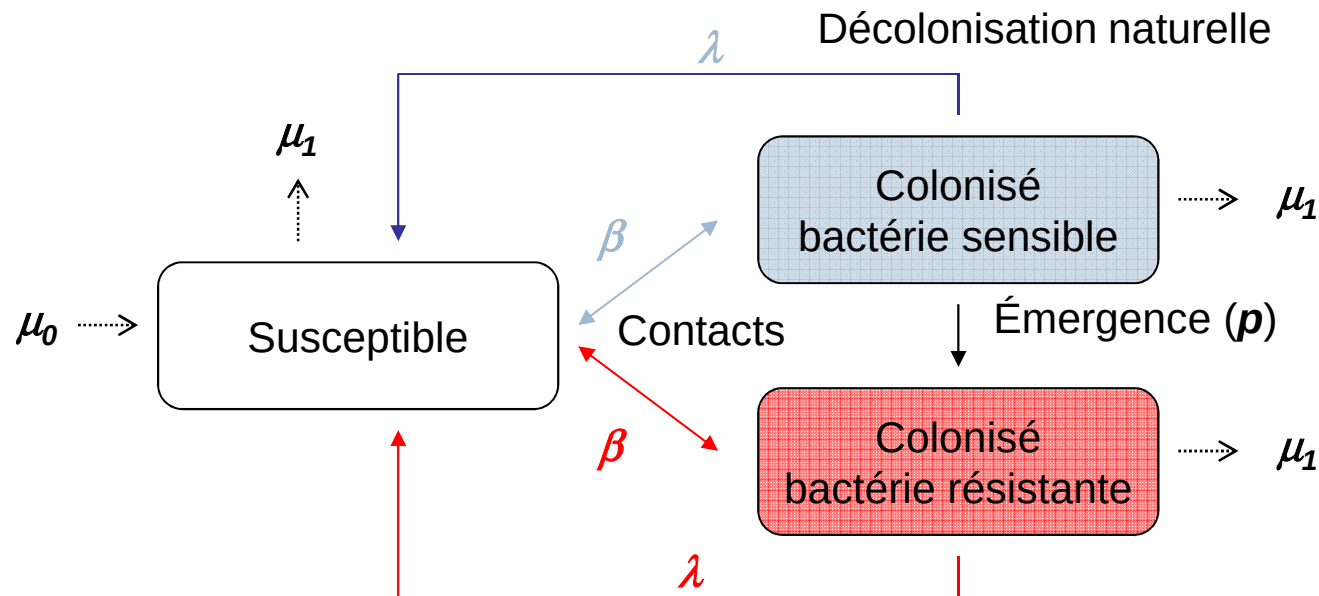
Population

Between-host transmission (heterogeneous)
Public health policies



Emergence, colonisation, transmission – un phénomène dynamique

Modélisation particulièrement appropriée



The relationship between the volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance

(antibiotic resistance/population genetics/mathematical biology/drug consumption)

D. J. AUSTIN^{*†}, K. G. KRISTINSSON[‡], AND R. M. ANDERSON[†]
Proc. Natl. Acad. Sci. USA
 Vol. 96, pp. 1152–1156, February 1999
 Population Biology, Medical Sciences

Measuring and Interpreting Associations between Antibiotic Use and Penicillin Resistance in *Streptococcus pneumoniae*

Marc Lipsitch

Department of Epidemiology, Harvard School of Public Health, Boston

Clinical Infectious Diseases 2001;32:1044–54

Mesures proposées pour limiter la diffusion de la résistance

- ▶ *Antibiotic stewardship* : réduire, optimiser l'usage des antibiotiques existants
 - ▶ Eg campagne « les antibiotiques c'est pas automatique » en France 2003
 - ▶ Paradigme « Identification first »
- ▶ Développement de nouvelles classes antibiotiques



REVIEW

The role of vaccines in preventing bacterial antimicrobial resistance

Kathrin U Jansen, Charles Knirsch & Annaliesa S Anderson

nature
medicine

Trends in Pharmacological Sciences

CellPress

Review

Vaccines for Antibiotic-Resistant Bacteria: Possibility or Pipe Dream?

Meritxell García-Quintanilla,^{1,2} Marina R. Pulido,^{1,2} Marta Carretero-Ledesma,¹ and Michael J. McConnell^{1,*}

Vaccine 35 (2017) 6591–6593



Contents lists available at ScienceDirect

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine



Short communication

Enhancing the role of vaccines in combatting antimicrobial resistance

Charles Clift^{*}, David M. Salisbury

Centre on Global Health Security, Chatham House, 10 St James's Square, London SW1Y 4LE, United Kingdom



Réduction de la résistance par la vaccination - Mécanismes d'action

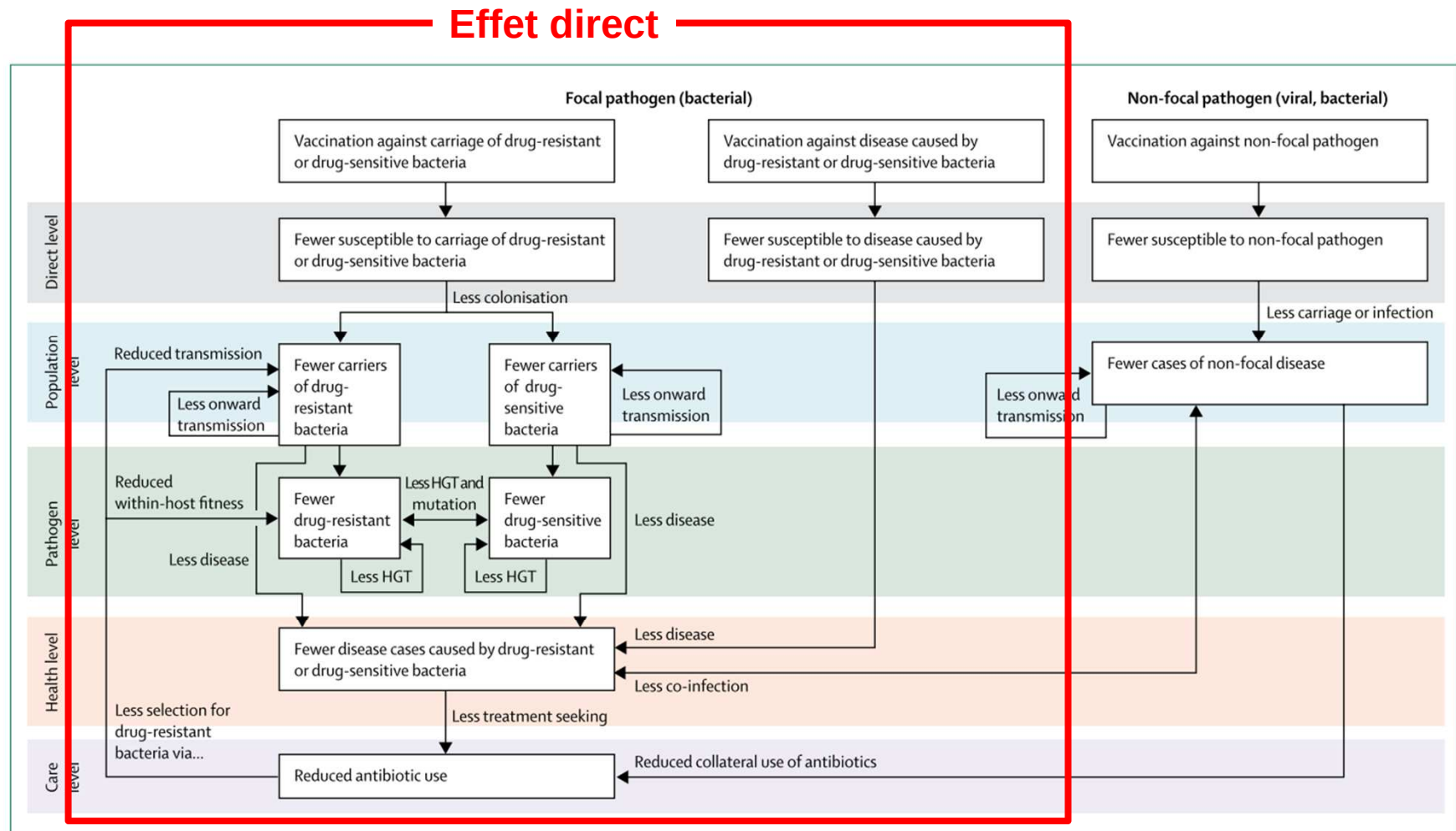


Figure 2: Pathways through which vaccination against focal bacteria and non-focal bacteria and viruses can control antibiotic resistance.
HGT=horizontal gene transfer.

Un autre effet indirect écologique – modification de la flore

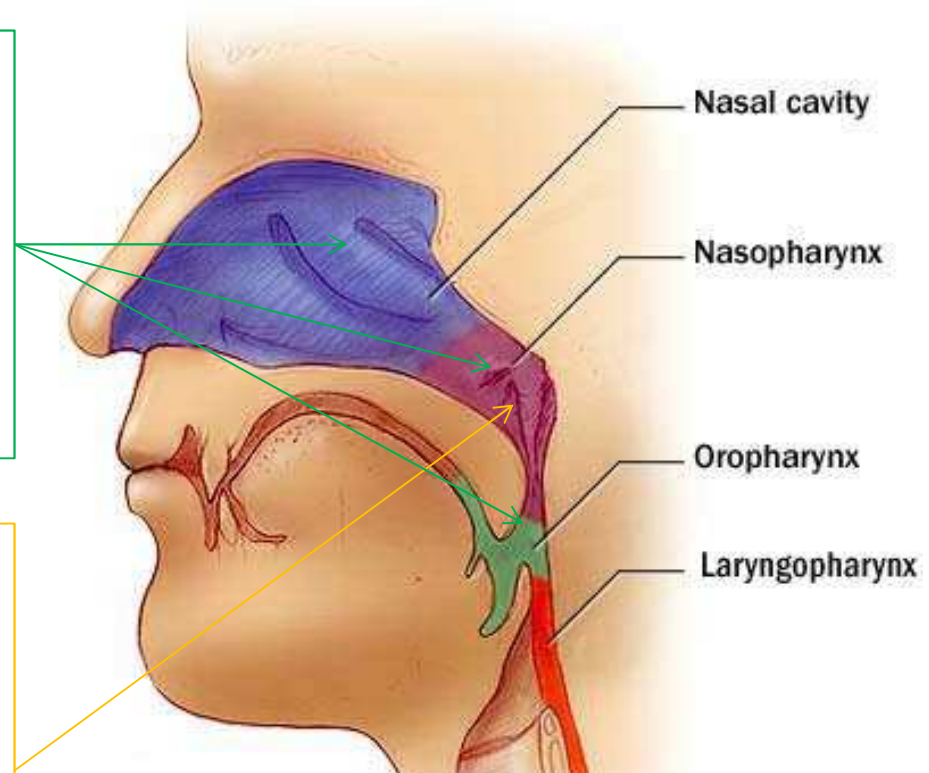
Exemple de la flore respiratoire

► Commensal bacteria

- *S. pneumoniae*
- *S. aureus*
- *H. Influenzae*
- *N. meningitidis*
- *M. Catarrhalis* ...

• Respiratory viruses

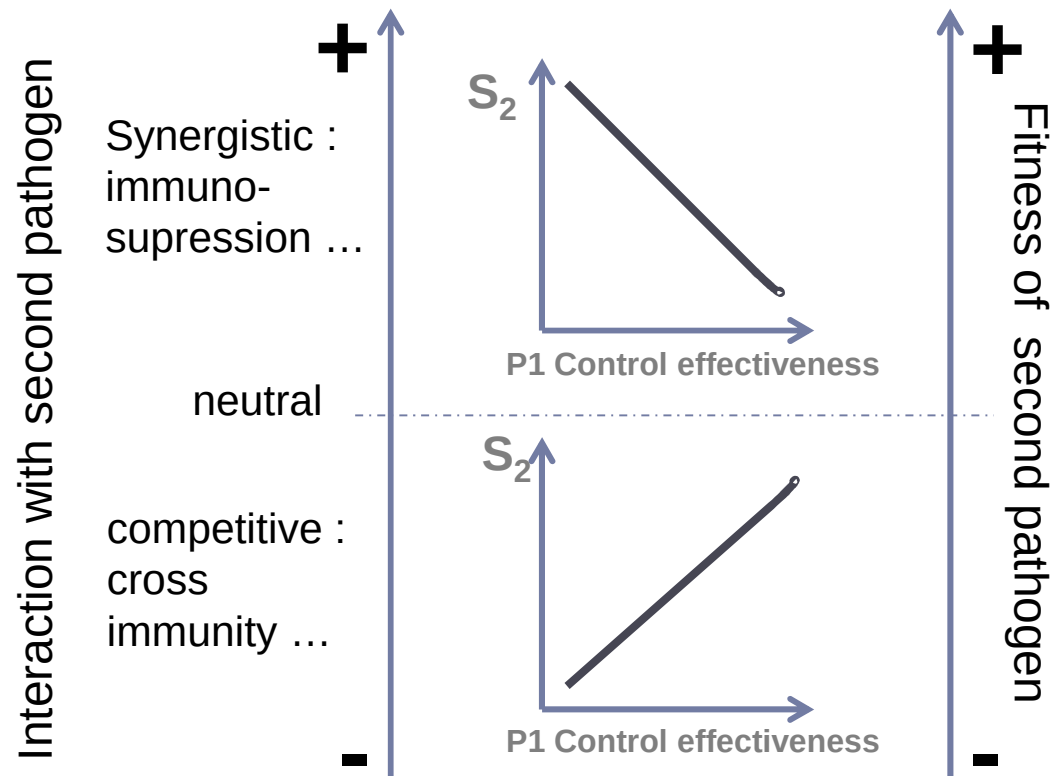
- Respiratory Syncytial virus
- Influenza A, B
- Rhinoviruses
- Adenoviruses
- Coronaviruses
- Parainfluenza viruses ...



Interactions synergiques ou
compétitives pour l'infection ou
la colonisation de l'hôte

Implications en terme de vaccination

- ▶ 2 microorganismes en interactions, P1 and P2
- ▶ P1 est ciblé par une vaccination, quel effet sur P2 ?



Réduction de la résistance par la vaccination - Mécanismes d'action

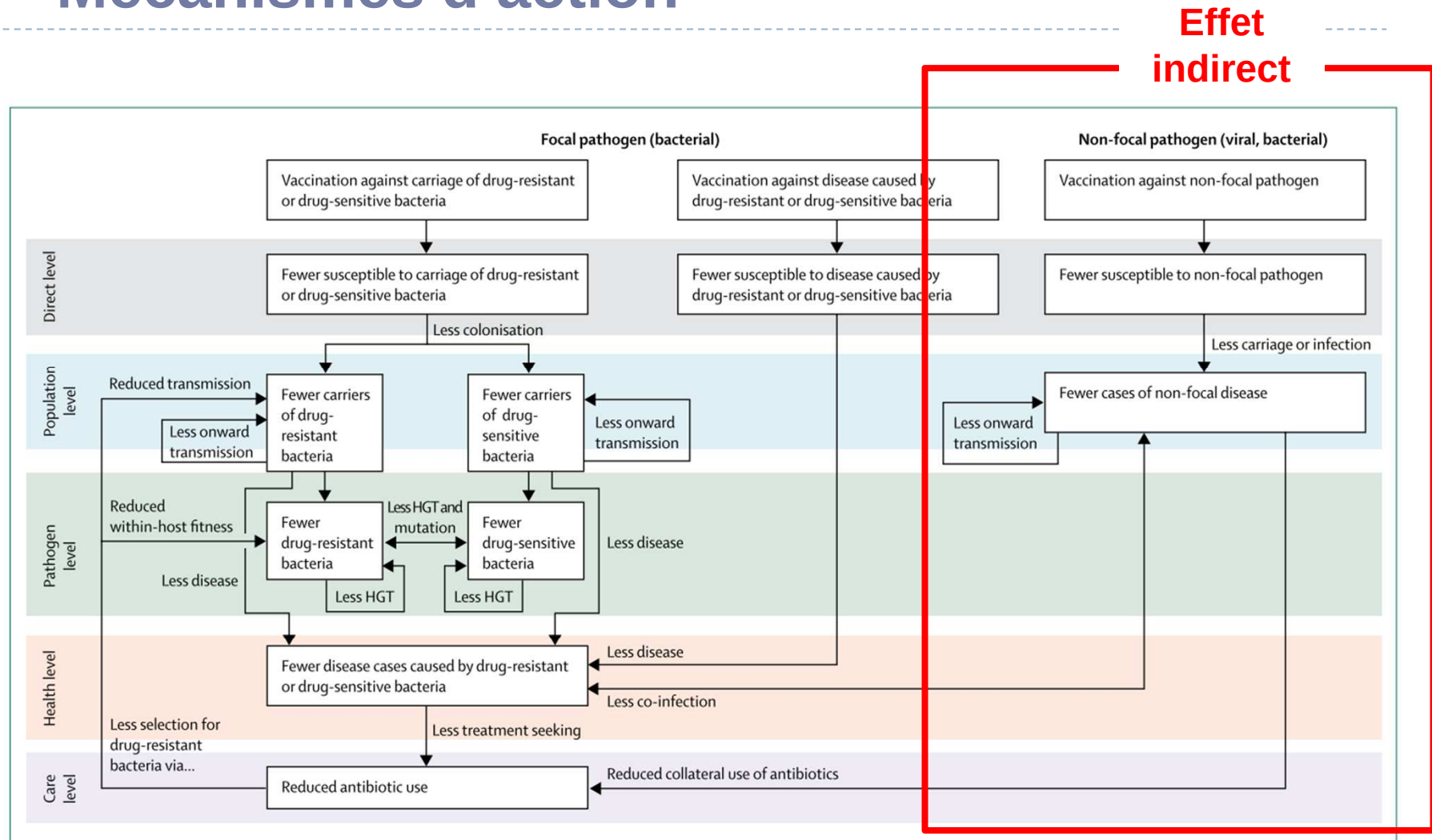


Figure 2: Pathways through which vaccination against focal bacteria and non-focal bacteria and viruses can control antibiotic resistance.
HGT=horizontal gene transfer.

Exemples de vaccins ayant démontré un effet de réduction des infections résistantes

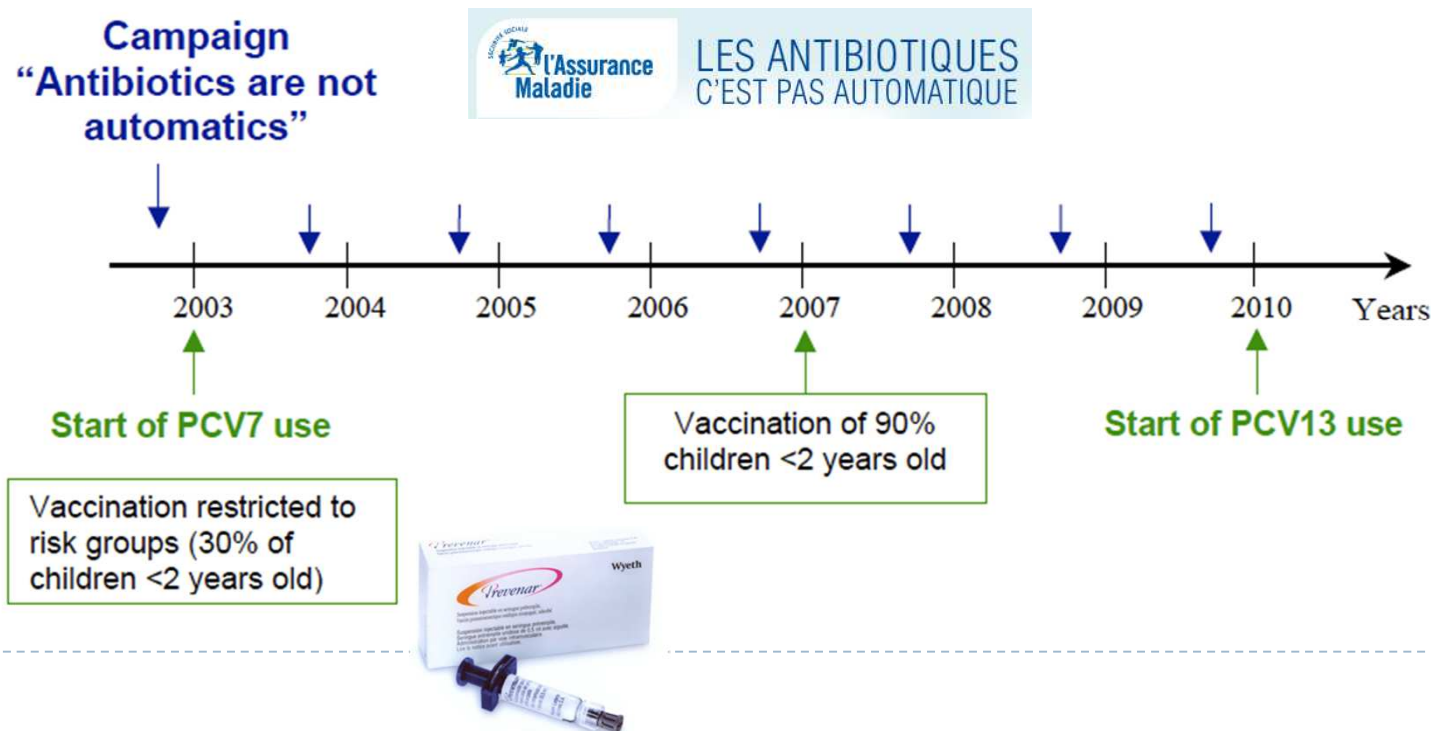
- ▶ Vaccins ayant considérablement réduit (voire éliminé) le nombre d'infections par le pathogène ciblé
 - ▶ Ex : *Haemophilus influenzae b*
- ▶ Vaccins ayant modifié l'écologie du pathogène ciblé
 - ▶ Vaccins conjugués anti-pneumococcique (PCV) (Tomczyk et al CID 2016)
- ▶ Vaccin réduisant indirectement la prise d'antibiotiques et le nombre d'infections secondaires résistantes
 - ▶ Ex : vaccins saisonnier contre les virus grippaux

Cas du pneumocoque en France

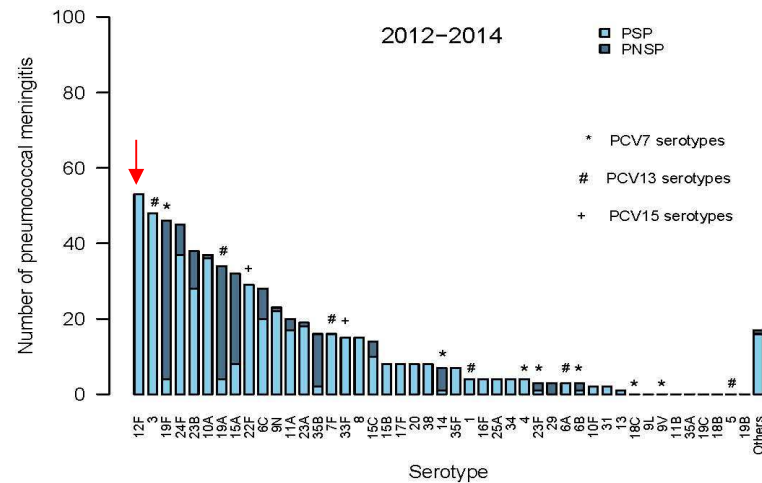
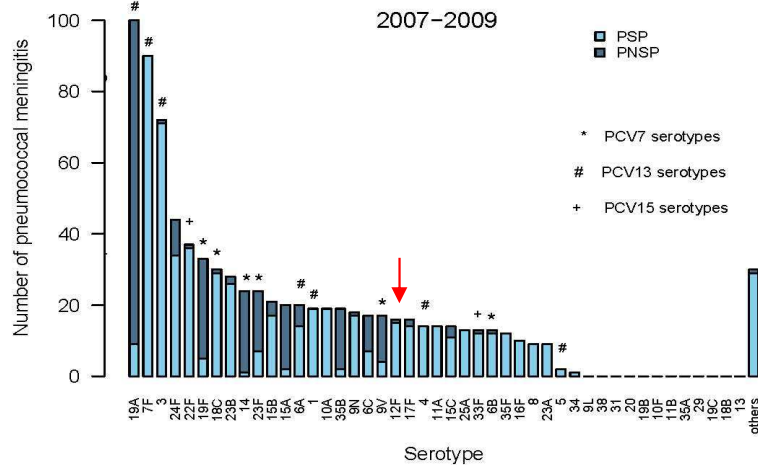
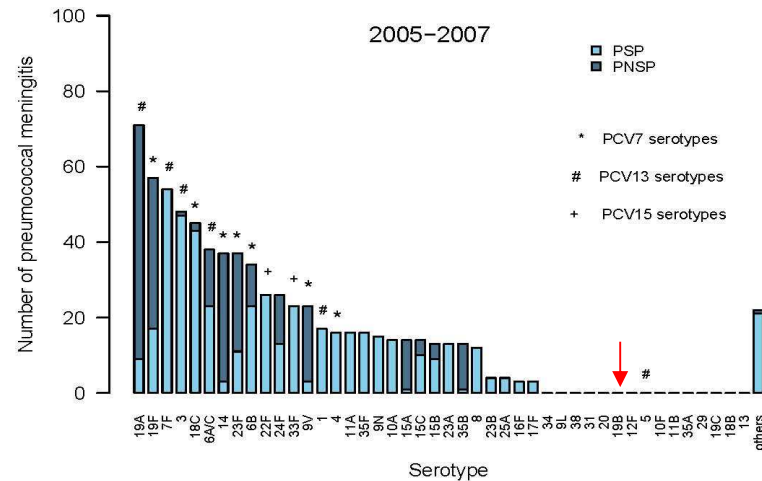
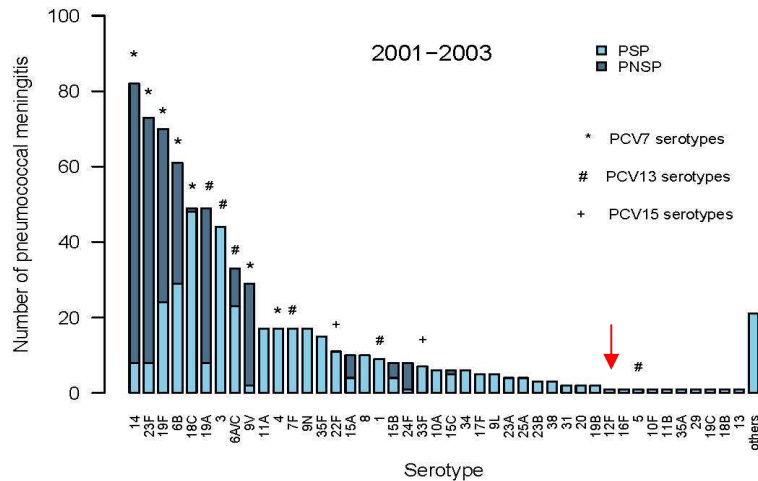
Epidémiologie et modélisation

Exposition aux antiinfectieux

- ▶ *S. pneumoniae* : bactérie commensale et pathogène
- ▶ Recommandation du vaccin conjugué anti-pneumococcique (PCV)
 - ▶ 2003, 2006, 2010
- ▶ Campagne pour la réduction de l'usage antibiotique

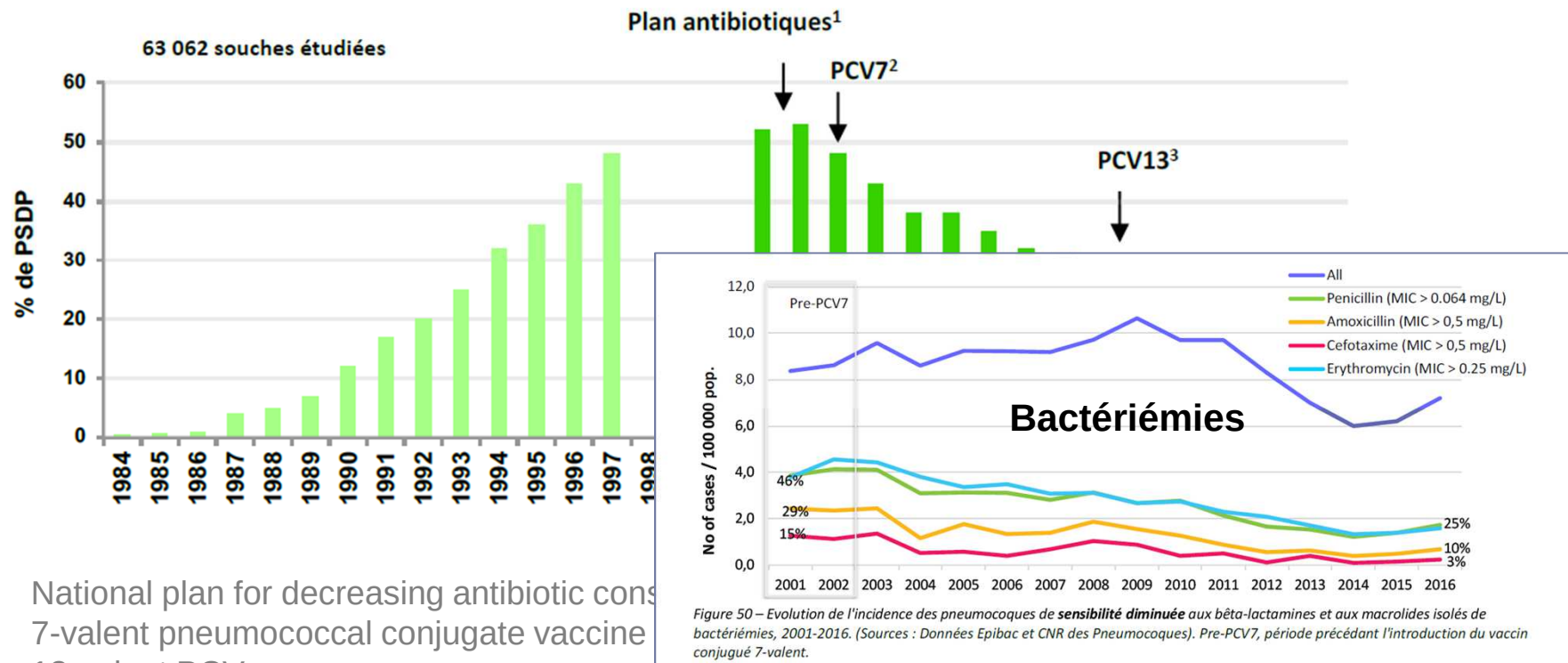


Remplacement écologique (méningites, données CNRP 2001-2010)



Evolution de la résistance

S. pneumoniae de sensibilité diminuée à la pénicilline en France

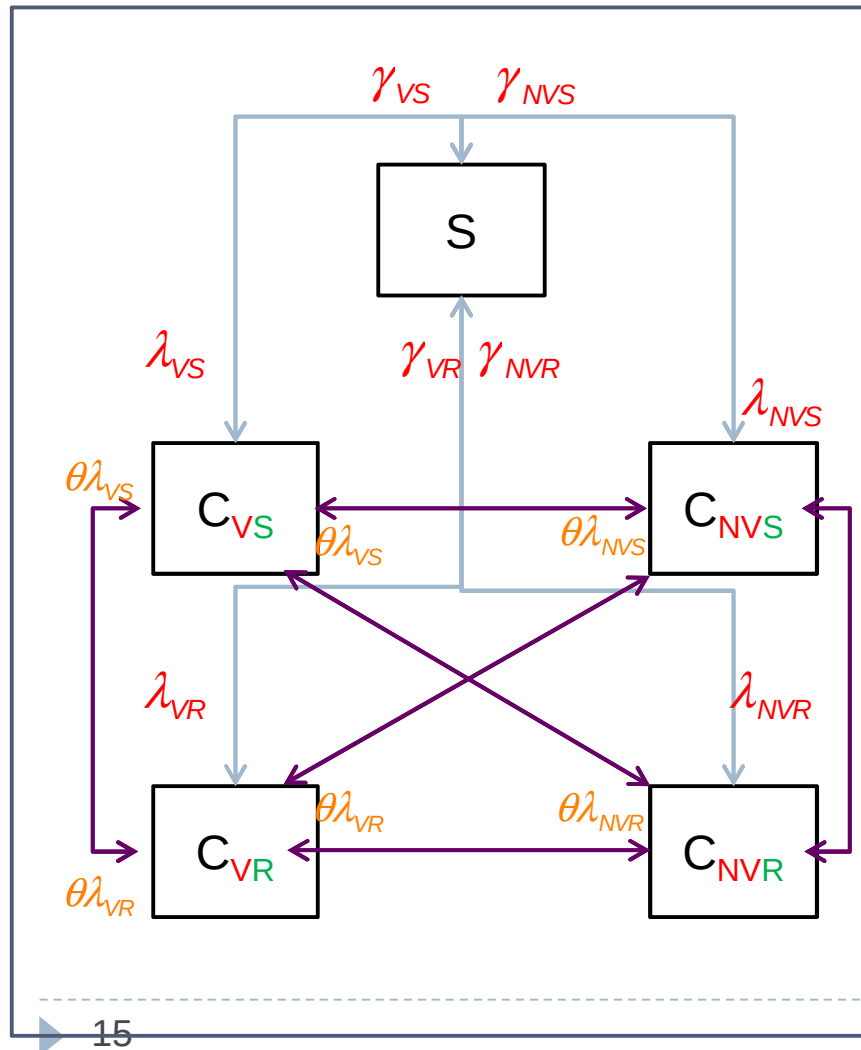


1. National plan for decreasing antibiotic consumption
2. 7-valent pneumococcal conjugate vaccine
3. 13-valent PCV

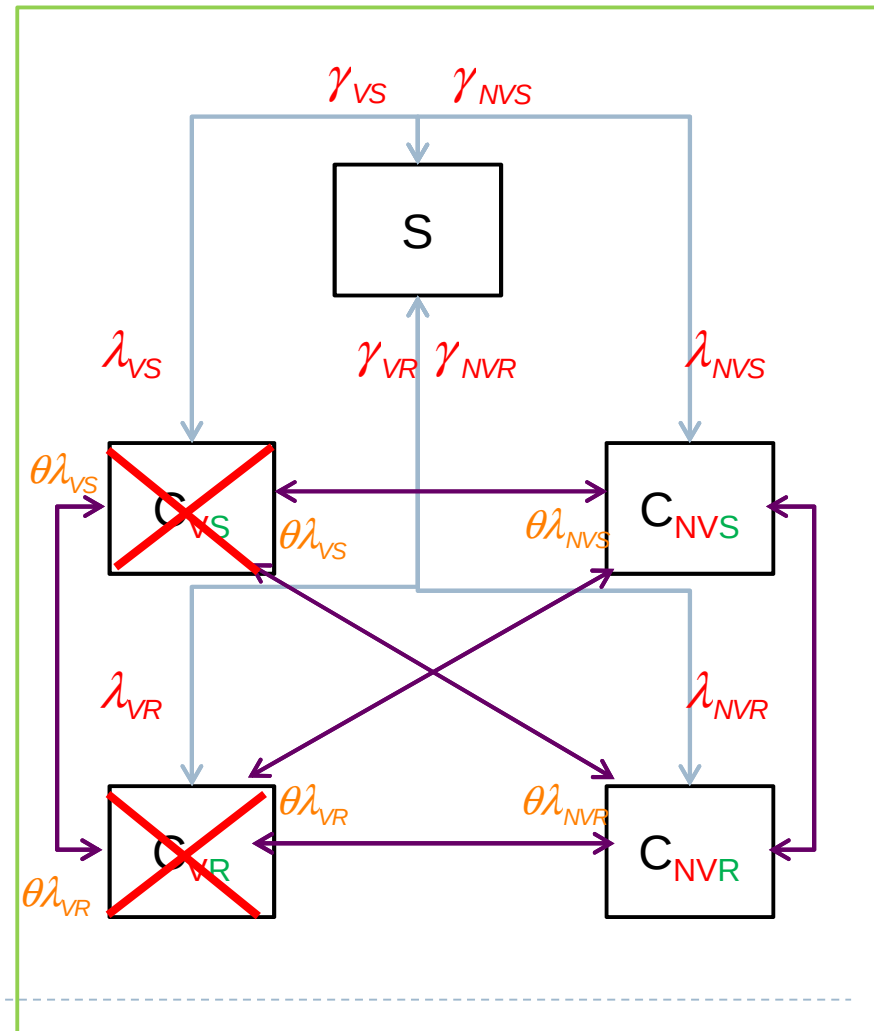
Mieux comprendre ces tendances ?

Un modèle de transmission de la colonisation par des souches S et R, intégrant vaccination incomplète et traitement antibiotique

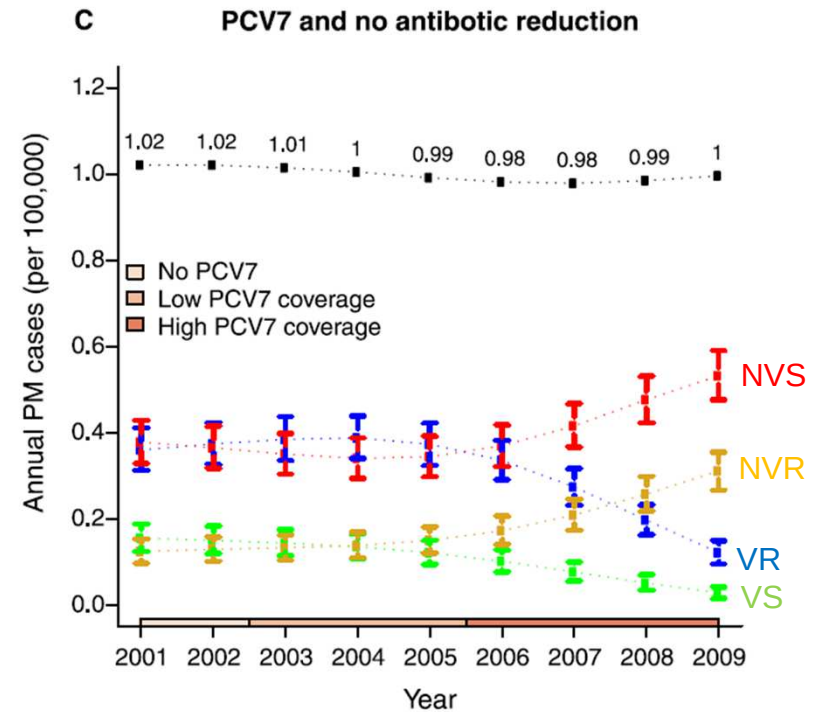
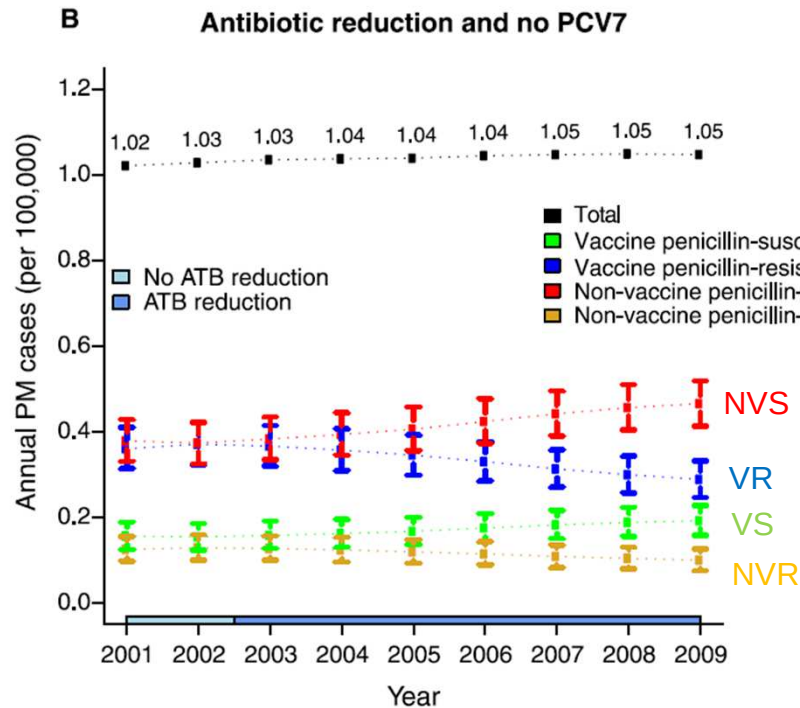
Non Vaccinés



Vaccinés



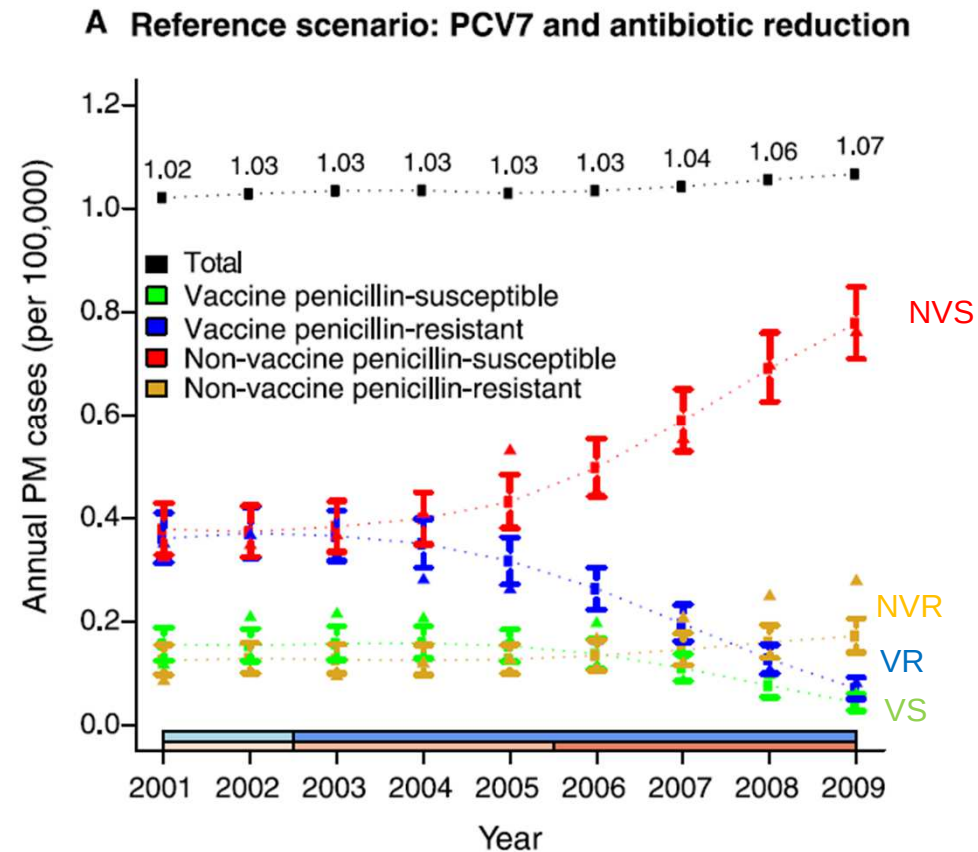
Que prédit le modèle pour les méningites à pneumocoque ?



Prédiction :

- D'un remplacement vaccinal
 - D'une réduction du nombre d'infections par bactéries résistantes
- => Importance des conditions initiales en terme de composition du vaccin (%I

Que prédit le modèle pour les méningites à pneumocoque ?



Effet synergique des deux mesures

Réduction de la résistance par la vaccination

- Mécanismes d'action

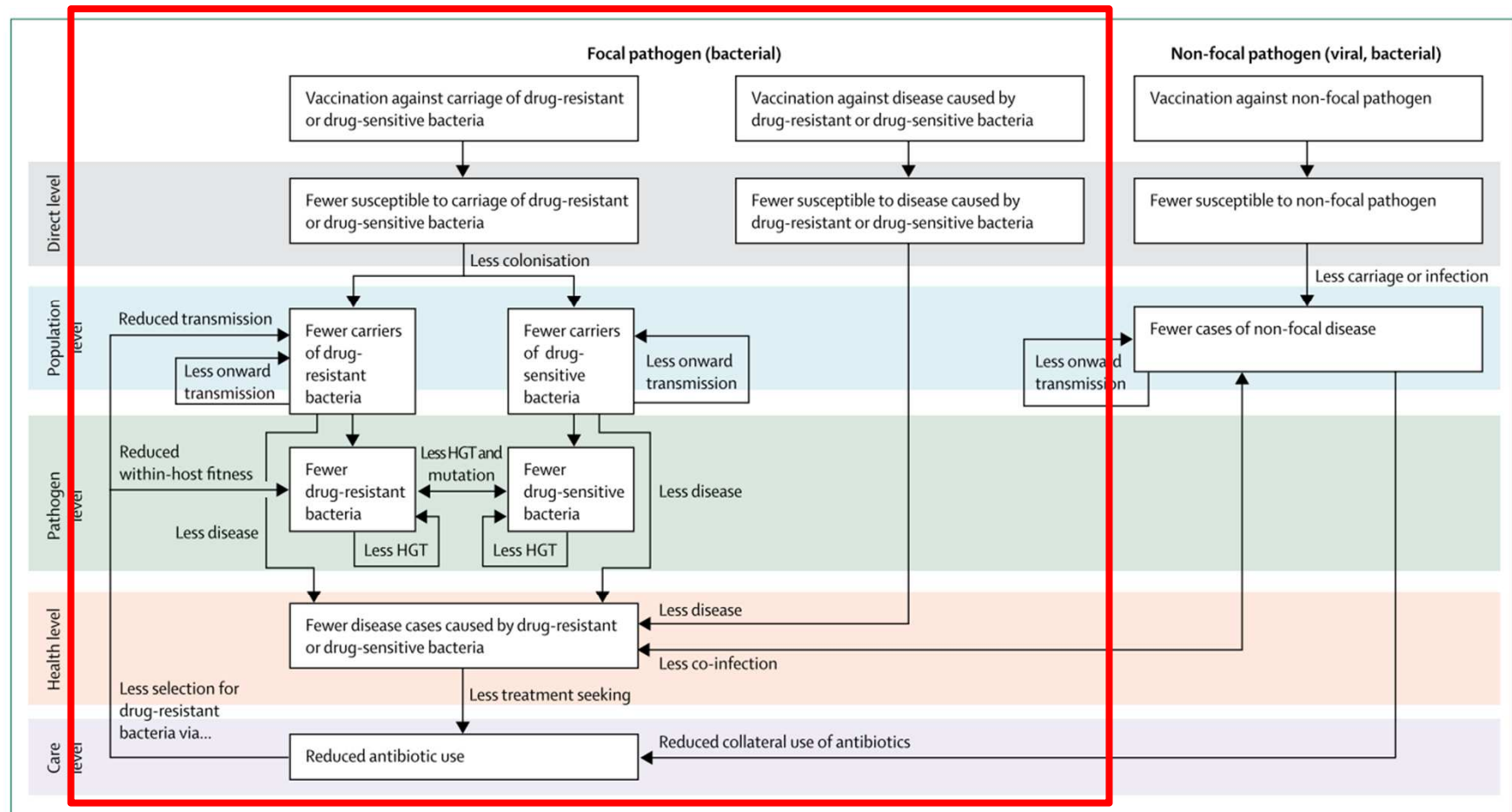


Figure 2: Pathways through which vaccination against focal bacteria and non-focal bacteria and viruses can control antibiotic resistance.

HGT=horizontal gene transfer.

Réduction de la résistance par la vaccination

- Mécanismes d'action

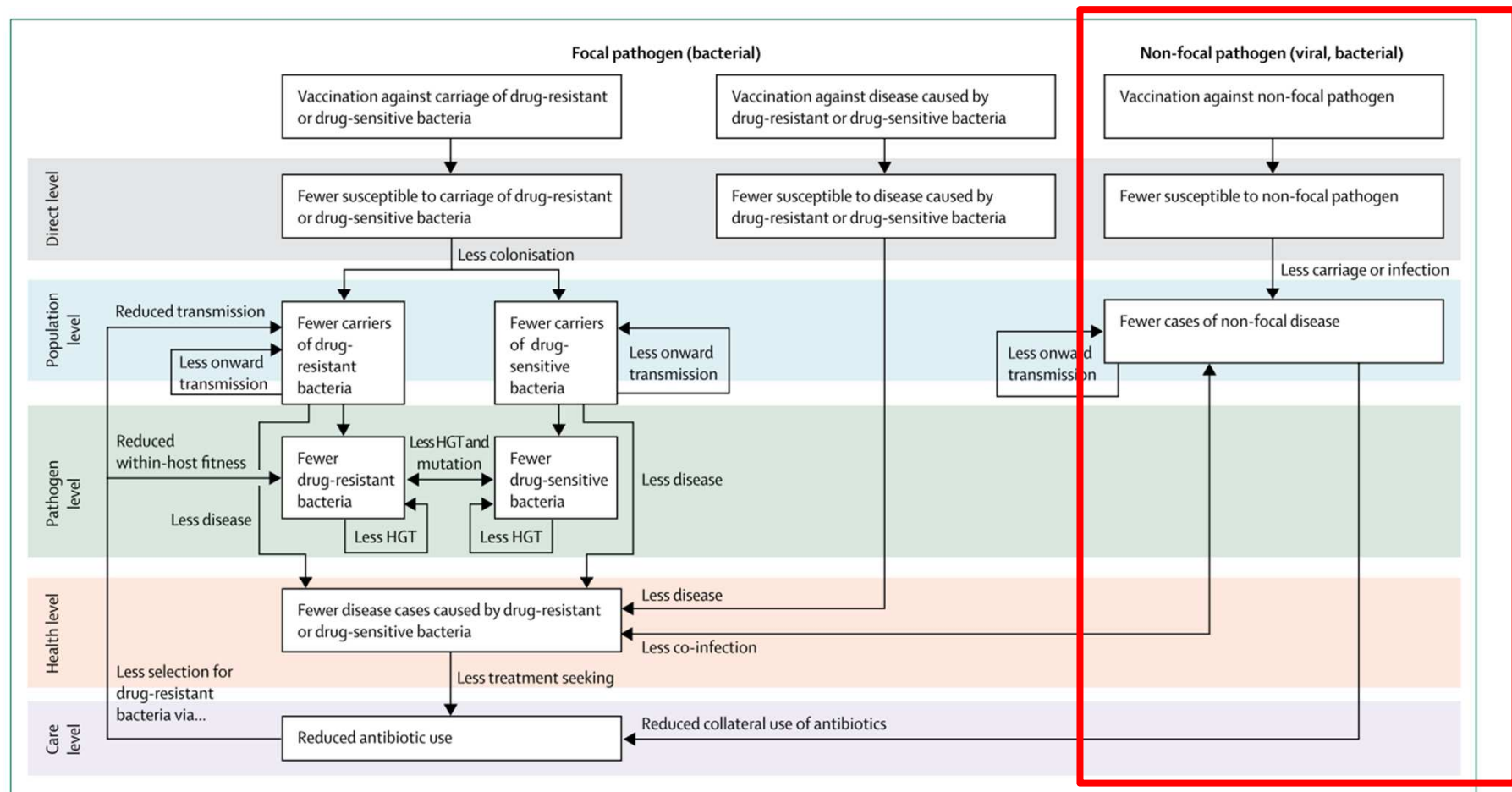
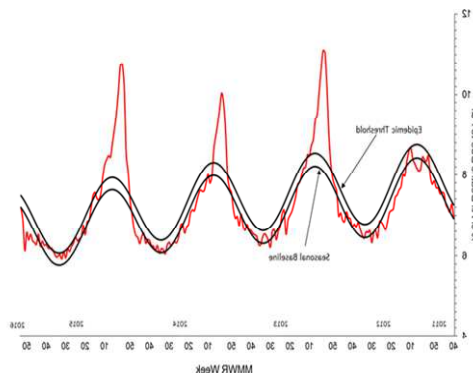
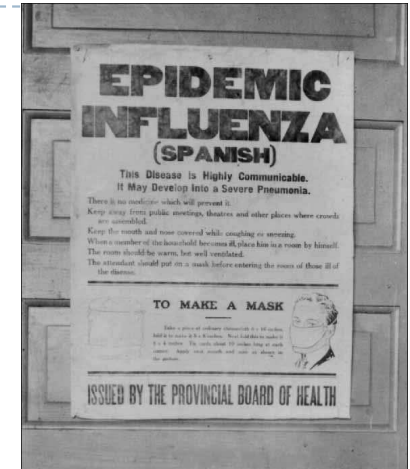


Figure 2: Pathways through which vaccination against focal bacteria and non-focal bacteria and viruses can control antibiotic resistance.

HGT=horizontal gene transfer.

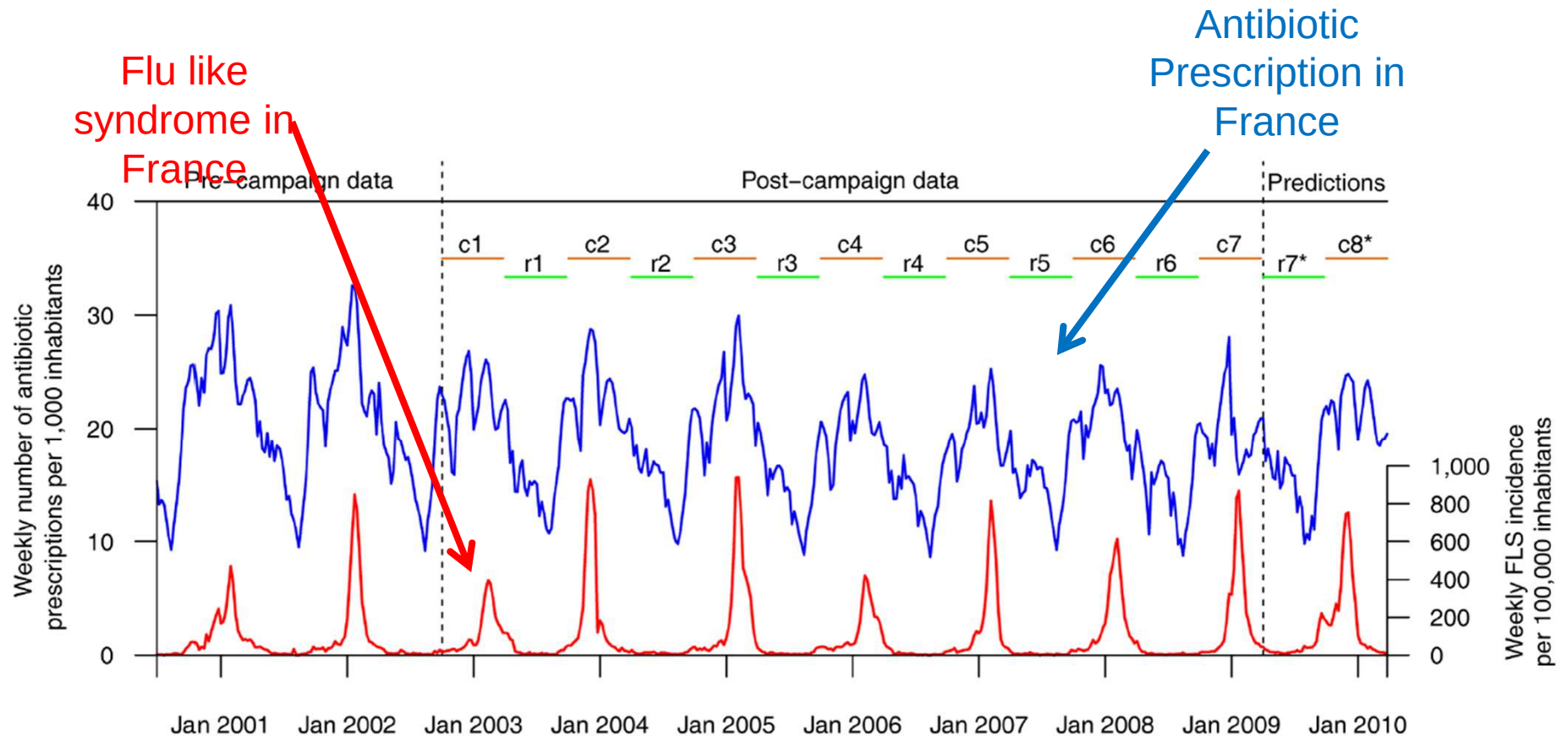
Quid d'un vaccin protégeant contre les infections virales ? 1) Effet sur l'incidence des infections

Pandémies : majorité des décès due à des infections bactériennes secondaires
=> interactions pathophysiologiques entre grippe et pneumocoque suggérées

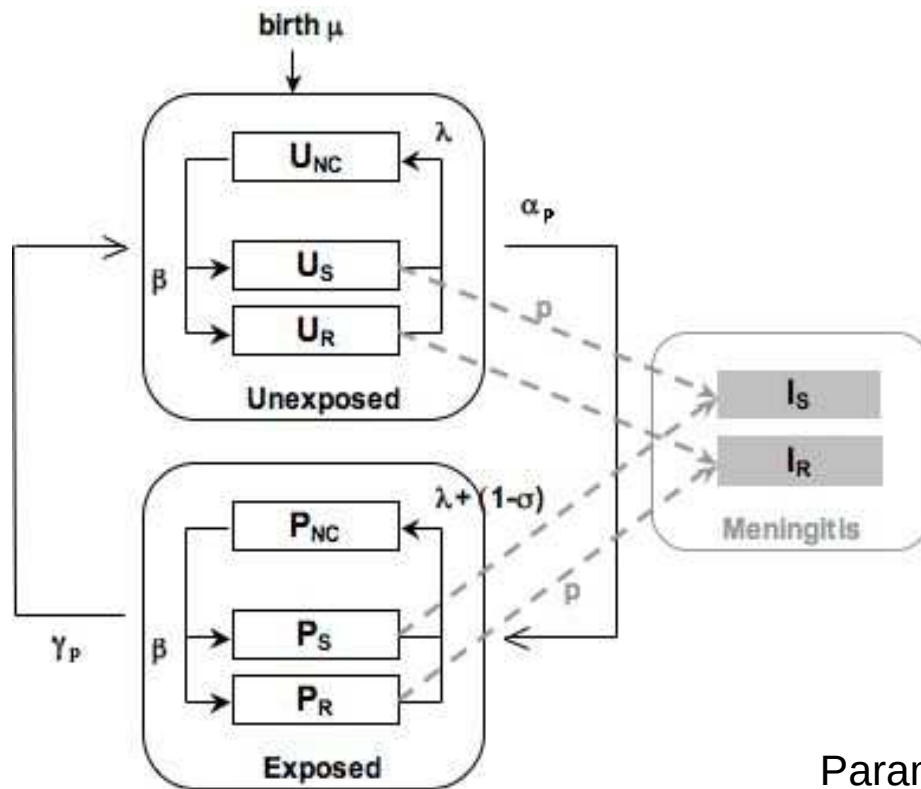


- Confirmées par les études expérimentales qui montrent un signal fort (Mc Cullers 2006; Short 2012; Lee J Infect Dis 2010)
- Résultats plus modérés dans les études statistiques analysant des données écologiques de surveillance (Kuster 2011; Nicoli 2013)

2) Effet sur la consommation antibiotique



Un modèle mathématique de transmission de souches S et R, **incluant les virus respiratoires et les antibiotiques**



AVRI impact on Sp **transmission/acquisition**

$$\beta(t) = \beta_0 (1 + \xi \times V_t)$$

AVRI impact on **pathogenicity**

$$p(t) = p_0 (1 + \pi \times V_t)$$

Fitness cost for resistant strains

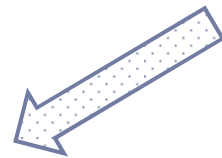
$$f_{R/S} = \frac{\lambda_S}{\lambda_R} \approx \frac{R_R}{R_S}$$

Paramètres estimés sur la période 2001-2004 en

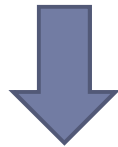
Best Model	ξ	France	π	$f_{R/S}$
MOD[P+T]	8.7 (4.6–14.4)		92 (28–361)	0.97 (0.969–0.975)

Effet de la vaccination contre la grippe ?

Best Model	ξ	π	$f_{R/S}$
MOD[P+T]	8.7 (4.6–14.4)	92 (28–361)	0.97 (0.969–0.975)



Réduction du nombre
d'infectés par la grippe



Réduction de la transmission
des bactéries (S et R)
Réduction du nombre
d'infections graves

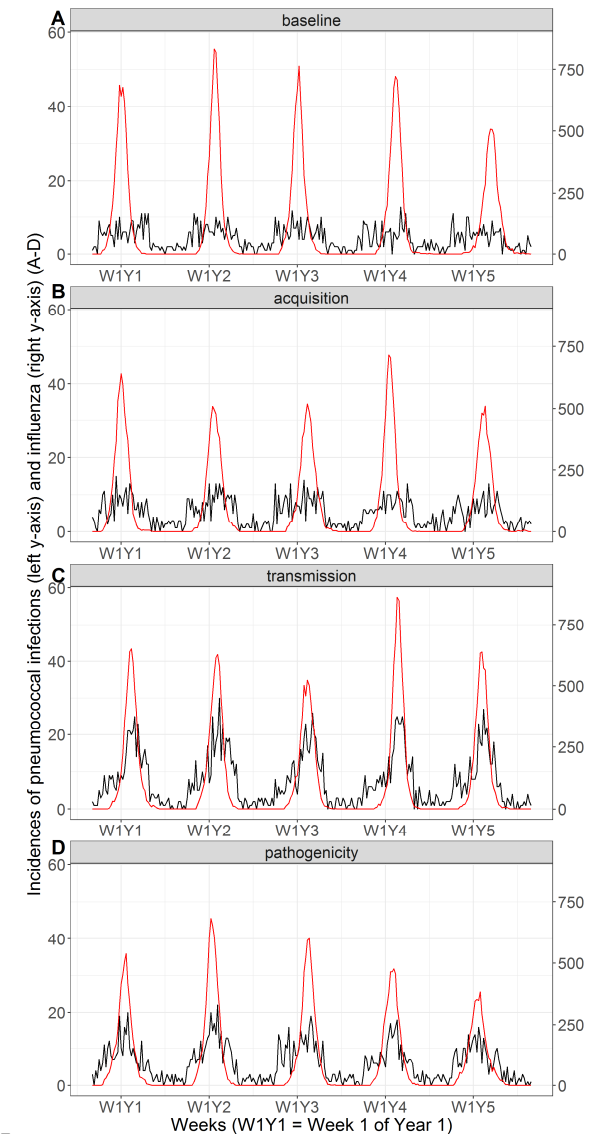
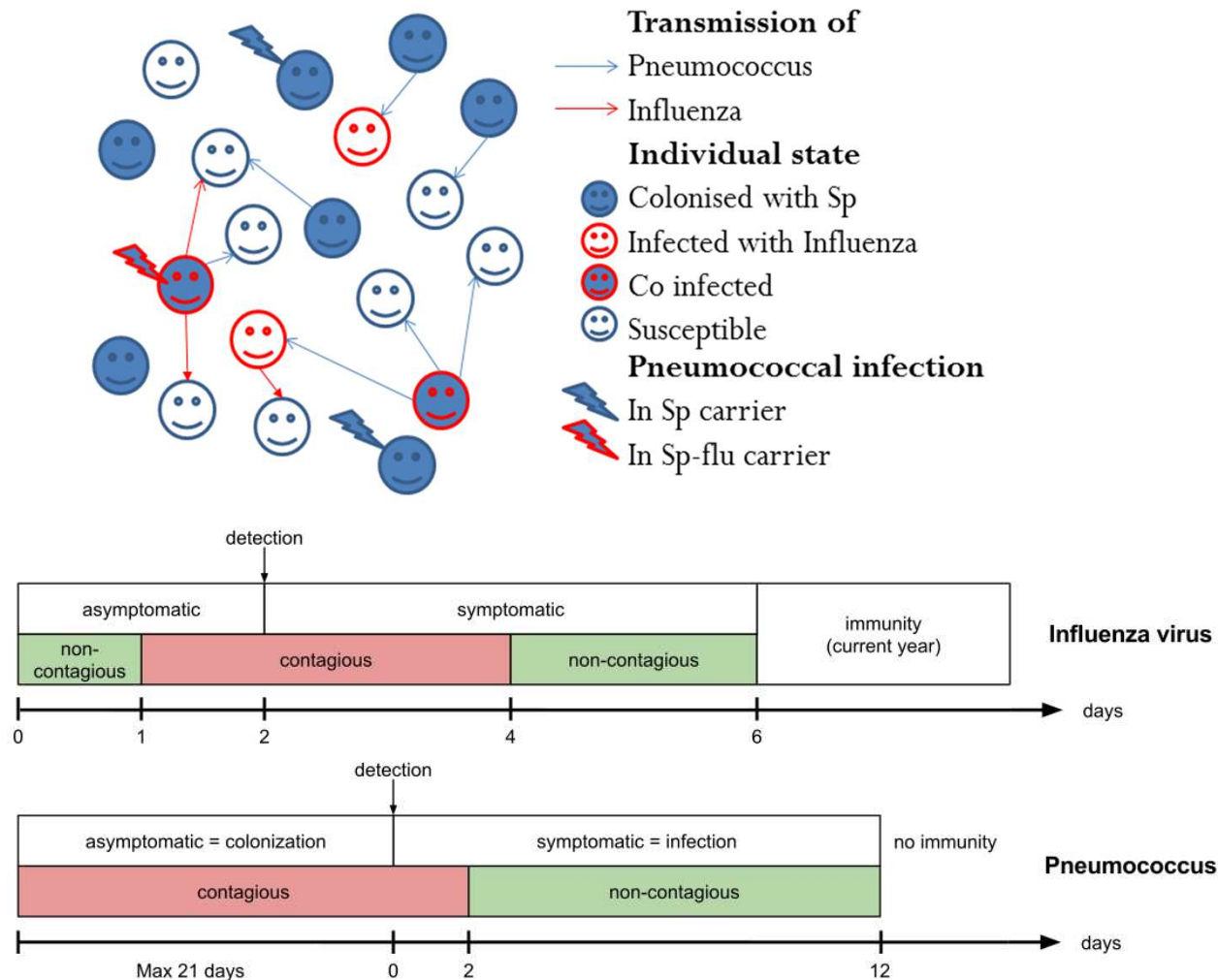


Réduction des prescriptions
antibiotiques



Avantage sélectif pour les
souches S qui circulent plus

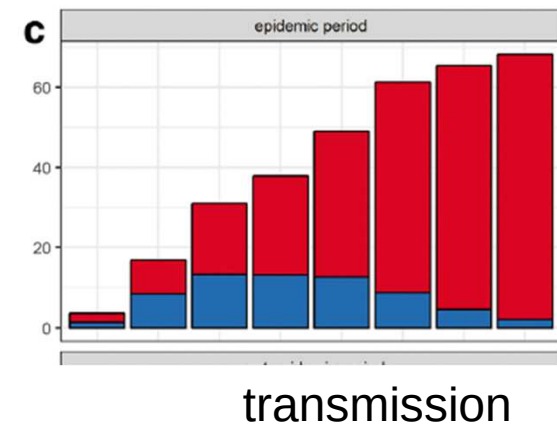
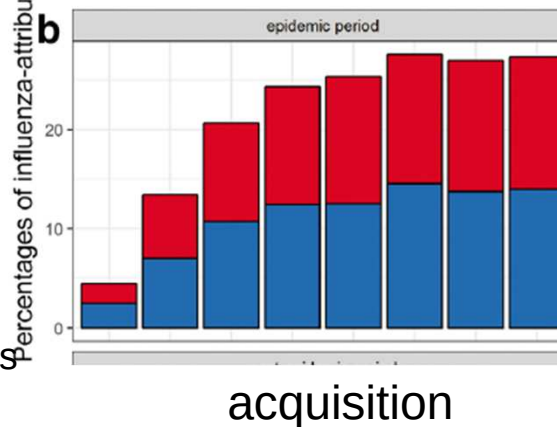
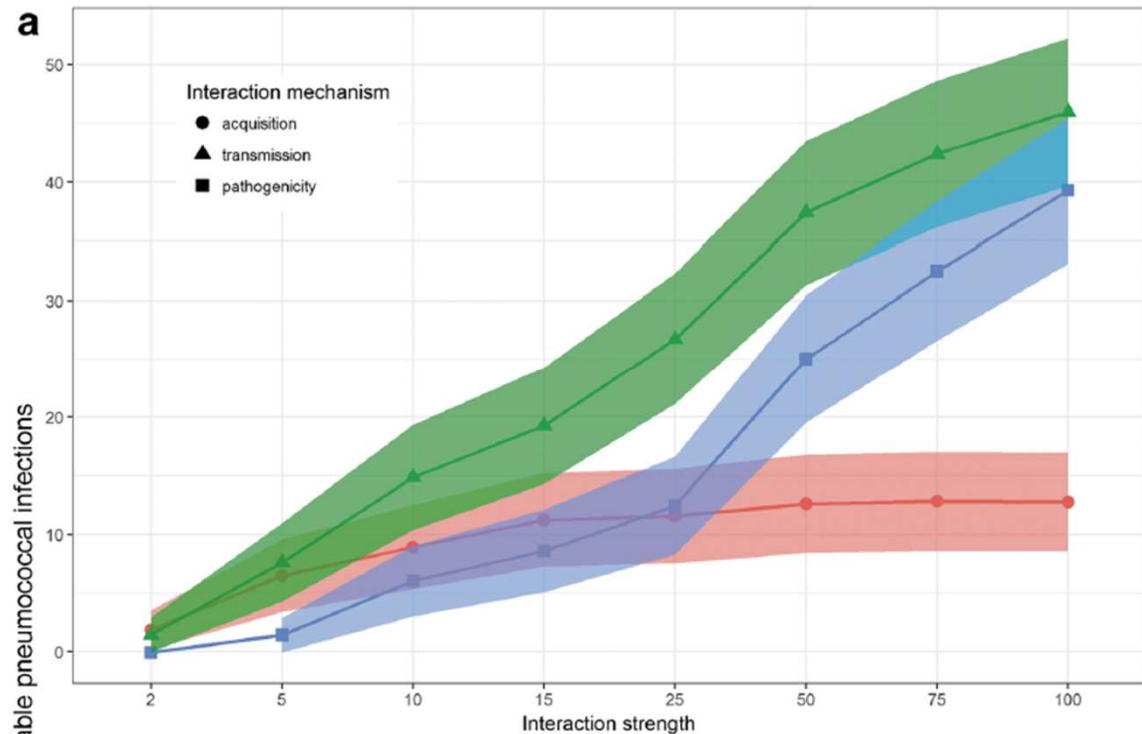
Perspectives : une modélisation couplée



Burden associé à l'infection grippale

- Proxy de l'effet indirect maximal d'une vaccination grippe
- Ajout de la vaccination anti-grippe => quantifier ces effets selon l'efficacité vaccinale + prendre en compte l'antibiothérapie

■ directly attributable ■ indirectly attributable





Discussion



Vaccins candidats dans les pipelines

- ▶ *S. aureus* (Fawler et al, Clin. Microbiol. Infect. 2014)(Fattom et al, Hum Vaccines Immunother, 2015)(Proctor et al, Eur Cell Mater, 2015)(Creech et al, Vaccine 2017)(Frenck et al, Vaccine 2017)
 - ▶ *P. aeruginosa* (Vincent et al, Future Microbiol 2014)(Priebe et al, Expert Rev Vaccines 2014)
 - ▶ *K. pneumoniae* (Ahmad et al, vaccine 2012)(Lee et al, Exp Mol Med 2015)
 - ▶ *A. baumannii* (Garcia-Quintanilla et al, Curr. Pharm. Biotechnol. 2013)(Huand et al, Sci Rep. 2016)
 - ▶ *C. difficile* (Leuzzi et al, Hum. Vaccin.Immunother. 2014)(de Bruyn et al, Vaccine 2016)(Sheldon et al, Vaccine, 2016)(Bezay et al, Vaccine 2016)
-
- ⇒ Globalement résultats des essais cliniques encore décevants (peu efficace, toxicité)
 - ⇒ Difficulté liée au niveau d'expression et à l'hétérogénéité des antigènes dans les clones circulant

Autres vaccins

- ▶ Virus Respiratoire Syncytial (VRS)
 - ▶ Pourrait avoir un effet important, à la fois sur la conso ATB et sur les infections secondaires résistantes
 - ▶ Vaccins en phases 1, 2, 3 (Berand et al, JID 2018)(Malkin et al, Plos one 2013)(http://who.int/immunization/research/vaccine_pipeline_tracker_spreadsheet/en/)
- ▶ *Streptococcus* Groupe B
 - ▶ Pourrait éviter infections chez la mère, l'enfant, et usage prophylactique des atbs chez la femme enceinte
 - ▶ Vaccins en phase 1 et 2 (Leroux-Roels et al, Vaccine, 2016)(Stalhammar-Carlemalm et al, Cell Host Microb 2007)

Conclusions sur pneumocoque

- ▶ PCV7 et PCV13 composés des sérotypes les plus virulents et résistants
 - ⇒ Le remplacement écologique observé a généré une diminution drastique du taux de résistance
 - ⇒ Importance des conditions initiales à l'introduction du vaccin
- ▶ *Burden* en IPDs attendu associé à la grippe relativement faible (autour de 10%)
 - ▶ Poids des autres virus respiratoires (VRS) ?

Challenge : difficulté de quantifier le bénéfice humain et économique pour de telles vaccinations

- A. Quel *end point* dans les essais cliniques pour évaluer l'efficacité du vaccin sur la résistance ?
 - ▶ Mortalité, taux d'infection par bactérie R, taux de colonisation par bactérie R, taux de résistance, sévérité de l'infection ?

- B. Incitation au développement de nouveaux vaccins, risque de
 - ▶ Taille de population cible limitée
 - ▶ Gain humain et économique pas assez élevé

- C. Critère de priorisation, ex à l'hôpital
 - ⇒ Quelles population cibler ? Patients à risque ? Personnel ?
 - ⇒ Patients à risque peuvent avoir des caractéristiques rendant la vaccination peu efficace (ex : prises d'immunosuppresseurs)

Perspectives

- ▶ Compte tenu de la complexité, modélisation utile pour explorer l'impact populationnel des mesures
- ▶ Futur : développer des modèles qui prennent en compte
 - ▶ La transmission couplée
 - ▶ Les vaccinations antibactériennes et antivirales
 - ▶ Les antibiotiques et les **antiviraux**
- ▶ Manque de données et de connaissance sur les interactions entre microorganismes
 - ▶ Les quantifier sera nécessaire pour anticiper l'impact indirect des vaccinations

Vaccins à développer – priorité sur des infections où le niveau de résistance est élevé ?

WHO priority pathogens list for R&D of new antibiotics

Priority 1: CRITICAL

- *Acinetobacter baumannii*, carbapenem-resistant
- *Pseudomonas aeruginosa*, carbapenem-resistant
- *Enterobacteriaceae*, carbapenem-resistant, ESBL-producing

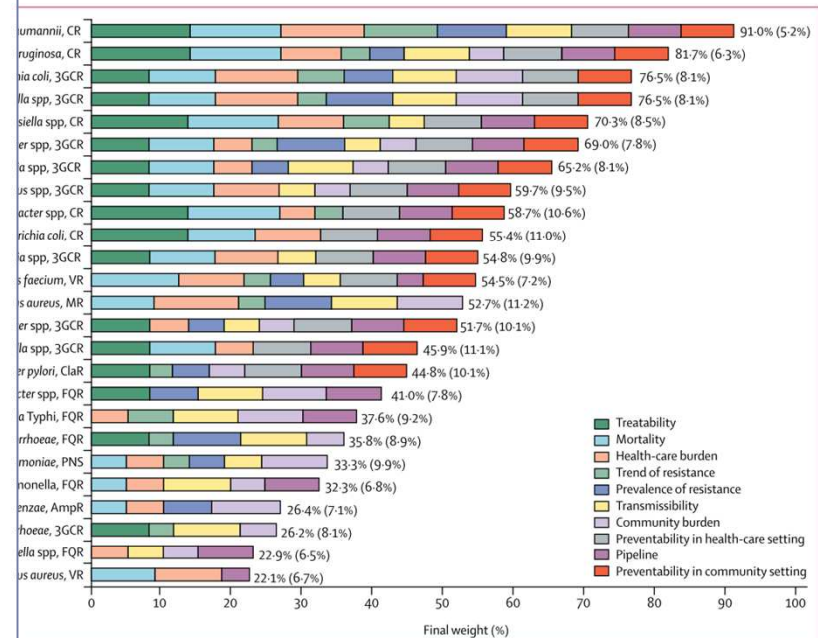
+ *Tuberculosis*

Priority 2: HIGH

- *Enterococcus faecium*, vancomycin-resistant
- *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant, vancomycin-intermediate and resistant
- *Helicobacter pylori*, clarithromycin-resistant
- *Campylobacter* spp., fluoroquinolone-resistant
- *Salmonellae*, fluoroquinolone-resistant
- *Neisseria gonorrhoeae*, cephalosporin-resistant, fluoroquinolone-resistant

Priority 3: MEDIUM

- *Streptococcus pneumoniae*, penicillin-non-susceptible
- *Haemophilus influenzae*, ampicillin-resistant
- *Shigella* spp., fluoroquinolone-resistant



(Tacconelli et al, Lancet 2018)

Collaborateurs



Institut Pasteur / UVSQ / INSERM:

Didier Guillemot

Laurence Watier

Matthieu Domenech de Celles

Hélène Arduin



INSERM: Pierre-Yves Boëlle

CNR Influenza:

Sylvie van der Werf, GROG

UK:

Marc Baguelin (PHE)

Roz Eggo (LSHTM)

Marga Pons-Salort (IC)

Santé Publique France :

Daniel Levy-Bruhl

OSCOUR

ACTIV

OpenRome

CNR Pneumococcus:

Emmanuelle Varon

Marie-Cécile Ploy

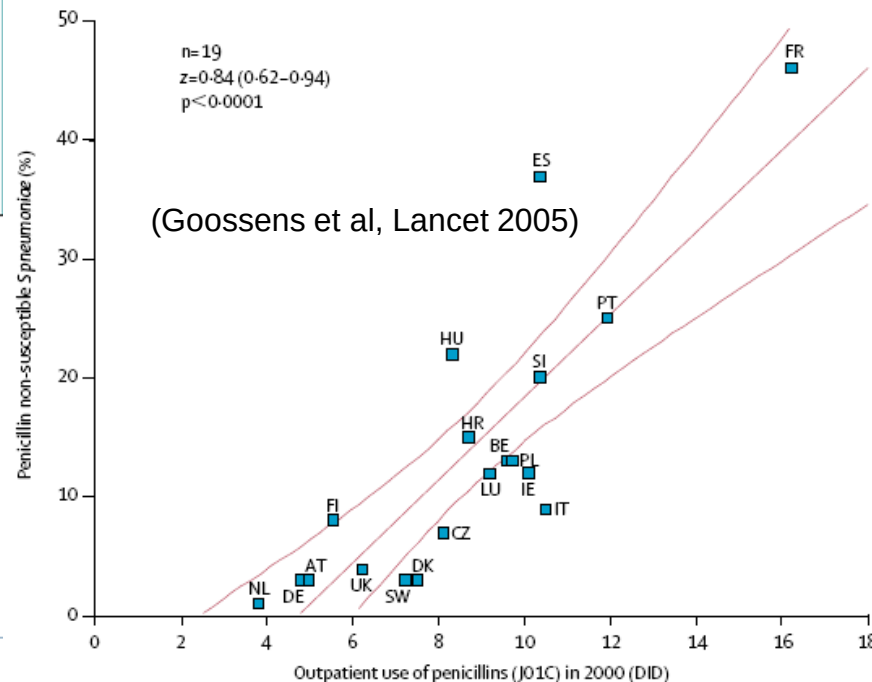
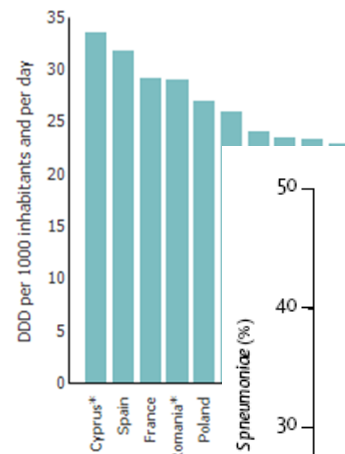
Merci !

Diapositives supplémentaires

Antibiotiques et résistances

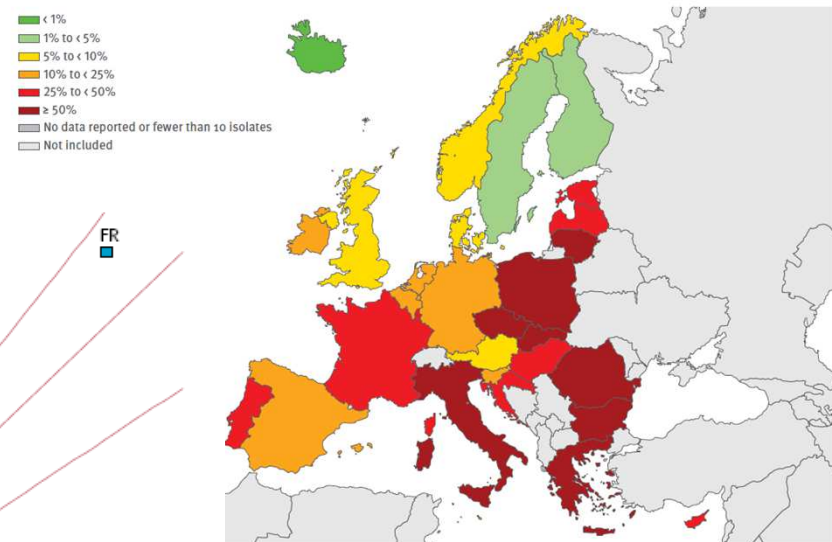
Antibiotic consumption in Europe in 2017
(Source : ESAC, ECDC, 2017)

Consumption of Antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the community (primary care sector) in Europe, reporting year 2017



Reduced susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* to third generation Cephalosporin in Europe in 2016
(Source : EARSS report, 2017)

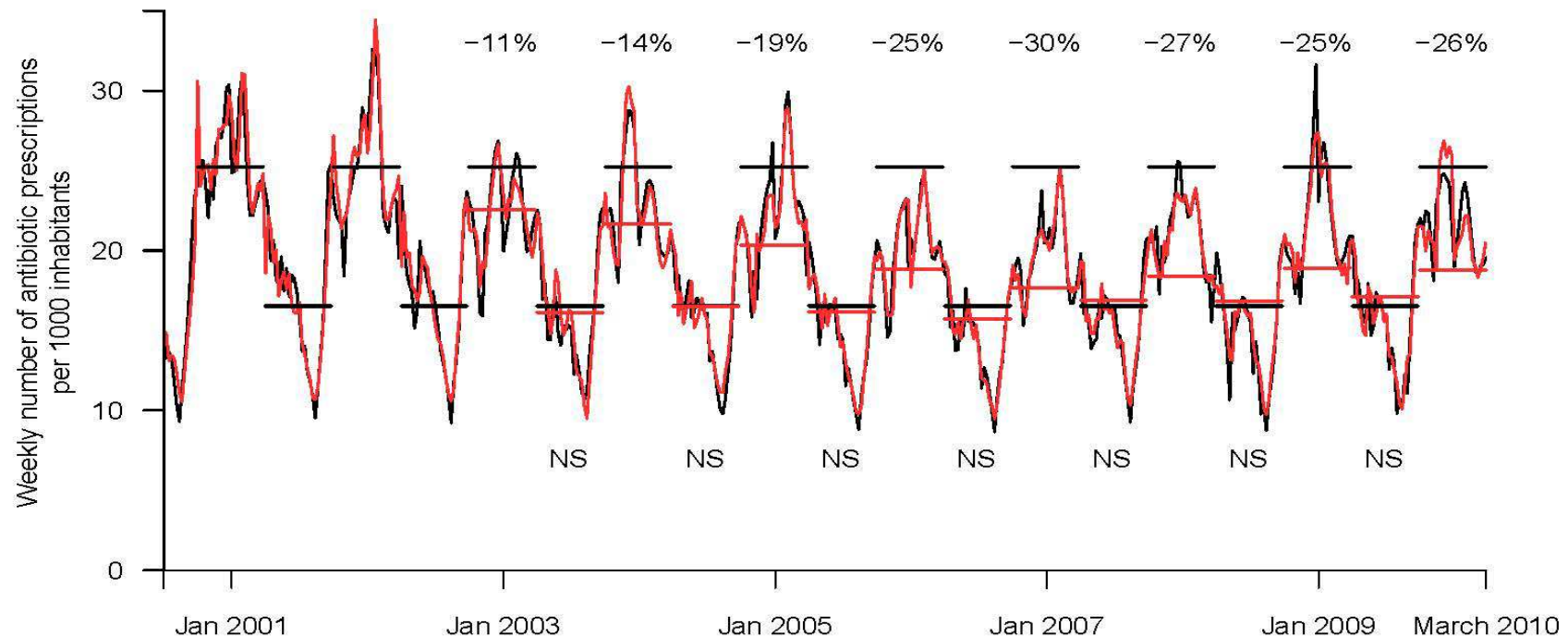
Figure 3.9. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to third-generation cephalosporins, by country, EU/EEA countries, 2016



The antibiotic reduction campaign was efficient



Analysis of antibiotic prescriptions using interrupted ARMAX models

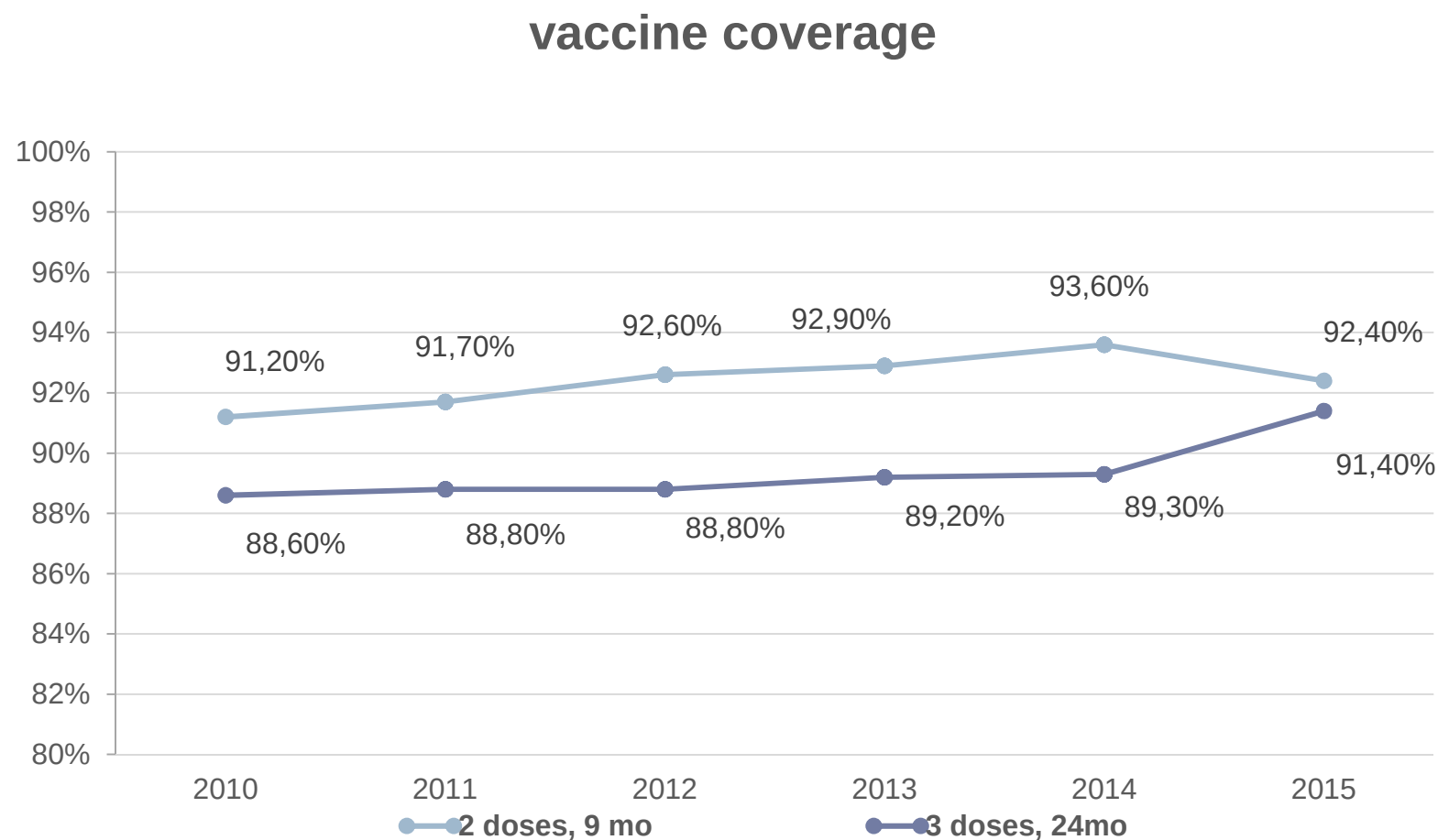


ATB reduction in all age-groups

Estimated mean percent reduction of ATB use compared with 2000-2002

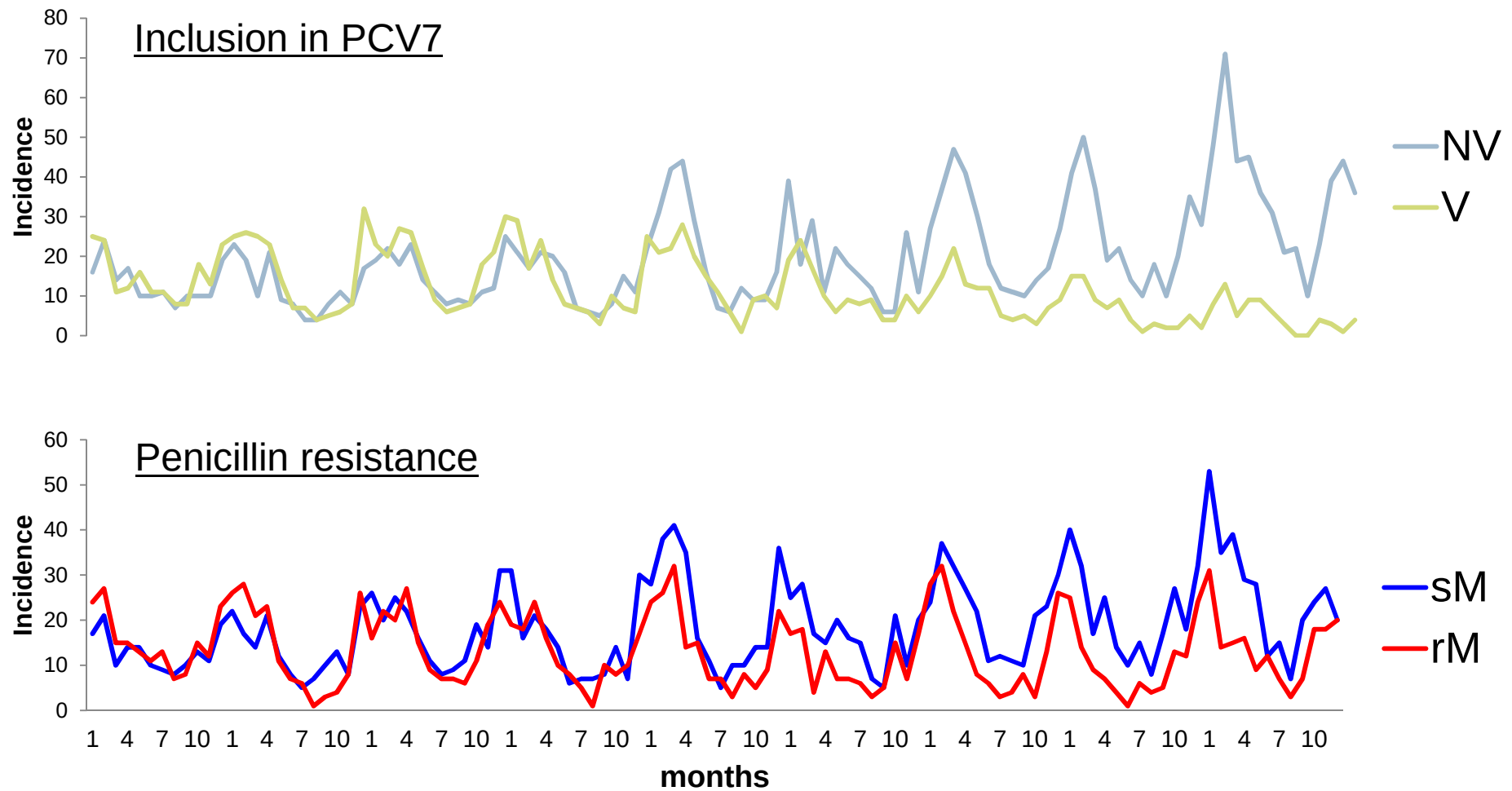
Period	Age Group	2002-2003	2003-2004	2004-2005	2005-2006	2006-2007
October-March (winter)	0-5 y (FLS unadjusted)	-1.2 [-7.7 to 5.3]	-2.4 [-10.8 to 5.9]	-14.9 [-24.2 to -5.6]	-26.9 [-36.9 to -17.0]	-30.1 [-40.7 to -19.6]
	p-value	0.71	0.87	0.002	<0.0001	<0.0001
	6-15 y (FLS unadjusted)	-5.2 [-14.1 to 3.6]	-15.3 [-26.1 to -4.4]	-26.1 [-37.7 to -14.5]	-26.2 [-38.1 to -14.3]	-35.8 [-48.3 to -23.2]
	p-value	0.24	0.006	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	>15 y (FLS unadjusted)	-12.5 [-16.8 to -8.1]	-11.3 [-16.2 to -6.5]	-13.4 [-18.4 to -8.5]	-19.0 [-23.9 to -14.0]	-20.5 [-25.6 to -15.4]
	p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	All (FLS unadjusted)	-9.8 [-14.9 to -4.7]	-10.9 [-16.8 to -4.9]	-16.9 [-23.1 to -10.6]	-23.8 [-30.1 to -17.4]	-27.0 [-33.5 to -20.5]
	p-value	0.0002	0.0003	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	All (FLS adjusted) ^a	-8.5 [-12.8 to -4.3]	-10.0 [-15.7 to -4.3]	-16.1 [-22.5 to -9.7]	-21.9 [-28.6 to -15.2]	-26.5 [-33.5 to -19.6]
	p-value	0.003	0.0002	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	October-September ^b	-7.3 [-12.4 to -2.2]	-8.0 [-14.0 to -2.0]	-11.9 [-18.2 to -5.6]	-17.3 [-23.8 to -10.9]	—
	p-value	0.005	0.009	0.0002	<0.0001	—

High coverage of PCV vaccination

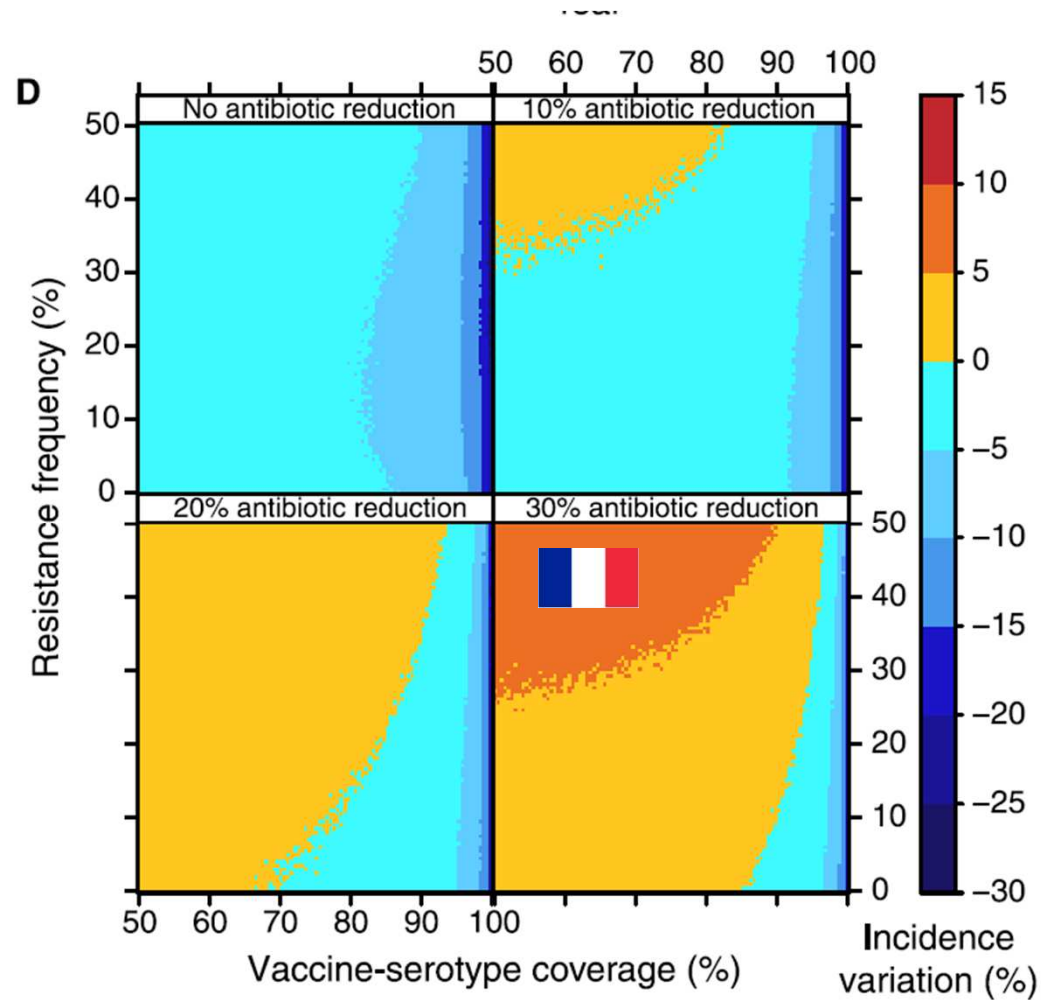


Source: Public Health France

Remplacement écologique (méningites, données CNRP 2001-2010)



Importance of initial conditions



Anti-bacterial vaccines



How Can Vaccines Contribute to Solving the Antimicrobial Resistance Problem?

Marc Lipsitch,^a George R. Siber^b

^aCenter for Communicable Disease Dynamics, Department of Epidemiology and Department of Immunology and Infectious Diseases, Harvard Health, Boston, Massachusetts, USA^a; ClearPath Vaccines, Rockville, Maryland, USA^b

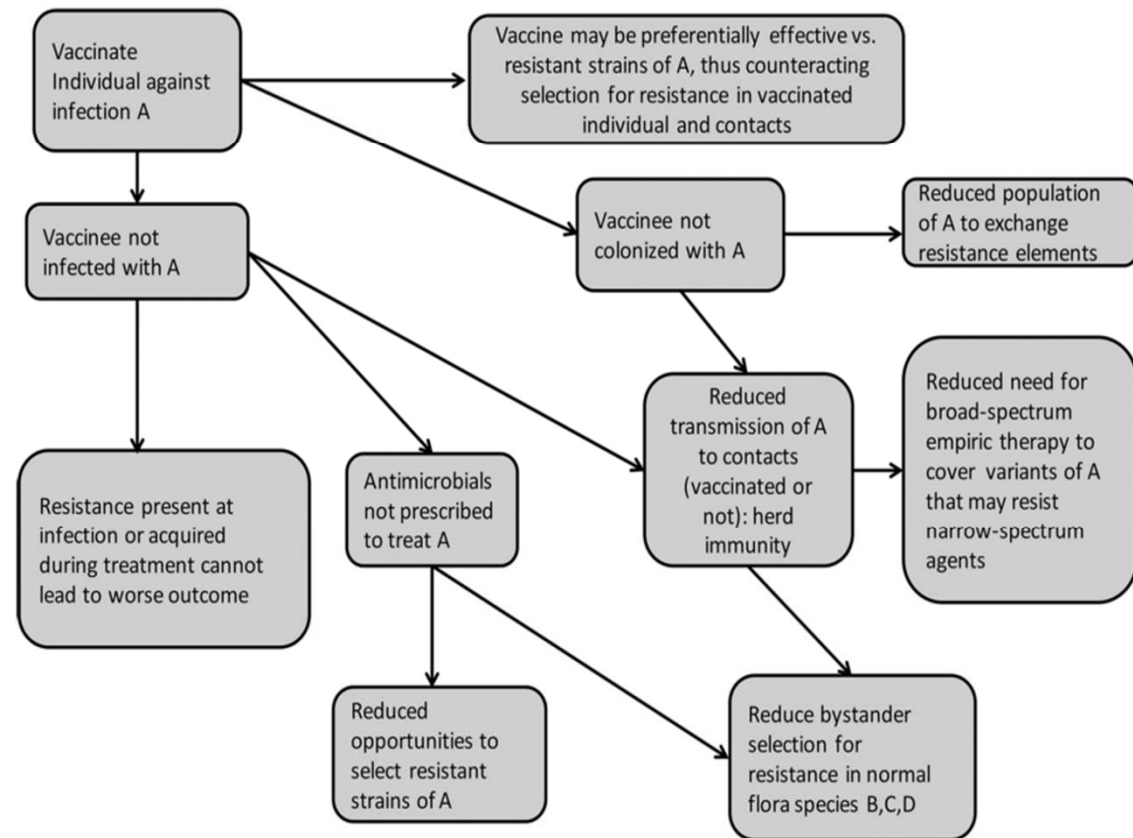
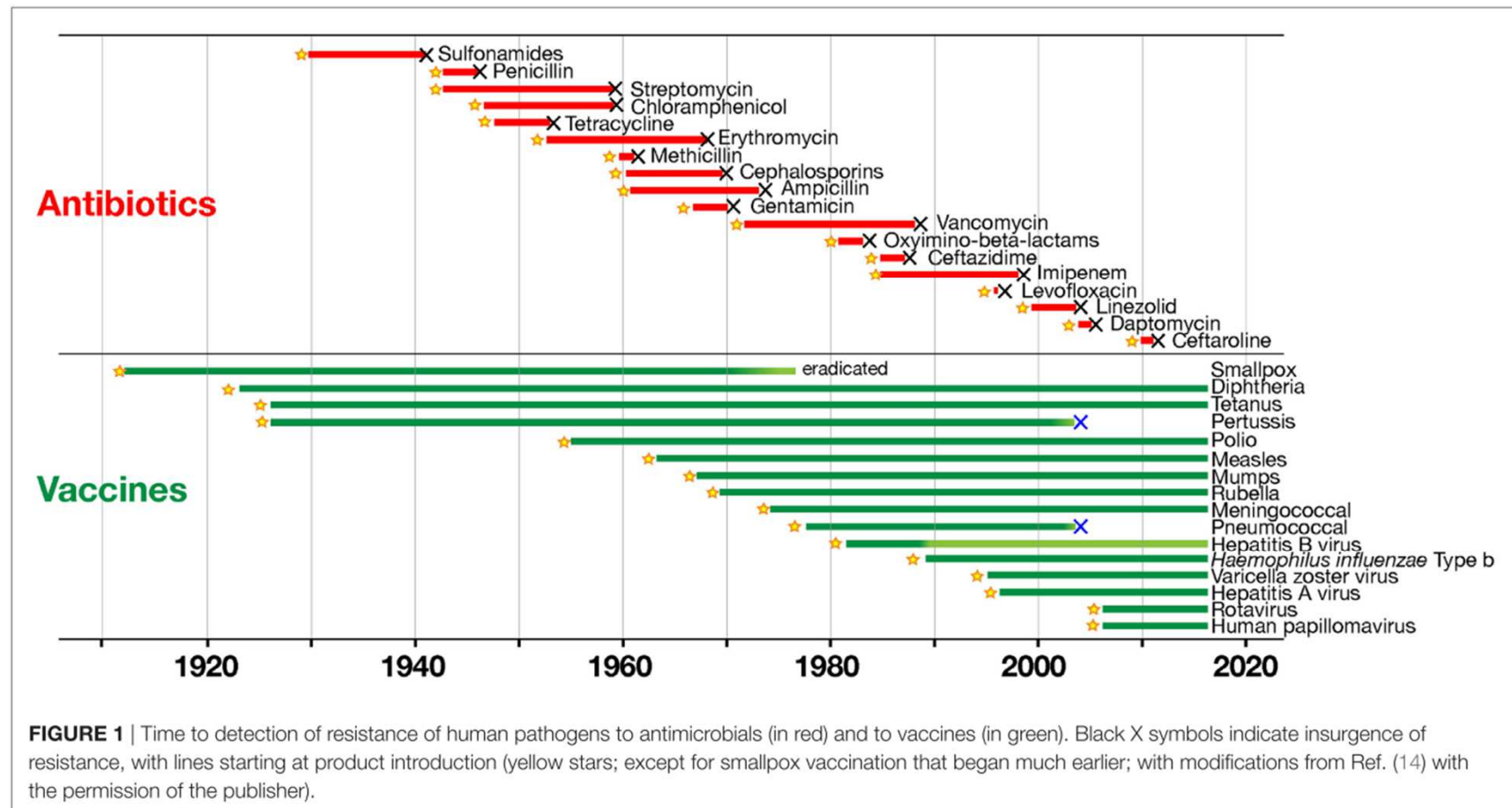


FIG 1 Mechanisms by which vaccines can contribute to reducing the prevalence and impact of antimicrobial resistance.

Résistance à la vaccination



(Tagliazue et al, 2018) (Kennedy et al, 2017)

Critères de priorisation

- ▶ Les infections résistantes ont souvent lieu chez des patients à risques
 - ▶ ex infection à *S. aureus* chez les patients transplantés ou avec dispositifs de prothèses

- ▶ A l'hôpital
 - ⇒ Quelles population cibler ? Patients à risque ? Personnel ?
 - ⇒ Patients à risque peuvent avoir des caractéristiques rendant la vaccination peu efficace (ex : prises d'immunosuppresseurs)

Difficulté de quantifier le bénéfice humain et économique pour de telles vaccinations

- ▶ Challenge : Quel *end point* dans les essais cliniques pour évaluer l'efficacité du vaccin sur la résistance ?
 - ▶ Mortalité, taux d'infection, taux de colonisation, taux de résistance, sévérité de l'infection ?
- ▶ Motivation au développement de nouveaux vaccins : risque de
 - ▶ Taille de population cible limitée
 - ▶ Gain humain et économique pas assez élevé
- ▶ Exemples :
 - ▶ **Cas 1** : effet de réduction du nombre d'infections, des prescriptions antibiotiques et donc moins d'opportunités de résistances
 - ⇒ Gain attribuable restera relativement faible pour un vaccin donnée (eg grippe vs autres virus respiratoires)
 - ▶ **Cas 2** : vaccin protégeant contre une infection pour laquelle aucun atb n'est disponible (eg. Gonorrhoea, Tuberculose)
 - ⇒ Dépend du coût humain et économique (taux de létalité) engendré par l'infection