Antibiorésistance et société

Séance thématique penta-académique

Mercredi 13 juin 2018

La vaccination, un recours contre la résistance aux antibiotiques ?

Yves BUISSON

Académie nationale de médecine

Déclaration de liens d’intérêt

néant

Deux armes majeures contre les maladies infectieuses

Les antibiotiques

agissent sur les bactéries…
mais certaines résistent

Les vaccins

protègent contre les infections…
mais pas contre toutes

Guérir ou prévenir ?

Vacciner

contre les infections bactériennes

↘ prescriptions d'antibiotiques

↘ pression de sélection sur les souches résistantes

contre les infections virales

↘ prescriptions d'antibiotiques inappropriées

↘ prescriptions d'antibiotiques pour surinfections bactériennes

Assemblée mondiale de la Santé 2015

PLAN D'ACTION MONDIAL
POUR COMBATTRE
LA RÉSISTANCE AUX
ANTIMICROBIENS

Organisation mondiale de la Santé

► 5 objectifs

1. mieux faire connaître et comprendre le problème de la résistance aux antimicrobiens grâce à une communication, une éducation et une formation efficaces ;

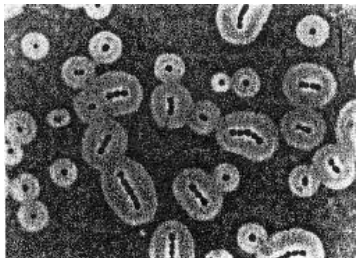
2. renforcer les connaissances et les bases factuelles par la surveillance et la recherche ;

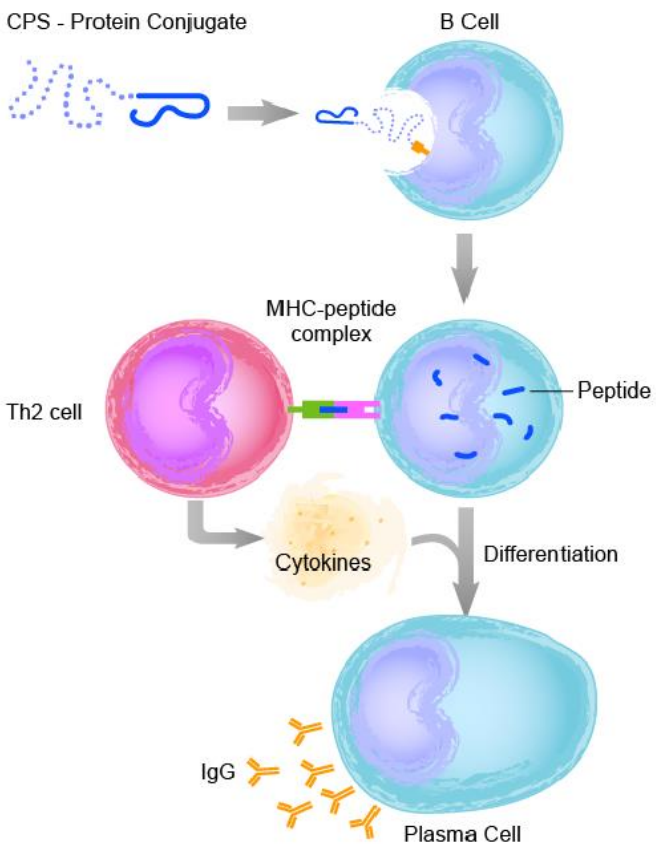
3. réduire l'incidence des infections par des mesures efficaces d'assainissement, d'hygiène et de **prévention** des infections ;

4. optimiser l'usage des médicaments antimicrobiens en santé humaine et animale ;

5. dégager les arguments économiques en faveur d'investissements durables qui tiennent compte des besoins de tous les pays et accroître les investissements dans la mise au point de nouveaux médicaments, outils diagnostiques, **vaccins** et autres interventions.

Vaccins antibactériens :
► apport des vaccins polyosidiques conjugués



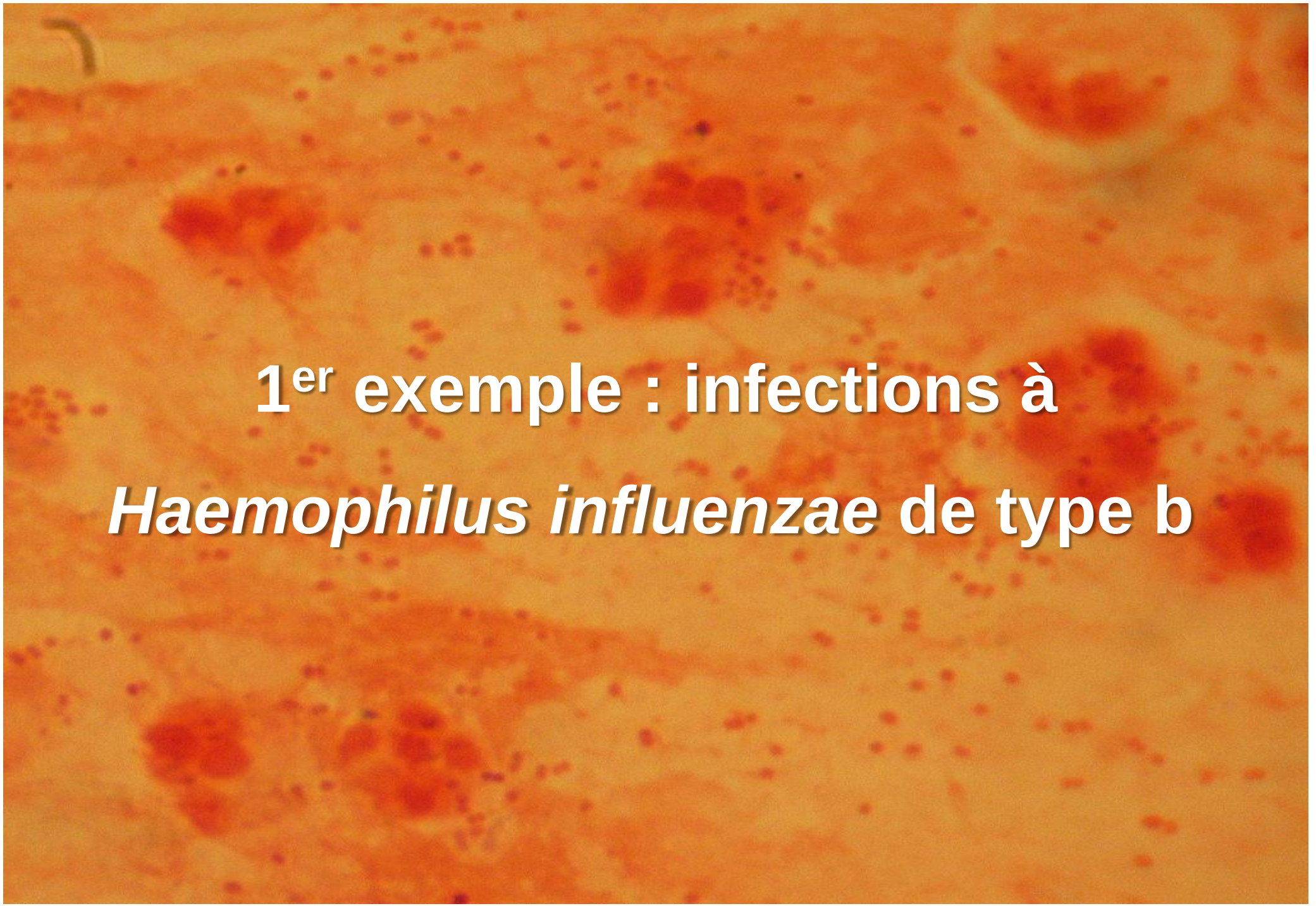


Bactéries capsulées : virulence, résistance à la phagocytose, infections invasives (pneumocoque, méningocoques, haemophilus…)

Capsule : polyoside (polysaccharide) antigénique spécifique d'espèce et de type ⇨ AC protecteurs (bactéricides par opsonisation)

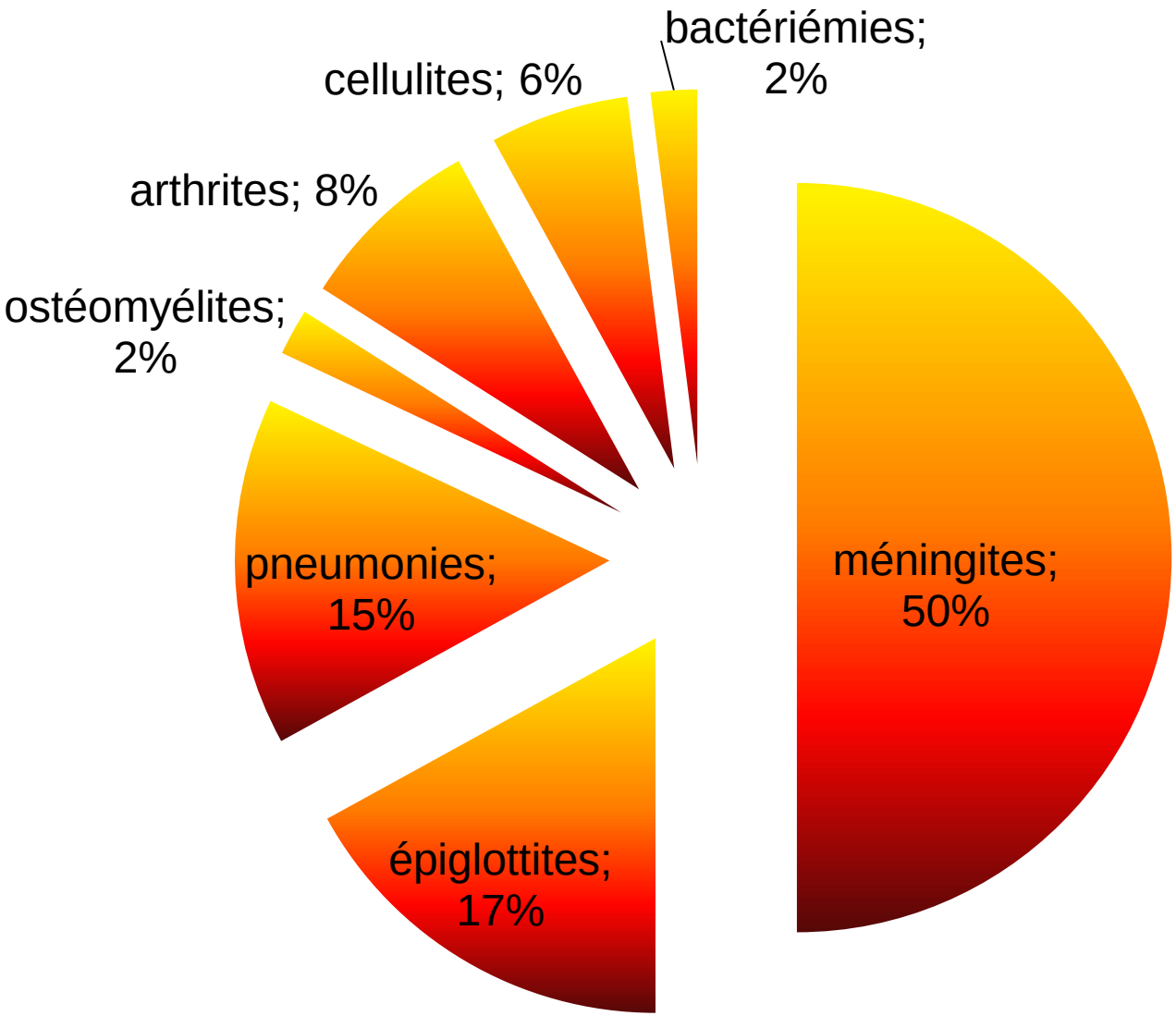
- **Vaccins polyosidiques non conjugués :**
  T-indépendants ⇨ immunité faible < 2 ans de courte durée (< 3 ans)

- **Vaccins polyosidiques conjugués :**
  Polyoside couplé à une protéine porteuse
  T-dépendants ⇨ réponse immunitaire protectrice chez le nourrisson



1er exemple : infections à *Haemophilus influenzae* de type b

Infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b



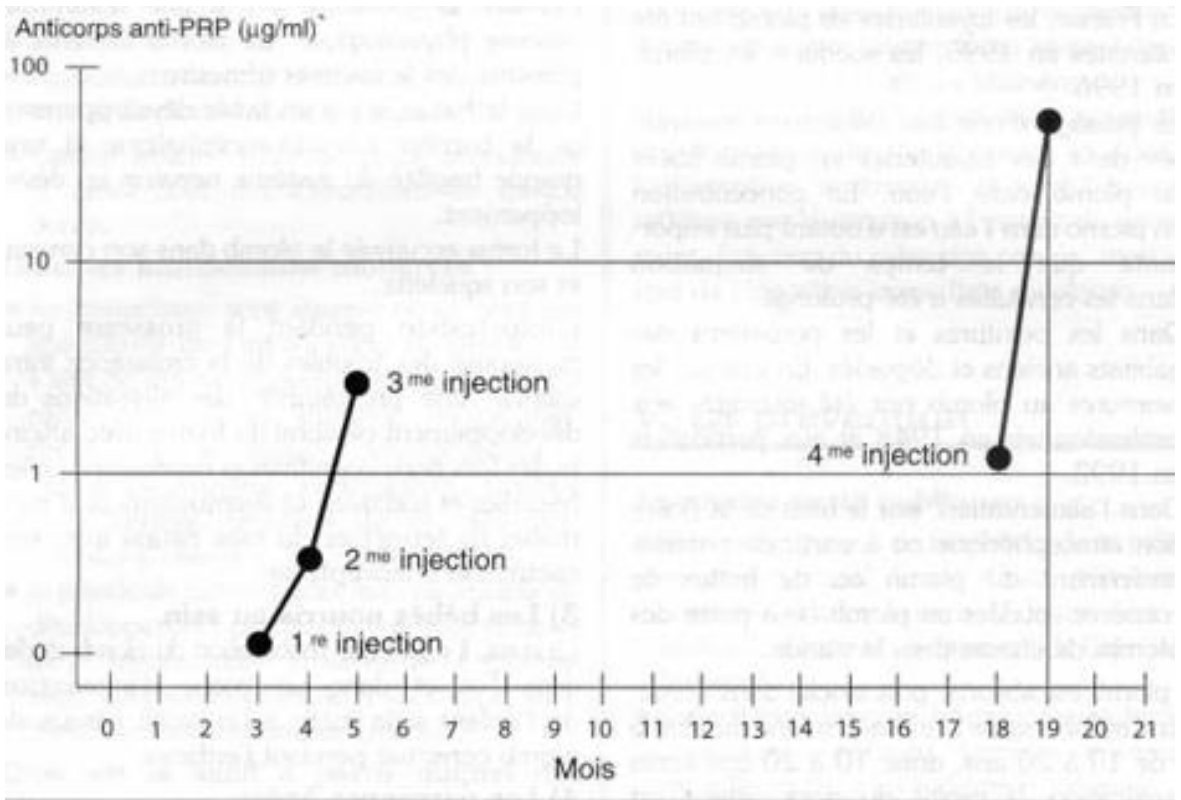
Incidence chez les enfants < 5 ans :

avant 1992 :
30 p. 100 000

1999 – 2014 :
< 0,005 p. 100 000

Vaccins anti-*Haemophilus influenzae* b

polyribosyl-ribitol-phosphate (PRP) capsulaire + anatoxine tétanique

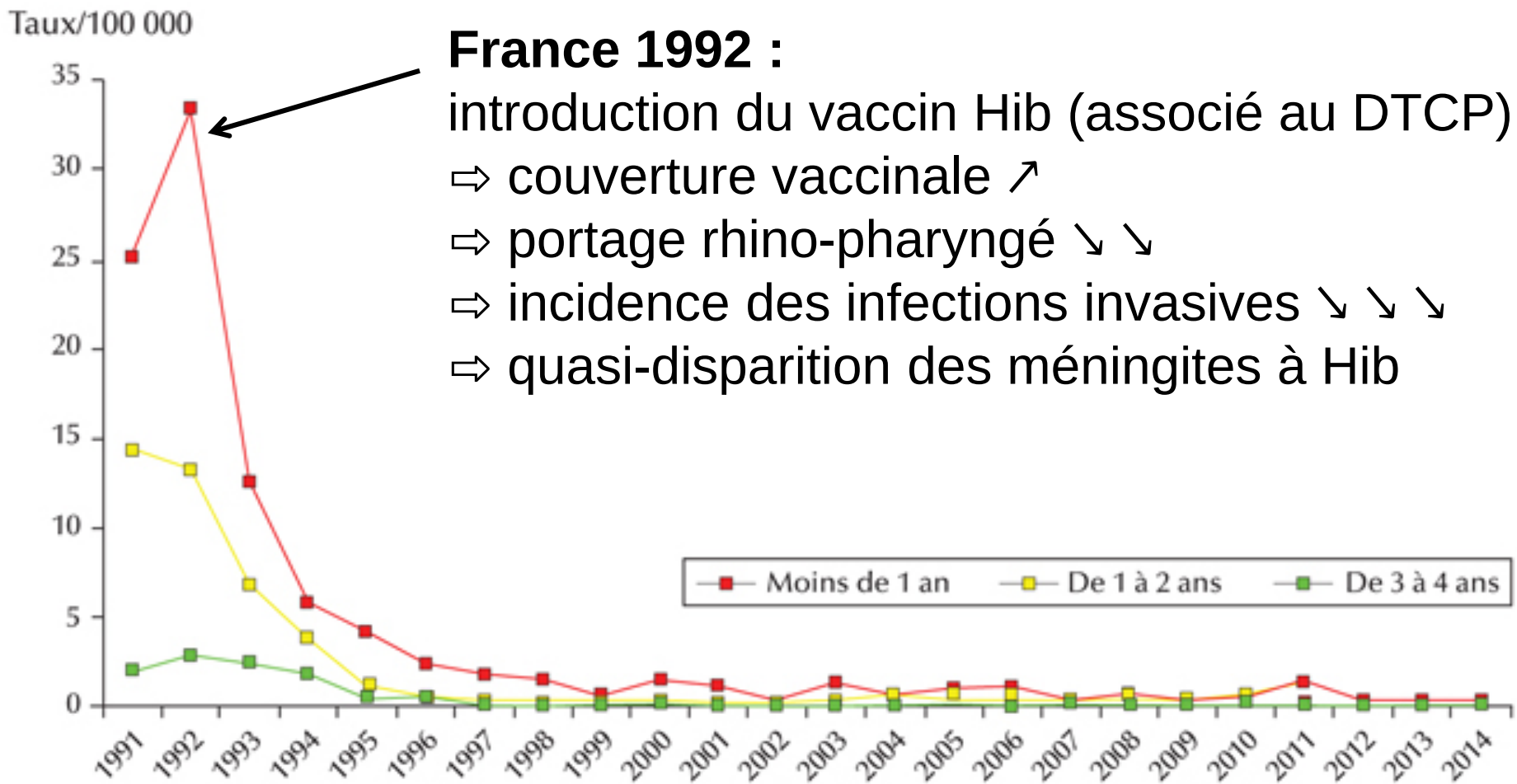


Depuis 2013 : 3 injections

- à 2 mois
- à 4 mois
- rappel à 11 mois

Incidence des méningites à *H. influenzae* avant l'âge de 5 ans

(France 1991-2014, source : Santé publique France)



France 1992 :

introduction du vaccin Hib (associé au DTCP)

⇨ couverture vaccinale ↗

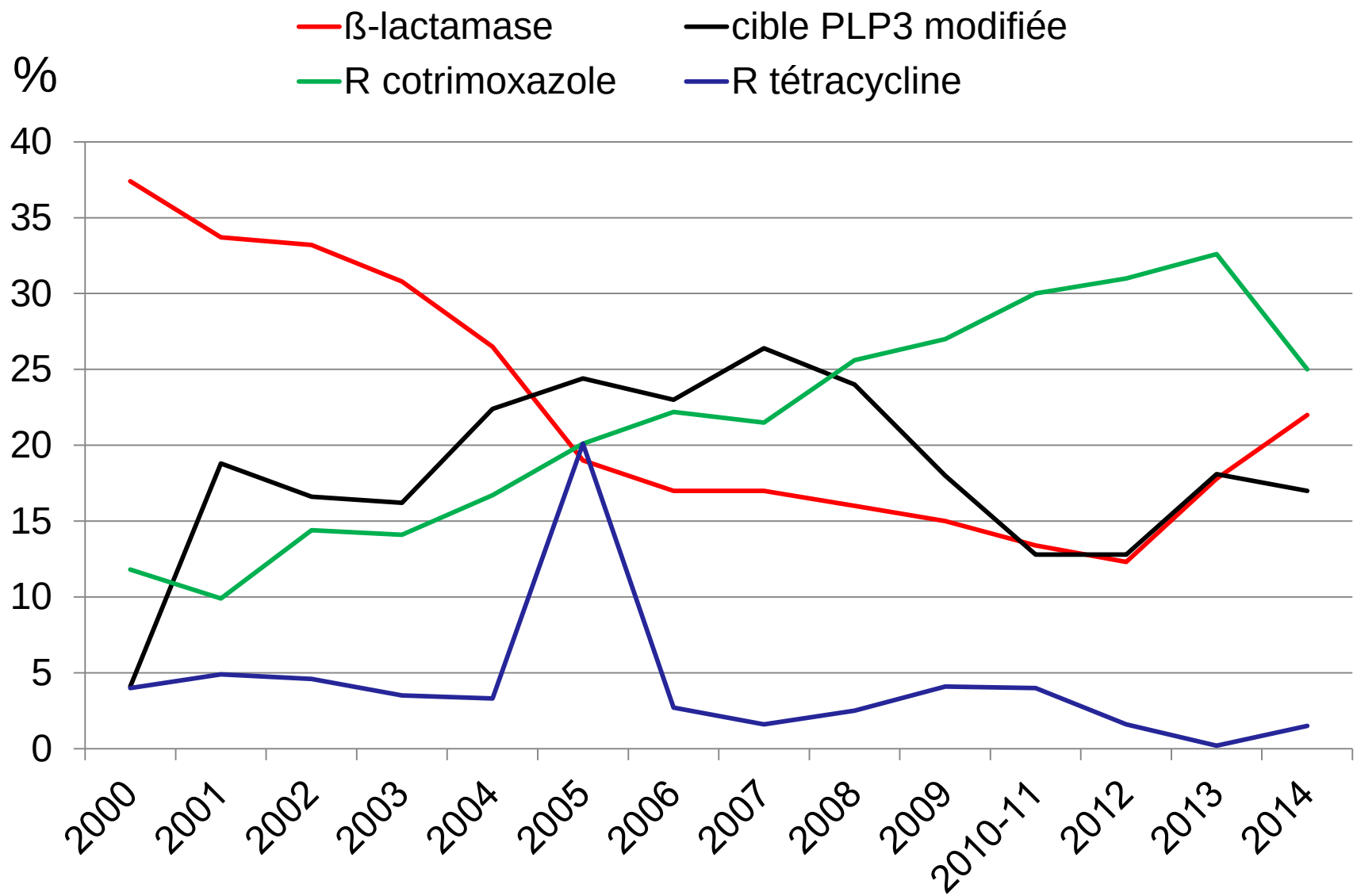
⇨ portage rhino-pharyngé ↘ ↘

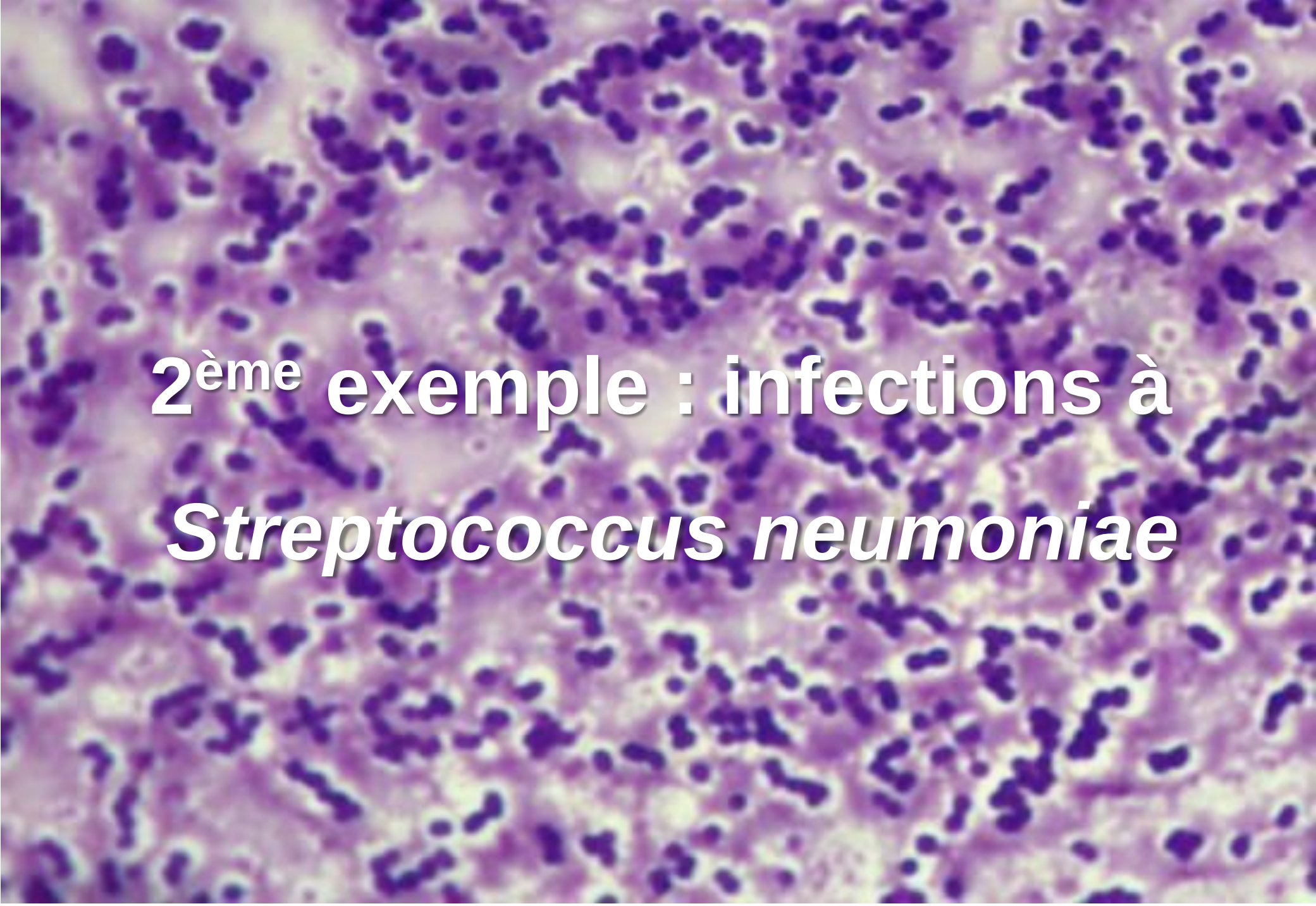
⇨ incidence des infections invasives ↘ ↘ ↘

⇨ quasi-disparition des méningites à Hib

Évolution des résistances d'*H. influenzae* (France 2000 – 2014)

(données du CNR)

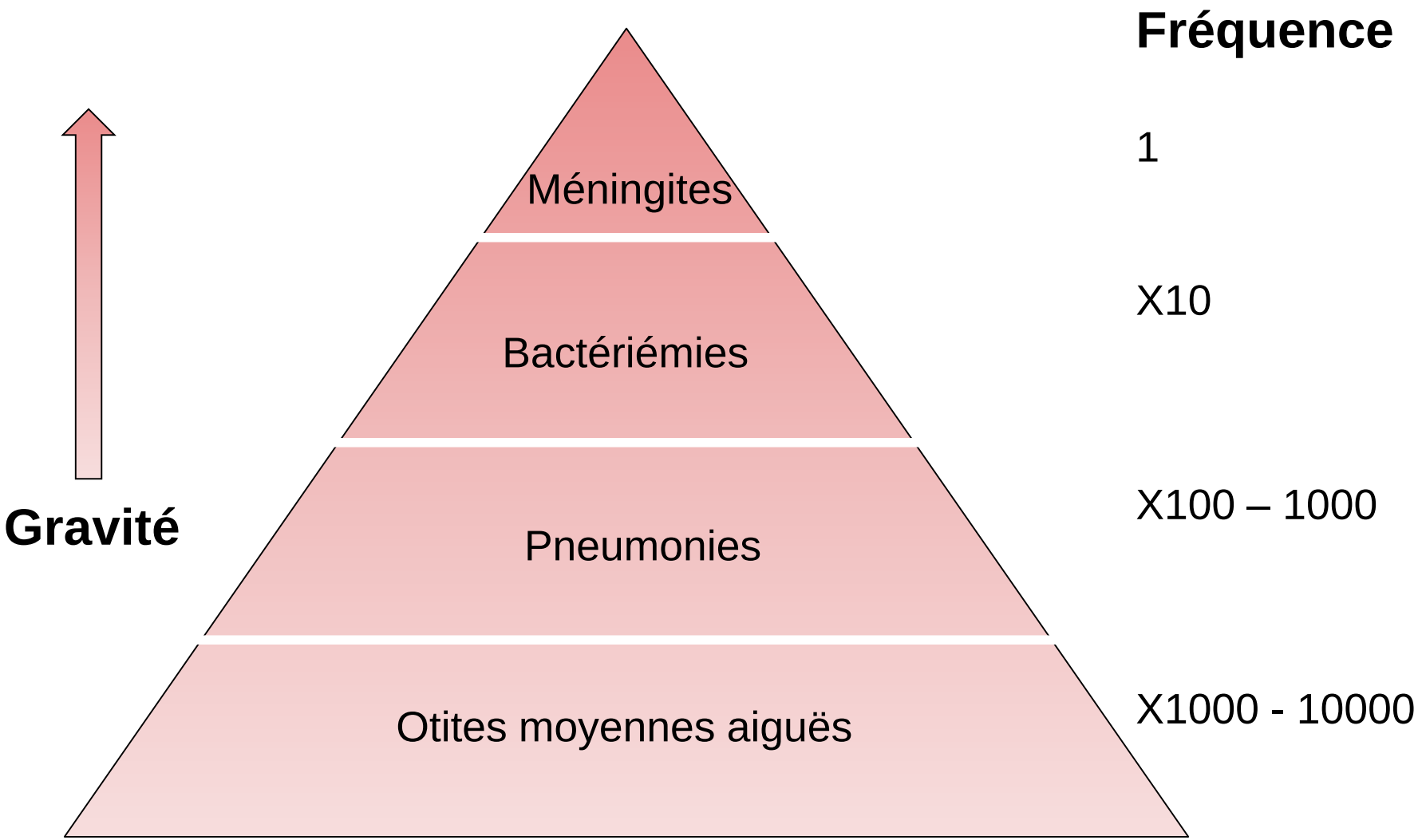




2ème exemple : infections à *Streptococcus neumoniae*

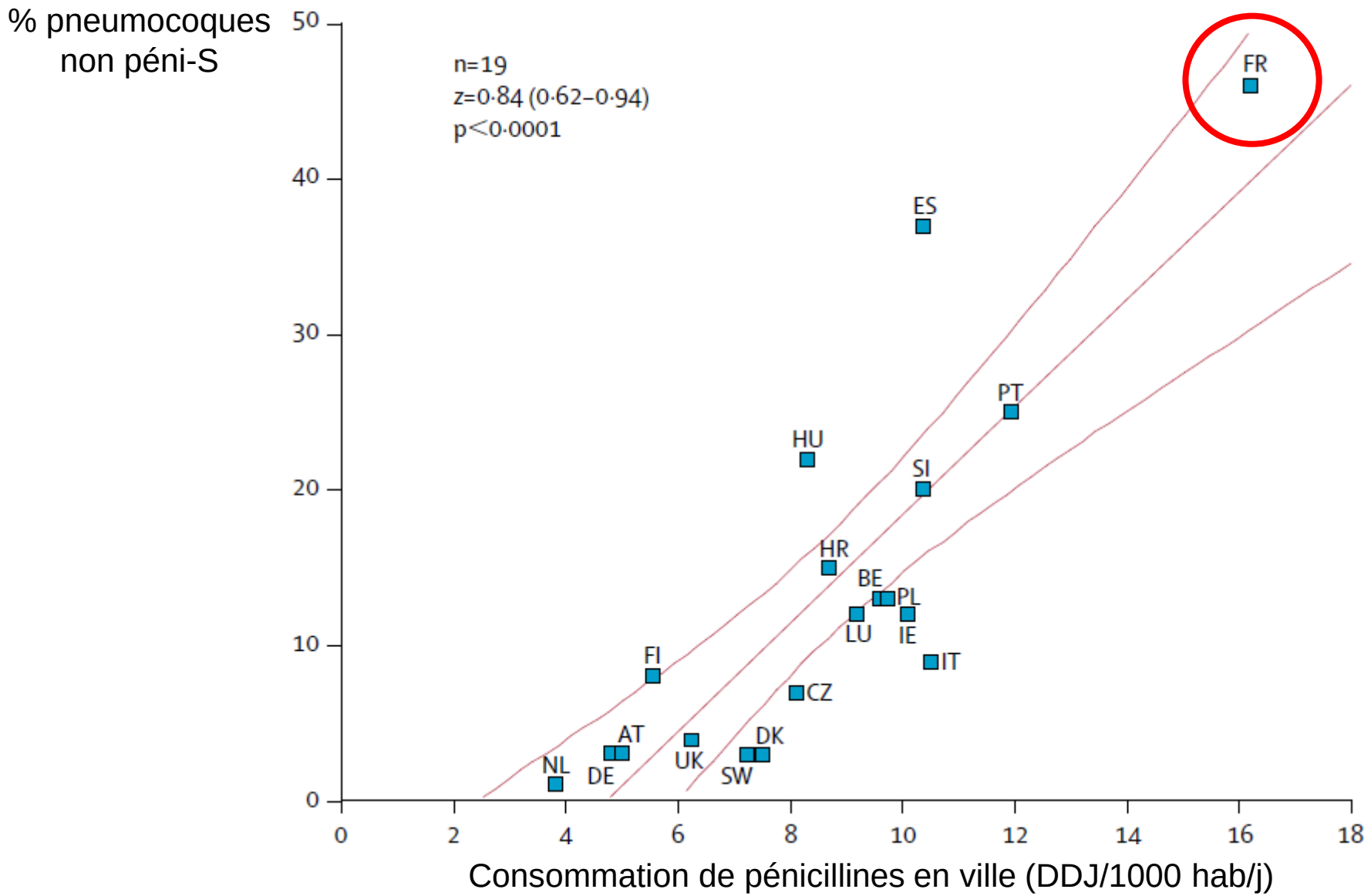
Pneumocoque : pathogène communautaire majeur

► 1ère cause d'infection invasive chez l'enfant < 5 ans



Corrélation entre la consommation de pénicilline en ville et la perte de sensibilité des pneumocoques

(Goossens H, *Lancet* 2005)



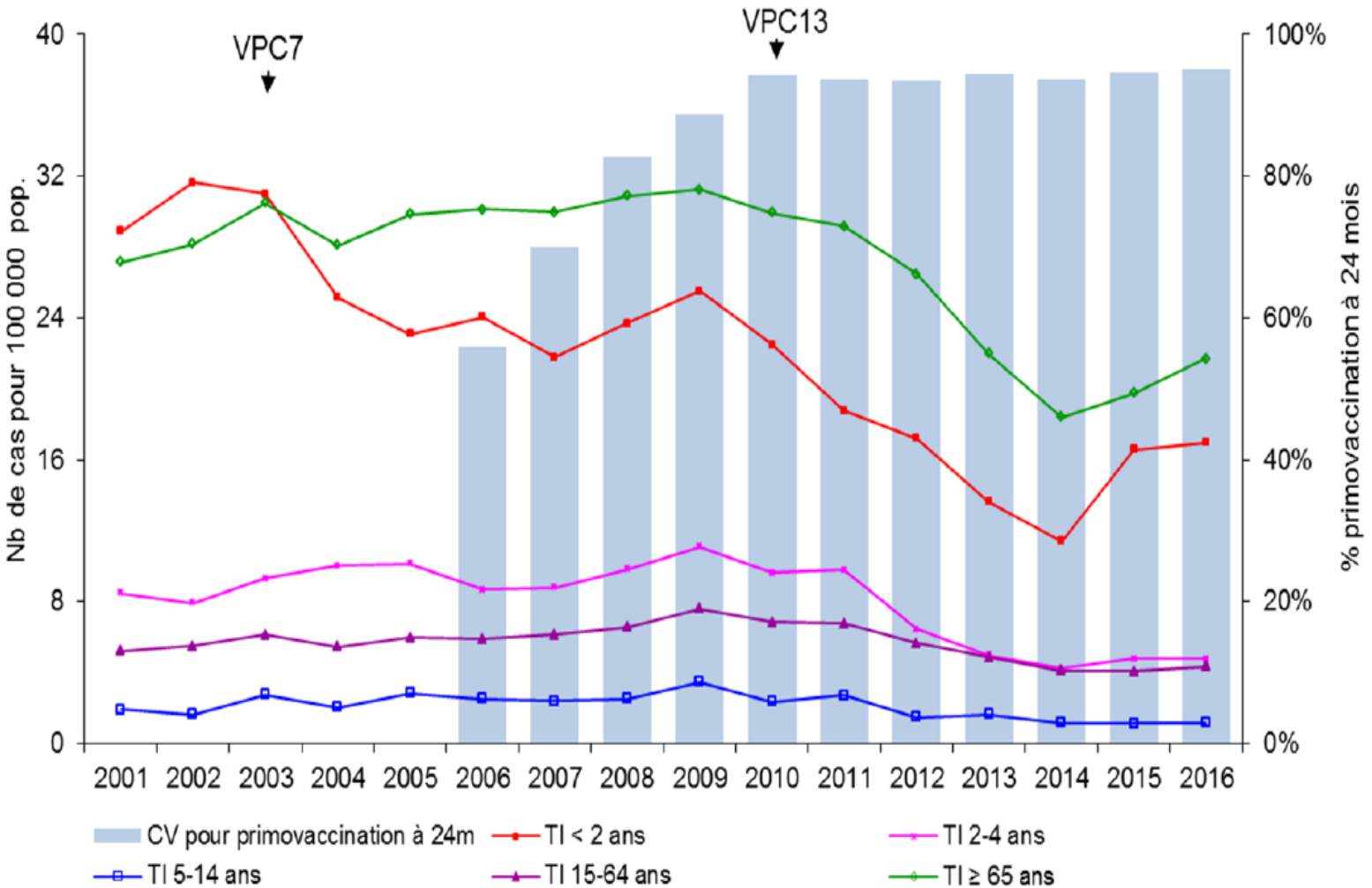
Vaccins anti-pneumococciques

- **Vaccins non conjugués :**
  - **Pneumo 23®** → **Pneumovax®** depuis 2017
  - polysaccharide entier (25 µg/sérotype) de 23 sérotypes parmi ~100 :
    1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F
  - AMM 1983 : adultes & enfants > 2 ans
  - inactif sur le portage pharyngé

- **Vaccins conjugués :**
  - polyoside pneumococcique (2,2 µg/sérotype) conjugué à
  - protéine porteuse : toxine diphtérique modifiée CRM 197
    - **Prévenar®** 7-valent (VPC-7) : 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F
    - **Prévenar 13®** 13-valent (VPC-13) + 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A
  - AMM 2013 : adultes, enfants et nourrissons > 6 semaines
  - préviennent le portage pharyngé

Depuis le 1er janvier 2018, vaccination obligatoire des enfants :
VPC-13 → 2 injections (2 mois et 4 mois) + rappel à 11 mois

Incidence des infections invasives à pneumocoques selon l'âge
et couverture vaccinale à 24 mois, France métropolitaine, 1998-2016



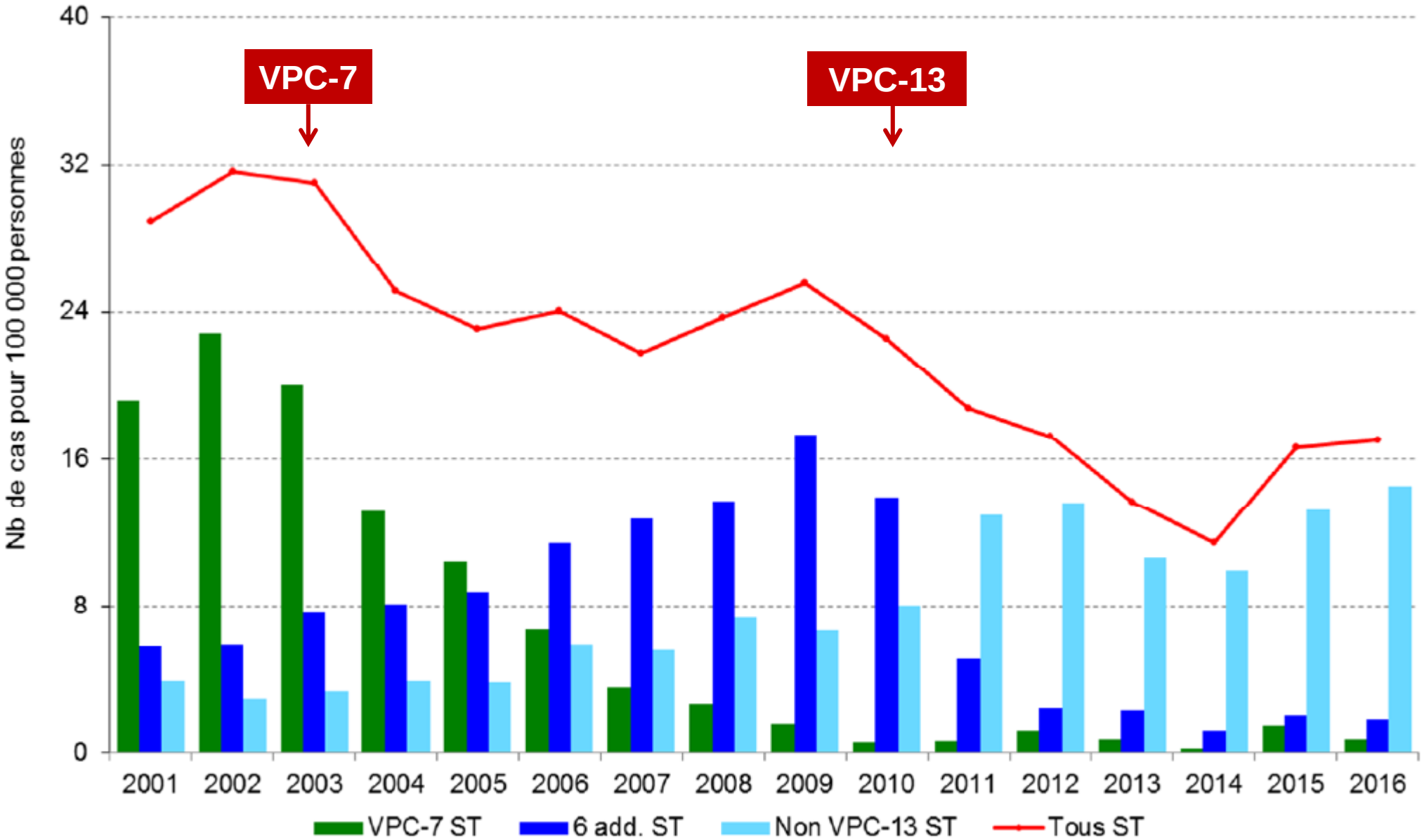
Incidence tous âges :

avant 2003 :
9,1 p. 100 000

2016 :
7,6 p. 100 000

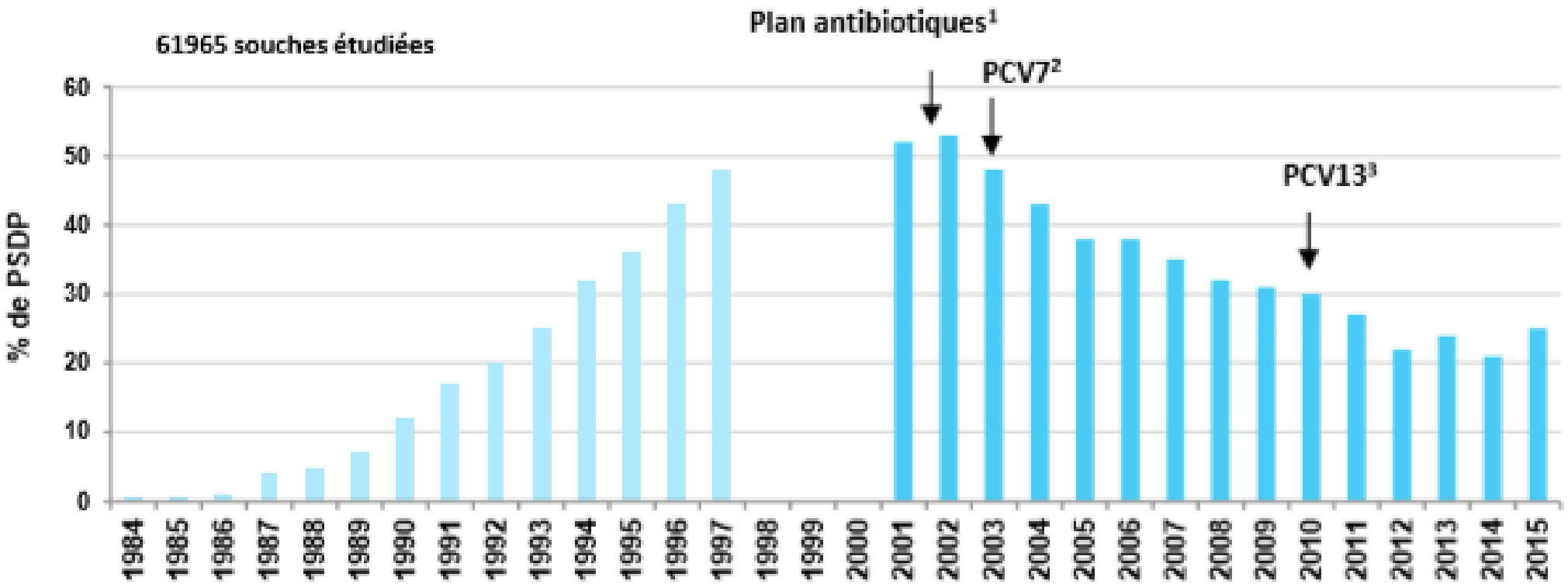
Source Epibac

Incidence des infections invasives à pneumocoques chez les enfants < 2 ans par sérotypes France métropolitaine, 2001-2016 (sources Epibac, CNRP)



Évolution du pourcentage de *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline

France 1984 – 2015 (source CNRP)



sérotypes vaccinaux ≈ 80% des pneumocoques de sensibilité diminuée

Quel bilan en 2018 ?

La vaccination anti-*Haemophilus influenzae* b

- a quasiment éliminé les infections invasives à Hib chez les enfants < 5 ans
- a réduit le portage rhino-pharyngé de Hib et sa transmission
- a diminué la fréquence des souches productrices de β-lactamases
- mais des souches non-b ou non typables émergent qui peuvent être R

La vaccination anti-pneumococcique

- a réduit l'incidence des infections invasives à pneumocoque, surtout chez les enfants < 2 ans
- a réduit le portage rhino-pharyngé des sérotypes vaccinaux
- a diminué la fréquence des souches résistantes aux ATB parmi les souches invasives et les souches de portage
- mais remplacement par des types non vaccinaux qui peuvent être R

► maintenir une surveillance épidémiologique et une détection précoce des résistances

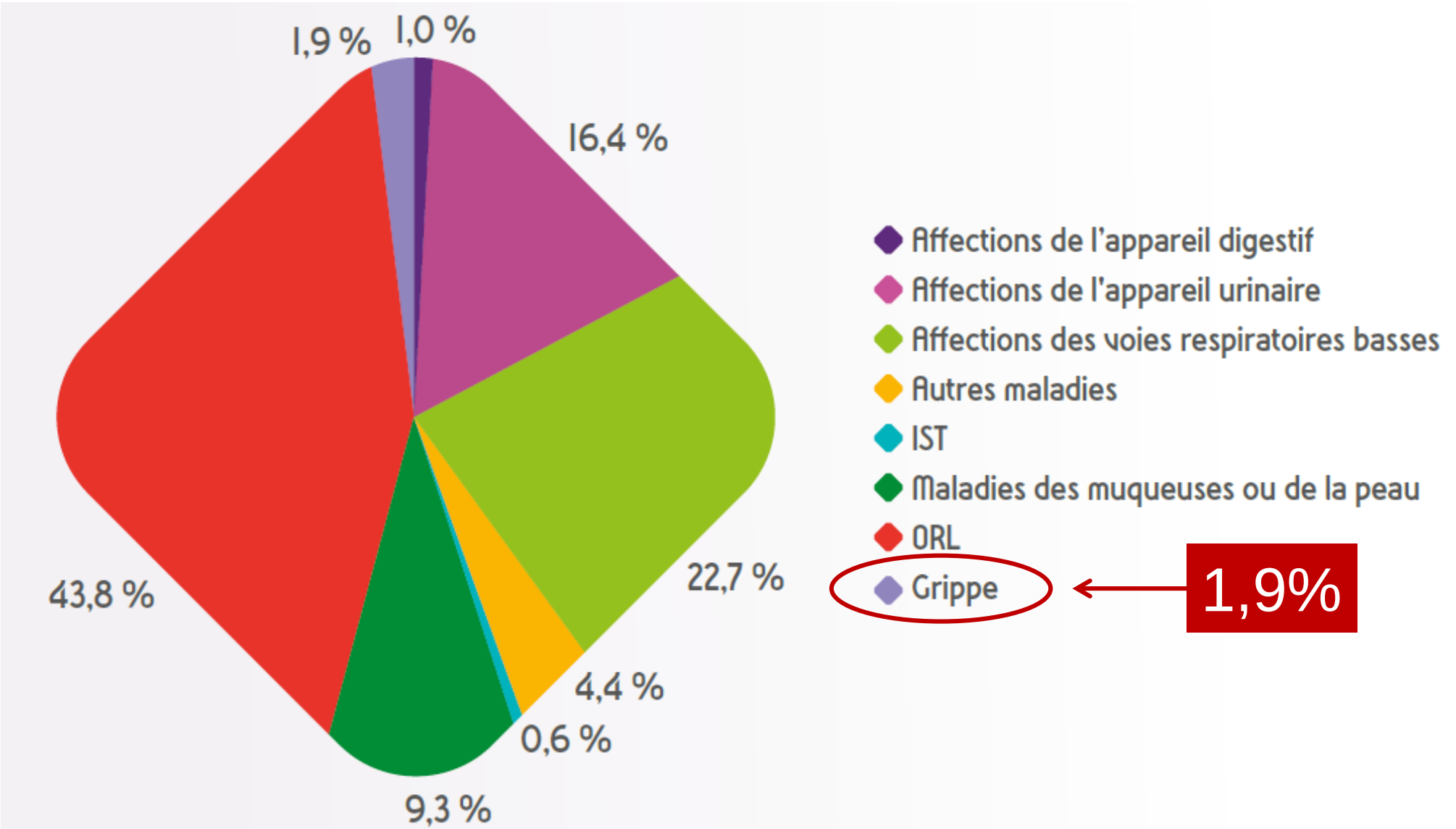
3ème exemple : la grippe

Grippe : formes compliquées

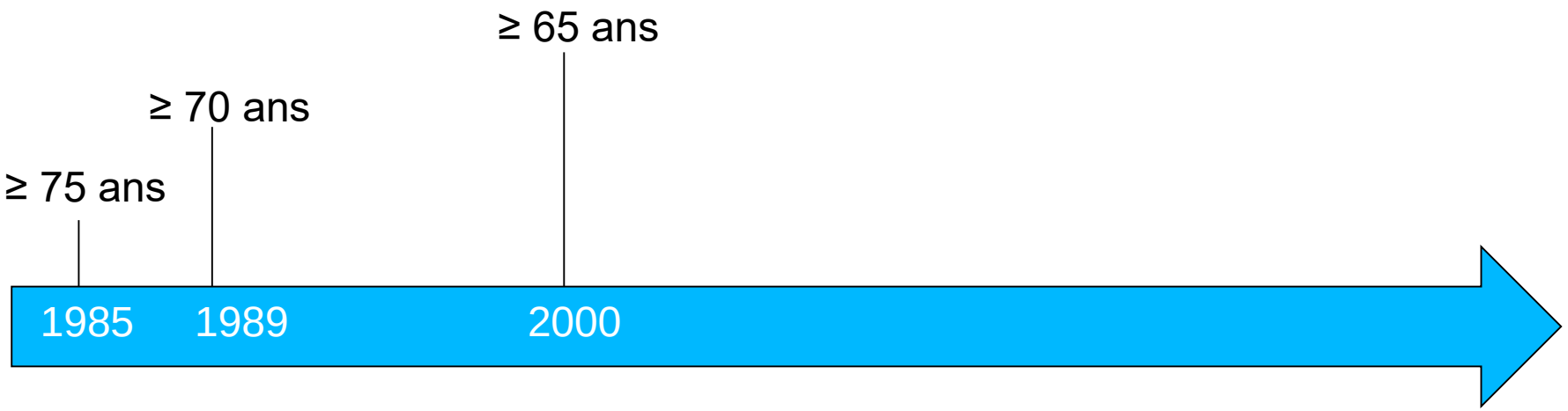
Localisations	Caractéristiques	Antibiothérapie
Bronchite	Asthme décompensé Exacerbation BPCO	**oui**
Pneumonie virale 1aire	Rare, précoce, évolution rapide ⇨ SDRA	non
Pneumonie bactérienne 2aire	Fréquente, différée	**oui**
Otite moyenne aiguë	30% grippes de l'enfant	**oui**
Atteintes rénales, cardio-vasculaires, neurologiques	Dysfonctions ± sévères	non

Motifs de prescription des antibiotiques en ville

(France 2016, données ANSM)

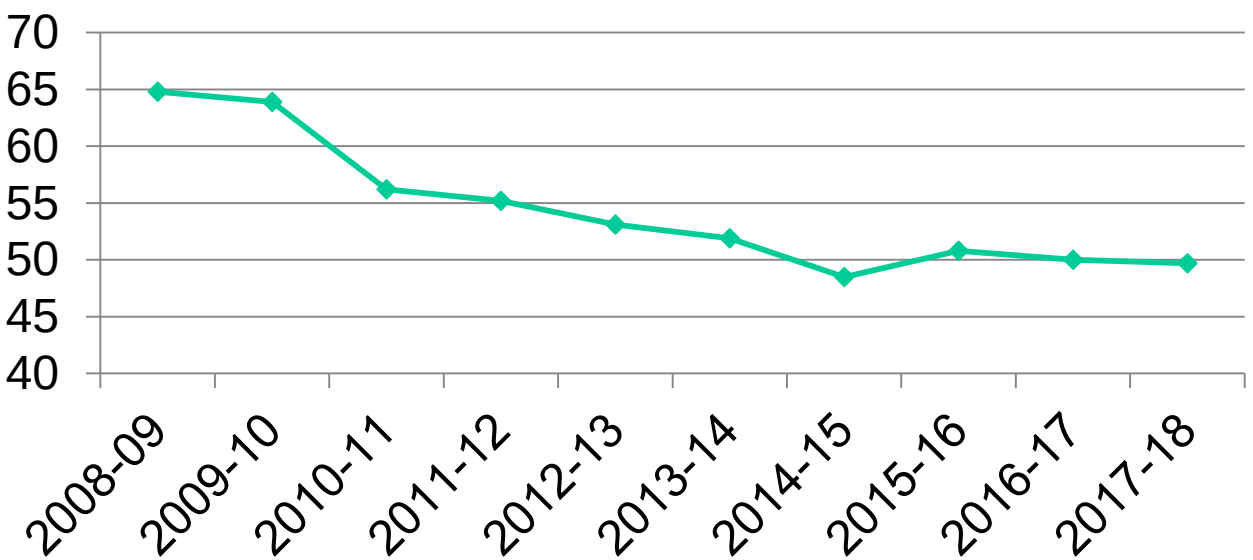


Gratuité du vaccin contre la grippe



Objectif :

75% de couverture vaccinale > 65 ans

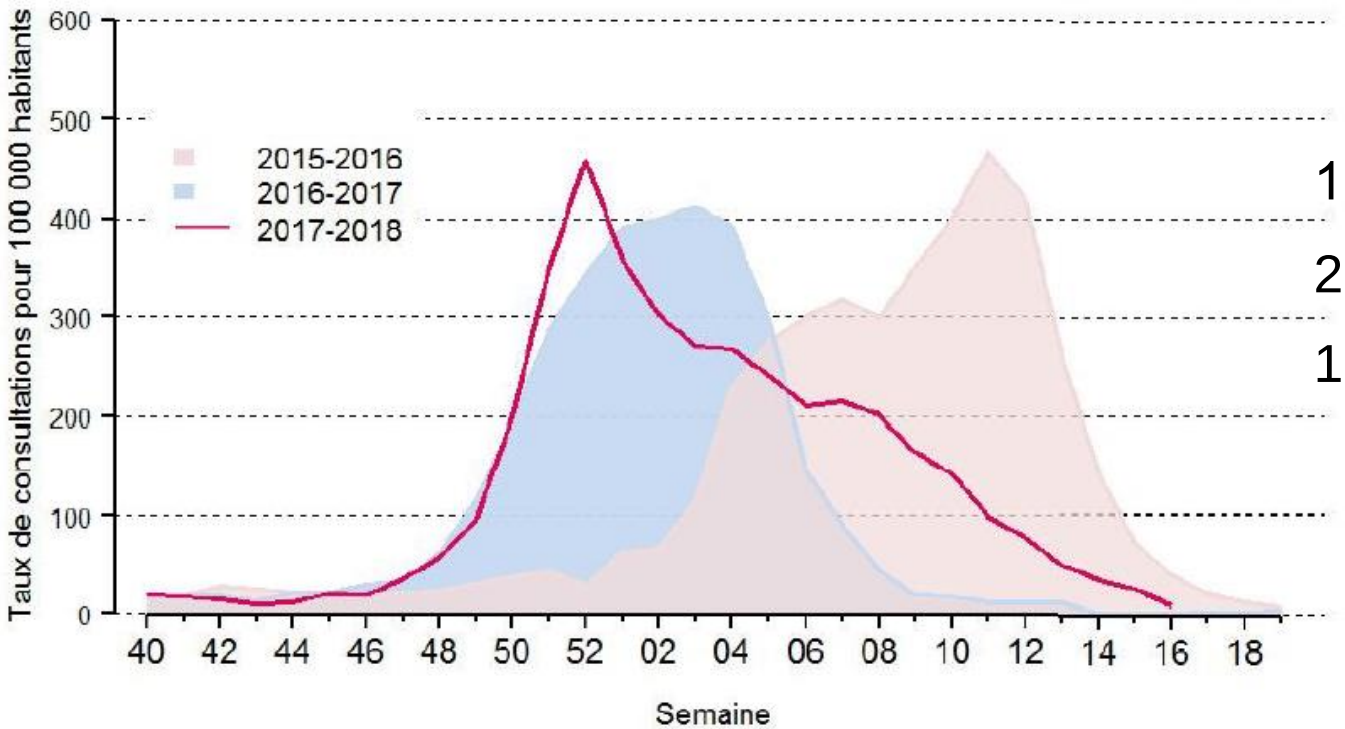


Impact de la vaccination contre la grippe sur la consommation d'antibiotiques

The Effect of Universal Influenza Immunization on Antibiotic Prescriptions: An Ecologic Study
Kwong JC, *CID* 2009 : 49

	Ontario		Autres provinces		
Couverture vaccin grippe	avant 2000	après 2000	avant 2000	après 2000	
globale	18%	38%	13%	14%	
< 65 ans	12%	32%	8%	22%	
≥ 65 ans	60%	75%	46%	64%	
Prescriptions ATB en rapport avec la grippe p. 1000 habitants	17,9 →	6,4	8,3 →	8,2	P<0,001

Épidémie de grippe 2017-18 en France



16 semaines d'épidémie

2,4 millions de consultations

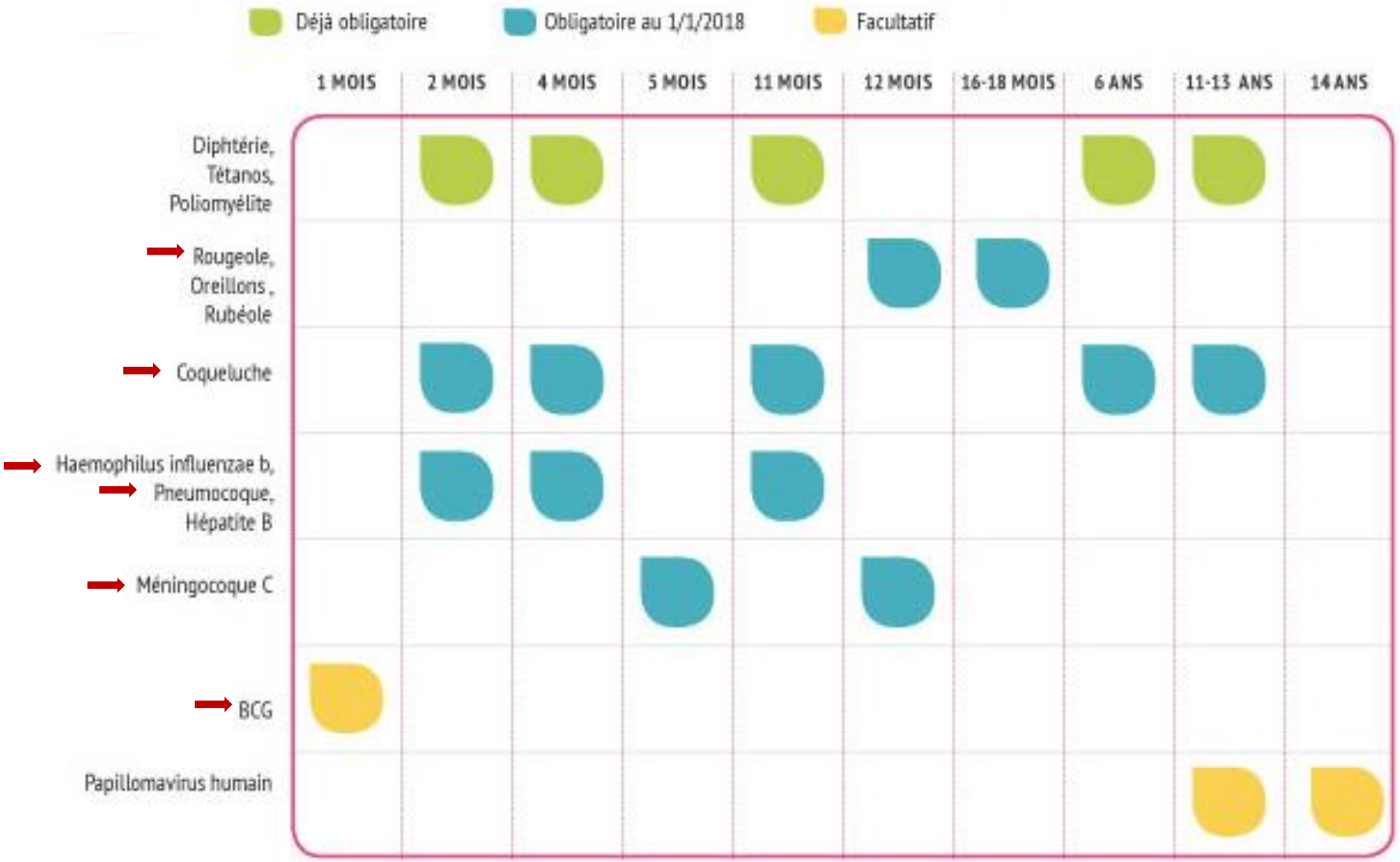
13 000 décès imputables

Efficacité vaccinale = **54%** chez les personnes ≥ 65 ans
Couverture vaccinale = **45,6%** chez les personnes à risque

Un vaccin grippal efficace à 50% avec une couverture de 30% peut éviter > 390 prescriptions d'ATB p.100 000 habitants / an

Knight GM, *J Antimicrob Chemother* 2018

Calendrier vaccinal enfants et adolescents



6/13 vaccins peuvent éviter les antibiotiques

Vaccins en développement clinique

Cibles	Phases de développement			Nb dans le pipeline
	phase 1	phase 2	phase 3	
Clostridium difficile		2	1	3
E coli carbapénèmes-R	2			2
E coli extra-intestinal		1		1
Moraxella catarrhalis + *H influenzae* NT		1		1
M tuberculosis	1	4		5
Pseudomonas aeruginosa		1		1
Staphylococcus aureus		2		2
Streptococcus agalactiae		1		1

Conclusions

- OUI, les vaccins peuvent éviter des millions de traitements antibiotiques en immunisant contre les infections bactériennes invasives et contre des infections virales comme la grippe

- cet effet bénéfique ne devant pas être considéré comme un épiphénomène, mais comme un objectif de santé publique :
  - ► les couvertures vaccinales doivent être élargies et renforcées
  - ► surveillance nécessaire pour détecter le remplacement par des souches R

- prévenir les infections à BMR est un nouvel enjeu pour la vaccinologie
  - ► intégrer de nouveaux vaccins dans la lutte contre l'antibio-R
  - ► rendre impossibles les impasses thérapeutiques
  - ► déjouer la prévision de 10 millions de décès/an par ATB-R en 2050