



Session parallèle SP10
Vaccination : polémiques et perspectives - 08/06/2018

**Impact de la vaccination sur l'épidémiologie
de la résistance bactérienne**

Pr Hélène Marchandin
Université de Montpellier, UMR HSM & CHU de Nîmes





DÉCLARATION DE LIENS D'INTÉRÊTS

Conférencier: Hélène, MARCHANDIN, Montpellier-Nîmes

Je déclare les liens d'intérêt potentiel suivants :

Honoraires : Aptalis Pharma SAS, Mérieux Université

Rémunération (association ADEREMPHA) : International Health Management Associates, Inc. (IHMA)



Lutte contre l'antibiorésistance : une nécessité (1)



158 000 infections
à bactéries
multirésistantes
en France



12 500 décès liés
à une infection
à bactéries
multirésistantes
en France



Entre 71 et 441
millions d'euros de
surconsommation
d'antibiotiques
en France



Une recherche et
des financements
pour la lutte contre
l'antibiorésistance
peu coordonnés



Aucun nouvel
antibiotique avec
un nouveau
mécanisme d'action
n'a été développé
depuis 20 ans



L'augmentation
des résistances
est liée en grande
partie à la pollution
et aux activités
humaines

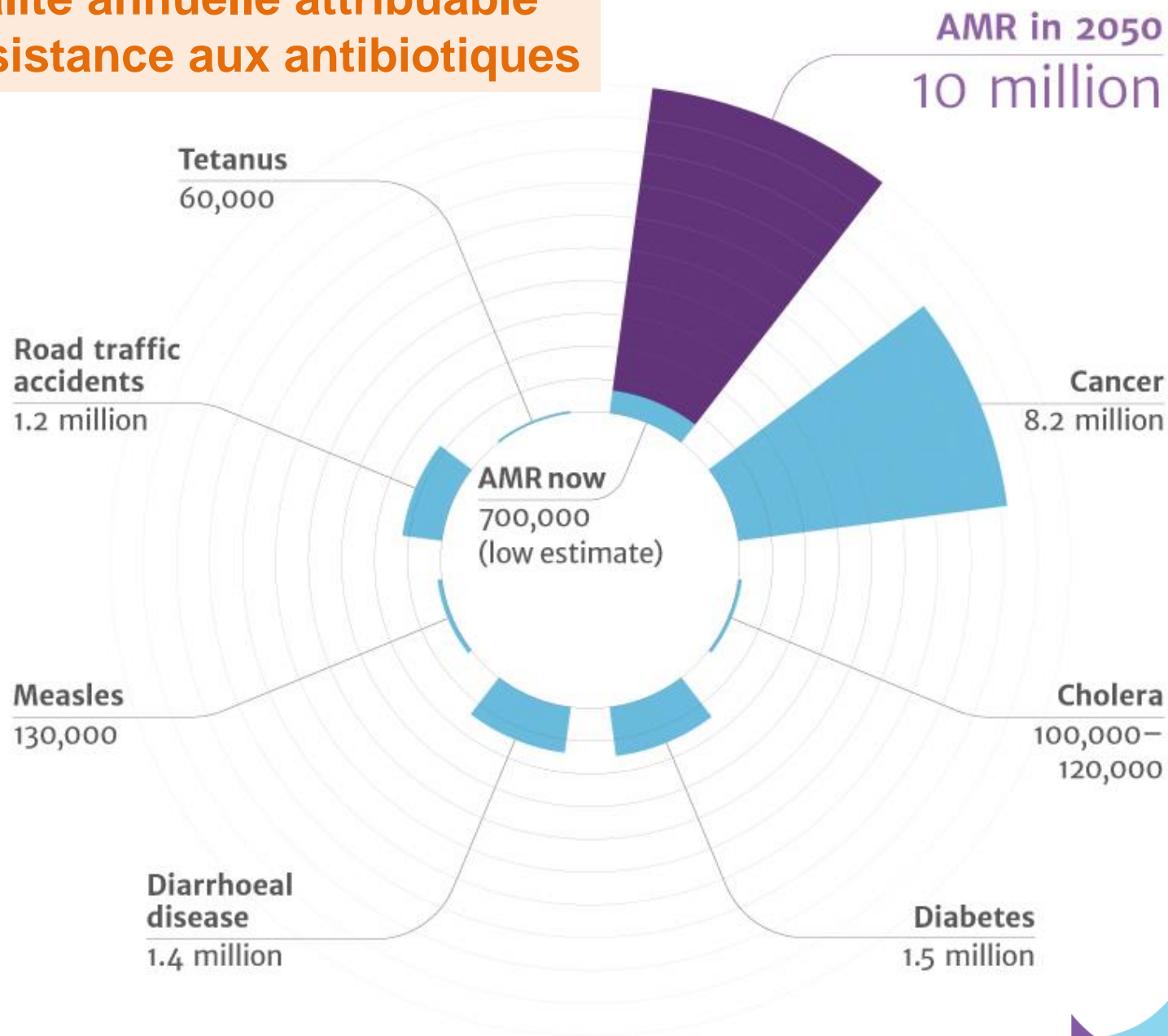


Lutte contre l'antibiorésistance : une nécessité (2)

« A moins que les nombreux acteurs concernés agissent d'urgence, de manière coordonnée, le monde s'achemine vers une ère post-antibiotiques, où des infections courantes et des blessures mineures qui ont été soignées depuis des décennies pourraient à nouveau tuer »

**Dr Keiji Fukuda,
Sous-Directeur général de l'OMS,
30 avril 2014**

Mortalité annuelle attribuable à la résistance aux antibiotiques





Lutte contre l'antibiorésistance : un challenge

Axes majeurs

- 1 • Approfondir les recherches, en particulier de nouveaux produits luttant contre l'antibiorésistance**
- 2 • Mieux suivre l'évolution globale du phénomène via des indicateurs normalisés et partagés**
- 3 • Améliorer l'usage des antibiotiques**
- 4 • Accroître la sensibilisation des populations au bon usage des antibiotiques**



Lutte contre l'antibiorésistance : un challenge

Axes majeurs

- 1 • Approfondir les recherches, en particulier de nouveaux produits luttant contre l'antibiorésistance + nouvelles approches**
- 2 • Mieux suivre l'évolution globale du phénomène via des indicateurs normalisés et partagés**
- 3 • Améliorer l'usage des antibiotiques**
- 4 • Accroître la sensibilisation des populations au bon usage des antibiotiques**

TACKLING ANTIMICROBIAL RESISTANCE ON TEN FRONTS



Public awareness



Sanitation and hygiene



Antibiotics in agriculture and the environment



Vaccines and alternatives



Un des **acteurs**
de la lutte
contre la résistance
aux antibiotiques



Surveillance



Rapid diagnostics



Human capital



Drugs



Global Innovation Fund



International coalition for action



Vaccination et antibiorésistance

- **Acteur** de de la lutte contre la résistance aux antibiotiques (ATBr)
- Figure actuellement dans tous les **plans de lutte** contre l'ATBr :
 - Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens - OMS, 2015-2016
 - Plan d'action Européen de lutte contre l'ATBr (Juin 2017)
 - France :
 - Programme interministériel de maîtrise de l'ATBr (Nov. 2016)
 - Plan national de réduction des risques d'ATBr en médecine vétérinaire 2017-2021



Vaccins et antibiorésistance : quelles approches ?

- 1• Vaccins existants** → prévention infections bactériennes communautaires
- 2• Vaccins en développement** → prévention IAS
- 3• Vaccins contre les infections virales**
- 4• Vaccins destinés aux animaux**



Prévenir infections et surinfections bactériennes
Limiter l'usage des antibiotiques et l'émergence de résistance



1• Vaccins existants

Prévention des infections bactériennes communautaires :

diphthérie,

tétanos,

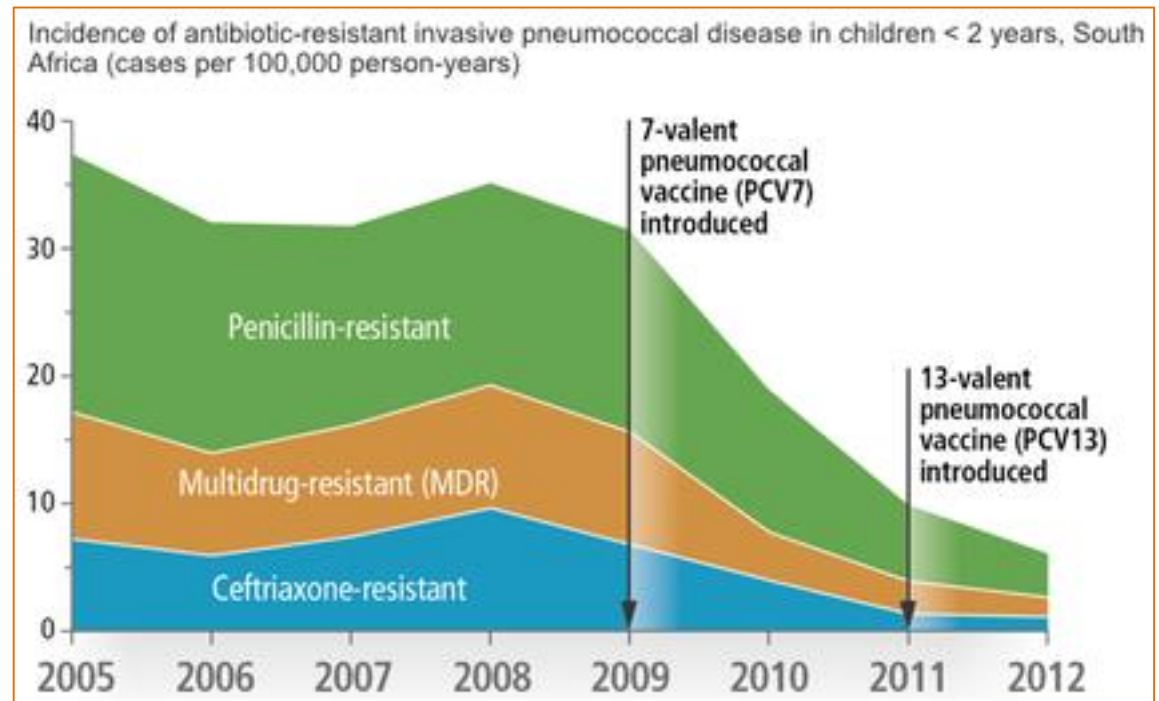
infections à :

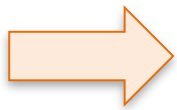
pneumocoque →

Haemophilus influenzae

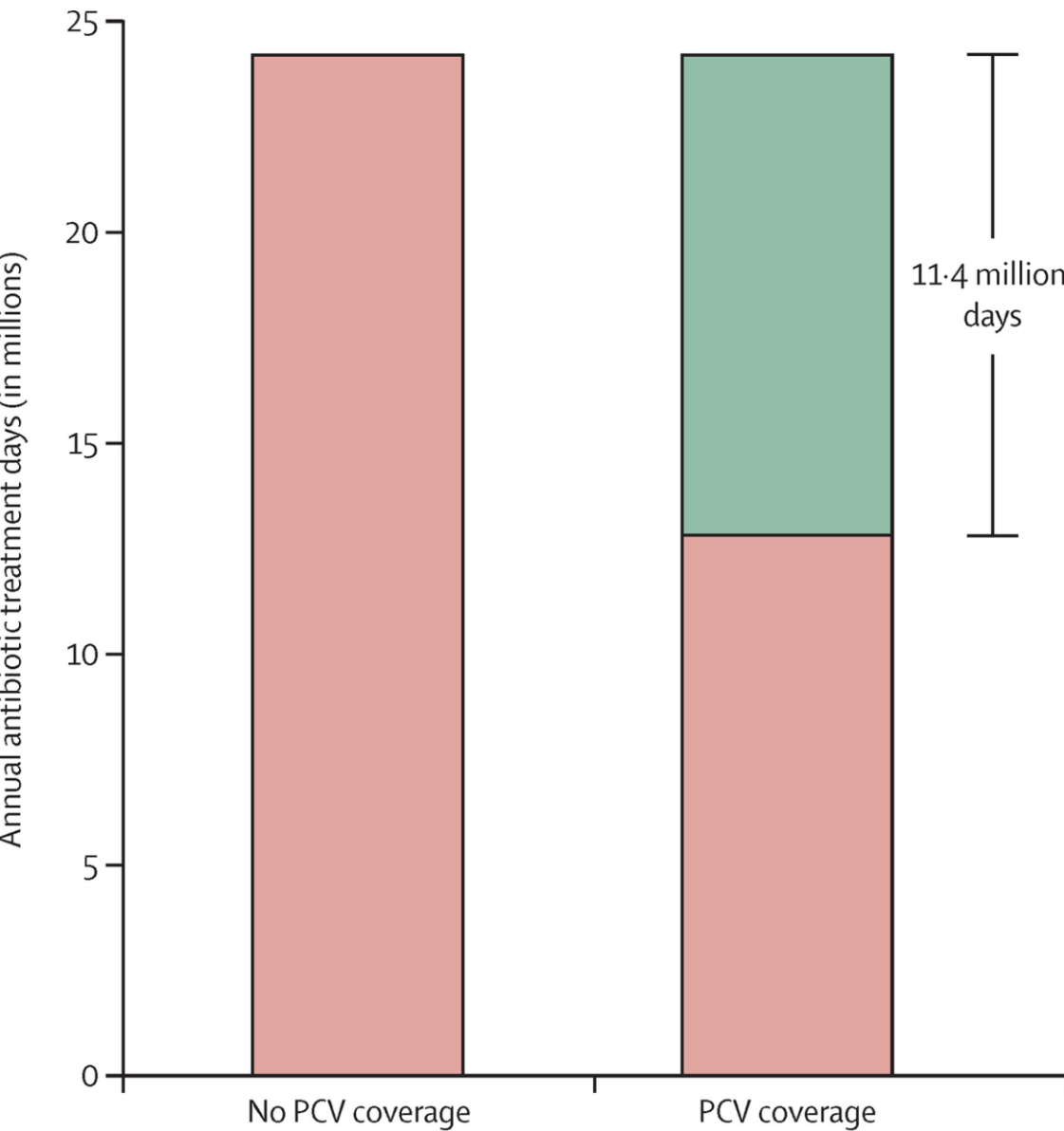
de type B

...

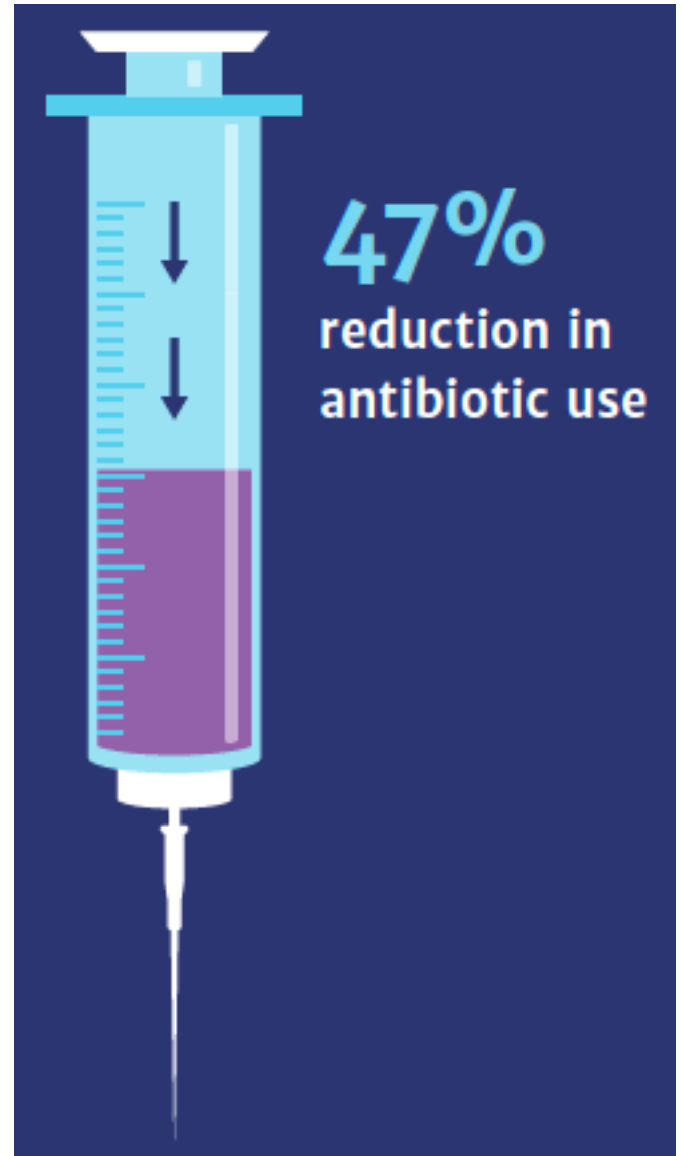


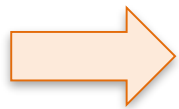


Vaccins dont l'usage doit être étendu



- Annual antibiotic treatment days
- Annual antibiotic treatment days avoided





Vaccins dont l'usage pourrait être repensé

Effectiveness of a group B outer membrane vesicle meningococcal vaccine against gonorrhoea in New Zealand: a retrospective case-control study

Petousis-Harris H et al. The Lancet, 2017


	Crude OR (95% CI)	p value	Adjusted OR* (95% CI)	p value
Vaccination status†				
Vaccinated vs unvaccinated	0.67 (0.59–0.76)	<0.0001	0.69 (0.61–0.79)	<0.0001
Partial vs unvaccinated	1.09 (0.87–1.37)	0.44	1.09 (0.86–1.37)	0.49

2 espèces du genre *Neisseria* : méningocoque = *N. meningitidis* / gonocoque = *N. gonorrhoeae*

**SEPTEMBER
2013**

• CDC report: Antibiotic Resistance Threats in the United States

HAZARD LEVEL
URGENT



- *C. difficile*
- Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE)
- Drug-resistant *Neisseria gonorrhoeae*



2• Vaccins prévenant les IAS

- Aucun actuellement sur le marché
- Plusieurs en cours de développement :

Cibles : *C. difficile*

bactéries du groupe ESKAPEE

(*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* et *Escherichia coli*)

- Destinés à des populations à risque

Vaccins en cours de développement

Vaccine	Composition		Latest trials
<i>C. difficile</i>			
PF-06425090 (Pfizer) ⁵⁸	Genetically/chemically inactivated <i>C. difficile</i> toxins A and B ClinicalTrials.gov identifier NCT03090191		Phase 3
ACAM-CDIFF (Sanofi) ⁸⁶	Formalin-inactivated wild-type toxoid (A and B) ClinicalTrials.gov identifier NCT01887912	<i>C. difficile</i>	Phase 3
VLA84 (Valneva) ⁸⁷	Recombinant fusion protein consisting of truncated toxin A and B ClinicalTrials.gov identifier NCT02316470		Phase 2
<i>S. aureus</i>			
SA4Ag (Pfizer) ⁸⁸	CP5/CP8-CRM ₁₉₇ , P-Y variant ClfA, MntC ClinicalTrials.gov identifier NCT02388165	<i>S. aureus</i>	Phase 2b
4C-Staph (GSK) ⁸⁹	Csa1A (Sur2), FhuD2, EsxA/EsxB, HIAH35L ClinicalTrials.gov identifier NCT01160172		Phase 1
Group B <i>Streptococcus</i>			
Trivalent GBS vaccine (GSK) ⁹⁰	Capsular epitopes of GBS serotypes Ia, Ib and III conjugated to CRM197 ClinicalTrials.gov identifier NCT02270944		Phase 2
Bivalent GBS protein vaccine (Minervax) ⁹¹	N-terminal domains of the Rib and alpha C surface proteins		Phase 1
<i>E. coli</i>			
EcoXyn-4V (GlycoVaxyn) ⁹²	<i>E. coli</i> bioconjugate vaccine ClinicalTrials.gov identifier NCT02289794		Phase 1
FimH adhesin vax ⁹³ (Sequoia)	Protein-based vaccine	<i>E. coli</i>	Phase 1
JNJ63871860 (Janssen) ⁹⁴	<i>E. coli</i> bioconjugate vaccine		Phase 2
<i>M. tuberculosis</i>			
Multiple vaccines	http://www.aeras.org/pages/global-portfolio		Phases 1–3
RSV			
Multiple vaccines	http://who.int/immunization/research/vaccine_pipeline_tracker_spreadsheet/en/		Phases 1–3

3

3



3• Vaccins antiviraux

Permettent : - de limiter l'usage inutile d'antibiotiques
- de prévenir les surinfections bactériennes.

- Vaccins existants : grippe, rotavirus
- Vaccins en développement : VRS

Grippe / Afrique

> 24 000 prescriptions / an évitées si vaccination enfants < 5 ans
(efficacité vaccinale de 50% et couverture de 30%)



4• Vaccins destinés aux animaux

S'inscrit dans concept « **One Health** » ne dissociant pas l'Homme de son environnement (animal, alimentation, sols, eaux, plantes, ...)

Majorité des antibiotiques utilisés dans l'**élevage** :

- prévenir les infections
- éviter la propagation
- stimuler la croissance

Développement de **pratiques d'élevage durables avec recours aux vaccins**

- ↘ taux d'infection et dépendance aux ATB
- ↘ risque d'apparition / propagation de bactéries antibiorésistantes dans la chaîne alimentaire

Nombreux exemples → Aquaculture norvégienne

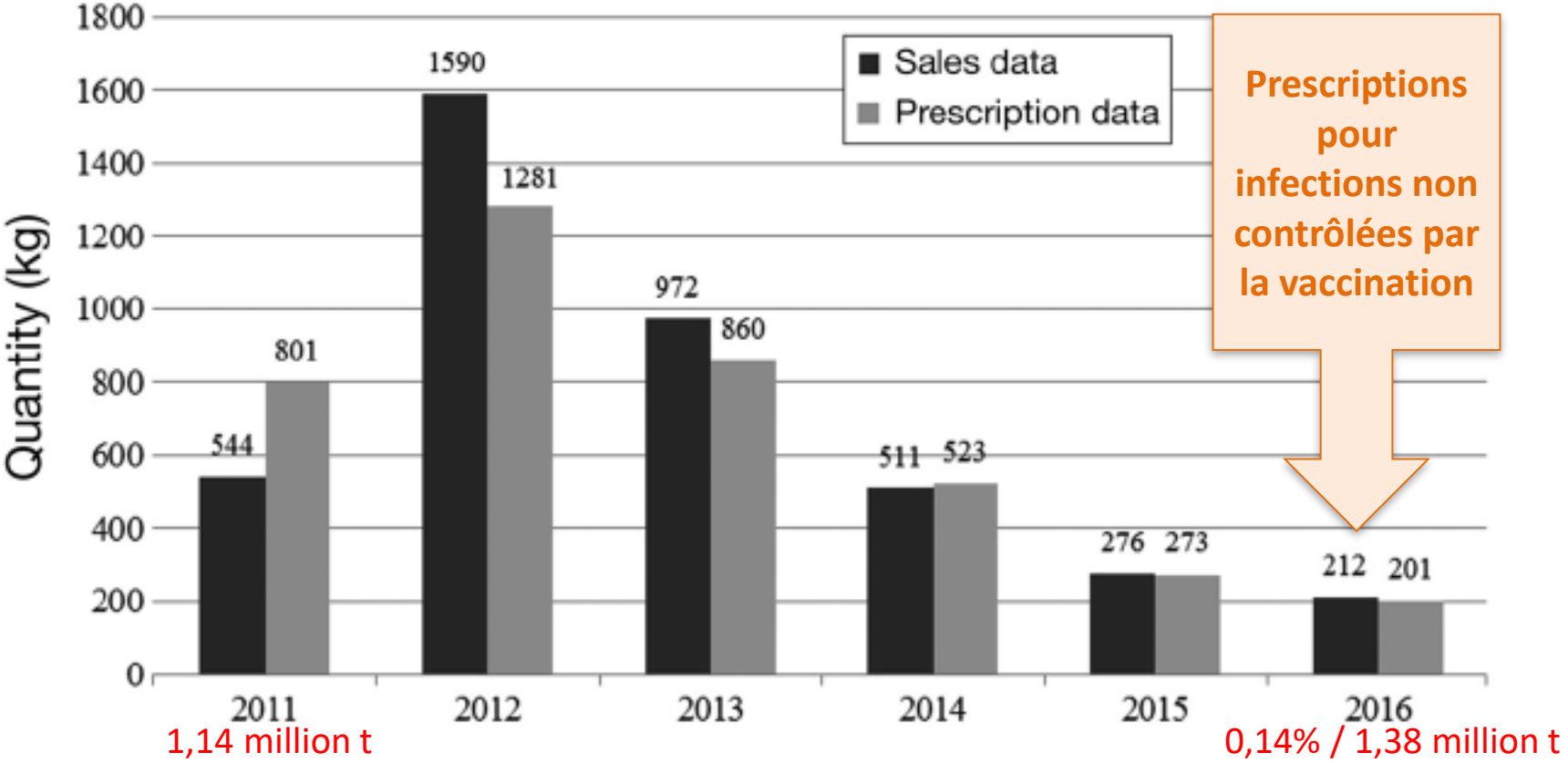


Fig. 1. Antibacterials sold for use in farmed fish in Norway, sold from wholesalers, pharmacies and feed mills, reported to the Norwegian Institute of Public Health, versus prescribed amounts calculated from prescription data obtained from the veterinary prescription register, VetReg from 2011 to 2016

- environ 1/10^{ème} / animaux d'élevage terrestre (Norvège)
- parmi les plus bas taux / 30 pays européens, tous animaux



Perspectives

Nouvelles stratégies vaccinales

Cibler uniquement la ou les sous-populations résistantes

Vaccins dirigés contre :

- des **facteurs de virulence spécifiques** de clones résistants
- les **déterminants de la résistance** (vaccin contre la PLP 2a des SARM)

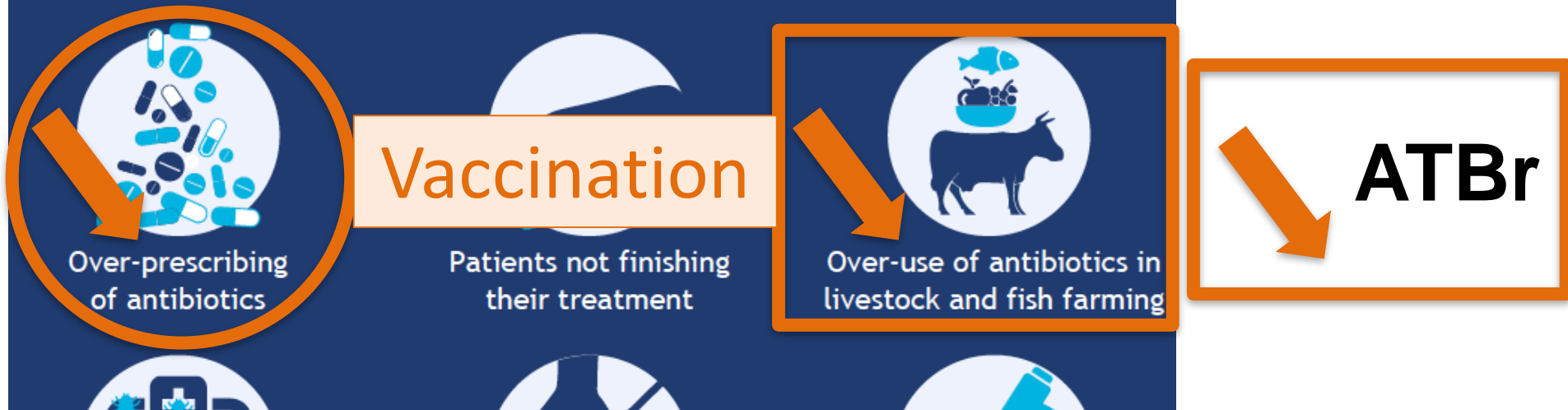
Lipsitch & Siber. mBio, 2016

Prometteuses mais efficacité à évaluer



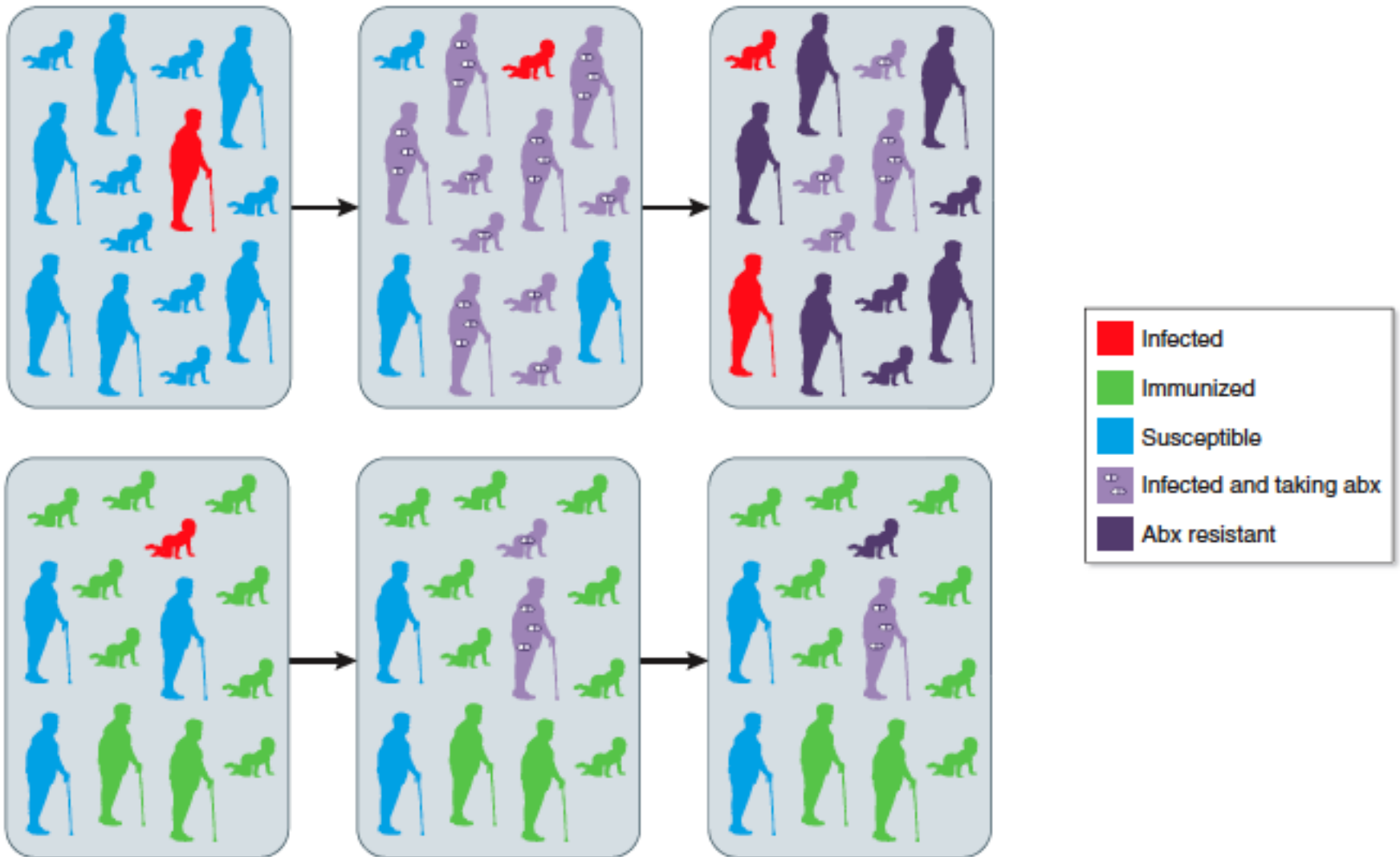
Conclusions

Antibiotic resistance happens when bacteria change and become resistant to the antibiotics used to treat the infections they cause.



**Changing priorities in vaccinology:
Antibiotic resistance moving to the Top**
Tagliabue & Rappuoli, *Frontiers in Immunology*, 2018

Une protection individuelle ET collective





Conclusions

La **vaccination**, lorsqu'elle est une mesure de prévention des infections adaptée, doit être **encouragée**

Certains auteurs la considère comme le **moyen le plus simple** à mettre en œuvre dans certains pays pour réduire l'impact des bactéries pathogènes résistantes

Il faut d'**urgence** investir dans la mise au point de **nouveaux** médicaments antimicrobiens, outils diagnostiques et **vaccins**



MERCI

