

# Pneumocoque : Impact des mesures de santé publique

Emmanuelle Varon  
CNR des Pneumocoques  
HEGP, AP-HP, Paris

- Despite the availability of antibiotics, which has led to reduce mortality and morbidity, *Streptococcus pneumoniae* remains a major pathogen in the community and the leading cause of meningitis, pneumonia, and acute otitis media.
- In children < 5 years worldwide
  - 14.5 million cases of severe pneumococcal diseases
  - 1 million deaths

O'Brien et al., Lancet 2009

## Pouvoir pathogène

- Otitis moyenne aiguës
  - 2 millions par an en France (< 2 ans ++)
- Sinusites
- Pneumonies
  - 100/100 000 aux USA et en Europe<sup>1,2</sup>
  - 125 000 par an en France
  - Mortalité 2-35% (moy 14%)
- Méningites
  - 1 à 2/100 000 par an<sup>1,2</sup>
  - Mortalité = 10%
  - Séquelles = 30%

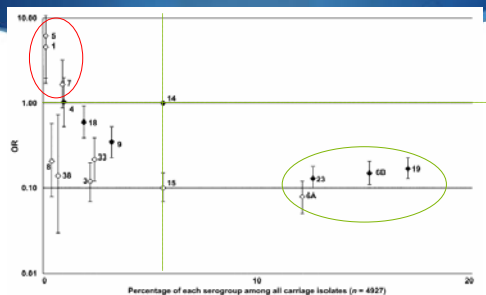
<sup>1</sup>OMS, [http://www.who.int/immunization/SAGE\\_wg\\_detailedreview\\_pneumoVaccine.pdf](http://www.who.int/immunization/SAGE_wg_detailedreview_pneumoVaccine.pdf)  
<sup>2</sup>Health, United States 2007, [www.cdc.gov/nchs/hus.htm](http://www.cdc.gov/nchs/hus.htm)  
Austrian Annals of Internal Medicine, 1964  
Feikin et al., Am J Public Health 2000  
Welte et al., Thorax 2010

## Sérotype et potentiel invasif

- Méta-analyse
  - 769 souches invasives
  - 4927 souches de colonisation
  - Alaska, Islande, Alabama, Papouasie, Canada, Royaume-Uni, Kenya
  - Entre 1975 et 2002
- Estimation du potentiel invasif d'un sérotype (OR) comparé à celui du sérotype 14.

Brueggemann et al. J Infect Dis 2004

## Potentiel invasif des sérotypes (OR)



Brueggemann et al. J Infect Dis 2004

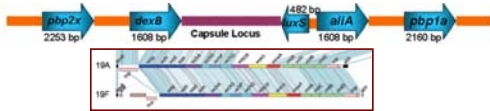
## Emergence and spread of antibiotic resistance is related to particular features of *S. pneumoniae*

- Natural competence → horizontal transfer of genes
  - Streptococci = genes reservoir
  - Mosaic *pbp2x*, *pbp2b* and *pbp1a* ± mosaic *murMN* → beta-lactam resistance
  - Mosaic *parC*, *gyrA* → Résistance aux fluoroquinolones
  - Capsular switches (capsular locus is flanked with *pbp2x* and *pbp1a*)
- Ability to colonize the naso-pharynx of children < 2 years: serotypes 19F, 6B, 23F, 19A, 6A and 14

Dowson et al, Mol Microbiol 1993 – Sibbold et al, Mol Microbiol 1994  
Hakenbeck et al. MDR 1999 – Filipe et al, PNAS 2000  
Ferrandiz et al, AAC 2000

## Qu'est-ce que le switch capsulaire ?

- Echange de capsule entre pneumocoques par transformation, recombinaison homologue
- Organisation d'un locus capsulaire (10 à 30 kb)



- Cassette-like, non homologues
- Régions flanquantes communes

Mavroidiet al. J Bacteriol 2007  
Pillai et al. BMC Genomics 2009, 10:642

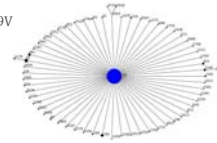
## Capsular switches at the pre-vaccine era

- The nasopharynx of children < 2 years represents the reservoir of *S. pneumoniae* with a long time duration of colonization
  - Type 6 > 23 > 19 > 15 > 14 > 9 (mean value 43 days)
  - exposed +++ to antibiotic pressure

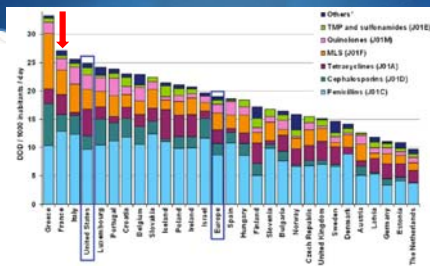
Hogberget al. JCM 2007  
Bruggemann et al. J Infect Dis 2004

- A few clones are responsible for a large fraction of the resistant pneumococci (MDR++)
  - Spain<sup>23F</sup>-1 (ST81) → 19F, 19A, 14, 9V
  - Spain<sup>9V</sup>-3 (ST156) → 14

Coffey et al. Mol Microbiol 1998  
Coffey et al. Microbiol 1999



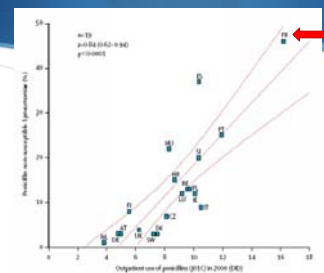
## Total outpatient antibacterial use in the United States and 27 European countries in 2004 - ESAC



DDD, defined daily dose; MLS, macrolides, lincosamides, and streptogramins; TMP, trimethoprim.  
\*Includes amphotericin (J08), aminoglycosides (J01G), combinations of antibacterial agents (J01R), and other antibacterial agents (J01X)

Goossens H et al. Clin Infect Dis 2007

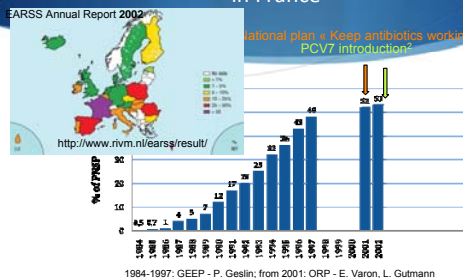
## Penicillin use and prevalence of penicillin non-susceptible *S. pneumoniae*



AT, Austria; BE, Belgium; HR, Croatia; CZ, Czech Republic; DK, Denmark; FI, Finland; FR, France; DE, Germany; HU, Hungary; E, Ireland; IT, Italy; LU, Luxembourg; NL, The Netherlands; PL, Poland; PT, Portugal; SI, Slovenia; ES, Spain; UK, England only

Goossens H et al. Lancet 2005; 365: 579-87

## Penicillin non susceptible *S. pneumoniae* in France



1984-1997: GEEP - P. Geslin; from 2001: ORP - E. Varon, L. Gutmann

<sup>1</sup>[http://www.sante.gouv.fr/html/actu/34\\_01.htm](http://www.sante.gouv.fr/html/actu/34_01.htm)  
<sup>2</sup>Pneumococcal heptavalent conjugate vaccine (PCV7)

## Public health measures (1)

- National plan « keep antibiotics working » (Nov 2001)
  - « Antibiotics are not automatic », a yearly public information campaign via mass media about VRI and about antibiotic resistance
  - Promotion of rapid antigen test for diagnosis of streptococcal pharyngitis and guidelines for their treatment
  - Educational campaign for health care workers

→ To decrease antibiotic overuse (-25%)  
in viral respiratory tract infections

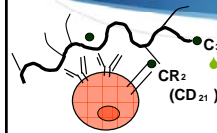
French national plan, Nov2001  
[http://www.sante.gouv.fr/html/actu/34\\_01.htm](http://www.sante.gouv.fr/html/actu/34_01.htm)

## Public health measures (2)

- ◆ Pneumococcal conjugate vaccine 7-valent (PCV7)
  - ◆ Recommended since 2003 in children < 2 years old at risk (3 doses + 1 booster)
    - ◆ Medical
    - ◆ Living conditions
  - ◆ Since June 2006, recommended for **ALL children < 2 years**
  - ◆ Since Nov 2008, 2 doses + 1 booster
  - ◆ **Slow increasing coverage:** 44%, 56%, and ≈ 80% of 6-12 months children received 3 PCV7 doses in 2006, 2007 and 2008, respectively.

Haut conseil de santé publique <http://www.hcsp.fr/>  
Gaudelusset *et al.*, Med&Enfance 2009

## Caractéristiques du vaccin polysaccharidique Pneumovax®



Cellule B spécifique du polysaccharide

- ◆ Immunogénicité limitée
  - ◆ Ag thymo-indépendant → prolifération des cellules B spécifiques et différenciation en cellules productrices d'anticorps sans le concours des cellules T- auxiliaires
  - ◆ Réponse AC insuffisante avant l'âge de 2 ans
  - ◆ Pas de mise en place de la mémoire immunitaire → **revaccination** nécessaire

D'après Fritzeil B. Therapie 2005 66(3): 249-255.

## Caractéristiques du vaccin polysaccharidique Pneumovax®

- ◆ 23 valent :
  - 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22, 23F et 33F
- ◆ excellente couverture sérotypique théorique

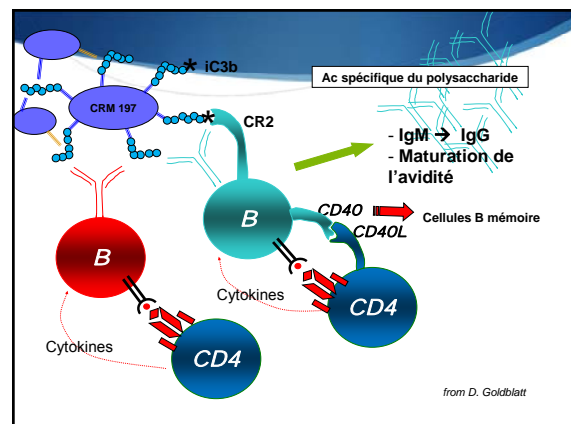
## Efficacité du Pneumovax®

- ◆ Plusieurs meta-analyses
  - ◆ Prévention des pneumonies : NON
    - ◆ ? Pb : pas de test spécifique pour définir une pneumonie à pneumocoque
  - ◆ Prévention des IIP (méningites, bactériémies) : oui (47% à 70% selon les études cas-témoins)
  - ◆ Prévention des DC au cours des pneumonies bactériémiques : non
- ◆ Durée de l'efficacité, efficacité du 2ème vaccin, taux d'anticorps protecteurs?

Mantgani, *et al.* Lancet Infect Dis, 2003

## Indications du Pneumovax®

- ◆ à partir de 5 ans
  - ◆ Sujets splénectomisés
  - ◆ Drépanocytaires homozygotes
  - ◆ Syndrome néphrotique
  - ◆ Insuffisants respiratoires
  - ◆ Alcoolisme avec hépatopathie chronique
  - ◆ Insuffisants cardiaques
  - ◆ ATCD d'infection pulmonaire ou invasive à pneumocoque
- ◆ REVACCINATION tous les 5 ans
- ◆ Pour les enfants à risque âgés de 24 à 59 mois
  - ◆ 2 doses de vaccin conjugué à 2 mois d'intervalle suivies d'1 dose de polysaccharidique à au moins 2 mois d'intervalle



from D. Goldblatt

## Caractéristiques des vaccins conjugués

- ◆ Réponse Ac précoce, dès l'âge de 6-8 semaines
- ◆ Réponse mémoire
- ◆ Meilleure activité fonctionnelle et avidité
- ◆ Réponse immunitaire au niveau des muqueuses du rhinopharynx ++
  - ◆ Réduction du portage rhino-pharyngé

→ Immunité de groupe

## Sérotypes sélectionnés pour les vaccins conjugués

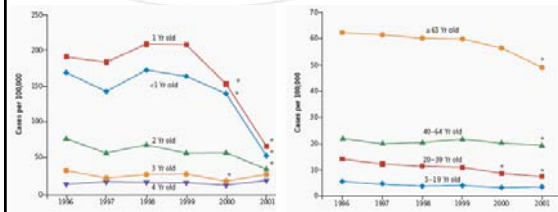
- ◆ Pfizer Prevenar® = 7-valent
  - ◆ 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F
- ◆ Prevenar®13
  - ◆ 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F et en + 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A
- ◆ GSK : Synflorix 10® valent
  - ◆ 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F et en + 1, 5, 7F

## Introduction of the pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) What was expected?

- ◆ In the target population = direct effect
  - ◆ Incidence rate of IPD AND colonization
    - ◆ with PCV7 types (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F and 23F)
    - ◆ and ± related type 6A
- ◆ In the remaining population = herd effect
  - ◆ Circulation of PCV7 and ± related types, therefore
  - ◆ incidence rates of IPD
- ◆ Resistance rates in IPD and colonization since VT types represented ≈ 80% non-susceptible pneumococci
- ◆ Replacement by non vaccine types
  - ◆ non vaccine types in the natural reservoir
  - ◆ Invasive disease potential of these replacement types ???
  - ◆ Duration of carriage → selection of antibiotic non susceptible types ???

Whitney et al. NEJM 2003 - Kyaw et al. NEJM 2006  
Grijalva et al. Lancet 2007 - Pelton et al. PIDJ 2007

## Infections invasives aux USA-ABCS (1)



Whitney et al, N Engl J Med 2003

## Infections invasives aux USA-ABCS (2)

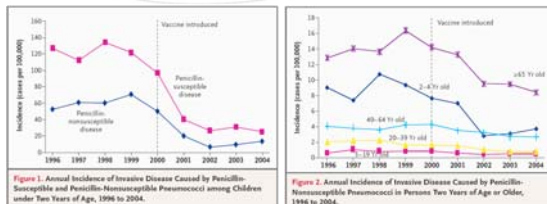


Figure 1. Annual Incidence of Invasive Disease Caused by Penicillin-Susceptible and Penicillin-Resistant Pneumococci among Children under Two Years of Age, 1996 to 2004.

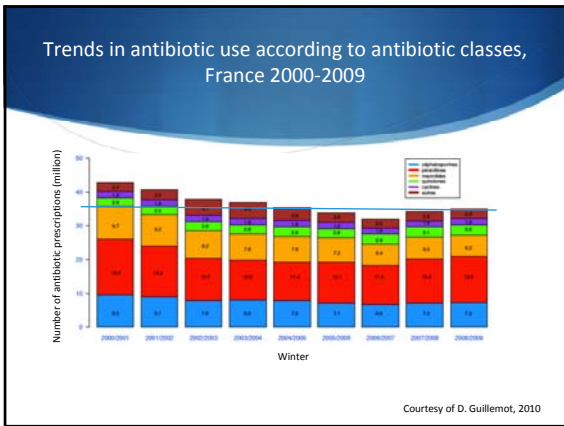
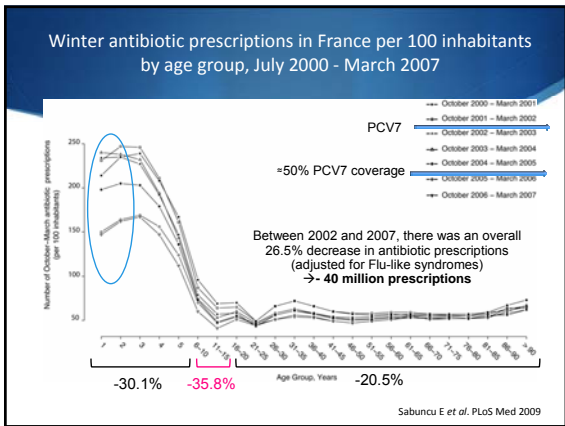
Figure 2. Annual Incidence of Invasive Disease Caused by Penicillin-Susceptible Pneumococci in Persons Two Years of Age or Older, 1996 to 2004.

Kyaw MH et al. N Engl J Med 354;14

## Impact of conjugate vaccine on antibiotic use

- ◆ Decrease in pneumococcal infections (invasive and mucosal) should result in reduced antibiotic prescriptions
  - ◆ -35% in PCV7 vaccinated children (Fireman et al., PIDJ 2003)
  - ◆ -17% antibiotic days (Dagan et al. PIDJ 2001)
- ◆ Changing the management of febrile vaccinated children without an apparent fever focus (decrease in use of ceftriaxone) (Gabriel et al. Clin Pediatr 2004)

# L'expérience française...



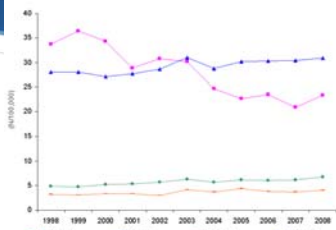
## Evaluation de l'impact du vaccin conjugué heptavalent

Infections invasives  
Portage rhino-pharyngé

- ### Le réseau de surveillance : Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP)
- 23 ORP
    - 431 laboratoires
    - 468 établissements de santé (CHU, CHG, Etablissements privés)
  - ~ 80% des admissions en médecine de court séjour
  - Analyse épidémiologique au CNRP 2001-2008
    - Souches invasives
      - Toutes les souches de LCR
      - Souches d'hémoculture
        - Enfant 100%
        - Adulte ~20%
    - Souches non invasives
      - OMA de l'enfant ~20%
      - Prélèvements respiratoires de l'adulte

- ### Données EPIBAC & ORP-CNRP
- Taux d'incidence (EPIBAC) appliqués à
- ↓
- Proportion de PSDP → taux d'incidence des infections invasives à PSDP
  - Distribution des sérotypes → taux d'incidence des infections invasives par sérotype

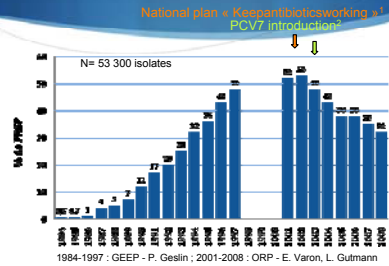
### Incidence des infections invasives à pneumocoques par tranche d'âge, 1998-2008, France (données Epibac)



0-23 mois - 32,5% ( $p < 10^{-3}$ )  
 2-15 ans + 21,0% ( $p < 10^{-3}$ )  
 16-64 ans + 24,9% ( $p < 10^{-3}$ )  
 > 64 ans + 9,8% ( $p < 10^{-3}$ )

Institut de veille sanitaire - Réseau Epibac  
<http://www.invs.sante.fr/surveillance/index.htm>

### Penicillin non susceptible *S. pneumoniae* (PNSP) in France



1984-1997 : GEEP - P. Geslin ; 2001-2008 : ORP - E. Varon, L. Gutmann

<sup>1</sup>[http://www.sante.gouv.fr/html/actu/34\\_01.htm](http://www.sante.gouv.fr/html/actu/34_01.htm)  
<sup>2</sup>Pneumococcal heptavalent conjugate vaccine (PCV7)

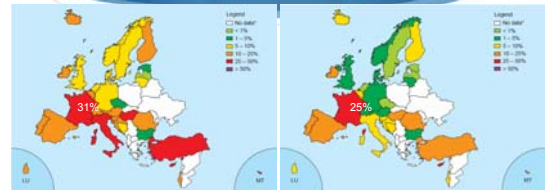
### Surveillance européenne des souches invasives de *S. pneumoniae* : sensibilité diminuée à la pénicilline en 2008 (%)



◆ Souches invasives (sites normalement stériles) : Hémocultures, LCR

EARSS annual report 2008, <http://www.rivm.nl/earss>

### Surveillance européenne des souches invasives de *S. pneumoniae* : résistance à l'érythromycine en 2008 (%)



*S. pneumoniae* Ery R

*S. pneumoniae* Pen R & Ery R

◆ Souches invasives (sites normalement stériles) : Hémocultures, LCR

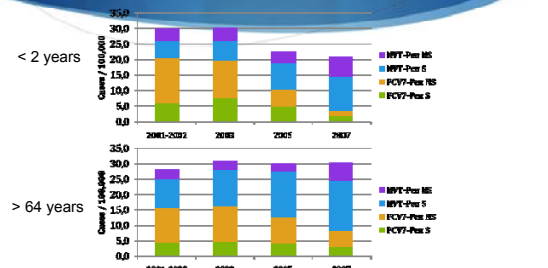
EARSS annual report 2008, <http://www.rivm.nl/earss>

### Trends in resistance of invasive pneumococcal strains, France 2001-2007

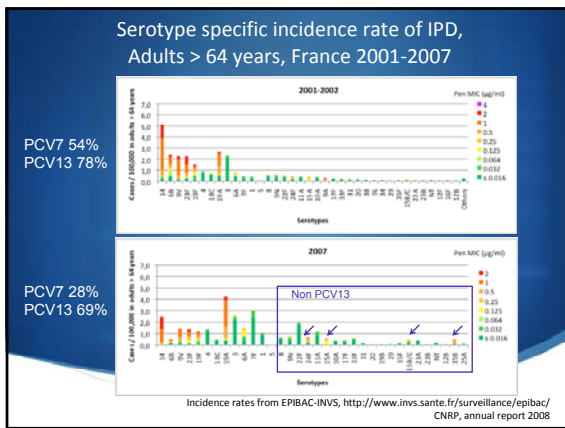
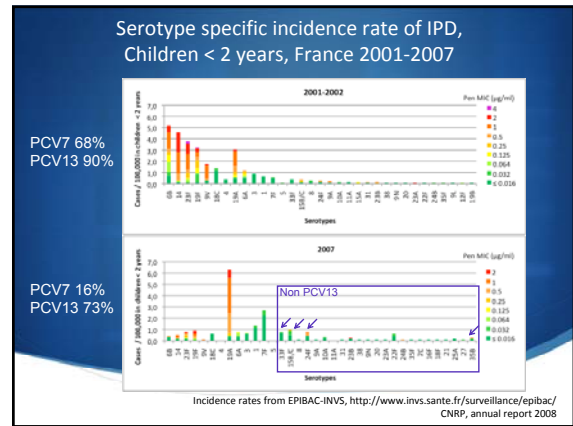
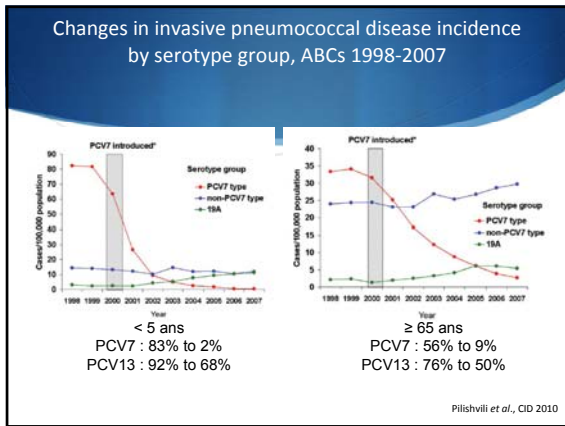


Incidence rates from EPIBAC-INV.S.  
<http://www.invs.sante.fr/surveillance/epibac/>  
 CNRP, annual report 2008

### Change in incidence of invasive pneumococcal disease, according to serotype group, France 2001-2007



Incidence rates from EPIBAC-INV.S.  
<http://www.invs.sante.fr/surveillance/epibac/>  
 CNRP, annual report 2008

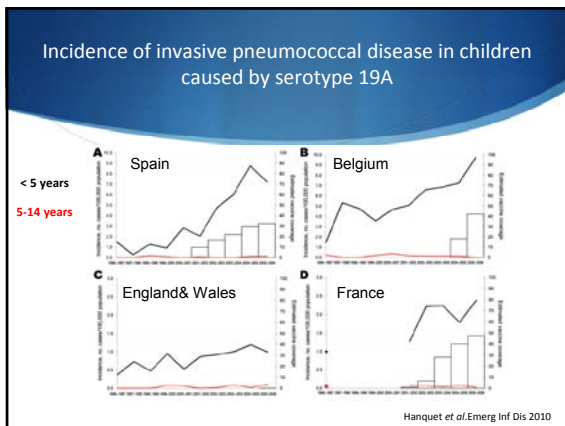


### Couverture sérotypique des différents vaccins

Groupe d'âge	Couverture sérotypique									
	LCR					Hémoculture				
	n	PCV7	PCV10	PCV13	Pn-23v	n	PCV7	PCV10	PCV13	Pn-23v
0-23 mois	74	8,1%	31,1%	63,5%	79,7%	131	12,2%	35,1%	70,2%	80,9%
24-59 mois	23	17,4%	26,1%	52,2%	73,9%	84	7,1%	52,4%	84,5%	86,9%
5-15 ans	32	28,1%	40,6%	56,3%	65,6%	46	8,7%	78,3%	89,1%	95,7%
16-64 ans	145	13,8%	24,1%	48,3%	70,3%	262	18,3%	47,7%	72,1%	86,6%
>64 ans	94	27,7%	39,4%	51,1%	74,5%	285	24,2%	39,0%	72,6%	82,8%
<b>Total</b>	<b>368</b>	<b>17,7%</b>	<b>31,0%</b>	<b>53,0%</b>	<b>73,1%</b>	<b>808</b>	<b>17,7%</b>	<b>44,8%</b>	<b>74,3%</b>	<b>84,9%</b>

Prevenar® (PCV7) : 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F  
 Prevenar13® (PCV13) : idem + 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A

*E. Varon, Rapport d'activité CNRP 2009*



## Surveillance du réservoir

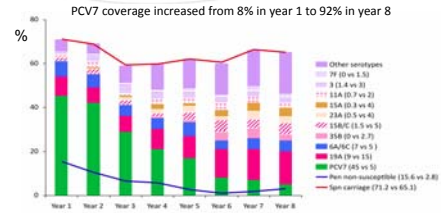
Suivi du portage rhino-pharyngé du pneumocoque chez les enfants < 2 ans

### Méthode de surveillance 2001-2008

- ≈ 730 prélèvements rhinopharyngés sont réalisés chaque année par des pédiatres répartis dans toute la France
- Enfants de 6 à 24 mois ayant une otite moyenne aiguë (OMA) fébrile et/ou douloureuse
- Caractéristiques démographiques, antibiothérapie durant les 3 mois avant l'inclusion, statut vaccinal anti-pneumococcique et mode de garde
- Prélèvements transportés au CNRP pour isolement et sérotypage des Sp

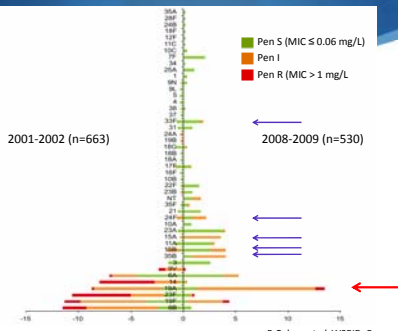
Emergence sérotypique définie par >10% des Sp isolés ou 5% des enfants

### Impact of PCV7 on nasopharyngeal carriage of pneumococci in 6-24 months children with AOM, 2001-2009



Cohen R et al. Vaccine 2009  
CNRP et ACTIV-GPIP 2001-2009

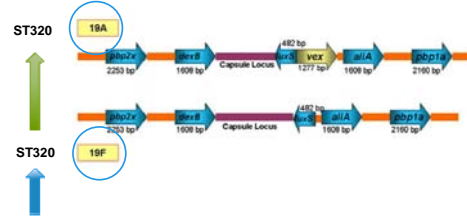
### Nasopharyngeal carriage of pneumococci, Distribution of serotypes according to penicillin susceptibility



R Cohen et al. WSPID, Buenos Aires, 2009

### « Switch » capsulaire à l'ère vaccinale (II)

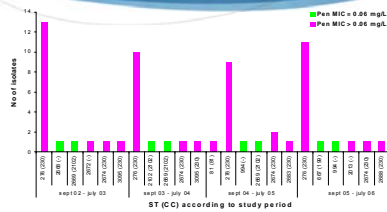
CMI (mg/L) : pénici 4, amox 8, ctx 2-4, *ermB*, *mef*, *tetM*



Clone Taiwan<sup>19F-14</sup>

Pillai et al. BMC Genomics 2009, 10:642

### Typage moléculaire (MLST) des pneumocoques de sérotype 19A (étude de portage)

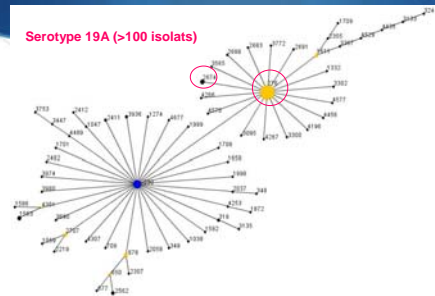


Expansion du clone prédominant dès l'ère pré-vaccinale (ST276)

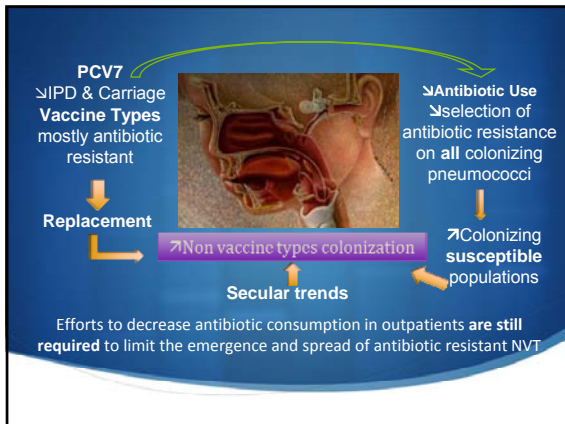
Cohen et al. Vaccine 2009

### MLST : En France, les sérotypes 19A font partie du CC230

Serotype 19A (>100 isolats)



<http://spneumoniae.mlst.net/>



- ### Remerciements
- ◆ Observatoires Régionaux du Pneumocoque
  - ◆ Agnès Lepoutre, Frédérique Dorléans, Daniel Lévy-Bruhl, Institut de Veille Sanitaire
  - ◆ Robert Cohen, Corinne Lévy, Aurélie Lécuyer, Elvira Martin, ACTIV
  - ◆ Didier Guillemot, CERBEP, Institut Pasteur et Inserm U657
  - ◆ Laurent Gutmann et l'équipe du CNRP : Gaëlle Bonnet, Sophie Grondin, Laura Henry, Sylvie Simon et Flavie Boyer

