

# Dynamique de la diffusion des agents infectieux résistants

## Exemple du pneumocoque

D. Guillemot

PhEMI, Institut Pasteur/U 657, INSERM/UVSQ

1<sup>er</sup> février 2013

Pharmacoepidemiology and Infectious Diseases unit



# Outline

- ① Préambule
- ② Aspects théoriques
- ③ Evolution de l'usage des antibiotiques en France, 2000–2007
- ④ Evolution des méningites à pneumocoque en France, 2000–2009
- ⑤ Influence des sérotypes et de la sensibilité aux antibiotiques sur l'« épidémicité » du pneumocoque ?
- ⑥ Autres facteurs susceptibles d'influencer la survenue de méningites à pneumocoque ?
- ⑦ Conclusions

# Epidemiologie

- "Science qui étudie les problèmes de santé dans les populations humaines, leur fréquence, leur distribution dans le temps et dans l'espace, ainsi que leurs déterminants" (MacMahon & Pugh, 1970)
- "The study of the distribution and determinants of health-related states or events in specified populations, and **its application in order to control health problems**" (Last JM. A dictionary of Epidemiology. Oxford University Press, 1995)
- Hypothèses
  - Les maladies ne surviennent pas au hasard
  - Les maladies ont des causes identifiables qui peuvent ne pas avoir « d'évidence » biologique.

# Recherche : comprendre le vivant

- Résoudre des problèmes (compréhension de mécanismes physiologiques ou physiopathologiques) **par la vision du plus grand nombre**
  - Pari : "Ce que je ne vois pas"
    - chez mon malade
    - via mon microscope"
  - peut être visible au niveau populationnel !"
- Comprendre des **phénomènes qui n'existe qu'à un niveau populationnel** : maladies transmissibles
- "Hypothesis-Generating Research" → biologistes/cliniciens

# Relations entre exposition antibiotiques et diffusion des bactéries résistantes : 2 visions

## ① La vision du « naïf »

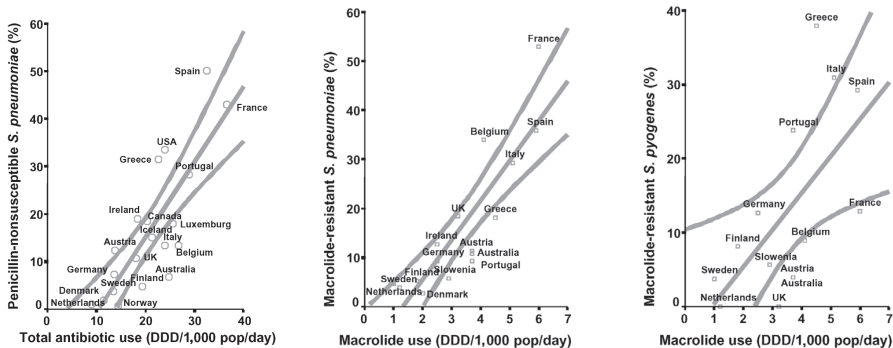
- *De nombreuses études montrent qu'il y a une corrélation entre l'usage des antibiotiques et les infections à bactéries résistante !*
- *Ce qui a un sens microbiologique*
- *Il faut donc diminuer l'usage des antibiotiques !*

## ② La vision du « septique »

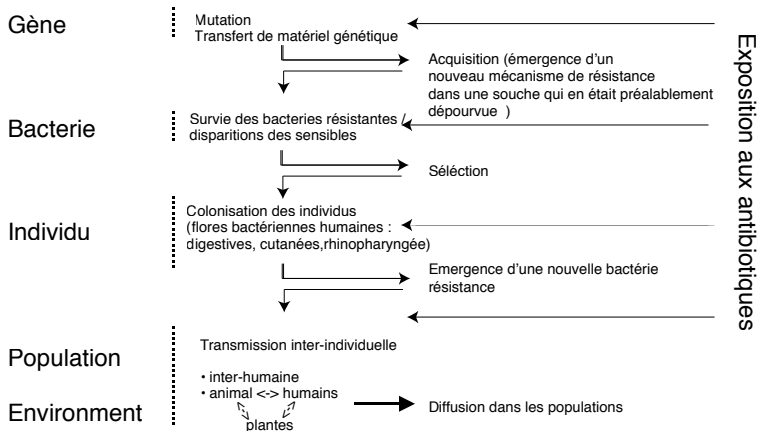
- Quels sont les mécanismes populationnels en jeu dans la relation causale entre l'usage des antibiotiques et la diffusion des bactéries aux antibiotiques ?

# Corrélations écologiques : unités d'analyse = groupes de population

Usage des antibiotiques et *S. pneumoniae*, en ville (Monnet et al., EID 2004)



# Niveau d'impact de l'exposition aux antibiotiques sur la résistance bactérienne

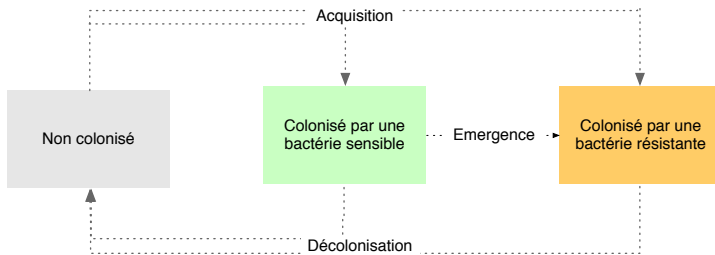


# Schéma de l'influence de l'exposition aux antibiotiques sur la dynamique de diffusion des bactéries résistantes

Transmission inter-individuelle

- Dépendant de l'aptitude épidémique intrinsèque de la bactérie et de la dynamique des contacts au sein de la population.
- Susceptible d'être modifiée par l'hygiène et l'isolement.

Antibiotiques => modification de la flore normale (ORL, digestive, cutanée)



Antibiotiques => augmentent la vitesse de décolonisation naturelle des bactéries sensibles

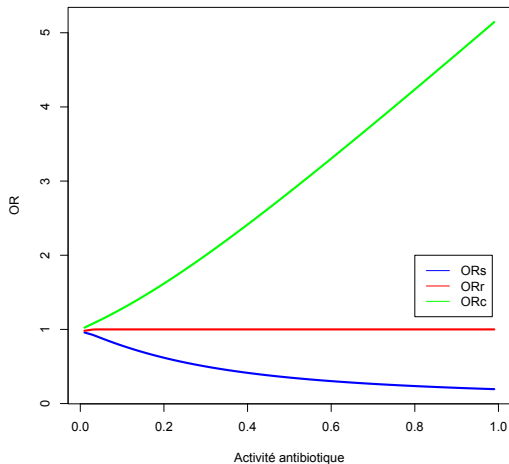


## Concernant l'association « antibiotique »x « antibioresistance » : 3 états $\Rightarrow$ 3 Odds ratio

	R	S	N
Exposés ATB	a	b	c
Non exposés ATB	d	e	f

- $OR_s = \frac{b.f}{c.e}$  : « impact » populationnel sur la colonisation par les bactéries sensibles
- $OR_r = \frac{a.f}{c.d}$  : « impact » populationnel sur la colonisation par les bactéries résistante
- $OR_c = \frac{a.e}{b.d}$  : Effet de sélection

# OR en fonction de la force de l'antibiotique



Exemple : *S. pneumoniae* (Lipsitch et al., CID 2001)

Auteur, année	Pays	OR <sub>c</sub>	OR <sub>r</sub>
Dagan R et al., 1998	Israel	5.5	0.7
Arason VA et al., 1996	Iceland	min:6 *	
Boken DJ et al. 1996	Etats Unis	max:13.1*	
Robins-Browne RM et al., 1984	South Africa	2.1	
Melander E et al., 1998	Sweden	4.2	1.4
Kellner JD et al., 1999	Canada	2.5*	
Cohen R et al., 1999	France	4.3*	0.36*
Dabernat H et al., 1998	France	6.7*	0.3*
Tsolia M et al., 1999	Greece	5.6*	3.2
Arnold KE et al., 1996	Memphis	2.7*	
Radestky MS et al., 1981	Etats Unis		7.3*
Cojen et al., 1997	France	4.1*	0.36*
Yagupsky et al., 1998	Israel		3.35*
Reichler MR et al., 1992	Etats Unis		7.3*

\* : p &lt;0.05



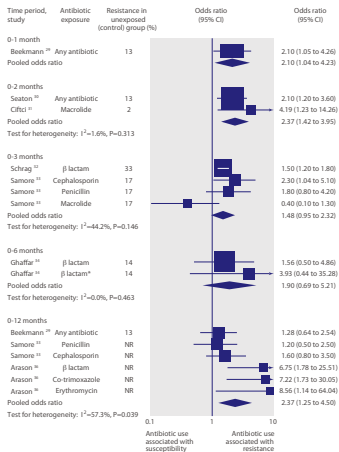
Exemple récent (*S. pneumoniae*)

BMJ

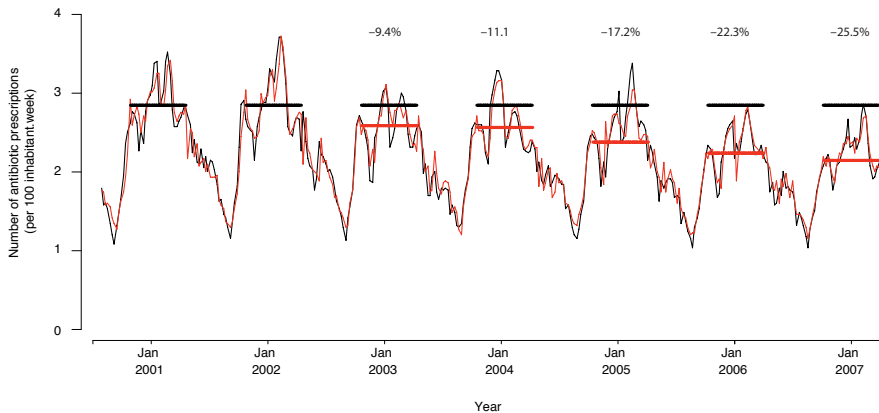
RESEARCH

## Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis

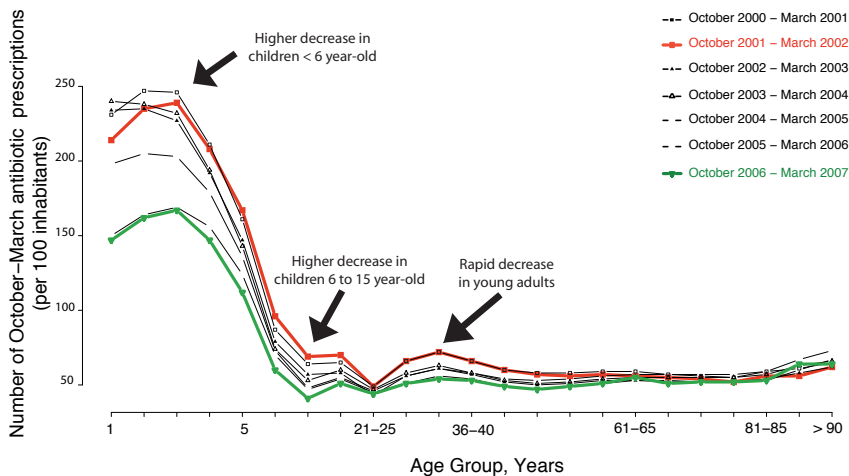
Clara Guillemot, research associate<sup>1</sup>, Chris Minns, senior lecturer in medical statistics<sup>2</sup>, Pauline Loxton, associate clinical professor<sup>3</sup>, Susan Mann, professor of general practice/primary care<sup>4</sup>, Nicola Poulton, senior lecturer in primary health care

\* $\beta$  lactam plus another antibiotic. NR=not reported

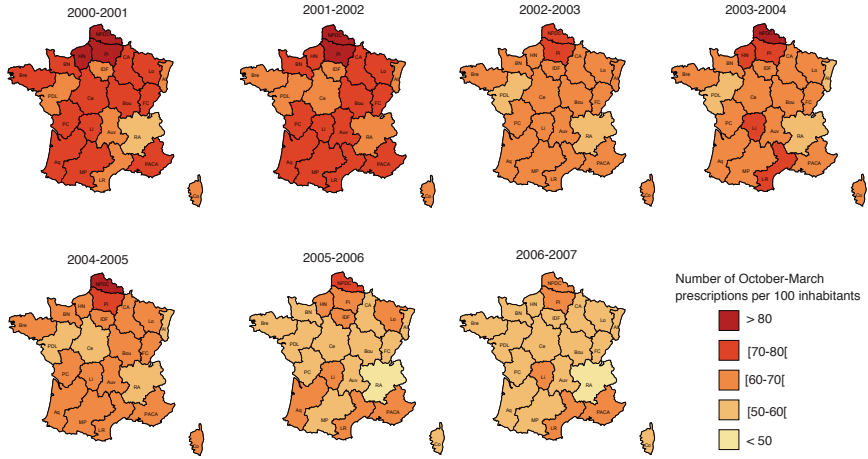
## Evolution globale - ajustée sur l'incidence des syndrômes grippaux



## Evolution par classe d'âge

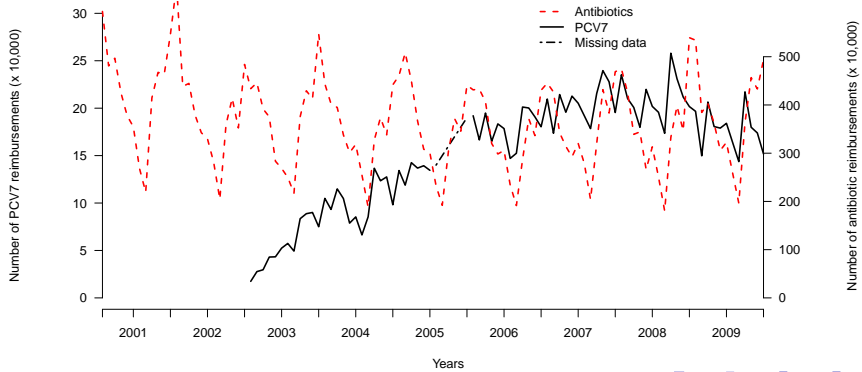


# Evolution en fonction des régions



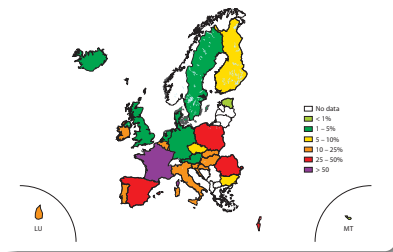


# Et ... il y a eu aussi un programme de vaccination par le PCV-7

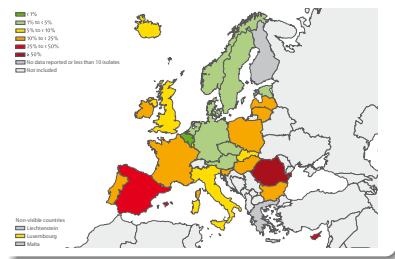


# Evolution des taux de résistance de *S. pneumoniae* en Europe

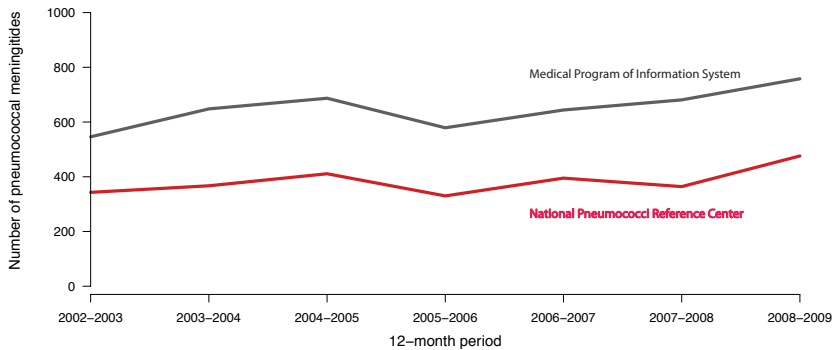
Taux de PNSP en 2002 (EARSS)



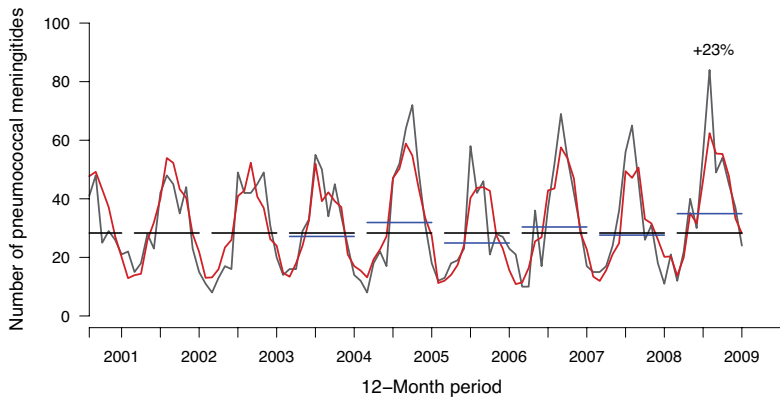
Taux de PNSP en 2011 (EARSS)



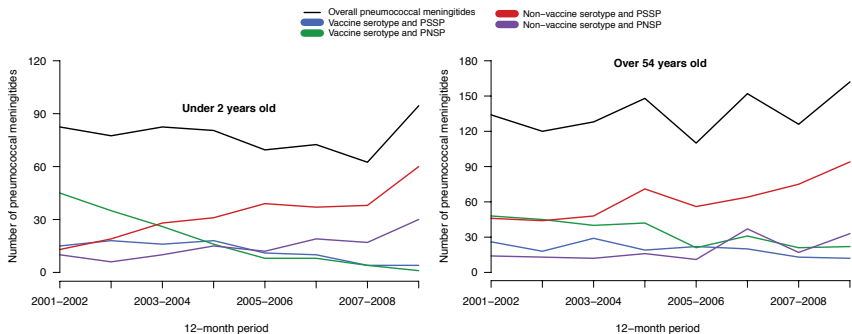
# Tendance générale



## Estimation de l'augmentation



# Evolution en fonction de l'âge



# Confirmation de l'« effectiveness » du programme de vaccination

Plusieurs sérotypes non-inclus dans le PCV-13 ont vu leur prévalence d'acçôître. . . principalement des sérotypes sensibles !

## Une évolution qui va au delà du simple remplacement sérotypique (déjà décrit)



## Some hypotheses as conclusions of the first part of the story

- 1 Serotype replacement  $\Leftarrow$  natural competition between serotypes ?
- 2 Increase incidence of pneumococcal meningitis  $\Leftarrow$  difference in pathogenicity and/or epidemicity between *S. pneumoniae* types : serotypes, antibiotic susceptibility ?

# The beginning of the story was indeed in 2005 : the AUBEPPIN trial

## Reduction of Antibiotic Use in the Community Reduces the Rate of Colonization with Penicillin G–Nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae*

Didier Guillemot,<sup>1</sup> Emmanuelle Vanaie,<sup>1</sup> Claire Bernède,<sup>1</sup> Philippe Weber,<sup>1</sup> Laurence Herriet,<sup>1</sup> Sylvie Sinaas,<sup>1</sup> Cécile Laurent,<sup>1</sup> Hervé Lecoq,<sup>2</sup> and Claude Caillaud<sup>3</sup>

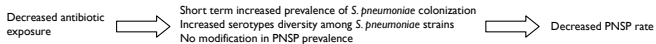
<sup>1</sup>Centre de Recherche en Biostatistique, Epidémiologie et Pharmacovigilance, Institut Pasteur and UMR 822, INSERM, Centre de Référence au Pneumocoque, and <sup>2</sup>Equipe Mixte INSERM 9823, Paris, <sup>3</sup>UVSQM Lab, Vaincre sur Mérieux, INSERM Unit 258, Villejuif, and <sup>4</sup>Medical Logistic, Villejuif, France

Clinical Infectious Diseases 2005;41:930-8

Table 3. Between-group and within-group comparisons of *Streptococcus pneumoniae* colonization rates, according to penicillin G susceptibility of the strain.

Period, bacterial screening finding	Prescription-reduction group (n = 601)		Control group (n = 405)		Prescription-reduction group vs. control group	
	Percentage	P	Percentage	P	Difference, %	P
January 2000						
<i>S. pneumoniae</i> colonization	13.3		27.7		-8.4	<.001
PNSP rate	52.5		50.0		2.5	.7
May 2000						
<i>S. pneumoniae</i> colonization	41.4		22.5		19.0	<.001
PNSP rate	34.5		46.2		-11.6	.05
Difference between January and May 2000						
<i>S. pneumoniae</i> colonization	28.1	<.001	0.7	.8		
PNSP rate	-18.0	.004	-3.8	.6		

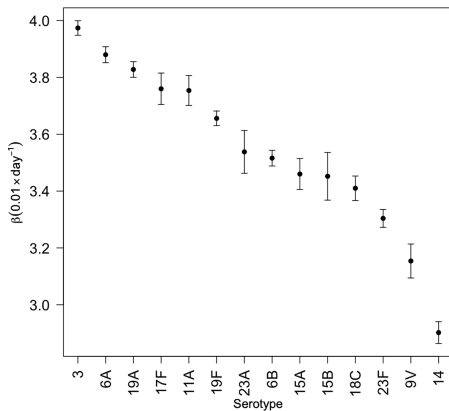
NOTE. PNSP, penicillin G-nonsusceptible *S. pneumoniae* (MIC<sub>50</sub> ≥ 0.1 mg/mL).



Epidemicity of susceptible vs resistant strains ?

### Intrinsic Epidemicity of *Streptococcus pneumoniae* Depends on Strain Serotype and Antibiotic Susceptibility Pattern

Matthieu Domenech de Celles, Lulla Opatowski, Jérôme Salomon, Emmanuelle Varon, Claude Carbon, Pierre-Yves Boëlle, and Didier Guillemot



Intrinsic Epidemicity of *Streptococcus pneumoniae* Depends on Strain Serotype and Antibiotic Susceptibility Pattern

Matthieu Domenech de Celles, Lulla Opatowski, Jérôme Salomon, Emmanuelle Varon, Claude Carbon, Pierre-Yves Boëlle, and Didier Guillemot

 $\beta_s$  transmission rate of susceptible strain $\beta_r$  transmission rate of resistant strain

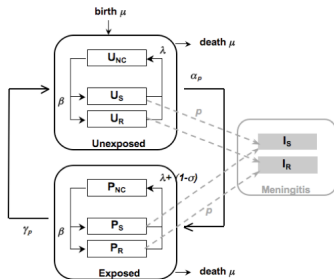
Serotype	$\beta_s$ (day <sup>-1</sup> )		$\beta_r$ (day <sup>-1</sup> )		$\beta_r/\beta_s$	
	Mean	95% CrI	Mean	95% CrI	Mean	95% CrI
3	0.0388	0.0385, 0.0391				
6A	0.0392	0.0389, 0.0395	0.0383	0.0380, 0.0387	1.02	1.01, 1.03
6B	0.0355	0.0348, 0.0363	0.0352	0.0349, 0.0355	1.01	0.99, 1.03
9V			0.0316	0.0310, 0.0322		
11A	0.0394	0.0389, 0.0400				
14			0.0290	0.0287, 0.0294		
15A	0.0337	0.0327, 0.0348	0.0346	0.0340, 0.0351	0.98	0.95, 1.01
15B	0.0345	0.0337, 0.0354				
17F	0.0378	0.0373, 0.0384				
18C	0.0338	0.0334, 0.0343				
19A	0.0371	0.0364, 0.0378	0.0383	0.0380, 0.0386	0.97	0.95, 0.99
19F	0.0381	0.0377, 0.0385	0.0361	0.0358, 0.0364	1.06	1.04, 1.07
23A	0.0357	0.0349, 0.0364				
23F			0.0327	0.0324, 0.0330		

## Combining ...

2000–20004 time series of :

- Pneumococcal meningitis
- Acute viral respiratory infections
- Antibiotics

With mathematic model



Model	Transmissibility $\beta(t)$	Pathogenicity $p(t)$
Mod[C]	$\beta_0$	$p_0$
Mod[T]	$\beta_0(1 + \zeta \times ARI_t)$	$p_0$
Mod[F]	$\beta_0$	$p_0(1 + \pi \times ARI_t)$
Mod[T+F]	$\beta_0(1 + \zeta \times ARI_t)$	$p_0(1 + \pi \times ARI_t)$

## Estimating parameters in optimizing the model fit to the data

Mode	$\beta_0$	$\beta_s/\beta_r$	$\xi$	$\pi$
MOD[O]	0.37 (0.34-0.4)	1.2 (1.14-1.26)	-	-
MOD[T]	0.04 (0.02-0.15)	1.2 (1.14-1.26)	509 (94-1055)	-
MOD[P]	0.39 (0.36-0.42)	1.21 (1.14-1.26)	-	236 (86-489)
<b>MOD[P+T]</b>	<b>0.04</b> <b>(0.02-0.15)</b>	<b>1.21</b> <b>(1.14-1.27)</b>	<b>533</b> <b>(114-1136)</b>	<b>188</b> <b>(78-432)</b>

# Conclusions (1)

- Epidemicity of pneumococci might be influenced by :
    - Serotype
    - Antibiotic susceptibility
    - Acute viral respiratory infections
- ⇒ This should be taken into account for :
- The next generation of pneumococci vaccine
  - Antibiotic controlling programs

## Conclusion (2) : un train pourrait en cacher un autre !!

### Hypothèses

- Remplacement sérotypique  $\Leftarrow$  compétition inter-sérotypique (mécanisme immunologique ?)
- Augmentation des infections à pneumocoque sensibles  $\Leftarrow$  différence d'épidémicité ou de pathogénicité ? Un autre facteur ?

### Que faire ?

- Adaptation réactive du contenu vaccinal,
- Concernant la consommation des antibiotiques en ville
  - Accepter plus de méningites sachant quelles sont moins résistantes au  $\beta$ -lactamines ?
  - Arrêter de diminuer l'exposition antibiotique de la population ... mais quid du risque de dissémination de *E. coli* producteur de BLSE ?



# Remerciements

- Matthieu Domenech
- Helene Chaussade
- Pierre-Yves Boelle
- Lulla Opatowski
- Laura Temime
- Emmanuelle Varon
- Laurence Watier
  
- La CNAMTS et le RSI
- Les « Observatoires Régionaux du Pneumocoque »
- ...