



AP-HP.
Hôpitaux universitaires
Paris Seine-Saint-Denis

33rd **ECCMID** EUROPEAN CONGRESS OF
CLINICAL MICROBIOLOGY
AND INFECTIOUS DISEASES



DREPANO-BACT

Portage bactérien naso-pharyngé et antibiorésistance chez les enfants drépanocytaires



Centre de compétence pour la drépanocytose

Service de PEDIATRIE

Hôpital JEAN VERDIER, BONDY (93)

AP-HP

Université Sorbonne Paris-Nord / HUPSSD



INSERM, IAME BICHAT, **UMR 1337, Infection, Antimicrobials, Modelling, Evolution**
Paris, FRANCE



FILIERE SANTÉ MALADIES RARES

FILIERE MCGRE – 02/02/2024

DREPANO-BACT Portage bactérien naso-pharyngé et antibiorésistance chez les enfants drépanocytaires

- A) Contexte / Revue bibliographique
- B) Présentation et Design de l'étude
- C) Principaux résultats
- D) Discussion/Perspectives/Conclusion
- Remerciements



DREPANO-BACT Portage bactérien naso-pharyngé et antibiorésistance chez les enfants drépanocytaires

CONTEXTE : IMPACT de la VACCINATION CONJUGUEE sur les infections invasives

Ere de la vaccination conjuguée:

- Baisse drastique des **infections bactériennes invasives** (IBI) [1]
- **Mortalité infectieuse** chez les enfants drépanocytaires [2]
- **Stratégies vaccinales** :
 - arrivée du **20-valent = APEXXNAR°** (8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F, 33F) chez les adultes
 - **15-valent = VAXNEUVANCE°** AMM depuis 2021 (+ enfants depuis oct 2022) pas encore commercialisé

[1] Oligbu, BJH 2019, *Risk of IPD in children with SCD in the era of conjugate vaccine a systematic review*

[2] Desselas, Haematologica 2020, *Mortality in children with SCD in France from 2000 to 2015*

[3] Martin, Pediatric Blood and Cancer 2017, *Invasive pneumococcal disease in children with SCD in the pneumococcal conjugate vaccine era*

[4] Gaschignard, Pediatrics 2023, *Invasive bacterial infections in SCD children*

Switch serotypique (infections invasives pneumococciques IPD):

- Augmentation des infections invasives liées à des sérotypes non vaccinaux [3]
- Surveillance des souches PSDP et de l'antibiorésistance

Epidémiologie bactérienne des IBI:

Etude Européenne de 2014-2019 : 169 épisodes IBI (âgés de moins de 10 ans) [4]

- 1) **Salmonella spp.** (n=44, 26%) : infections ostéo-articulaires et bactériémies primaires
- 2) **Streptococcus pneumonia** (Sp; n=31, 18%)
- 3) **Staphylococcus aureus** (n=20, 12%)

Principal FDR pour une IBI sévère = ATCD d'IBI ou infection pneumococcique

DREPANO-BACT Portage bactérien naso-pharyngé et antibiorésistance chez les enfants drépanocytaires

CONTEXTE Revue bibliographique (de 1984 à 2023)

Auteur	Publication	Pays	Points-clés
Dayie	2022	Ghana	nasopharyngeal carriage prevalence of <i>S. aureus</i> in the current study was high, while that of MRSA was low.
Mutagonda	2022	Tanzanie	high nasopharyngeal carriage pathogenic bacteria in children with SCD in Dar es Salaam.
Dayie	2021	Ghana	<i>S. aureus</i> was the predominant colonizer of the nasopharynx of the SCD children, warranting the continuous monitoring of this risk group for invasive <i>S. aureus</i> infections.
Appiah	2020	Ghana	Increasing age, and living in self-contained apartments predisposed individuals to <i>S. aureus</i> carriage.
Dayie	2018	Ghana	Pneumococcal carriage was four-fold higher in SCD children than adults and was characterized by predominance of non-vaccine serotypes and considerable level of multidrug resistance, though penicillin, cefotaxime and levofloxacin resistance appeared to be very low.
Rivera-Olivero	2014	Vénézuéla	Vaccination was associated with an immediate shift in nasopharyngeal carriage toward non-PCV7 serotypes. We observed serotype-specific hyporesponsiveness to immunization after natural carriage with the same serotype in high-risk children.
Donkor	2013	Ghana	In this cohort of Ghanaian children with HbSS disease, <i>S. aureus</i> is higher in carriage and more antibiotic resistant, compared to <i>S. pneumoniae</i> .
Verhagen	2013	Pays-Bas	<u>Revue littérature</u> : respiratory and invasive diseases that occur in children with primary immunodeficiencies or sickle cell disease are probably a result of increased nasopharyngeal colonization rates compared with healthy children.
Schaumburg	2013	Gabon	Carriage and resistance rates are similar in children with and without SCA.
Kateete	2012	Ouganda	Nasopharyngeal carriage of penicillin resistant pneumococci in Ugandan children with homozygous sickle cell disease is high
Alexander	2008	Angleterre	The introduction of PCV-7 appears to be associated with a shift in distribution of serotypes carried by children with SCD. This may have implications for vaccine effectiveness.
Daw	1997	USA	There is a high prevalence of NP carriage of PRSP in children with SCD in the Mid-South, which raises concerns regarding the continued effectiveness of penicillin prophylaxis in these children
Woods	1997	USA	The potential for continued penicillin prophylaxis to contribute to the development of multiply resistant pneumococci should be considered before continuing penicillin prophylaxis in children with sickle cell anemia who are older than 5 years of age
Anglin	1984	USA	Penicillin prophylaxis did not result in emergence of penicillin-resistant pneumococci or in an increased carriage rate of <i>Haemophilus influenzae</i> type b.

Peu d'études sur le portage nasopharyngé bactérien chez les enfants drépanocytaires :

(moins de 15 études en + de 30 ans)

- surtout Africaines (+ récentes)
- quelques : USA (mais anciennes)
- quasi pas en Europe !

Sérotypes pneumococciques à haut potentiel invasif dans la pop° drépanocytaire ?

Varon (2003) : « La fréquence de porteurs de pneumocoque chez les enfants drépanocytaires varie de 6% à 27% selon les séries publiées et le type de prélèvement (rhinopharyngé ou oropharyngé)

DREPANO-BACT : Portage bactérien naso-pharyngé et antibiorésistance chez les enfants drépanocytaires : **DESIGN** de l'étude prospective

- **OBJECTIFS : taux d'antibiorésistance ?**

- Déterminer **taux de portage de pneumocoque**
 - Dont pneumo de sensibilité diminuée **PSDP**
 - **Distribution sérotypique vaccinale et non vaccinale (CNR pneumocoque)**
 - Taux de portage de **SARM, *Haemophilus influenzae* et *Moraxella productrice de beta lactamase***
- **Comparer données** vs population pédiatrique générale (cohorte ACTIV)
- **Évolution vers une infection invasive** (IBI)



ETUDE PROSPECTIVE MULTICENTRIQUE

- **Enfants de 6 mois à 15 ans** Syndrome drépanocytaire majeur
- Exclusion : si syndrome fébrile ou antibiothérapie dans les 7 jours précédant le prélèvement
- **Période d'étude de 15 mois (FIN DEC. 2023)**
 - **NSN = 300 enfants**

SUSCEPTIBILITE AUX INFECTIONS INVASIVES parmi les enfants drépanocytaires : quels sont les **facteurs prédictifs** d'évolution vers une infection sévère ?

PHASE d'INCLUSION

300 enfants sur 7 centres participants en Ile-De-France

ATCD d'infection ?

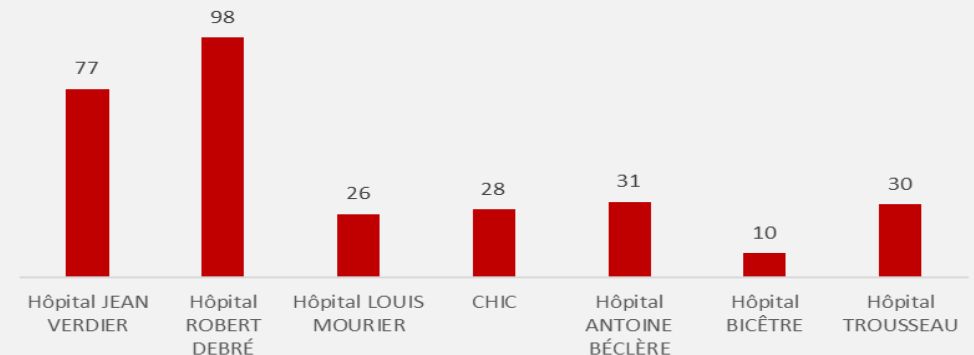
Septembre 2022



Infection ?

décembre 2023

INCLUSIONS PAR CENTRE



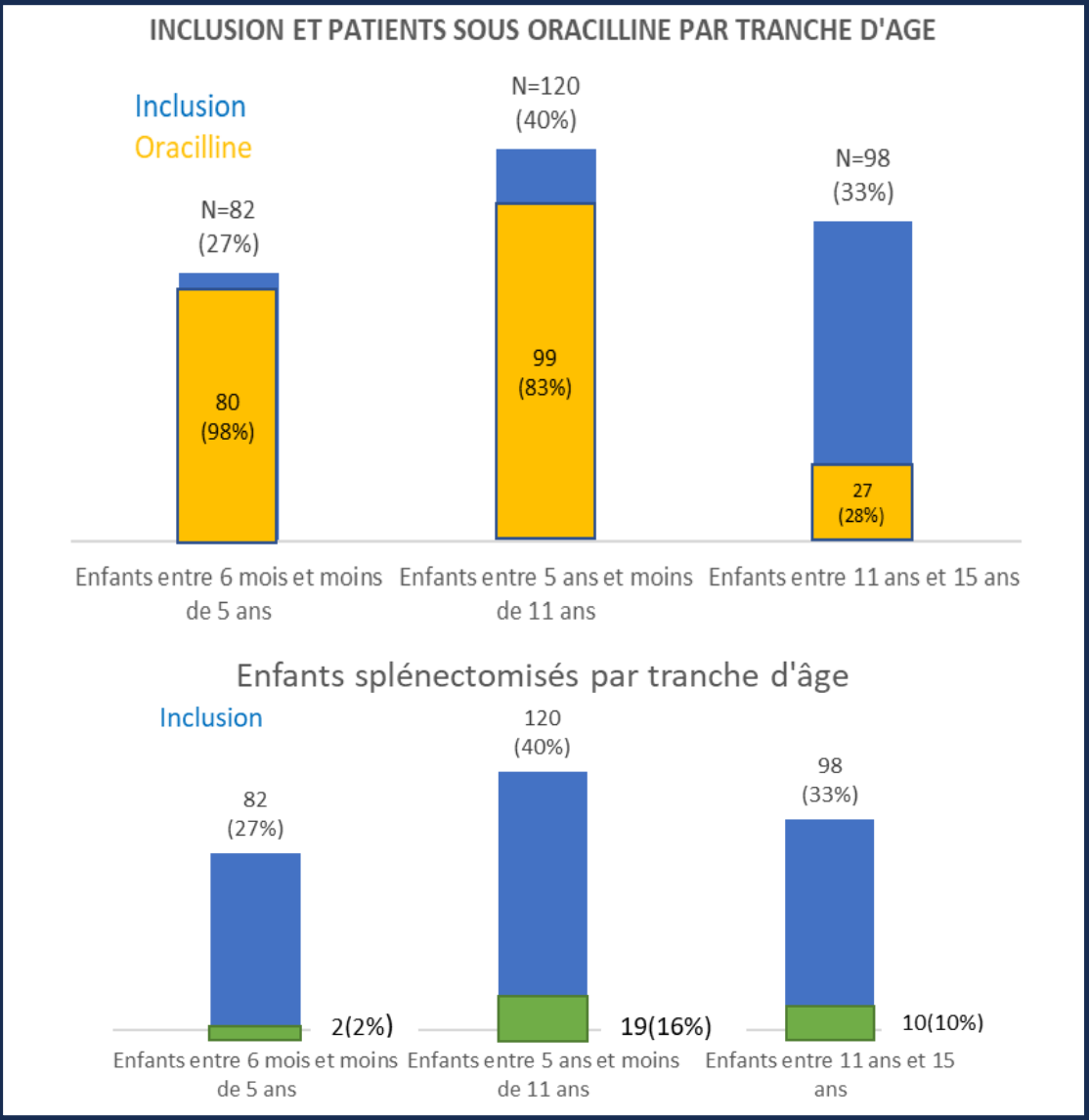
PERSPECTIVES :

- * **Surveillance épidémiologique et bactériologique**
- * **Adaptation des stratégies préventives et curatives**
 - * **Contrôle des infections et de la dissémination de l'antibiorésistance**



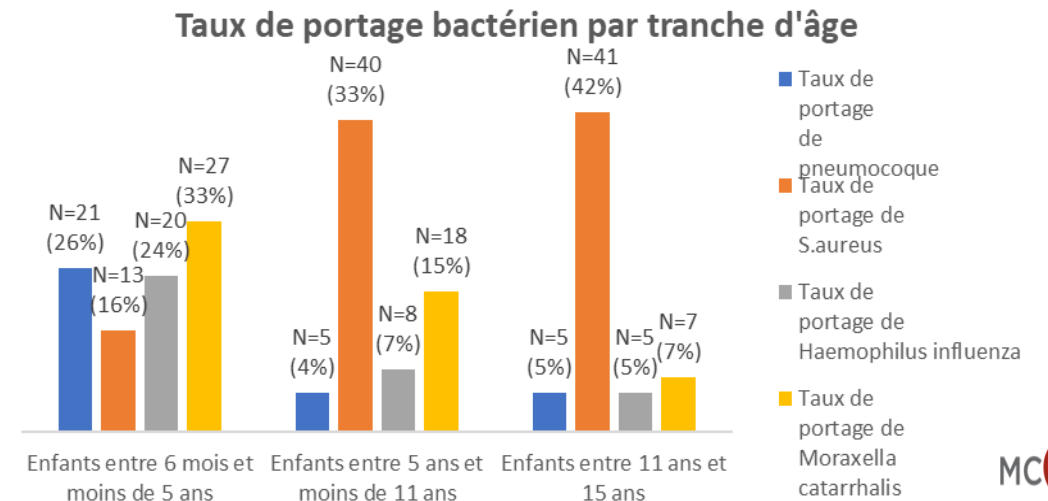
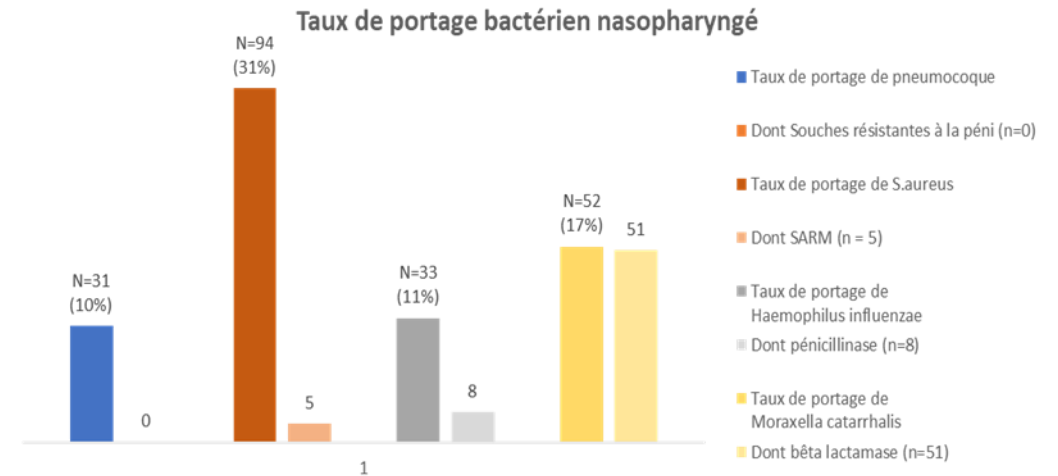
DREPANO-BACT : Portage bactérien naso-pharyngé et antibiorésistance chez les enfants drépanocytaires : **RESULTATS** étude prospective

Caractéristiques socio-démographiques	Nombre (%)
Patients inclus	300 (100)
Age médian	8 ans [IQR: 4-12]
Tranches d'âge :	
• 6 mois- 5 ans	82 (27)
• 5- 11 ans	120 (40)
• 11-15 ans	98 (32)
Sexe ratio M/F	147/153 =0,96
Caractéristiques cliniques	
Antibioprophylaxie par <u>Oracilline</u>	206 (69)
Splénectomisés	31(10)



DREPANO-BACT : Portage bactérien naso-pharyngé et antibiorésistance chez les enfants drépanocytaires : **RESULTATS** bactériologiques

Taux de portage nasopharyngé	Enfants drépanocytaires
	Nombre (%)
<u>prélèvement</u>	300 (100)
<u><i>S.pneumoniae</i></u>	31 (10)
Dont PSDP :	20 (65)
• Intermédiaires	20 (65)
• <u>résistantes</u>	0 (0)
Souches sensibles pénicilline	11(35)
<i>Staphylocoque aureus</i>	94 (32)
Dont SARM	5 (5)
<u><i>Moraxella catarrhalis</i></u>	52 (17)
Dont productrices de Beta lactamase	51 (98)
<u><i>H.influenzae</i></u>	33(11)
Dont productrices de pénicillinase	8 (24)



DREPANO-BACT : Portage bactérien naso-pharyngé et antibiorésistance chez les enfants drépanocytaires

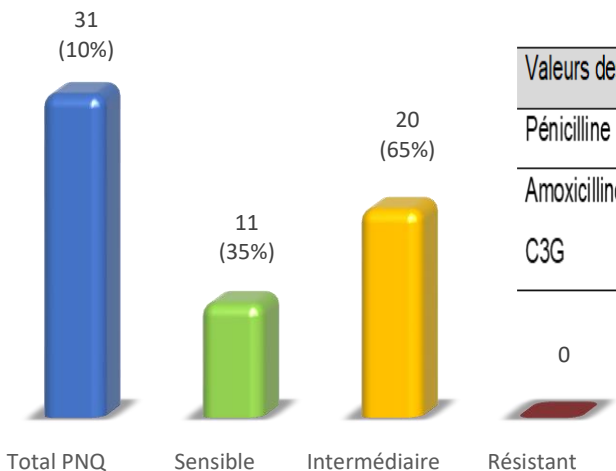
RESULTATS points clés

PRINCIPAUX SEROTYPES PNEUMOCOCCIQUES (n=31) chez 300 enfants drépanocytaires

Nb de patients	SEROTYPE	Sensibilité microbienne (S/I/R)	Vaccinal /non vaccinal
N=4	11A	I	Vacc (Appexnar°)
N=4	23A	I	Non vaccinal
N=4	35B	I	Non vaccinal
N=3	15C	1S, 2I	Non vaccinal
N=2	35F	S	Non vaccinal
N=2	21	S	Non vaccinal
N=1	9N	I	PPSV-23 valent
	7C	S	Non vaccinal
	23B	S	Non vaccinal
	19F	I	PPSV-23 valent
	34	S	Non vaccinal
	3	I	PCV13

- Taux de portage de pneumocoque chez les enfants drépanocytaires : 10% (n=31/300)
 - Plus élevé dans la tranche d'âge (6 mois-5 ans) et diminue avec l'âge
 - Taux d'antibiorésistance : 65% de souches PSDP** (n=20) (CMI péni : intermédiaire)
 - Prédominance de sérotypes non vaccinaux**

Taux de portage de pneumocoque selon la sensibilité à la pénicilline



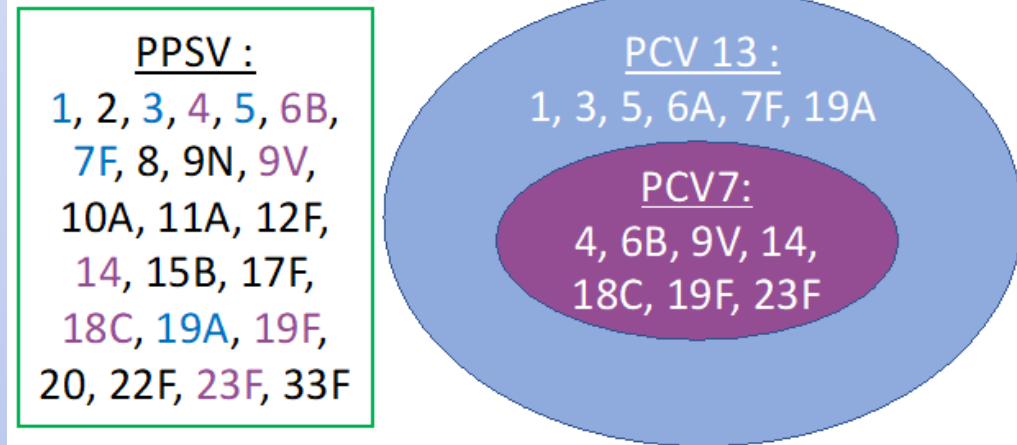
Valeurs des CMI (mg/L)	Souche sensible	Souche résistante
Pénicilline	≤ 0.064	>2
Amoxicilline	≤ 0.5	>2
C3G	≤ 0.5	>2

DREPANO-BACT : Portage bactérien naso-pharyngé et antibiorésistance chez les enfants drépanocytaires : **DISCUSSION** du portage vers l'infection

Sérotypes pneumococciques retrouvés dans le portage nasopharyngé (n=31/300): DREPANO BACT

- 11A, 23A, 35B, 15C, 35F, 21
- Autres : 9N, 7C, 23B, 19F, 34, 3, 5 NT

- Sérotypes **VAXNEUVANCE (15-valent)**: sérotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F et 33F.
- Sérotypes **APPEXNAR (20-valent)** : 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F, 33F



Sérotypes retrouvés dans les infections invasives à pneumocoque IPD chez enfants drépanocytaires :

Etude anglaise 2010-2015 (Oligbu, Arch Dis Child. 2018) :

- n=11, Septicémie (n=7) infections respiratoires (n=4)
- **Sérotype 15** (non inclus dans PCV13) **responsable pour 73% (8/11) des cas dont 3 décès** enfants HbSS
- taux de létalité = 27% (n=3/11)
- risque 49 fois + élevé d'IPD chez les enfants drépano vs non drépano

Etude française 2002-2021 (Fafi, Pham) :

- n=25, méningites pneumococciques en France
- **Prédominance de sérotypes non vaccinaux (24F, 15A, 15C)** (n=15) **60%** IC95[40,8-79,2]
- Proportion de souches de sensibilité diminuée à la pénicilline (**39%**, n=7/22)
- Âge 14 m-15 ans [tous : génotype SS]
- **!! Taux de létalité élevée !! 28%** (n=7/25), IC95[10,4-45,6]

DREPANO-BACT : Portage bactérien naso-pharyngé et antibiorésistance chez les enfants drépanocytaires : DISCUSSION points clés vs littérature

Auteur	Publication	Pays	Points-clés
Dayie	2022	Ghana	nasopharyngeal carriage prevalence of <i>S. aureus</i> in the current study was high, while that of MRSA was low.
Mutagonda	2022	Tanzanie	high nasopharyngeal carriage pathogenic bacteria in children with SCD in Dar es Salaam.
Dayie	2021	Ghana	<i>S. aureus</i> was the predominant colonizer of the nasopharynx of the SCD children, warranting the continuous monitoring of this risk group for invasive <i>S. aureus</i> infections.
Appiah	2020	Ghana	Increasing age, and living in self-contained apartments predisposed individuals to <i>S. aureus</i> carriage.
Dayie	2018	Ghana	Pneumococcal carriage was four-fold higher in SCD children than adults and was characterized by predominance of non-vaccine serotypes and considerable level of multidrug resistance, though penicillin, cefotaxime and levofloxacin resistance appeared to be very low.
Rivera-Olivero	2014	Vénézuéla	Vaccination was associated with an immediate shift in nasopharyngeal carriage toward non-PCV7 serotypes. We observed serotype-specific hyporesponsiveness to immunization after natural carriage with the same serotype in high-risk children.
Donkor	2013	Ghana	In this cohort of Ghanaian children with HbSS disease, <i>S. aureus</i> is higher in carriage and more antibiotic resistant, compared to <i>S. pneumoniae</i> .
Verhagen	2013	Pays-Bas	<u>Revue littérature</u> : respiratory and invasive diseases that occur in children with primary immunodeficiencies or sickle cell disease are probably a result of increased nasopharyngeal colonization rates compared with healthy children.
Schaumburg	2013	Gabon	Carriage and resistance rates are similar in children with and without SCA.
Kateete	2012	Ouganda	Nasopharyngeal carriage of penicillin resistant pneumococci in Ugandan children with homozygous sickle cell disease is high
Alexander	2008	Angleterre	The introduction of PCV-7 appears to be associated with a shift in distribution of serotypes carried by children with SCD. This may have implications for vaccine effectiveness.
Daw	1997	USA	There is a high prevalence of NP carriage of PRSP in children with SCD in the Mid-South, which raises concerns regarding the continued effectiveness of penicillin prophylaxis in these children
Woods	1997	USA	The potential for continued penicillin prophylaxis to contribute to the development of multiply resistant pneumococci should be considered before continuing penicillin prophylaxis in children with sickle cell anemia who are older than 5 years of age
Anglin	1984	USA	Penicillin prophylaxis did not result in emergence of penicillin-resistant pneumococci or in an increased carriage rate of <i>Haemophilus influenzae</i> type b.

→ ✓ prévalence de **portage de *S.aureus* élevé**, tandis que le **taux de SARM est bas ++**

→ ✓ le *S.aureus* est le colonisateur prédominant du nasopharynx des enfants drépano qui sont à risque d'infections invasives à *S.aureus* ; un des FDR de portage du staph. est **l'âge croissant**

→ ✓ prédominance de **sérotypes pneumococciques non vaccinaux** dans le portage naso-pharyngé (shift liée à vaccination)

→ ✗ **taux d'antibiorésistance** : *Moraxella Catarrhalis* > pneumocoque > *Haemophilus influenzae* > SARM

→ ✗ **limites de l'étude DREPANOACT** : pas de groupe contrôle (enfants sains)

→ Taux de PSDP + élevé chez enfants drépano vs pop° générale pédiatrique?

→ design de l'étude ne permettant pas de conclure sur l'impact de l'oracilline sur la sélection de souches R

DREPANO-BACT : Portage bactérien naso-pharyngé et antibiorésistance chez les enfants drépanocytaires : **DISCUSSION** et **PERSPECTIVES**

- Jusqu'à quel âge arrêter la chimioprophylaxie par oracilline ?
- **Quelles stratégies thérapeutiques en cas d'antibiothérapie probabiliste ?**
 - À adapter selon taux d'antibiorésistance global puis secondairement individuellement selon CMI pénicilline/amox
- **Quels facteurs pronostiques d'évolution vers IBI sévère ?**
 - Facteurs de susceptibilité/vulnérabilité et FDR antibiorésistance à déterminer
- **Comment prévenir dissémination de l'antibiorésistance ?**
 - Décontamination/antisepsie en cas de portage de *S.aureus* avant chirurgie
 - Alertes dossier-patient en cas de BMR
 - Prévention et mesures avec les CLIN
- Comment améliorer la surveillance épidémiologique chez les patients drépanocytaires ?
 - Réseau de surveillance cliniciens + microbiologistes
- **Quelles stratégies vaccinales ?**
 - arrivées PCV à sérotypes élargis (15-valent puis 20-valent) à intégrer selon reco HAS juillet 2023 **[1]**
 - Mais switch sérotypique à surveiller au décours ++



[1] Stratégies de vaccination contre les infections à pneumocoque : place du vaccin VAXNEUVANCE chez l'enfant de 6 semaines à 18 ans, rapport HAS juillet 2023

Remerciements



Laboratoires de microbiologie

- CHU Robert DEBRE : Pr Stéphane BONACORSI, Elsa (TEC ACTIV)
- CNRP Créteil CHI : Dr Emmanuelle VARON, Mélanie (TEC ACTIV)

- Association pédiatrie ACTIV (Val-De-Marne)
- Centre compétence-référence CRMR J.VERDIER-AVICENNE
- Equipes investigatrices : 7 centres pédiatriques Drépanocytose

DREPANO-BACT est une étude prospective multicentrique, **promotion AP-HP**
(Coordination : **URC AVICENNE**)

• Financements :

- Centre de compétence drépanocytose et service de pédiatrie, Hôpital JEAN VERDIER BONDY (Pr Loïc de PONTUAL)
- **AP-HP** : DMU'P Hôpitaux Robert DEBRE, LOUIS MOURIER, JEAN VERDIER

- **Filière MCGRE : MERCI !!**



pas de conflit d'intérêt à déclarer

email : luu-ly.pham@aphp.fr

JEAN VERDIER (BONDY, 93)	P.BENHAIM, L.AMOR, Pr DE PONTUAL, N.BELAID C.BRIAND, A.MALKA, M.HOULIER, C.Da Silveira
ROBERT DEBRE (PARIS 19)	B.KOEHL, F.MISSUD, V.BROUSSE, L.HOLVOET, M.BENKERROU
LOUIS MOURIER (COLOMBES 92)	H.SEE, Pr R.BASMACI, O.Laurent
CHI (CRETEIL, 94)	I.HAU, Pr PONDARRE, M.Vassal
BICETRE (KREMLIN-BICETRE, 94)	C.GUITTON, F.ZENKHRI
BECLERE (CLAMART, 92)	Pr V.GAJDOS, E.BIZOT
TROUSSEAU (PARIS 12)	MH. ODIEVRE, AS.ROMAIN

- **IAME BICHAT, INSERM, UMR 1137 :**

- Pr Etienne CARBONNELLE
- Dr Jean GASCHIGNARD
- Dr Naïm OULDALI



- **FEDERATION DU RED PARIS** Pr BARTOLUCCI



SPECIAL REMERCIEMENT

- Au Dr Patricia BENHAÏM
- Pédiatre Drépanocytologue du centre de compétence de l'hôpital JEAN VERDIER
- TRES BONNE RETRAITE de la part de toute l'équipe de Pédiatrie de BONDY !!!



CENTRE de COMPETENCE de la drépanocytose JEAN VERDIER-BONDY 93

- **Médecin-coordinatrice** : Dr Marine HOULIER
- Dr Lahoueri AMOR
- IDE coordinatrice : Fatou DIAGNE
- HDJ pédiatrie : Dr Coralie BRIAND
- Chef de service : Pr Loïc de PONTUAL
- Centre de vaccinations : Dr Luu-Ly PHAM
- Technicien d'études cliniques : Nabil BELAID