

RIPA 2024

Aix les Bains
19 Janvier 2024



Pneumocoque & vaccins : La chasse aux sérotypes ?

Corinne LEVY
Robert COHEN



CORINNE LEVY : DÉCLARATION DE LIENS D'INTÉRÊTS

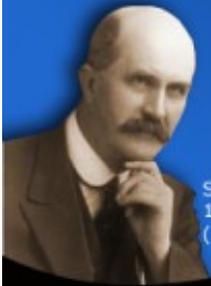
- Intérêts financiers : 0
- Liens durables ou permanents: 0
- Interventions ponctuelles: MSD, Pfizer
- Intérêts indirects: Directrice médicale ACTIV, Grants de GSK, MSD, PFIZER et SANOFI
- Membre GPIIP, AFPA, ESPID

R. Cohen : Liens d'intérêts 3 dernières années

Intérêts financiers dans une entreprise	Dirigeant, Employé, Organe décisionnel dans une entreprise	Etudes cliniques Investigateur, Coordinateur	Conférences	Participation à des boards	Invitations congrès	Proche parent salarié
0	0	GSK MSD Pfizer Sanofi	GSK MSD Pfizer Sanofi	GSK MSD Pfizer Sanofi	MSD Pfizer GSK	0

Liens complets : [transparence.Gouv](https://transparence.gouv.fr)

"The important thing
in **science** is **not** so
much to obtain **new
facts as** to discover
new ways
of **thinking**
about them."



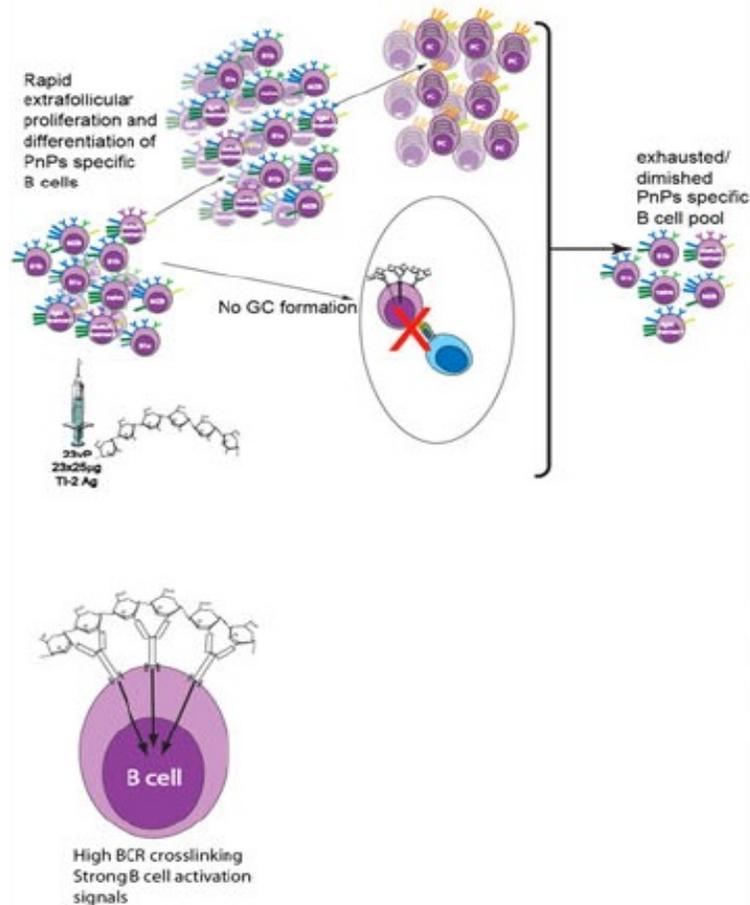
Sir William Bragg
1915 Nobel Prize winner in Physics
(1862-1942)



**"The chief aim of
Interpretation is not
instruction, but
provocation."**

- FREEMAN TILDEN

Les vaccins polysidiques non conjugués sont des vaccins du passé

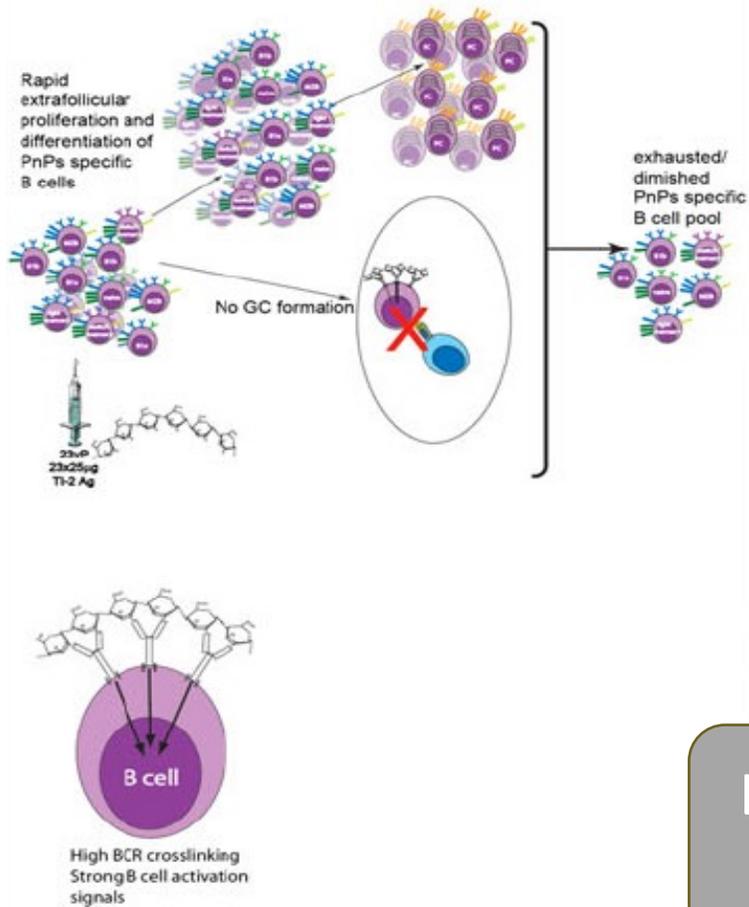


D'après Clutterbuck *et al.*, JID 2012

Old story depuis 112 ans ... d'abord chez l'adulte

- Quelle que soit leur cible :
Meningocoque, Pneumocoque, Hib, Typhoïde...
 - Pas de mémoire immunitaire
 - Pas d'effet des rappels
 - Voire hyporéactivité
- La protection vient de la seule **production d'anticorps, sans immunité cellulaire démontrable**
- **sans aucun effet de groupe (pas d'effet sur le portage)**
- Durée de protection courte

Les vaccins polysidiques non conjugués sont des vaccins du passé



D'après Clutterbuck *et al.*, JID 2012

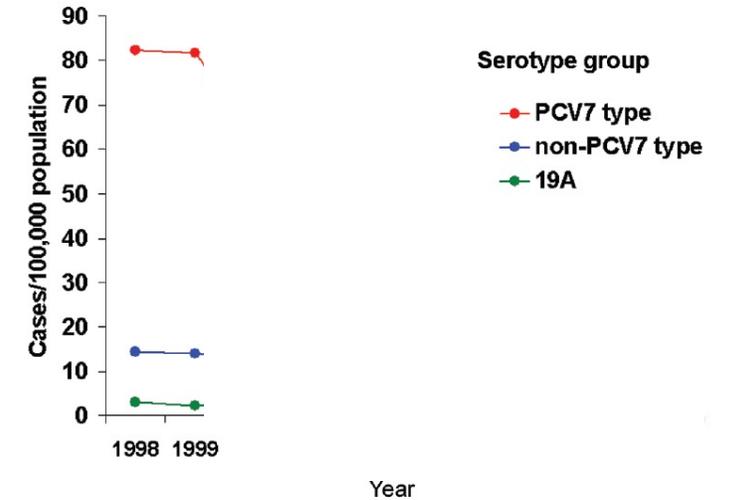
- Les taux d'anticorps (ELISA) sont élevés : charge antigénique élevée (X 20 / vaccins conjugués), mais en OPA les résultats sont moyens, même après un VPC
- L'efficacité clinique et la tolérance sont sensiblement moins bonnes
- Le phénomène d'Arthus est assez fréquent, la dose d'Ag étant très élevée.

La question de leur utilisation ne se pose aujourd'hui que pour quelques semaines ou mois encore.

Quelques rappels...une histoire sans fin?

- Avec l'introduction du premier vaccin antipneumococcique conjugué chez l'enfant en 2000, le PCV7, « l'histoire » des maladies à pneumocoque a radicalement changé
- Le PCV7 contenait les sérotypes pneumococciques les plus courants à l'origine des infections invasives +++ aux US: 85% des sérotypes impliqués dans les IIP
- Un peu moins bien adapté pour les enfants européens 70% des IIPD

PCV7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F)



IIP enfants de moins de 5 ans aux US

Pilishvili T et al. Sustained Reductions in Invasive Pneumococcal Disease in the Era of Conjugate Vaccine. JID 2010; 201:32–41

Quelques rappels...une histoire sans fin?

Dans les pays qui avaient introduit le PCV7, l'incidence des IIP chez les enfants vaccinés et chez les sujets non vaccinés de tout âge (dont les personnes âgées) a diminué de manière significative

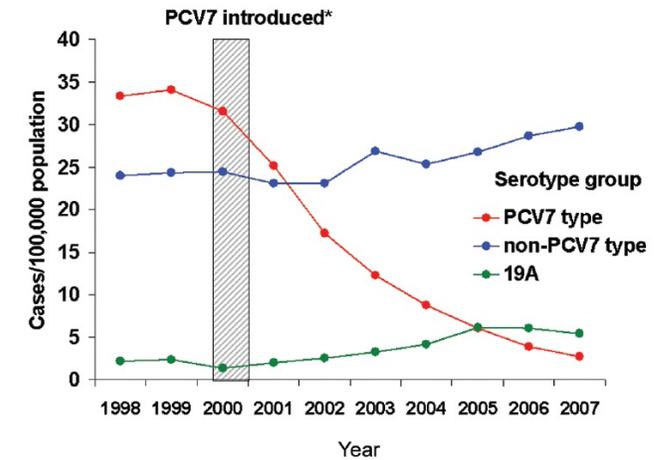
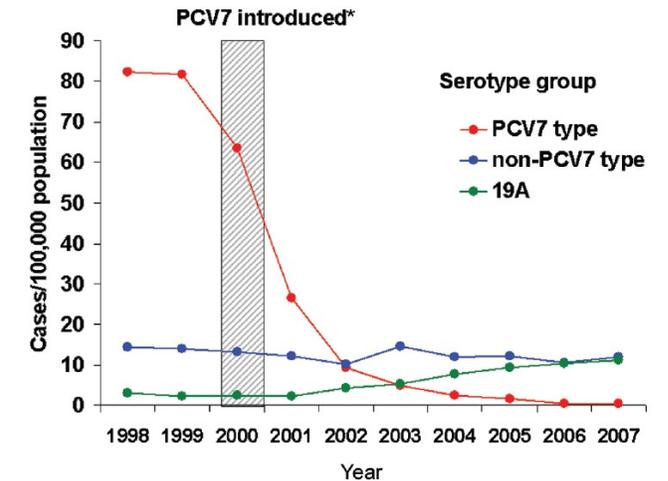


Figure 2. Changes in invasive pneumococcal disease (IPD) incidence by serotype group among children aged <5 years (A) and adults aged ≥ 65 years (B), 1998–2007. *Seven-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) was introduced in the United States for routine use among young children and infants in the second half of 2000.

Pilishvili T et al. Sustained Reductions in Invasive Pneumococcal Disease in the Era of Conjugate Vaccine. JID 2010; 201:32–41

Quelques rappels...une histoire sans fin?

- Malheureusement, le bénéfice du PCV7 a été contrebalancé par le phénomène de **remplacement sérotypique** avec augmentation des IIP dues aux sérotypes non vaccinaux

PEDIATRICS
OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

Serotype 19A Is the Most Common Serotype Causing Invasive Pneumococcal Infections in Children

Sheldon L. Kaplan, William J. Barson, Philana L. Lin, Stephanie H. Stovall, John S. Bradley, Tina Q. Tan, Jill A. Hoffman, Laurence B. Givner and Edward O. Mason, Jr
Pediatrics 2010;125;429-436; originally published online Feb 22, 2010;
DOI: 10.1542/peds.2008-1702

→implémentation des PCVs de 2^{ème} génération :
PCV10 et PCV13 selon les pays

PCV10 (PCV7 + 1, 5 et 7F)

PCV13 (PCV10 + 3, 6A et 19A)

Quelques rappels...une histoire sans fin?

Table. Comparison of pneumococcal serotypes in children <24 mo of age in Israel, 2015–2017, and France, 2015–2018*

Serotypes	Cases of invasive pneumococcal disease, no. (%)	
	Israel	France
Total	216 (100.0)	113 (100.0)
PCV13 serotypes	22 (10.2)	5 (4.4)
22F	8 (3.7)	8 (7.1)
33F	23 (10.6)	5 (4.4)
PCV15 serotypes†	53 (24.5)	18 (15.9)
8	2 (0.9)	2 (1.8)
10A	8 (3.7)	11 (9.7)
11A	3 (1.4)	2 (1.8)
12F	58 (26.9)	1 (0.9)
15B/C	10 (4.6)	13 (11.5)
PCV20 serotypes‡	134 (62.0)	47 (41.6)
Non-VT20	82 (38.0)	66 (58.4)
24F	7 (3.2)	31 (27.4)
VT20–13	112 (51.9)	42 (37.2)
Non-PCV13	194 (89.8)	108 (95.6)

*Non-VT20, serotypes in PCV20; PCV13, 13-valent PCV; PCV15, 15-valent PCV; PCV20, 20-valent PCV; PCV, pneumococcal conjugate vaccine; VT20–13, vaccine types in PCV20 but not PCV13.

†Comprises PCV13 serotypes as well as 22F and 33F.

‡Comprises PCV15 serotypes as well as 8, 10A, 11A, 12F, and 15B/C.

En France PCV13 a remplacé le PCV7 en 2010 et...de nouveau **remplacement sérotypique** variable selon les pays

Vingt ans d'utilisation des VPC chez l'enfant nous ont appris que ces vaccins malgré le remplacement sérotypiques avaient eu un impact considérable en santé publique

Impact of Routine Childhood Immunization in Reducing Vaccine-Preventable Diseases in the United States

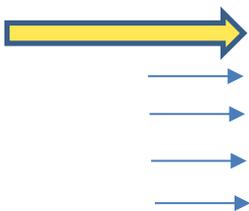
Sandra E. Talbird, MSPH,^a Justin Carrico, BS,^a Elizabeth M. La, PhD,^a Cristina Carias, PhD,^b Gary S. Marshall, MD,^c Craig S. Roberts, PharmD, MPA, MBA,^b Ya-Ting Chen, PhD,^b Mawuli K. NyakuDrPh, MBA, MPH^b

To cite: Talbird SE, Carrico J, La EM, et al. Impact of Routine Childhood Immunization in Reducing Vaccine-Preventable Diseases in the United States. *Pediatrics*. 2022;150(3): e2021056013

Vingt ans d'utilisation des VPC chez l'enfant nous ont appris que ces vaccins avaient eu un impact considérable en santé publique malgré le remplacement sérotypique

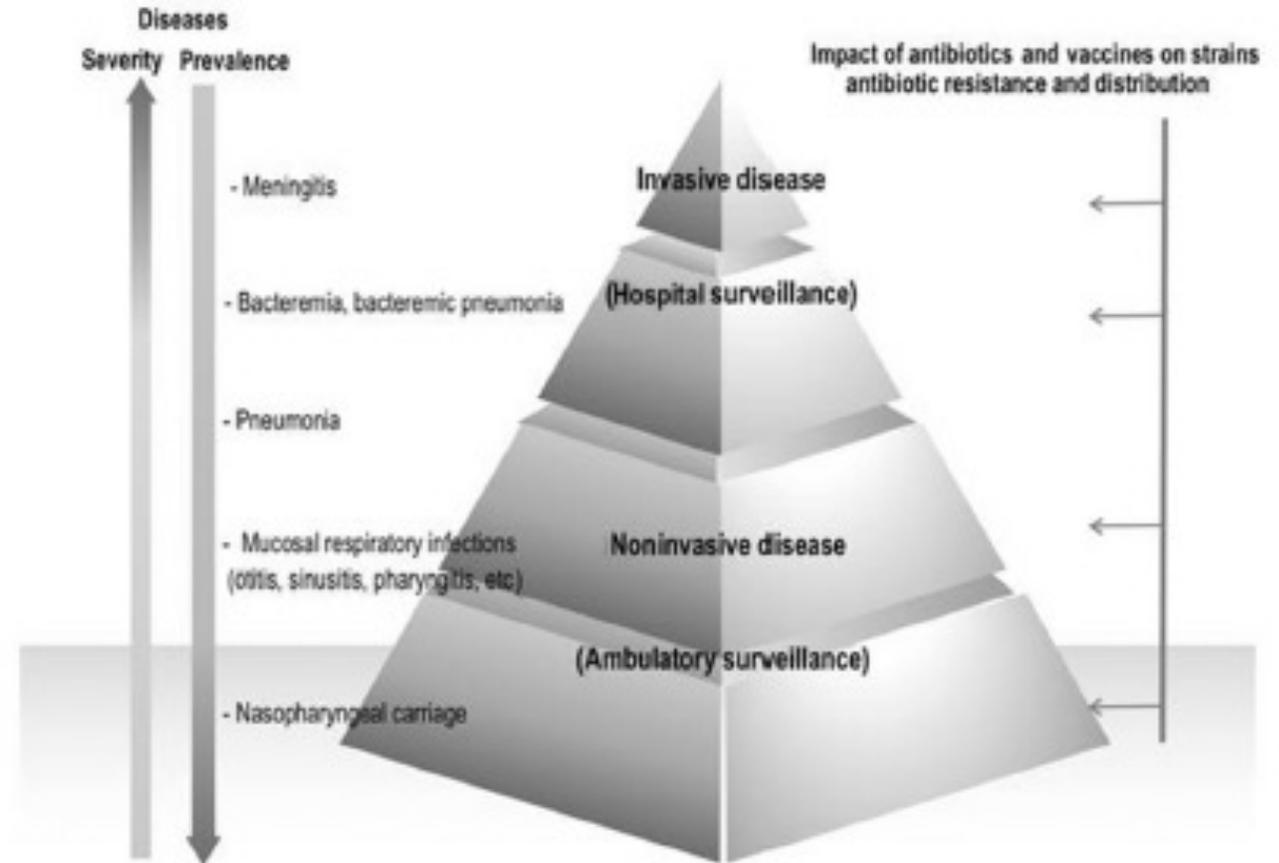
TABLE 2 Prevaccine and Vaccine-Era Disease Incidence Estimates, Annual Cases, and 2019 Cases Averted in the United States by Disease

Disease	Without Immunization		With Immunization		Cases Averted (2019)
	Prevaccine Disease Incidence per 100 000 ^a	Annual Cases (2019) ^b	Vaccine-Era Disease Incidence per 100 000 ^a	Annual Cases (2019) ^b	
Diphtheria	600	263 000	<1	<1	263 000
Hepatitis A	17	56 000	2	7 000	49 000
Hepatitis B	46	150 000	7	22 000	128 000
<i>Haemophilus influenzae</i> type b	92	18 000	<1	<100	18 000
Influenza	1 232	7 115 000	13 412	5 879 000	1 236 000
Measles	2 129	3 639 000	<1	<1 000	3 639 000
Mumps	1 312	2 243 000	2	3 000	2 240 000
Pertussis	744	2 442 000	66	217 000	2 225 000
<i>Streptococcus pneumoniae</i>					
IPD	24	79 000	10	31 000	48 000
Pneumonia hospitalizations ^c	152	500 000	24	78 000	422 000
Pneumonia outpatient visits ^c	282	927 000	88	289 000	638 000
AOM ^c	11 141	8 138 000	2 756	2 013 000	6 124 000 ^d
Polio	21	70 000	0	0	70 000
Rotavirus ^c					
Hospitalizations	340	67 000	29	6 000	61 000
ED visits	1 072	210 000	420	82 000	128 000
Outpatient visits	2 228	436 000	1 222	239 000	197 000
Rubella	1 124	1 921 000	<1	<10	1 921 000
Tetanus	<1	1 000	<1	<100	1 000
Varicella	1 328	4 359 000	30	97 000	4 262 000



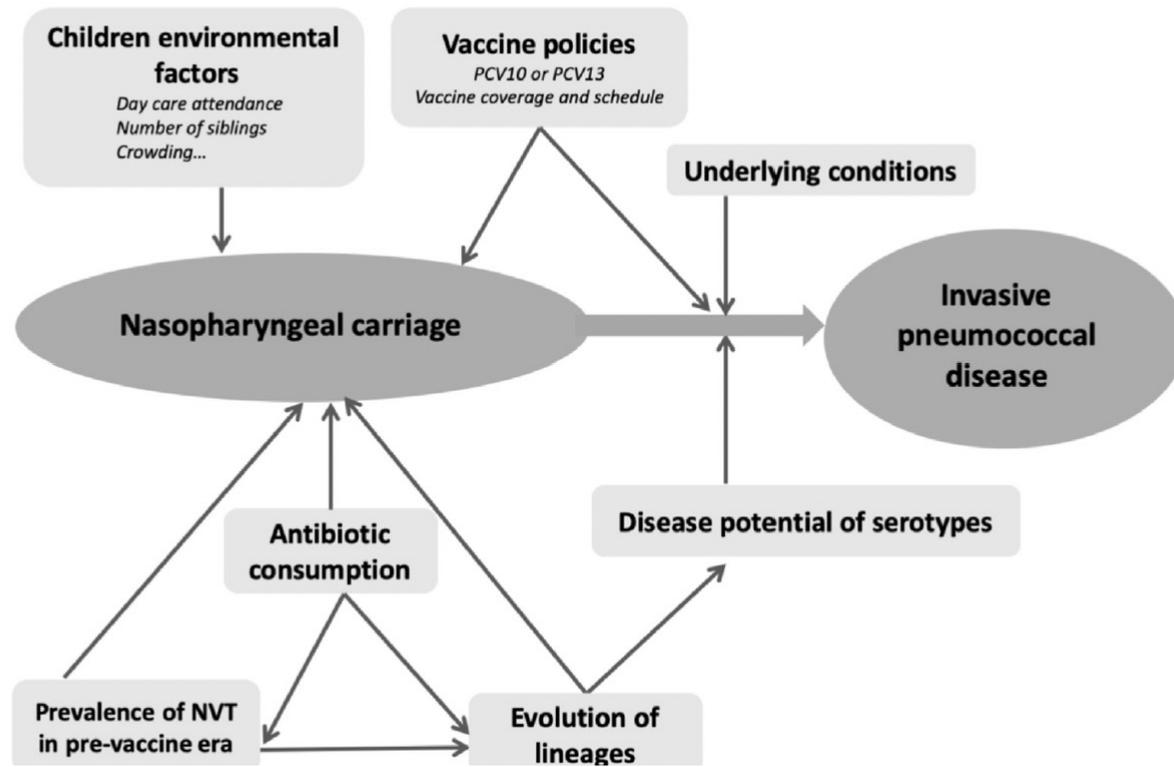
Back to the basis ...Revenons à la base

**Le rhino-pharynx de l'enfant
(niche écologique) ne sera jamais
« vide » de pneumocoques**



Une centaine de sérotypes...

Différents facteurs sont impliqués dans la diversité du remplacement sérotypique après l'utilisations des PCVs
Et donc...plus on élargit le spectre des vaccins , plus on déplace le remplacement vers d'autres sérotypes



Levy C. et al. Diversity of Serotype Replacement After Pneumococcal Conjugate Vaccine Implementation in Europe.

<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.07.057>. The Journal of Pediatrics 2019

Où en sommes nous 14 ans après l'utilisation du PCV13 ?



Dynamics of Antibiotic Resistance of *Streptococcus pneumoniae* in France: a Pediatric Prospective Nasopharyngeal Carriage Study from 2001 to 2022

Alexis Rybak ^{1,2,3,4}, Corinne Levy ^{1,2,3,4,5}, Naïm Ouldali ^{1,2,3}, Stéphane Bonacorsi, Stéphane Béchet ¹, Jean-François Delobbe ¹, Christophe Batard ^{1,2}, Isabelle Donikian ¹, Marie Goldrey ¹, Jessica Assouline ¹, Robert Cohen ^{1,2,3,4,5} and Emmanuelle Varon ^{1,2}

Periods	Pre-PCV7 N = 943	Targeted PCV7 N = 2,314	PCV7 N = 3,458	Early PCV13 N = 3,677	Late PCV13 N = 6,744	Total N = 17,136
PCV7 serotypes	421 (44.6)	565 (24.4)	193 (5.6)	64 (1.7)	132 (2.0)	1,375 (8.0)
PCV13 + 6C serotypes	585 (62.0)	984 (42.5)	925 (26.7)	387 (10.5)	306 (4.5)	3,187 (18.6)
6 additional sero- types + serotype 6C	164 (17.4)	419 (18.1)	732 (21.2)	323 (8.8)	174 (2.6)	1,812 (10.6)

- Dans la flore rhinopharyngée, parmi les 13 sérotypes du PCV13, seuls 3 sont encore présents
 - Les sérotypes 19F et 19A: rare dans les IIP, mais 2 à 3 % des enfants continuent à les porter
 - Le sérotype 3 (presqu'au même niveau qu'avant)

Cohen R. *Infectious Disease Now*, soumis Dec 2023. *Pneumococcal conjugate vaccines, what's new before the implementation of their third generation?*

L'héritage PCV13

- Ce qui compte probablement le plus c'est l'aptitude des **souches « résiduelles » à générer des infections invasives** chez le sujet sans pathologie sous-jacente
 - Certains sérotypes sont plus souvent retrouvés dans les pathologies invasives qu'en portage : ils ont un **pouvoir invasif élevé**,
 - D'autres sont aussi souvent retrouvés en portage que dans les infections invasives : ils ont un **pouvoir invasif intermédiaire**,
 - Certains sérotypes sont plus souvent retrouvés en portage que dans les infections invasives : ils ont un **pouvoir invasif faible**.
- Les enfants présentant des pathologies sous-jacentes peuvent être infectés par n'importe quels sérotypes et en particulier par ceux dont le pouvoir invasif est faible mais qui restent portés par les enfants vaccinés, et continuent de circuler dans la population...

Disease potential des sérotypes: ils ne sont pas tous égaux

Clinical Infectious Diseases

BRIEF REPORT

Invasive Disease Potential of Pneumococcal Serotypes in Children After PCV13 Implementation

Robert Cohen,^{1,2,3,4,5} Corinne Levy,^{1,2,4,5,6} Naim Ouldali,^{1,2,6} Marie Goldrey,⁷ Stéphane Béchet,¹ Stéphane Bonacorsi,^{8,9} and Emmanuelle Varon^{2,10}

Table 1. Serotype Distribution and Their Rank by Type of Invasive Pneumococcal Disease from 2012 to 2018

Serotype	Rank in Overall IPD	Overall IPD (N = 1385)	Meningitis (n = 388)	Pneumonia (n = 333)	Other IPD (n = 664)	Healthy Children (n = 1034)	Rank in Carriage
24F	1	214 (15.5)	78 (20.1)	45 (13.5)	91 (13.7)	28 (2.7)	13
15B/C	2	116 (8.4)	38 (9.9)	16 (4.8)	62 (9.3)	130 (12.6)	1
12F	3	106 (7.7)	21 (5.4)	27 (8.1)	58 (8.7)	2 (0.2)	28
19A	4	78 (5.6)	15 (3.9)	28 (8.4)	35 (5.3)	20 (1.9)	18
1	5	76 (5.5)	2 (0.4)	40 (12.0)	34 (5.1)
10A	6	73 (5.3)	25 (6.5)	6 (1.8)	42 (6.3)	42 (4.1)	9
3	7	71 (5.1)	10 (2.6)	36 (10.8)	25 (3.8)	19 (1.8)	19
15A	8	68 (4.9)	26 (6.7)	10 (3.0)	32 (4.8)	74 (7.2)	5
23B	9	66 (4.8)	23 (5.9)	8 (2.4)	35 (5.3)	108 (10.4)	2
22F*	10	65 (4.7)	19 (4.9)	11 (3.3)	35 (5.3)	34 (3.3)	12
38	11	43 (3.1)	4 (1.0)	12 (3.6)	27 (4.1)	6 (0.6)	24
33F*	12	42 (3.0)	19 (4.9)	10 (3.0)	13 (2.0)	17 (1.6)	20
19F	13	38 (2.7)	15 (3.9)	4 (1.2)	19 (2.9)	42 (4.1)	9
23A	14	32 (2.3)	12 (3.1)	5 (1.5)	15 (2.3)	75 (7.3)	4
35B	15	25 (1.8)	7 (1.8)	6 (1.8)	12 (1.8)	53 (5.1)	6
7F	15	25 (1.8)	5 (1.3)	11 (3.3)	9 (1.4)	3 (0.3)	27

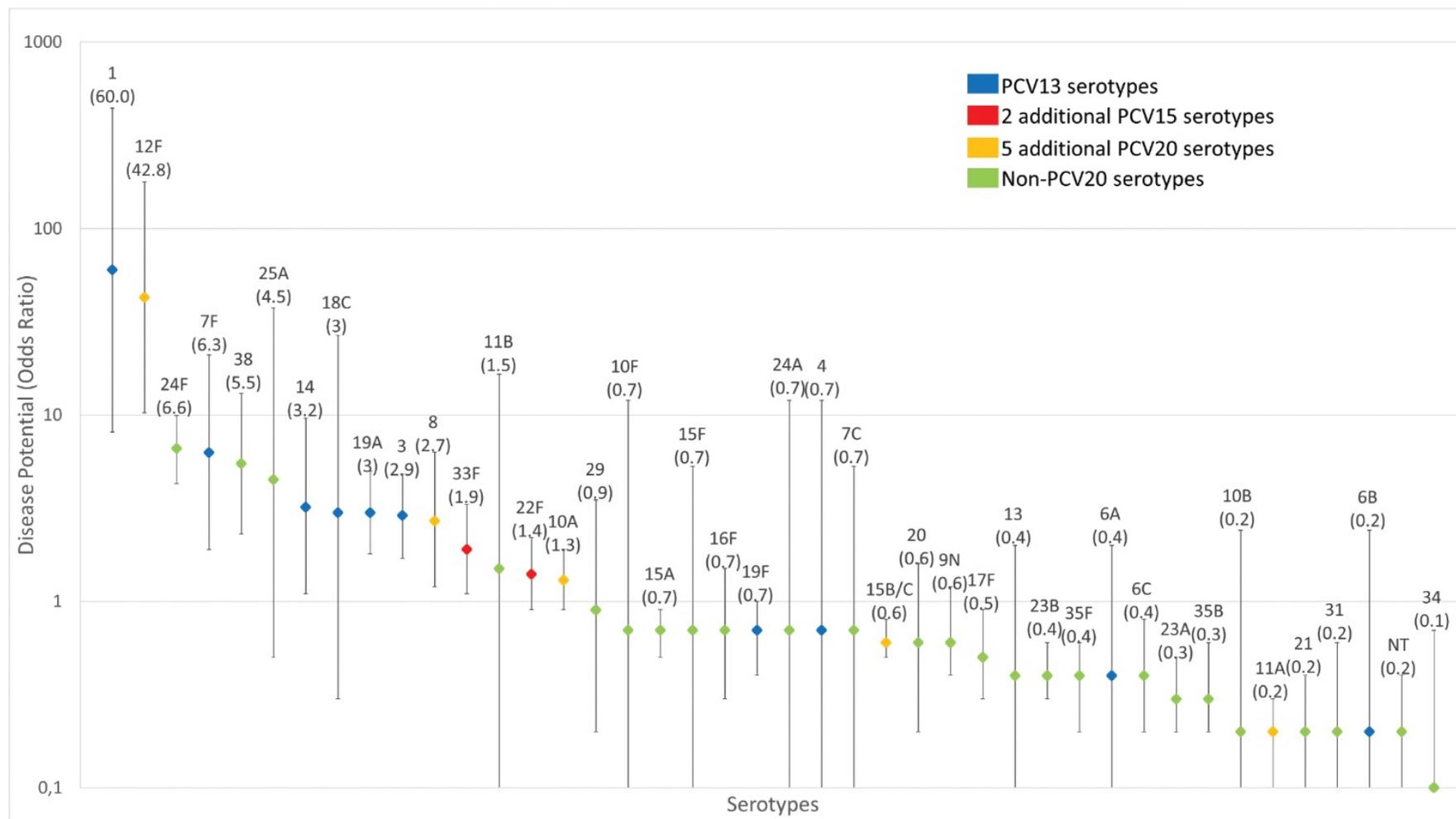
Disease potential des sérotypes: ils ne sont pas tous égaux

Clinical Infectious Diseases

BRIEF REPORT

Invasive Disease Potential of Pneumococcal Serotypes in Children After PCV13 Implementation

Robert Cohen,^{1,2,3,4,5} Corinne Levy,^{1,2,4,5} Naim Ouldali,^{1,2,6} Marie Goldrey,⁷ Stéphane Béchet,¹ Stéphane Bonacorsi,^{8,9} and Emmanuelle Varon^{2,10}



Choix des sérotypes dans les vaccins... conditionnés par le choix initial de ceux contenus dans le PCV7

PCV7	PCV10	PCV13	PCV15	PCV20	PCV21
4	4	4	4	4	-
6B	6B	6B	6B	6B	-
9V	9V	9V	9V	9V	-
14*	14*	14*	14*	14*	-
18C*	18C*	18C*	18C*	18C*	-
19F§	19F§	19F§	19F§	19F§	-
23F	23F	23F	23F	23F	-
	1	1	1	1	-
	5	5	5	5	-
	7F	7F	7F	7F	7F
		3*	3*	3*	3*
		6A(C)	6A(C)	6A(C)	6A (C ?)
		19A	19A	19A	19A(B)
			22F	22F	22F
			33F	33F	33F
				8*	8*
				10A	10A
				11A	11A
				12F	12F
				15B (C)	15B (C)
					9N
					15A
					16F
					17F
					20
					23A
					23B
					24F
					31
					35B

- Sérotypes à disease potential élevé
- Sérotypes à disease potential moyen
- Sérotypes à disease potential faible



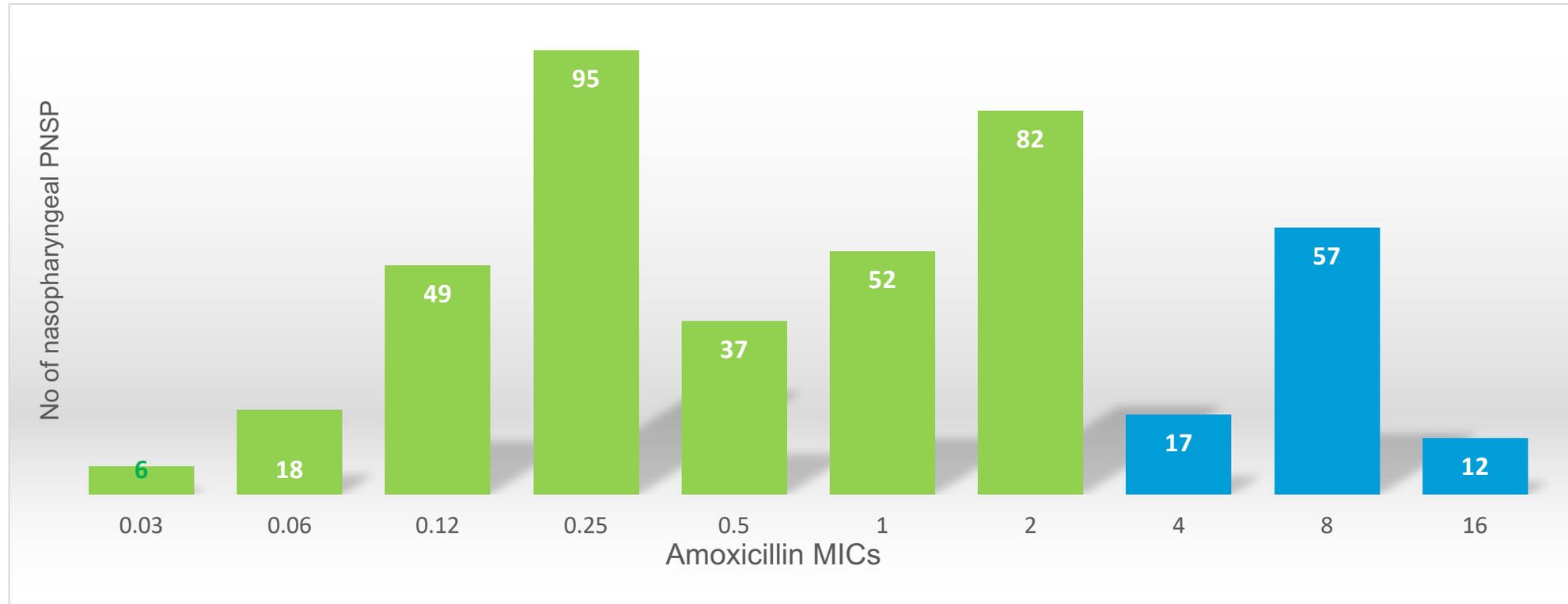
Concentre les souches les plus résistantes

*Ces sérotypes pourraient être classé dans le groupe « pouvoir invasif élevé »

§ Ce sérotype pourrait être classé dans le groupe « pouvoir invasif faible »

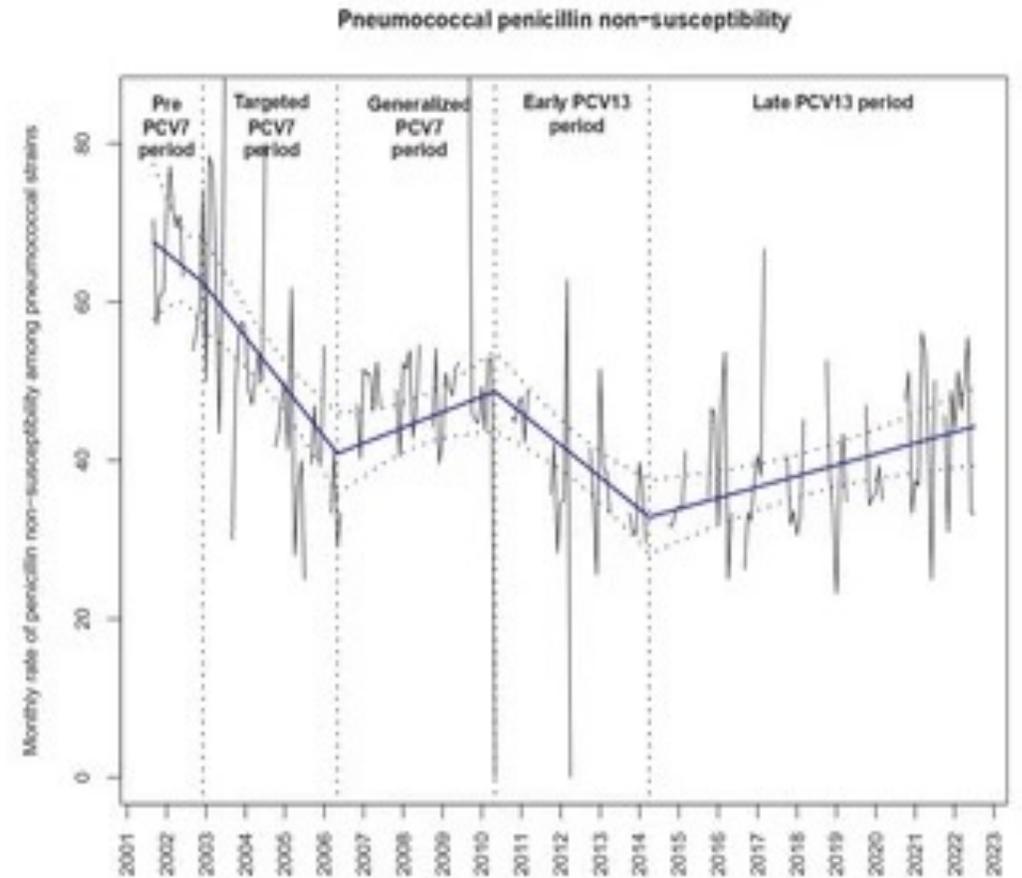
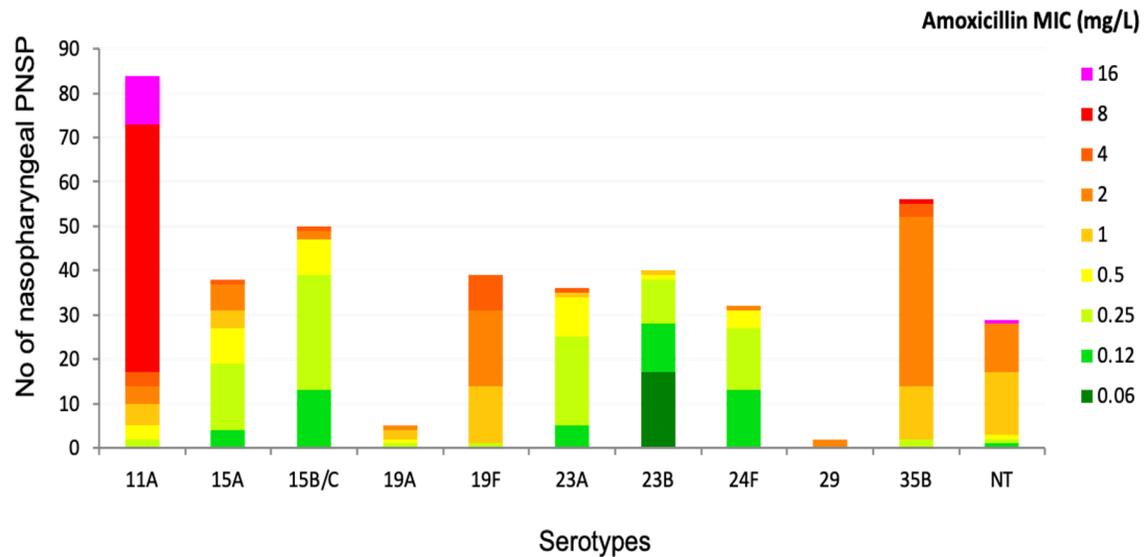
Le sérotype 11A est très peu invasif mais très résistant aux antibiotiques

Nasopharyngeal PNSP: distribution of isolates (n=425) according to MICs of amoxicillin



Résistance à l'amoxicilline CMI > 2 mg/L (CASFM-EUCAST)

CMI à l'amox des pneumocoques isolés de portage 2021/2022 en fonction des sérotypes (R: CMI>2mg/l)



Cohen R. *Infectious Disease Now*, soumis Dec 2023. Pneumococcal conjugate vaccines, what's new before the implementation of their third generation?

Choix des sérotypes dans les vaccins... conditionnés par le choix initial de ceux contenus dans le PCV7

- Dans les vaccins 10,13, 15 et 20, des sérotypes à haut disease potential ont été majoritairement ajoutés
- Le PCV21 de MSD change la donne en proposant des sérotypes majoritairement non couverts par les autres PCVs, fréquemment portés chez l'enfant et donc susceptibles d'infecter les patients à risque
 - 17 des sérotypes du 21-valent ne sont pas contenus dans les PCVs...et seulement 4 sont communs au PCV13
- La FDA l'a autorisé et le dossier devrait être soumis à l'agence Européenne du Médicament
- Il n'y a pas, à ce jour, d'étude publiée menée chez l'enfant

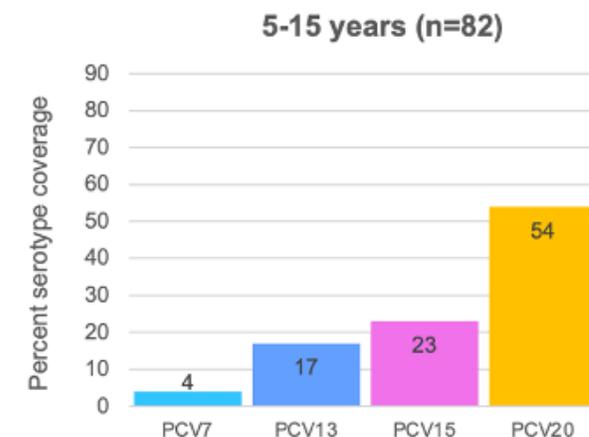
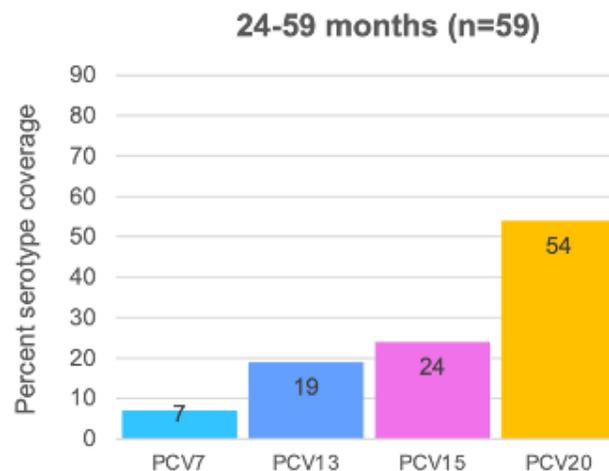
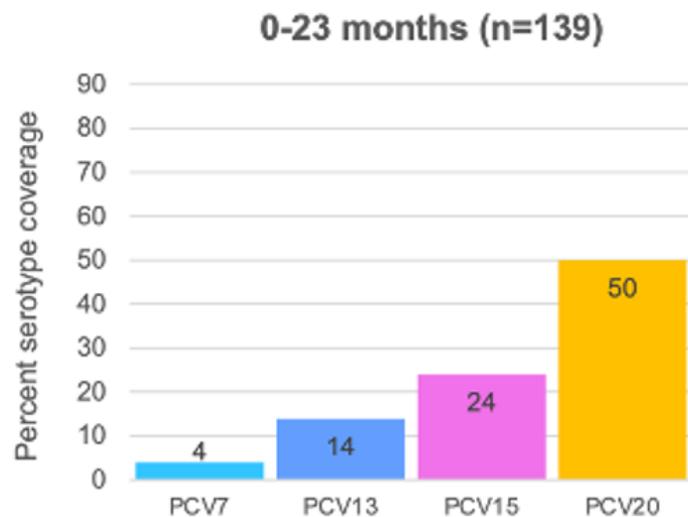
PCV15 (PCV13 + 22F et 33F)

PCV20 (PCV15 + 8, 10A, 11A, 12F et 15B)

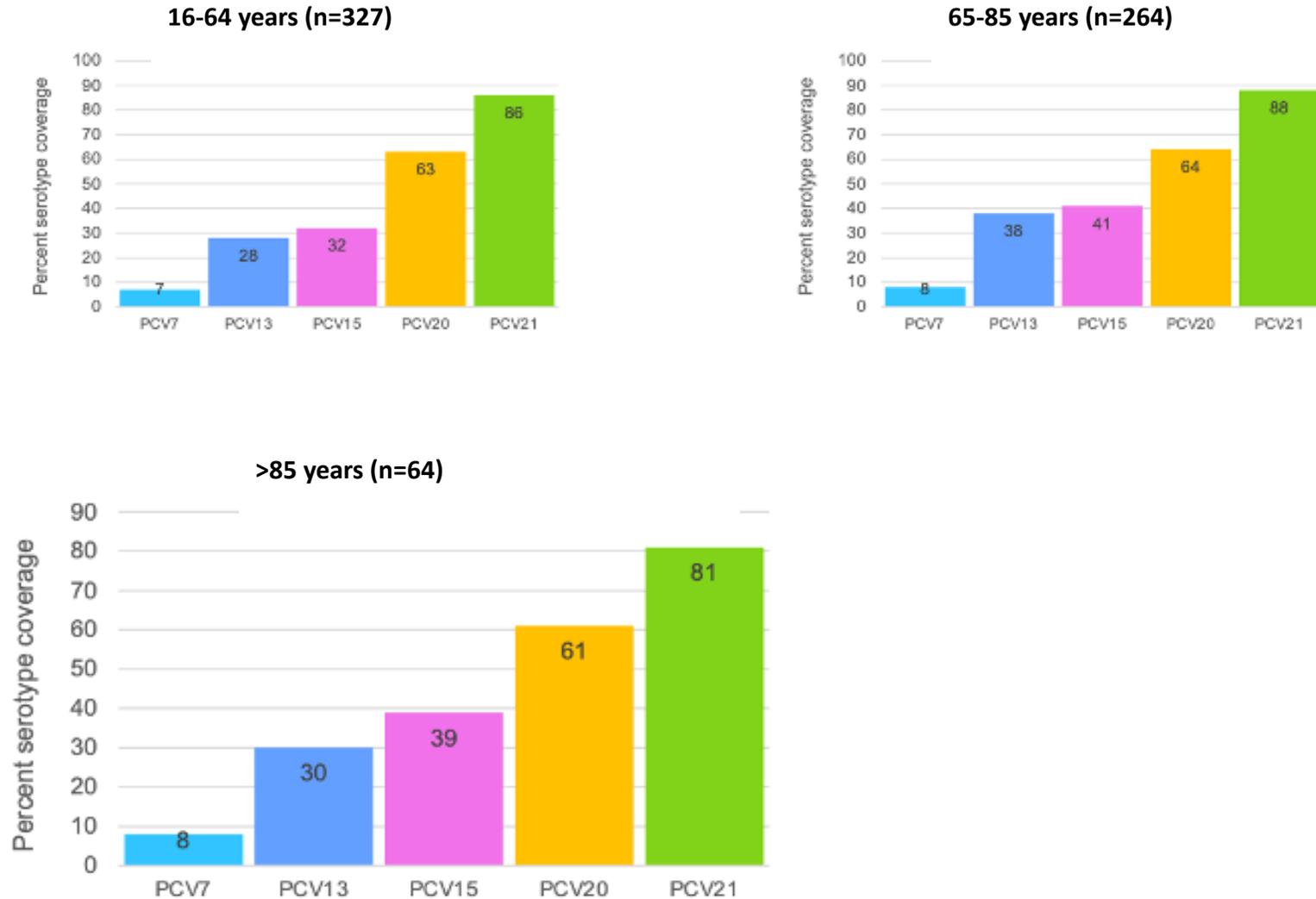
PCV21 (3, 6A/C, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15B/C, 16F, 17F, 19A, 20, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F et 35B)

Cohen R. Infectious Disease Now, soumis Dec 2023. Pneumococcal conjugate vaccines, what's new before the implementation of their third generation?

Couverture potentielle chez l'enfant en France en 2022 (CNRP)



Couverture potentielle chez l'adulte en France en 2022 (CNRP)



Take-Home Messages

- Progrès significatifs en termes d'allègement du fardeau des maladies pneumococciques
- la course permanente au développement de nouveaux PCVs nécessitera probablement une adaptation régulière aux changements épidémiologiques
- L'introduction de nouveaux sérotypes doit prendre en compte leur prévalence, mais aussi leur «pouvoir pathogène » ***et peut être la résistance***
- « la niche écologique (rhinopharynx de l'enfant) ne restera pas vide de pneumocoque »
- Nous devons profiter de l'opportunité de disposer de plusieurs PCVs pour optimiser nos stratégies de vaccination ***et d'antibiothérapie***