



Prévention des infections à pneumocoques

Comment en comprendre les évolutions ?

Robert COHEN
Emmanuelle VARON
Corinne LEVY



Quelques rappels sur le(s) pneumocoque(s) [1]

- ❑ Première cause d'infections bactériennes invasives chez l'enfant comme chez l'adulte.
- ❑ Première cause d'infections ORL et respiratoires non invasives.
- ❑ Une des raisons majeures de mortalité et de morbidité chez les sujets âgés, les sujets avec comorbidités et les enfants dans les pays pauvres
- ❑ Hôte normal du microbiote rhinopharyngé de l'homme, nourrissons et enfants surtout
- ❑ > 100 sérotypes (Anticorps dirigés contre l'antigène capsulaire)
 - < 40 sérotypes circulent durant l'année
 - La capsule joue un rôle pathogène important (inhibition de la phagocytose et pouvoir inflammatoire)
 - → tous les sérotypes n'ont pas le même pouvoir pathogène
 - → tous les sérotypes n'ont pas le même pouvoir et durée de colonisation
 - Avec le même sérotype, plusieurs clones peuvent avoir des pouvoirs pathogènes ≠
 - Grande capacité des pneumocoques d'échanger des fragments de génome (transformation) : capsule, gènes de résistance....

Quelques rappels sur le(s) pneumocoque(s) [2]

- **2000 = 1^{ère} génération : VPC7 (Prevenar®)**
- **2010 = 2^{ème} génération : VPC10 (Synflorix®) VPC13 (Prevenar13®)**
- **2023-24 = VPC15 (Vaxneuvance®) VPC20 (Prevenar 20®)**

- ❑ Premiers vaccins utilisés en routine : les vaccins polysaccharidiques non conjugués.
 - « Immunogénicité thymo-indépendante »
 - Efficacité modeste chez l'adulte, nulle chez le nourrisson
 - Pas d'effets sur le portage ? pas d'effet de groupe
 - Pas d'effet rappel ? hypo-réactivité
- ❑ A la suite de l'efficacité de la conjugaison pour Hib, développement de vaccins anti- pneumococciques conjugués (VPC)
 - Immunogénicité thymo-dépendante
 - Effet rappel +++
 - Efficacité quasi-optimale sur la quasi-totalité des sérotypes inclus dès les premiers mois de vie
 - Effets sur le portage ? effet de groupe mais aussi impact écologique

Efficacité du VPC7 (Prevenar®) contre les infections invasives

Oct 1995 – Avril 1999

Résultats de l'étude d'efficacité NCKP

	Prevenar®	Groupe Contrôle (Men C)	Efficacité (%)	IC 95%
Sérotypes du vaccin				
Per protocole (n= 10940)	1	39	97,4 %	82,7-99,9
Intention de traiter (n = 18927)	3	49	93,9%	79.6-98.5
Tous sérotypes ITT (n = 18927)	6	55	89,5	73,7-95,8

Depuis cette étude, il n'est plus apparu

- « éthique » de conduire une étude vaccin contre le pneumocoque versus groupe contrôle
 - possible, vu la taille des effectifs nécessaires, de mener des études cliniques pour confirmer la « non-infériorité » clinique pour les sérotypes du VPC7 et la supériorité pour les sérotypes additionnels.
- **Essayer de déterminer des critères immunologiques prédictifs de l'efficacité vaccinale**

S. Black *et al.* Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000 ; 19 : 187-95

Seuil présumé de protection contre les IIP

Données individuelles : après la 3^{ème} dose, Californie du Nord, Navajo/White Mountain Apache (VPC7), Afrique du Sud (VPC9), regroupées

Etude	Calendrier	Doses spécifiques à l'étude
Californie du Nord	2,4,6,12 mois (3+1)	0,20 µg/mL (0,03-0,67)
Amérindiens	2,4,6,12 mois (3+1)	1,00 µg/mL (0,25--> 50,00)
Afrique du Sud	6,10,14 semaines (3+0)	0,68 µg/mL (0,03-6,00)
Gambie	6,10,14 semaines (3+0)	2,3 µg/mL (1,0-5,0)

3 études groupées (pondérées)

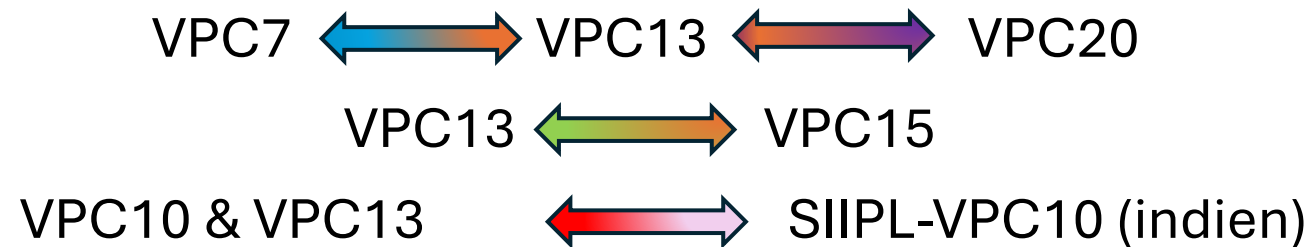
0,35 µg/mL
(0,11-0,85)

Limites

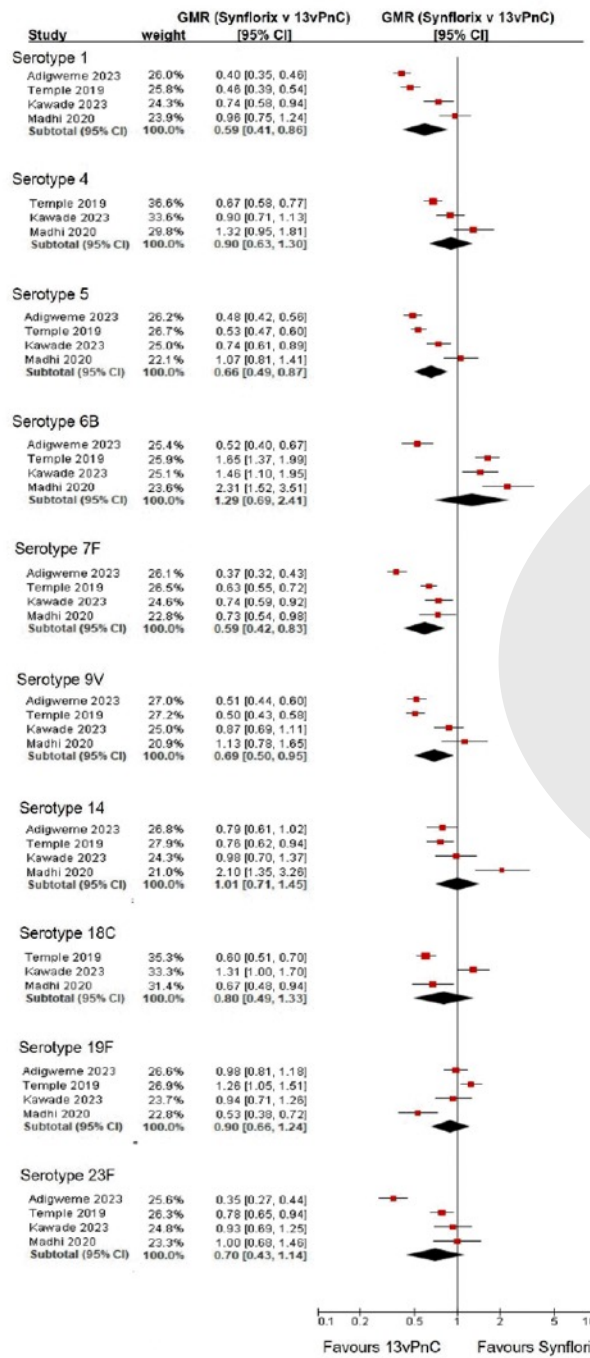
- Les seuils sont plus élevés dans les pays pauvres.
- La généralisation des seuils est limitée
- Il ne s'agit pas d'un corrélat de la protection: il ne permet pas de prédire la protection d'un individu.
- Varie en fonction du sérotype et du critère d'évaluation clinique
- Non validé pour les sérotypes autres que le VPC7 ou la primo-vaccination à 2 doses
- **Le critère de 0,35µg/mL doit être utilisé selon l'OMS, en tenant compte d'autres mesures de la réponse immunitaire**

Immunobridging des vaccins à nombreuses valences

- ❑ Objectifs des PCV à nombreuses valences :
 - Étendre la protection à d'autres sérotypes importants sur le plan médical
 - Maintenir la protection pour les sérotypes communs
- ❑ Seuil $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ utilisé pour autoriser PCV13 (en utilisant un objectif de non-infériorité)
- ❑ Les critères réglementaires ont élargi le concept d'immunobridging, c'est-à-dire la déduction de la protection clinique des PCV homologués avec des données d'efficacité ; par ex:



- ❑ Confirmer la protection par des études d'efficacité en vie réelle après l'obtention de l'AMM

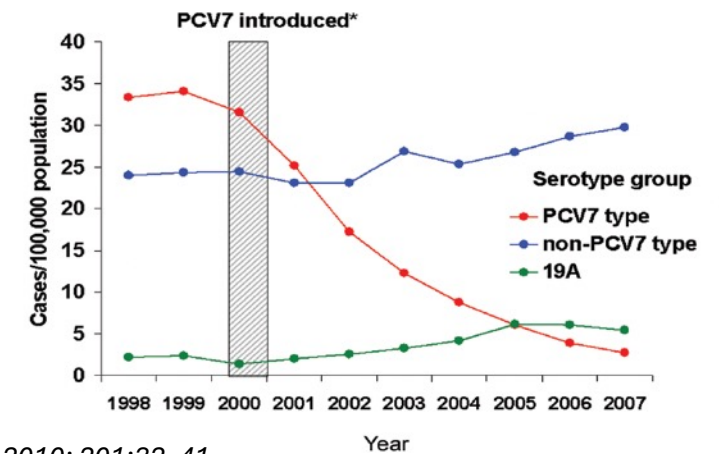
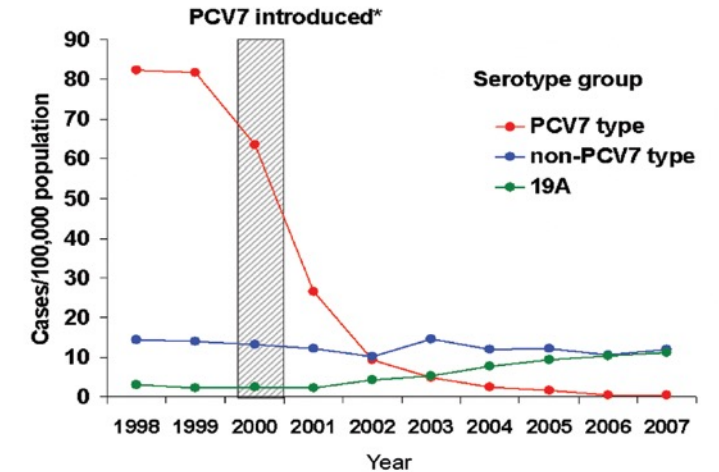


- Méta-analyses d'études comparant les réponses en IgG chez des nourrissons vaccinés après 2 doses avec Synflorix® (VPC10) ou après un schéma à 3 doses avec Prevenar13®
- Malgré une moins bonne immunogénicité le (Synflorix®) a démontré une très bonne efficacité en vie réelle sur les sérotypes inclus

Impact aux USA du VPC7 (Efficacité sur le terrain)

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-Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoques par groupe de sérotypes chez les enfants âgés de < 5 ans (A) et les adultes âgés de ≥ 65 ans (B), 1998-2007. *Le vaccin pneumococcique conjugué sept-valent (VPC7) a été introduit aux États-Unis pour une utilisation systématique chez les jeunes enfants et les nourrissons au cours du second semestre 2000.



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

Impact aux USA du VPC13

Invasive Pneumococcal Disease After 2 Decades of Pneumococcal Conjugate Vaccine Use

Inci Yildirim, MD, PhD,^{a,b,c,d} Rotem Lapidot, MD,^{e,f} Yazdani Basha Shaik-Dasthagirisheh, BA,^f Sarah Hinderstein, BA,^b

PEDIATRICS Volume 153, number 1, January 2024:e2023063039

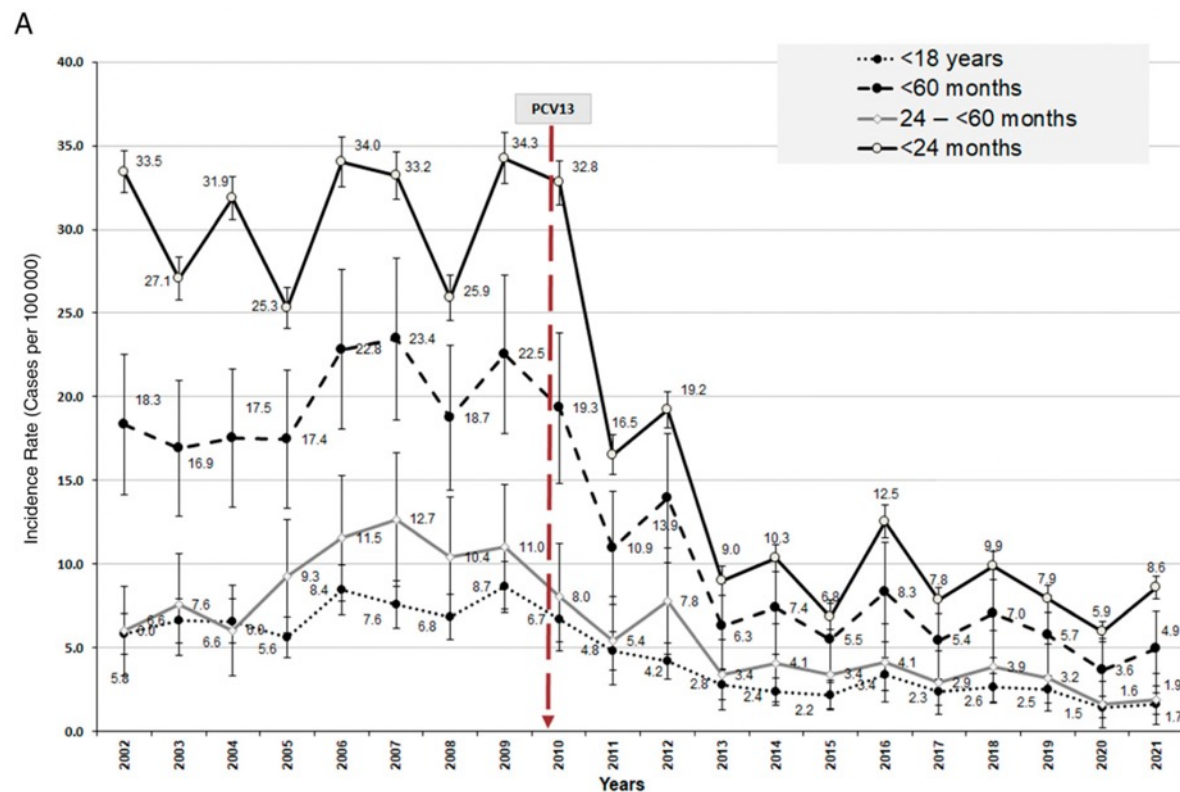


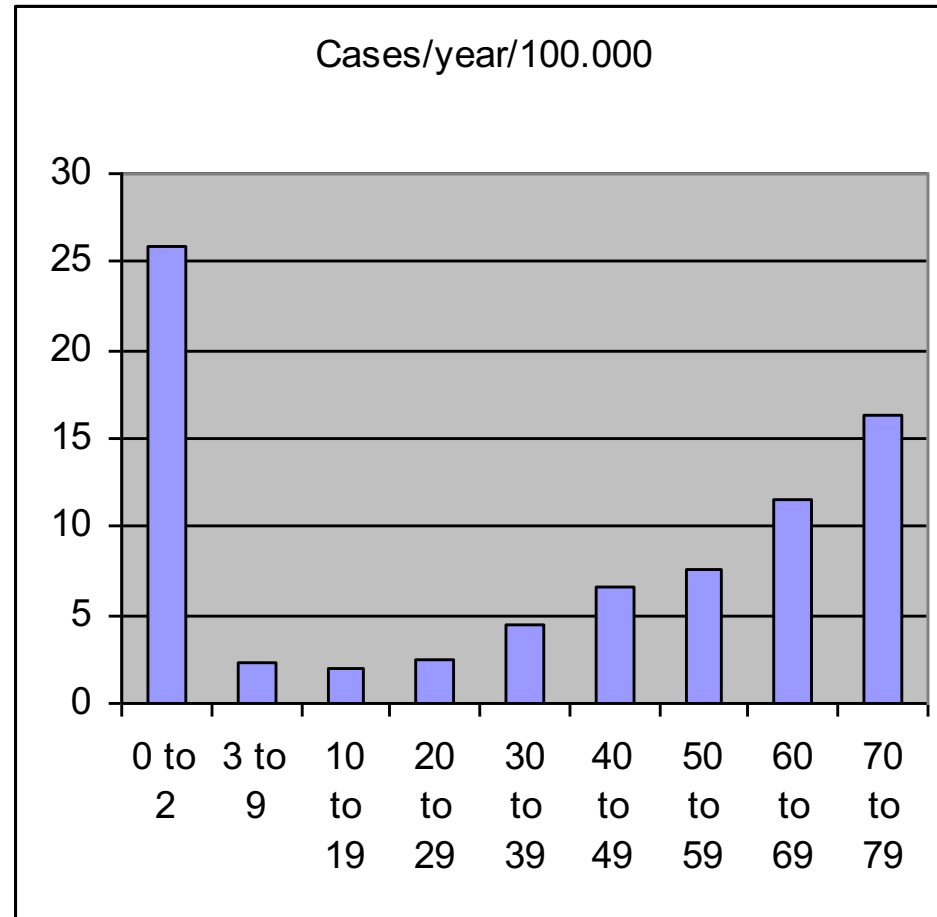
TABLE 2 Age-Specific Incidence Rate Ratios for Invasive Pneumococcal Disease After Implementation of PCV13 Compared With PCV7 Era, Massachusetts, United States

Age Groups	Incidence Rate Ratio	95% CI
<24 mo	0.33	0.18–0.58
24–<60 mo	0.40	0.20–0.82
<60 mo	0.38	0.25–0.59
<18 y	0.39	0.29–0.54

Incidence des infections invasives à pneumocoque en fonction de l'âge avant l'implémentation des Vaccins anti-Pneumococciques Conjugués (VPC)

N of cases

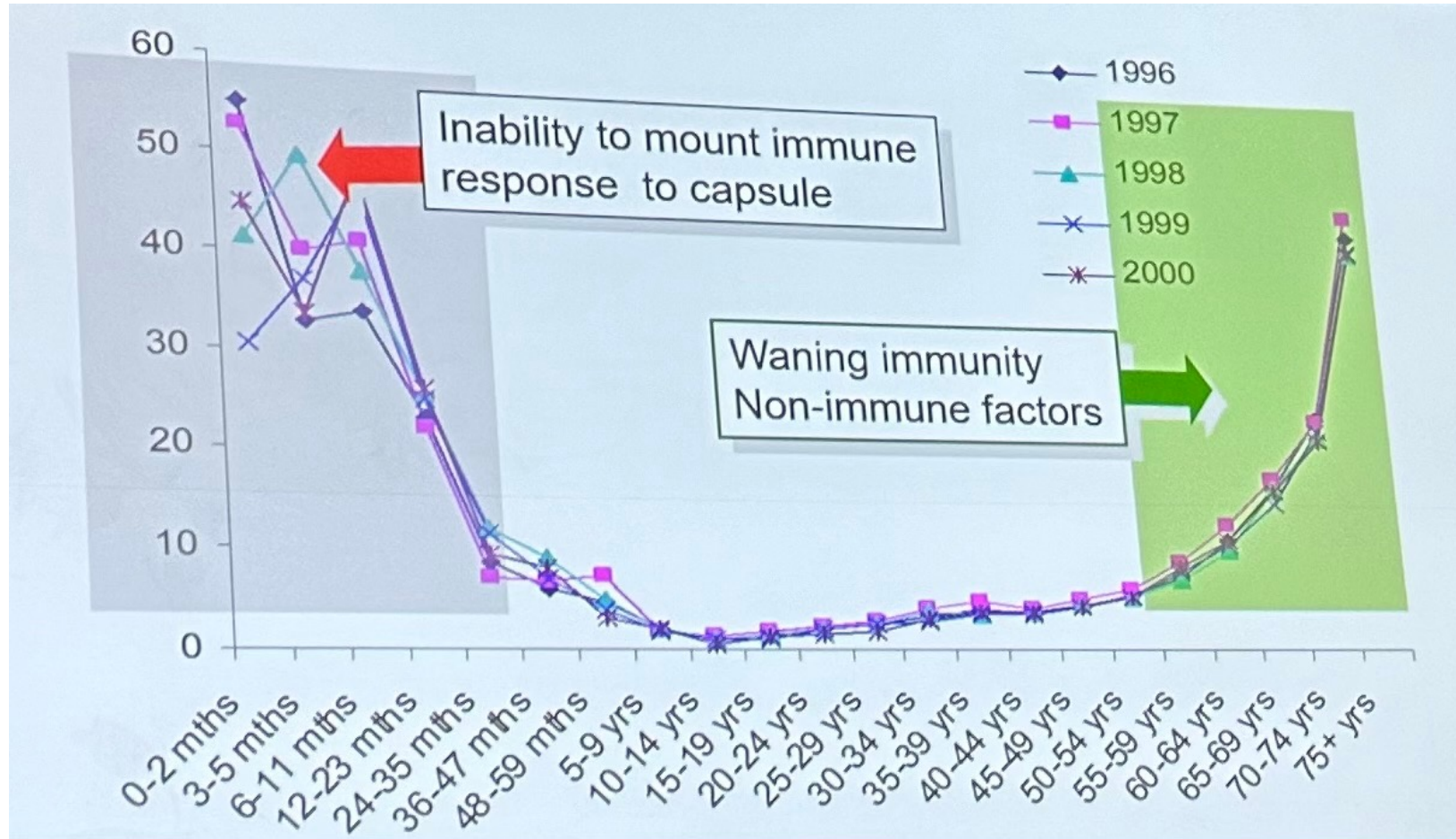
Immaturité immunitaire
Impossibilité de susciter des Ac contre la capsule



Sénescence immunitaire
Comorbidités

Age (year)

Incidence des infections invasives à pneumocoque en fonction de l'âge avant l'implémentation des VPC chez l'enfant



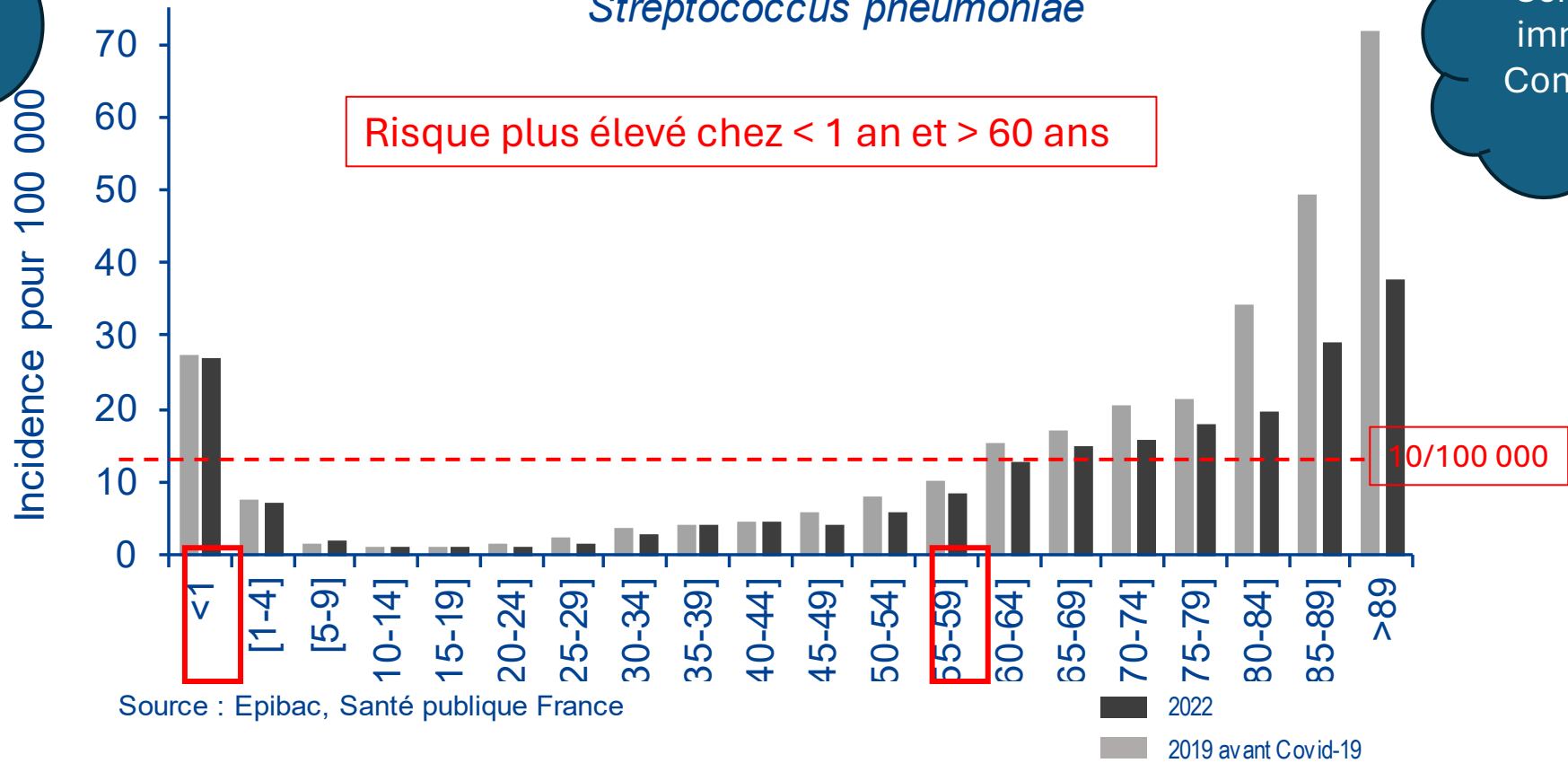
Incidence des infections invasives à pneumocoque en fonction de l'âge 15 ans après l'implémentation des VPC chez l'enfant

Impact de la vaccination

Incidence estimée pour 100 000 habitants des **infections invasives à pneumocoques** (méningites et bactériémies) par groupe d'âge, France métropolitaine, 2022

Streptococcus pneumoniae

Sénescence immunitaire
Comorbidités

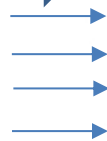


Source : Epibac, Santé publique France

Impact du PCV13 comparé aux autres vaccins du calendrier vaccinal américain

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

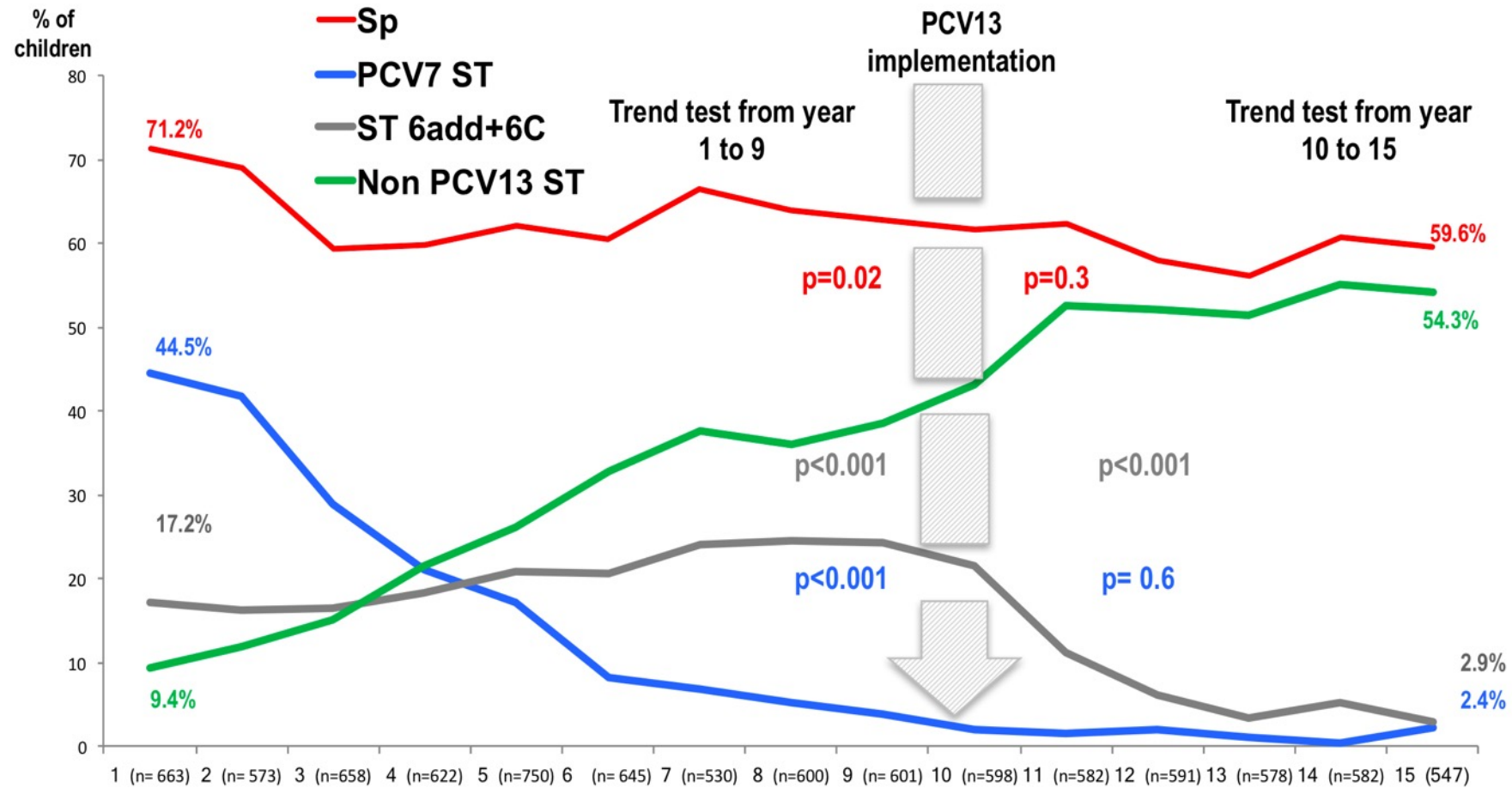
Disease	Without Immunization		With Immunization		
	Prevaccine Disease Incidence per 100 000 ^a	Annual Cases (2019) ^b	Vaccine-Era Disease Incidence per 100 000 ^a	Annual Cases (2019) ^b	Cases Averted (2019)
Diphtheria	600	263 000	<1	<1	263 000
Hepatitis A	17	56 000	2	7000	49 000
Hepatitis B	46	150 000	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	2129	3 639 000	<1	<1000	3 639 000
Mumps	1312	2 243 000	2	3000	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	2756	2 013 000	6 124 000 ^d
Polio	21	70 000	0	0	70 000
Rotavirus ^c					
Hospitalizations	340	67 000	29	6000	61 000
ED visits	1072	210 000	420	82 000	128 000
Outpatient visits	2228	436 000	1222	239 000	197 000
Rubella	1124	1 921 000	<1	<10	1 921 000
Tetanus	<1	1000	<1	<100	1000
Varicella	1328	4 359 000	30	97 000	4 262 000



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

Bouleversement **qualitatif** mais peu de changement quantitatif

Contraste avec les infections invasives



Study Years (Year 1: Oct 2001/June 2002, Year 15: Oct 2015/ May 2016)

Portage des sérotypes 19A, 19F et 3

Figure 2-8: Evolution of serotype 19A in children with AOM with fever ± pain over the 22 years

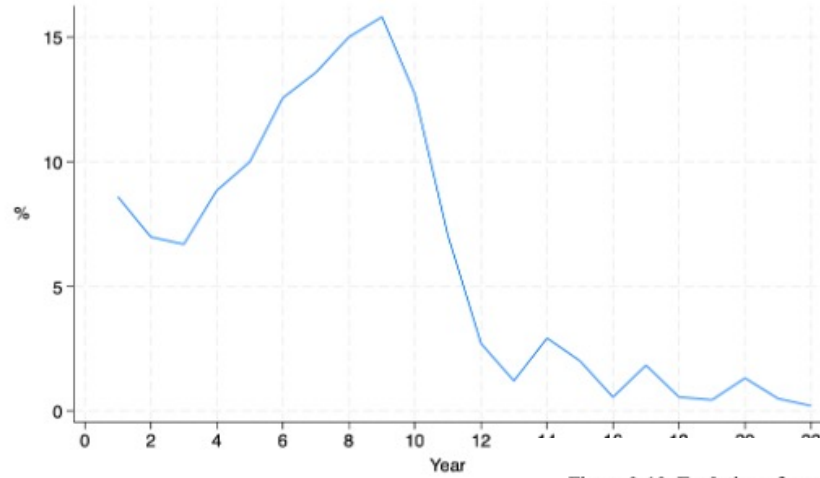


Figure 2-27: Evolution of serotypes 19F in children with AOM with fever+pain over the 22 years

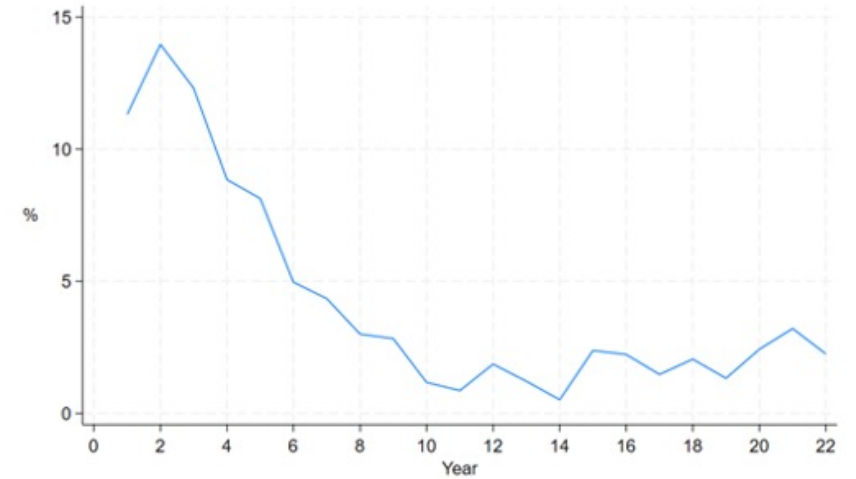
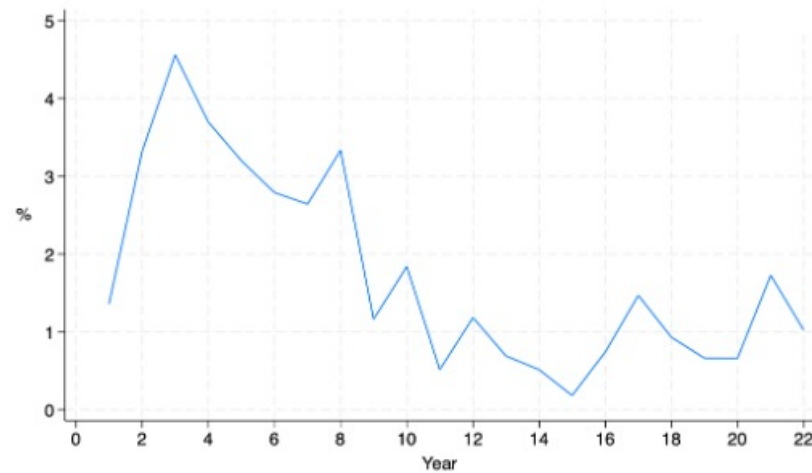
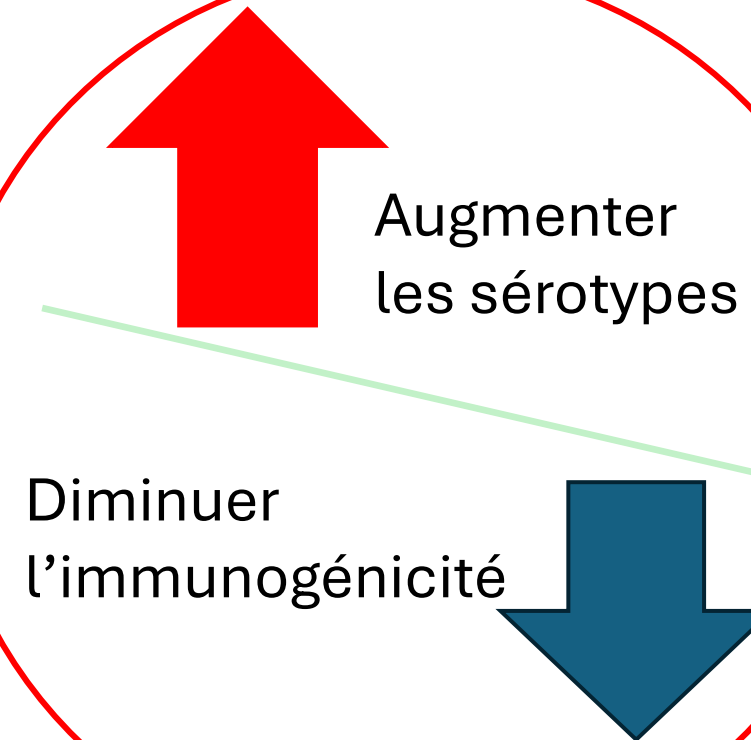


Figure 2-10: Evolution of serotype 3 in children with AOM with fever ± pain over th



Les défis : l'immunogénicité

Optimiser
l'immunogénicité
pour les sérotypes
problématiques



Paysage actuel et futur des VPCs

10-15 Valent VPCs	
Vaccins	Statuts
VPC 10 (Synflorix®)	Commercialisé
VPC 10 (Pneumosil®)	Commercialisé (composition ≠)
VPC 13 (Prevenar 13®)	Commercialisé
VPC 13 (Various)	Chine Bangladesh Même composition que le 13
VPC 14 (Bio E)	Inde (VPC13+22F+33F-6A)
VPC 15 Vaxneuvance (Merck)	Autorisé (VPC13+22F+33F)

20 + Valent VPCs
Vaccin autorisé
VPC 20 Prevenar 20®(Pfizer)
Vaccins en cours d'étude
VPC 21 (Sanofi/SK)
VPC 21 (Merck) : adulte uniquement
VPC 24 (GSK-Affinivax)
VPC 24 (Bio E)
VPC24 (Vaxcyte)
VPC 25 (Inventprise)
VPC 31 (Vaxcyte)
> 10 PCV 20 + Candidats en Chine

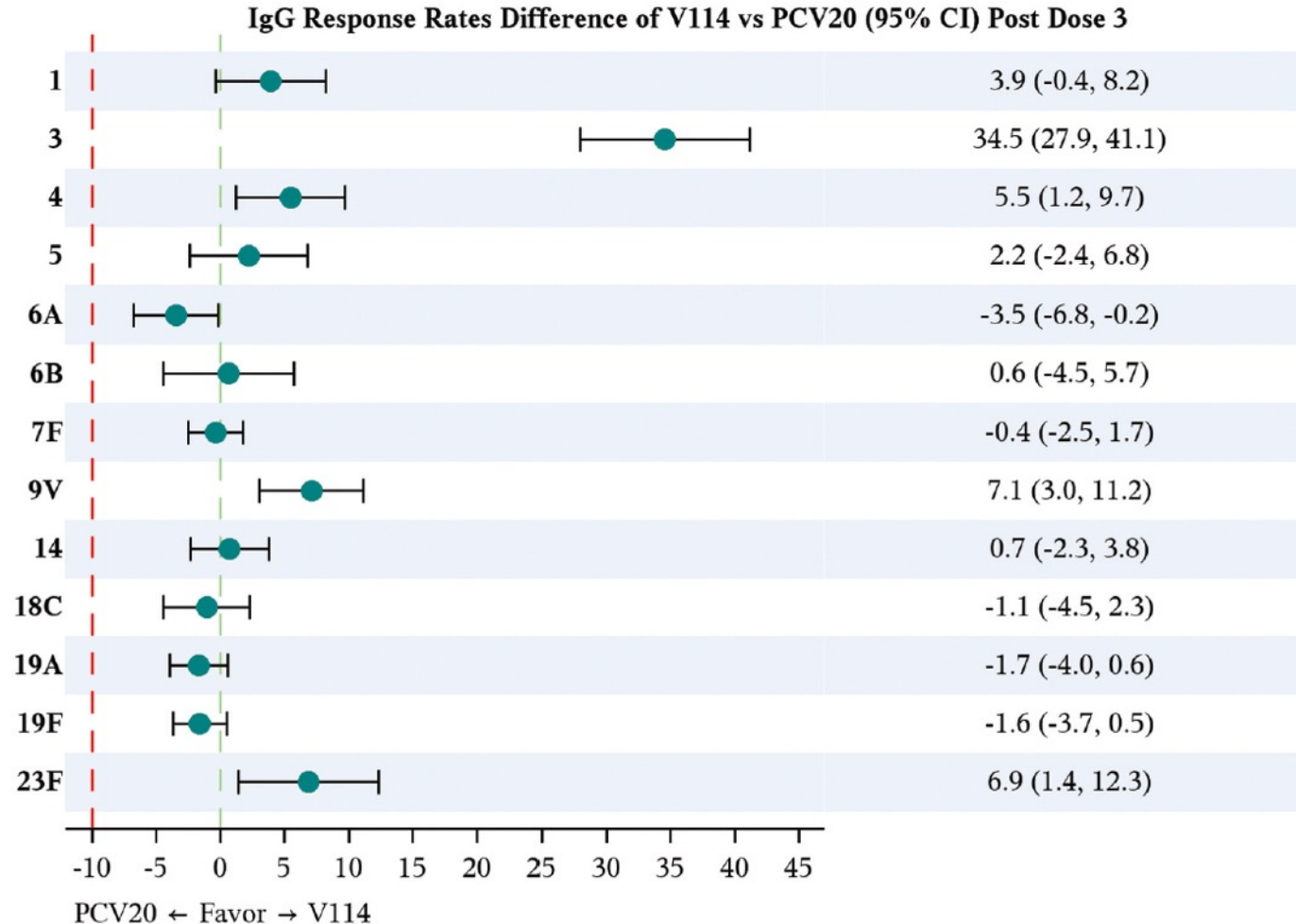
Composition sérotypique des Vaccins VPC 20 et plus

	Stade	PCV 13	2	6 C	7C	8	9 N	10 A	11A	12F	15 A	15 B	15 C	16 F	17F	20 A	20B	22 F	23A	23 B	24 F	31	33F	35 B	
VPC 20 (Pfizer)	Autorisé																								
VPC21 (Sanofi/SK) ¹	Phase III pour les enfants débutera en 2024																								
VPC 24 5GSK-Affinivax) ²	Phase II adultes complétée et Phase II enfants en cours																								
VPC24 (Vaxcyte) ³	Phase II adultes et Phase II enfants																								
VPC 24 (Bio E) ⁴	Phase II va débuter																								
VPC 25 (Inventprise) ⁵	Phase II adultes	Pas de 6A																							
VPC 31 (Vaxcyte) ³	Phase I / II																								
VPC 21 (Merck)-Adultes seulement ⁶	Phase III adultes	3,6A, 7F,19A																							

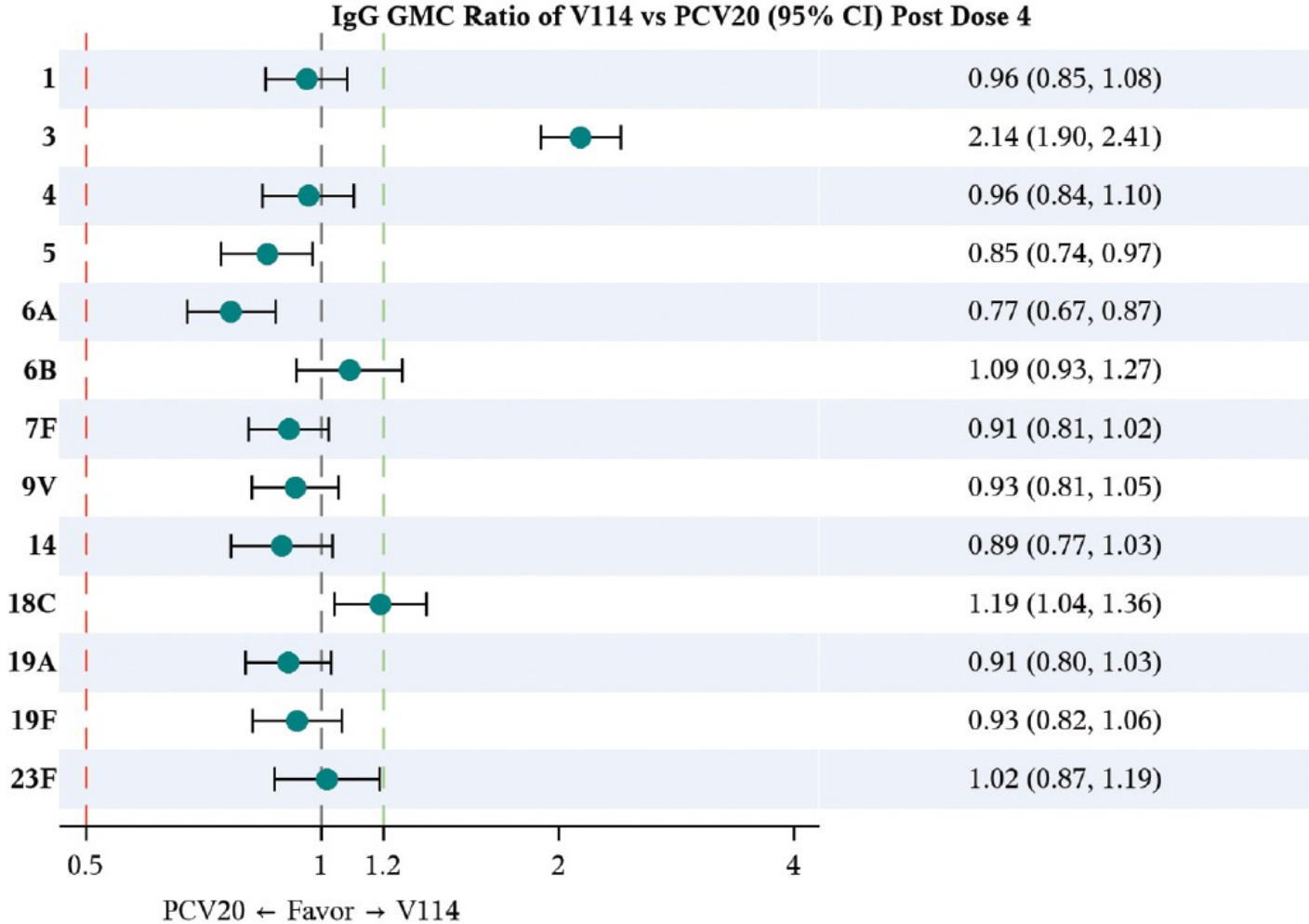
¹Sanofi Investor Event June 29, 2023 -²GSK Pipeline assets and clinical trials appendix Q4 2023 and Chilchili GR et al. Vaccine 2022;40:41 190-8- ³Wassil Presentation Nov 28, 2023
⁴https://cdsco.gov.infopencms/resources/UploadCDSCOWeb/2018/UploadCTApprovals/7_Biological%20E_PCV.pdf⁵Datta et al. Human Vaccines and Immunother 2022;18;4:DOI: 10.1080/216455152022.2117949Merck.com. Press release Nov 28, 2023

Réponse IgG post dose 3, V114 (Vaxneuvance®) vs PCV20 (Prevenar 20®)

EXPERT REVIEW OF VACCINES



Réponse IgG GMC post dose 4, VPC15 vs VPC 20



Conclusions

Le seuil de protection de la concentration de l'IgG est utile mais a ses limites.

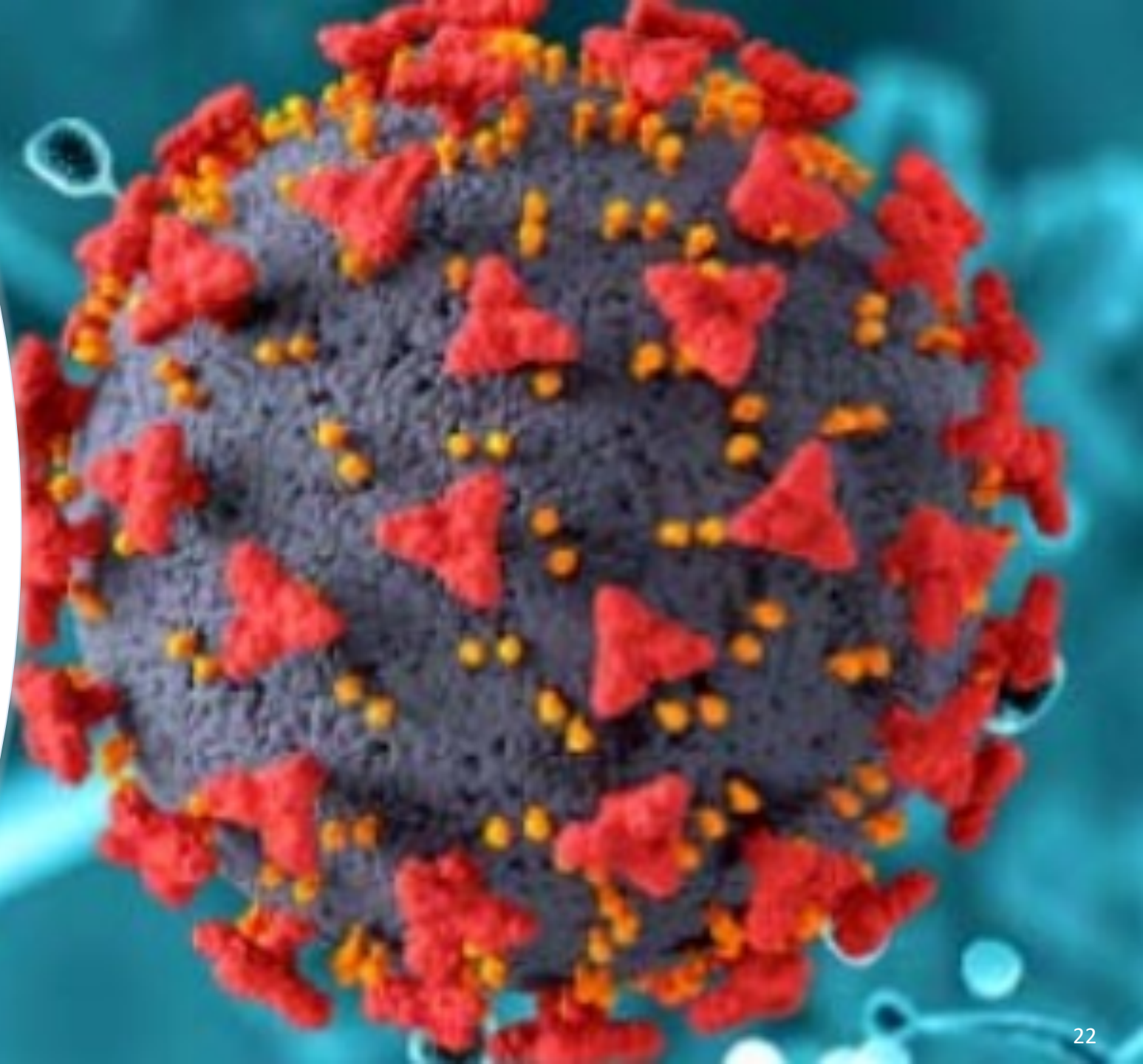
L'immunobridging pour l'autorisation de VPCs avec plus de valences est utile

Il y a une évolution dans l'approche de "toutes les données" pour l'autorisation; discussion avec les autorités réglementaires

L'effet des VPCs à grand nombre de valences sur la colonisation des pneumocoques est le principal mécanisme d'impact en santé publique

Les demandes d'autorisation devront inclure des données sur le portage si l'on veut que les cadres d'autorisation continuent d'évoluer

Efficacité des VPCs sur les sérotypes vaccinaux



Effet sur la population des programmes VPCs

Protection indirecte médiée par une réduction de la colonisation par le pneumocoque et une réduction de la transmission

- ❑ 80 à 90 % des cas évités sont dus à des effets indirects¹
- ❑ Réduction de 83 % des infections invasives à pneumocoques dues aux sérotypes vaccinaux à l'âge de 3 mois en Angleterre et au Pays de Galles²
- ❑ Réduction de 87 % de la pneumonie à pneumocoques chez l'adulte au Kenya occidental³
- ❑ Réduction de 48 % des cas de pneumonies hospitalisées dans la tranche d'âge 5-14 ans en Gambie⁴

L'autorisation de mise sur le marché des VPCss à nombreuses valences devrait-elle exiger la preuve de leur effet sur la colonisation nasopharyngée?

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Morb Wldy Rep.* 2008;57(6):144-148.

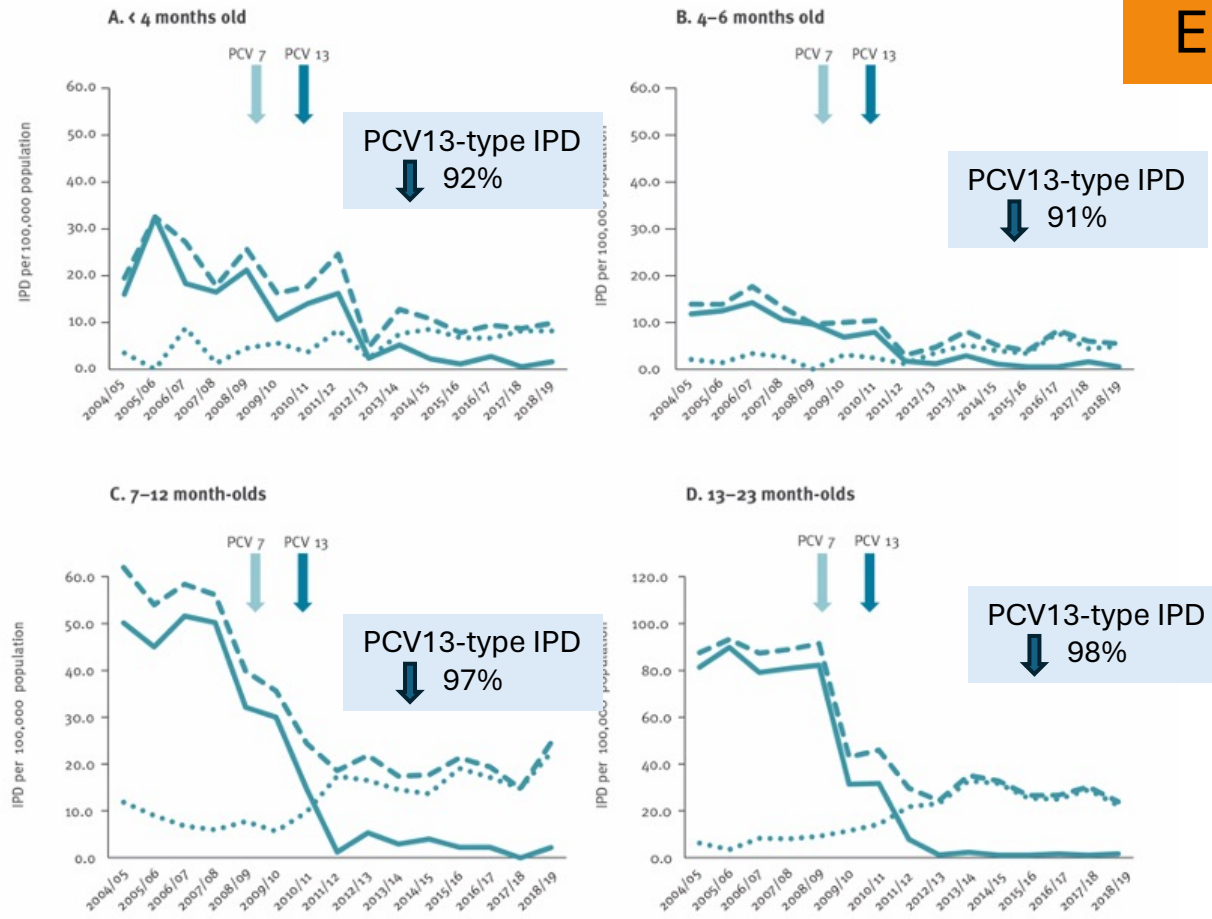
2. Ladhani SN, et al. *Clin Infect Dis.* 2013;56(5):633-640.

3. Bigogo GM, et al. *Clin Infect Dis.* 2019;69(12):2177-2184.

4. Mackenzie GA, et al. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(9):1293-1302.

Israël: Impact du VPC7 et VPC13

Enfants < 24 mois



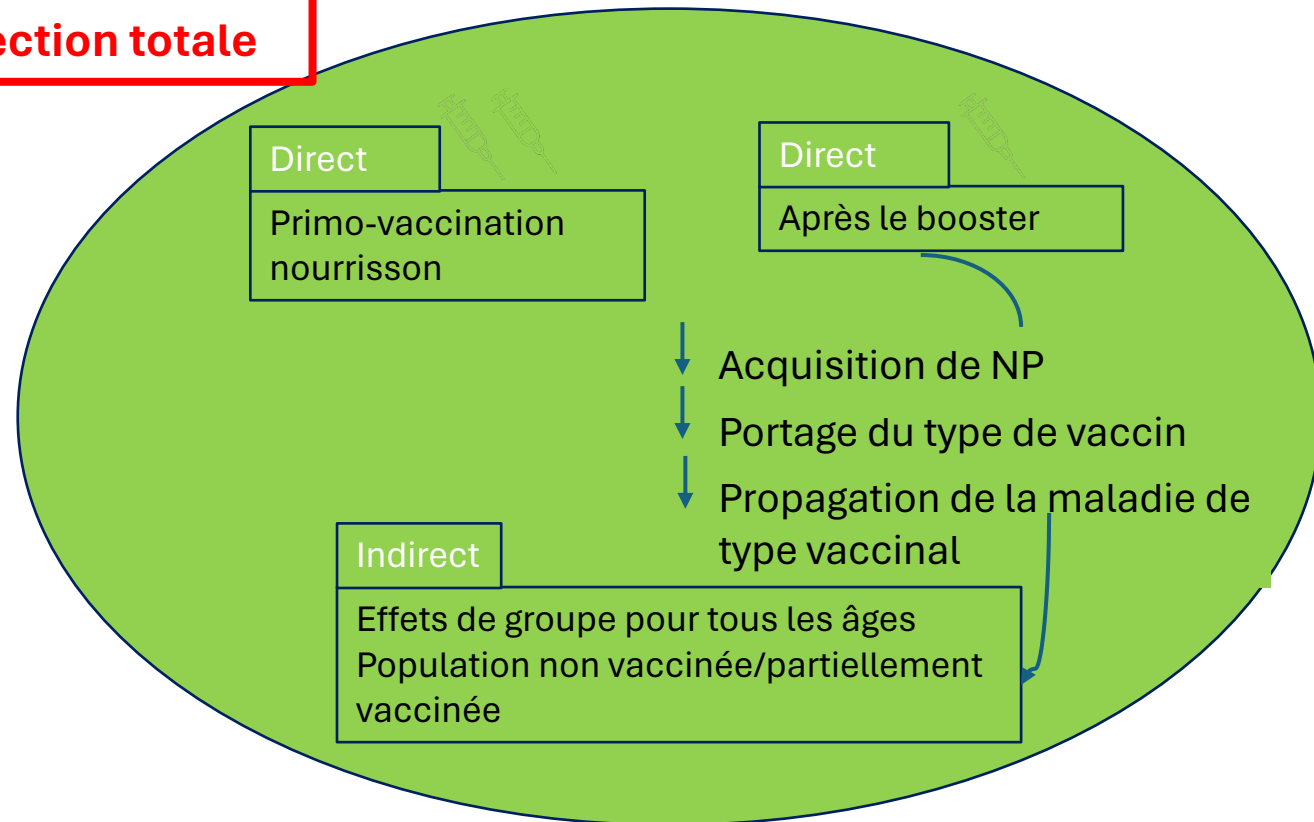
Citation style for this article: Ben-Shimol Shalom, van der Beek Bart Adriaan, Mor Meirav, Megged Orli, Dagan Ron, on behalf of the Israeli Pediatric Bacteremia and Meningitis Group (IPBMG) and the Microbiology Group. Dynamics of invasive pneumococcal disease in infants < 2 years old following PCV7/13 implementation using two infant and a booster dose schedule: evidence for indirect protection of young infants, Israel, 2004 to 2019. Euro Surveill. 2023;28(25):pii=2200765. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.25.2200765> Received: 22 Sept 2022; Accepted: 30 Mar 2023

Figure. Invasive pneumococcal disease incidence rates in children aged < 4, 4-6, 7-12 and 13-23 months, Israel, 2004-2019 (n = 2,569 IPD episodes)

Immunogénicité et protection après dose de rappel dans le cadre de la vaccination de routine

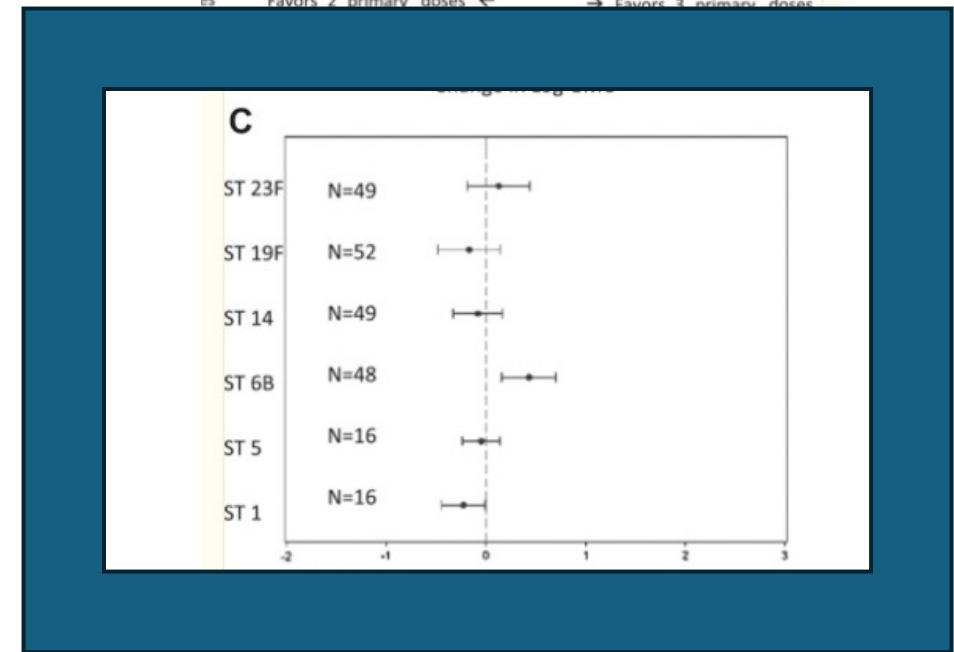
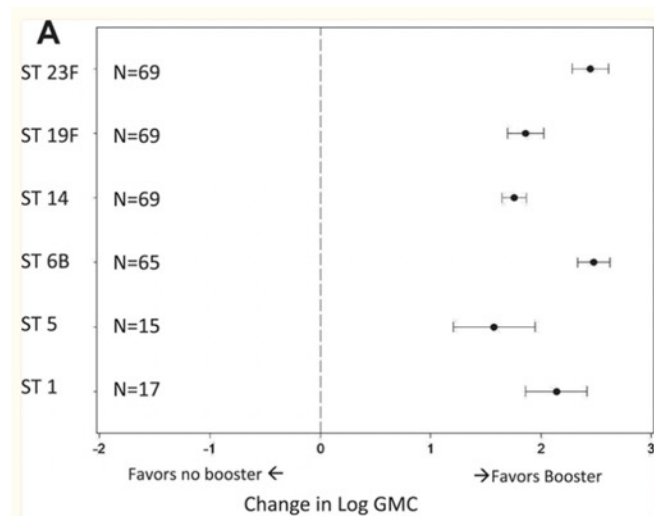
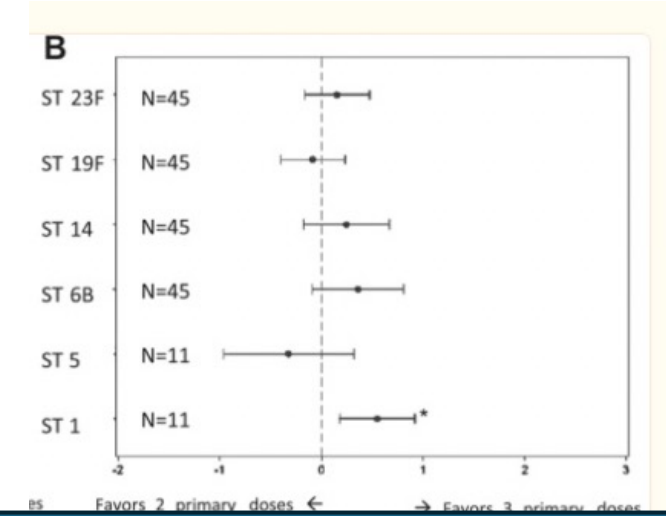
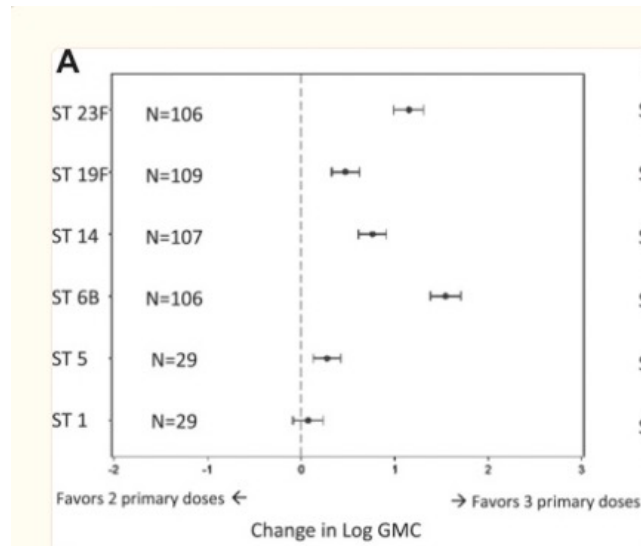
- ❑ La dose de rappel optimise la protection directe et induit une mémoire immunologique qui prolonge la durée de la protection.
- ❑ Les tout-petits sont les principaux transmetteurs de pneumocoques ; la protection de ce groupe d'âge induit une protection indirecte pour tous les groupes d'âge.
- ❑ L'absence de dose de rappel est associée à une augmentation des cas.
- ❑ Une immunogénicité plus faible après la série de vaccins pour nourrissons n'affecte probablement pas ou de façon marginale la protection de la population dans le cadre d'un programme de vaccination 2+1

$$\begin{aligned}
 &\text{Protection directe} \\
 &+ \\
 &\text{Protection indirecte} \\
 &= \\
 &\text{Protection totale}
 \end{aligned}$$



Systematic Review of the Effect of Pneumococcal Conjugate Vaccine Dosing Schedules on Immunogenicity

Pediatr Infect Dis J. 2014 Jan; 33(Suppl 2 Optimum Dosing of Pneumococcal Conjugate Vaccine For Infants 0 A Landscape Analysis of Evidence Supportin g Different Schedules): S119-S129.



Pneumococcal conjugate vaccine 13 delivered as one primary and one booster dose (1 + 1) compared with two primary doses and a booster (2 + 1) in UK infants: a multicentre, parallel group randomised controlled trial



David Goldblatt*, Jo Southern*, Nick J Andrews, Polly Burbidge, Jo Partington, Lucy Roalfe, Marta Valente Pinto, Vasilli Thalasselis, Emma Plested, Hayley Richardson, Matthew D Snape, Elizabeth Miller



Summary

Background Infants in the UK were first offered a pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) in 2006, given at 2 and 4 months of age and a booster dose at 13 months (2 + 1 schedule). A 13-valent vaccine (PCV13) replaced PCV7 in 2010.

Lancet Infect Dis 2018;
18: 171-79

Pneumococcal conjugate vaccine 13 delivered as one primary and one booster dose (1 + 1) compared with two primary doses and a booster (2 + 1) in UK infants: a multicentre, parallel group randomised controlled trial

David Goldblatt*, Jo Southern*, Nick J Andrews, Polly Burbidge, Jo Partington, Lucy Roalson, Marta Valente Pinto, Vesilj Thalassinos, Emma Plested, Hayley Richardson, Matthew D Snape, Elizabeth Miller

Summary
Background Infants in the UK were first offered a pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) in 2006, given at 2 and 4 months of age and a booster dose at 13 months (2 + 1 schedule). A 13-valent vaccine (PCV13) replaced PCV7 in 2010.

	Post-primary group 1 (2 m, 4 m; N _{max} =97)	Post-primary group 2 (3 m; N _{max} =102)	p value*	Post-booster group 1 (2 m, 4 m, 12 m; N _{max} =91)	Post-booster group 2 (3 m, 12 m; N _{max} =86)	p value*
1	95.9% (89.8–98.9); (93/97)	74.0% (64.3–82.3); (74/100)	<0.0001	100%; (96.0–100); (91/91)	100% (95.8–100); (86/86)	n/a
3	34.5% (24.5–45.7); (29/84)	39.5% (29.2–50.7); (34/86)	0.53	75.9%; (65.5–84.4); (66/87)	78.8% (68.6–86.9); (67/85)	0.72
4	92.8% (85.7–97); (90/97)	64.4% (54.2–73.6); (65/101)	<0.0001	98.9%; (94.0–100); (90/91)	100% (95.8–100); (86/86)	1.00
5	89.6% (81.7–94.9); (86/96)	39.2% (29.7–49.4); (40/102)	<0.0001	98.9%; (94.0–100); (90/91)	100% (95.8–100); (86/86)	1.00
6A	84.4% (75.5–91); (81/96)	12.9% (7–21); (13/101)	<0.0001	100%; (96.0–100); (90/90)	100% (95.8–100); (86/86)	n/a
6B	34.0% (24.7–44.3); (33/97)	1.0% (0–5.3); (1/102)	<0.0001	100%; (96.0–100); (90/90)	97.7% (91.9–99.7); (84/86)	0.24
7F	97.9% (92.7–99.7); (95/97)	86.1%; (77.8–92.2); (87/101)	0.003	100%; (96.0–100); (91/91)	100% (95.8–100); (86/86)	n/a
9V	79.4% (70–86.9); (77/97)	16.8%; (10.1–25.6); (17/101)	<0.0001	100%; (96.0–100); (91/91)	100% (95.8–100); (86/86)	n/a
14	94.8% (88.4–98.3); (92/97)	86.3% (78–92.3); (88/102)	0.053	100%; (96.0–100); (91/91)	100% (95.8–100); (86/86)	n/a
18C	81.4% (72.3–88.6); (79/97)	33.7% (24.6–43.8); (34/101)	<0.0001	100%; (96.0–100); (91/91)	100% (95.8–100); (86/86)	n/a
19A	91.8% (84.4–96.4); (89/97)	44.1% (34.3–54.3); (45/102)	<0.0001	100%; (96.0–100); (91/91)	100% (95.8–100); (86/86)	n/a
19F	100% (96.3–100); (97/97)	79.2% (70–86.6); (80/101)	<0.0001	100%; (96.0–100); (91/91)	100% (95.8–100); (86/86)	n/a
23F	57.7% (47.3–67.7); (56/97)	5.9% (2.2–12.4); (6/102)	<0.0001	100%; (96.0–100); (91/91)	95.3% (88.5–98.7); (82/86)	0.054

Data are % (95% CI) [n/N] unless otherwise states. m=month.*Fisher's exact test.

Table 3: Post-primary and post-booster serotype specific immunoglobulin G concentrations of 0.35 µg/mL or higher

Pneumococcal conjugate vaccine 13 delivered as one primary and one booster dose (1 + 1) compared with two primary doses and a booster (2 + 1) in UK infants: a multicentre, parallel group randomised controlled trial

Summary
Background: Infants in the UK were first offered a pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) in 2006, given at 2 and 4 months of age and a booster dose at 13 months (2 + 1 schedule). A 13-valent vaccine (PCV13) replaced PCV7 in 2010.

David Goldblatt*, Jo Southern*, Nick J Andrews, Polly Burbidge, Jo Partington, Lucy Rooft, Marta Valente Pinto, Vasilli Theodoraki, Emma Plested, Hayley Richardson, Matthew D Snape, Elizabeth Miller
Lancet Infect Dis 2018; 18: 175-79

	Post-primary group 1 (2 m, 4 m; N _{max} =97) *	Post-primary group 2 (3 m; N _{max} =102) *	p value†	Post-booster group 1 (2 m, 4 m, 12 m; N _{max} =91) *	Post-booster group 2 (3 m, 12 m; N _{max} =86) *	Group 2 to group 1 ratio‡	Adjusted‡ p value
1	1.25 (1.07-1.45)	0.57 (0.47-0.69)	<0.0001	3.07 (2.58-3.64)	8.92 (7.42-10.73)	2.73 (2.13-3.51)	<0.0001
3	0.28 (0.23-0.33)	0.27 (0.21-0.34)	0.66	0.61 (0.51-0.74)	0.62 (0.52-0.74)	0.93 (0.72-1.19)	0.57
4	1.08 (0.93-1.26)	0.43 (0.36-0.51)	<0.0001	2.55 (2.15-3.04)	3.43 (2.86-4.12)	1.29 (1.01-1.64)	0.047
5	0.90 (0.77-1.07)	0.29 (0.24-0.35)	<0.0001	1.74 (1.49-2.03)	2.11 (1.81-2.45)	1.15 (0.93-1.42)	0.20
6A	1.25 (1.00-1.56)	0.13 (0.11-0.15)	<0.0001	8.62 (7.29-10.21)	6.36 (5.34-7.58)	0.69 (0.54-0.87)	0.002
6B	0.26 (0.20-0.33)	0.09 (0.08-0.09)	<0.0001	6.19 (5.10-7.50)	2.39 (1.94-2.94)	0.36 (0.27-0.47)	<0.0001
7F	2.46 (2.11-2.88)	0.81 (0.69-0.95)	<0.0001	3.98 (3.42-4.62)	3.36 (2.93-3.86)	0.82 (0.67-1.01)	0.059
9V	0.73 (0.60-0.89)	0.18 (0.16-0.21)	<0.0001	2.34 (2.00-2.73)	2.50 (2.16-2.88)	1.02 (0.83-1.26)	0.85
14	4.19 (3.23-5.43)	1.13 (0.90-1.40)	<0.0001	10.49 (8.84-12.44)	16.9 (13.54-21.08)	1.57 (1.19-2.08)	0.002
18C	0.90 (0.73-1.11)	0.22 (0.19-0.27)	<0.0001	1.98 (1.70-2.30)	1.63 (1.42-1.87)	0.78 (0.64-0.95)	0.017
19A	1.56 (1.25-1.96)	0.33 (0.27-0.39)	<0.0001	8.38 (7.17-9.80)	8.83 (7.4-10.52)	1.00 (0.79-1.26)	0.98
19F	4.54 (3.80-5.42)	0.64 (0.54-0.76)	<0.0001	11.12 (9.46-13.07)	14.76 (12.54-17.37)	1.28 (1.02-1.61)	0.035
23F	0.43 (0.34-0.54)	0.09 (0.08-0.10)	<0.0001	2.87 (2.38-3.46)	1.72 (1.44-2.05)	0.56 (0.44-0.73)	<0.0001

Data are geometric mean (95% CI). *Table 3 shows actual numbers. †Kruskal-Wallis test. ‡ Adjusted in regression for sex and interval to blood.

Table 2: Post-primary and post-booster serotype specific immunoglobulin G geometric mean concentrations in µg/mL

Vaccine 41 (2023) 3019–3023



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine



Short communication

Pneumococcal carriage following PCV13 delivered as one primary and one booster dose (1 + 1) compared to two primary doses and a booster (2 + 1) in UK infants



David Goldblatt ^{a,*}, Nick J. Andrews ^b, Carmen L. Sheppard ^c, Samuel Rose ^c, Parvinder K. Aley ^d, Lucy Roalfe ^a, Jo Southern ^b, Hannah Robinson ^d, Emma Pearce ^a, Emma Plested ^d, Marina Johnson ^a, David J. Litt ^c, Norman K. Fry ^b, Pauline Waight ^a, Matthew D. Snape ^d, Elizabeth Miller ^e

2-4-12m vs 3-12m

Immunogénicité comparée

Table 3

Serotype-specific geometric means concentrations (95% confidence intervals) measured by ELISA and geometric mean titres (95% confidence intervals) measured by opsonophagocytosis assay (OPA) at follow-up by PCV13 schedule.

Sero-type	GMCs by ELISA			GMTs by OPA		
	2 + 1 group N = 32 to 34	1 + 1 group N = 35 to 41	P value*	2 + 1 group N = 24 to 29	1 + 1 group (95 % CI) N = 31 to 37	P-value**
1	0.19 (0.15–0.24)	0.30 (0.23–0.38)	0.022	4.0 (4.0–4.0)***	9.4 (6.3–13.9)	0.0002
3	0.32 (0.19–0.54)	0.28 (0.17–0.46)	0.997	16.7 (7.4–37.4)	12.7 (7.0–23)	0.63
4	0.21 (0.15–0.30)	0.18 (0.14–0.22)	0.194	35.2 (18–68.7)	45.4 (26.6–77.4)	0.45
5	0.60 (0.46–0.78)	0.41 (0.35–0.50)	0.024	15.0 (9.6–23.3)	24.6 (16.7–36.2)	0.049
6A	0.97 (0.73–1.29)	0.56 (0.45–0.69)	0.002	148.3 (88.6–248.2)	47.3 (24.0–93.2)	0.028
6B	0.61 (0.47–0.80)	0.36 (0.28–0.45)	0.004	60.0 (27.7–129.8)	21.4 (11.8–38.8)	0.035
7F	0.41 (0.34–0.51)	0.29 (0.24–0.34)	<0.001	942.1 (627.4–1414.5)	656.1 (483.6–890.1)	0.17
9 V	0.49 (0.38–0.62)	0.37 (0.30–0.47)	0.156	150.5 (62.5–362.2)	98.5 (49.2–197.1)	0.45
14	0.99 (0.66–1.49)	1.24 (0.87–1.78)	0.620	354.2 (195.3–642.5)	338.1 (203.8–560.9)	0.78
18C	0.22 (0.16–0.30)	0.14 (0.11–0.18)	0.034	96.5 (47.5–196.3)	33.4 (19.7–56.5)	0.012
19A	1.20 (0.84–1.72)	0.96 (0.73–1.25)	0.336	43.7 (21.1–90.8)	61.6 (34.2–110.8)	0.35
19F	1.26 (0.93–1.72)	1.02 (0.73–1.41)	0.364	58.4 (29.6–115.2)	64.2 (33.6–122.5)	0.74
23F	0.83 (0.53–1.31)	0.37 (0.27–0.51)	0.002	541.9 (257–1142.7)	143.4 (64–321.5)	0.006

* From normal errors regression model adjusting for sex and time since booster.

** Kruskal Wallis test.

***All results were < 8.

Portage comparé

D. Goldblatt, N.J. Andrews, C.L. Sheppard et al.

Vaccine 41 (2023) 3019–3023

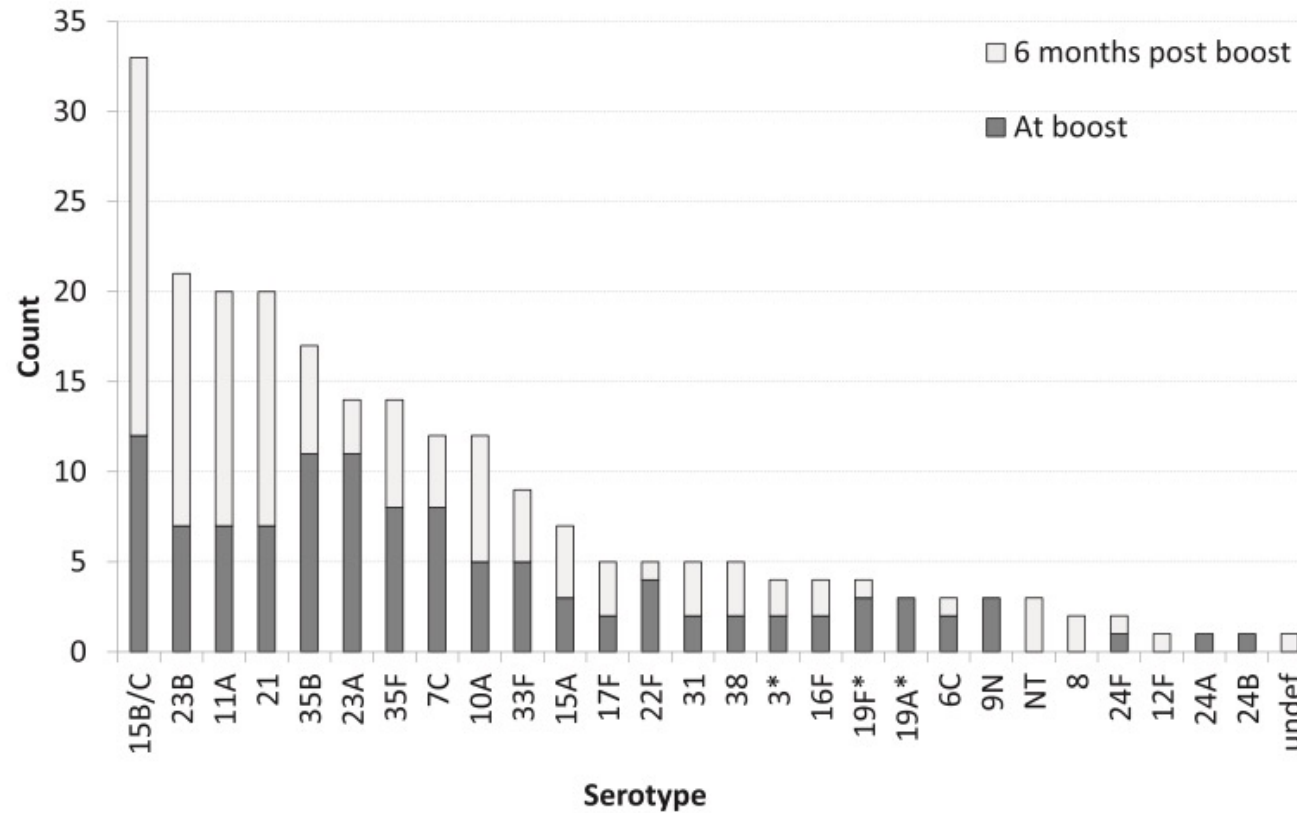


Fig. 1. Serotype distribution of pneumococcal carriage isolates sampled at the time of booster (dark bars) and 6 months later (light bars). The undefined serotypes (undef) and non-typeable isolates (NT) are counted as non-vaccine types for the purpose of the analysis. PCV13 serotypes are indicated by *.

Portage comparé

Table 1

Comparison of pneumococcal carriage prevalence prior to the PCV13 booster and 6 months later by vaccine group and serotype (ST) grouping.

Carriage prevalence	At time of boost			6 months later		
	2 + 1 group	1 + 1 group	Exact P-value	2 + 1 group	1 + 1 group	Exact P-value
Any serotype	62/98 (63.3 %)	47/93 (50.5 %)	0.08	65/100 (65.0 %)	49/90 (54.4 %)	0.14
PCV13 serotype	5/98* (5.1 %)	3/93** (3.2 %)	0.72	2/100 *** (2.0 %)	1/90 **** (1.1 %)	1.00
PCV13 related serotype (6C)	0/98 (0 %)	2/93 (2.2 %)	0.24	1/100 (1 %)	0/90	1.00
Non PCV13 serotype	59/98 (60.2 %)	42/93 (45.2 %)	0.04	62/100 (62.0 %)	49/90 (54.4 %)	0.31

* One ST3, two ST19A, two ST19F; ** one ST3, one ST19A, one ST19F; *** one ST3, one ST 19F; **** one ST3.

Table 2

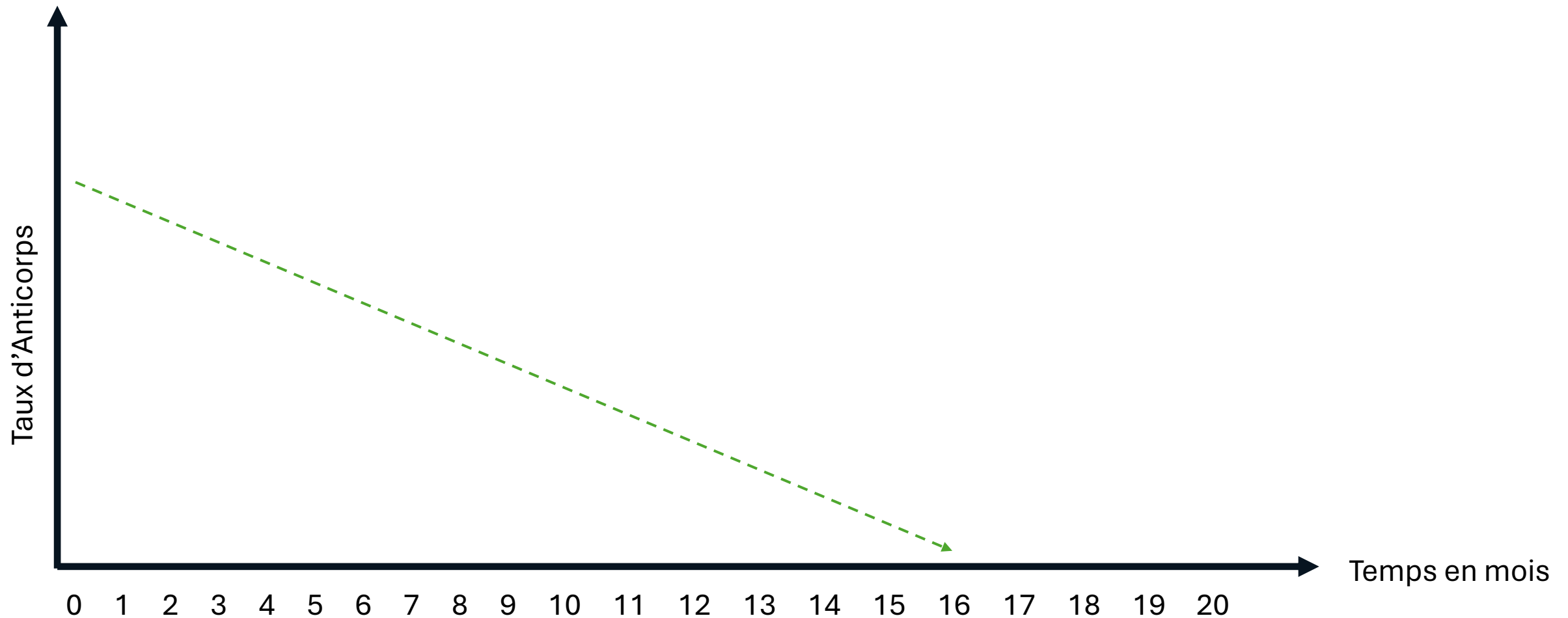
Antibody responses in eight carriers of a PCV13 serotype and the three carrying the vaccine related serotype 6C at the time of boosting or six months later. For 6C, IgG levels shown are for those to 6A. No antibody results available for one serotype (ST) 3 carrier in 2 + 1 group at time of booster.

Schedule	Swab at time of booster	Swab 6 months post-booster	Post primary IgG concentration to carried serotype(s)	Post booster IgG concentration to carried serotype(s)
2 + 1	19A		1.23	12.21
	19A	19F	2.25 (19A)	12.99 (19A)
			5.88 (19F)	50.34 (19F)
	19F	3	2.60* (19F)	11.80 (19F)
			0.31 (3)	0.28 (3)
1 + 1	19F		0.82*	76.80
		6C	NA	0.46
	3		0.075*	NA
	19A		0.17*	3.04 (OPA = 2451)
	19F		1.19*	20.13
		3	NA	0.28
	6C		0.075*	2.86
6C		0.075*	0.473 ^b	

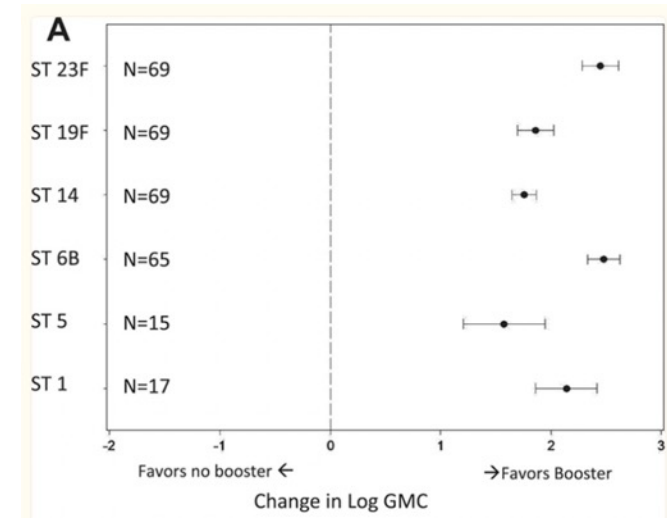
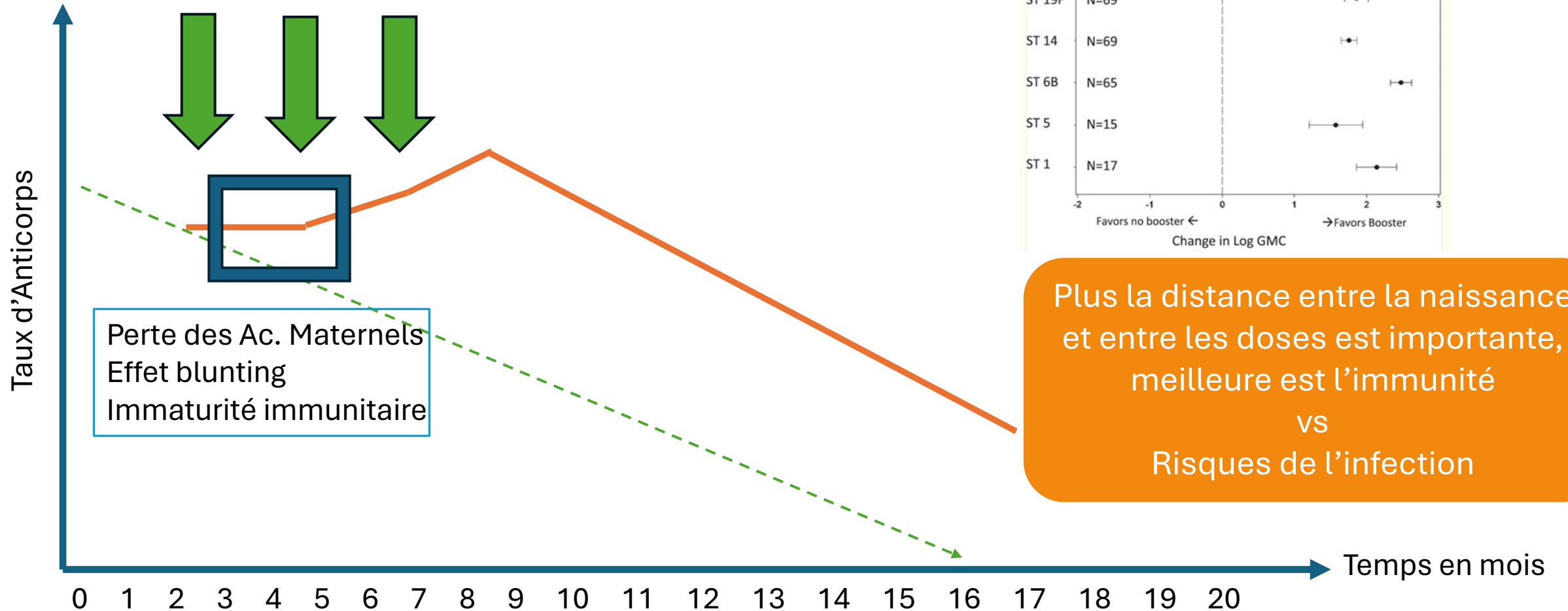
*denotes response in lower quartile for that schedule and serotype in the study by Goldblatt et al ⁵.

NA: no IgG result available.

Evolution des anticorps maternels dans les premiers mois de vie



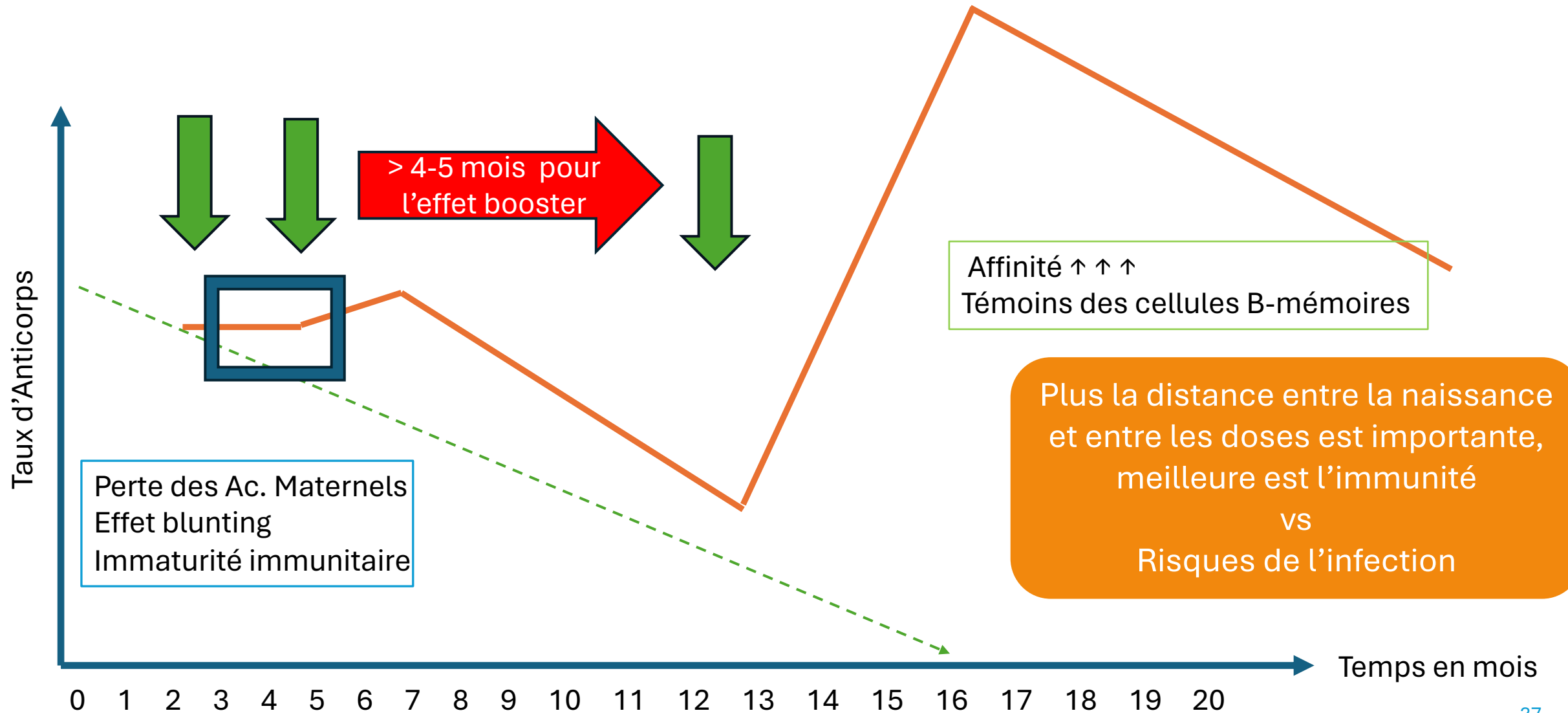
Vaccination (ag) dans la première année de vie



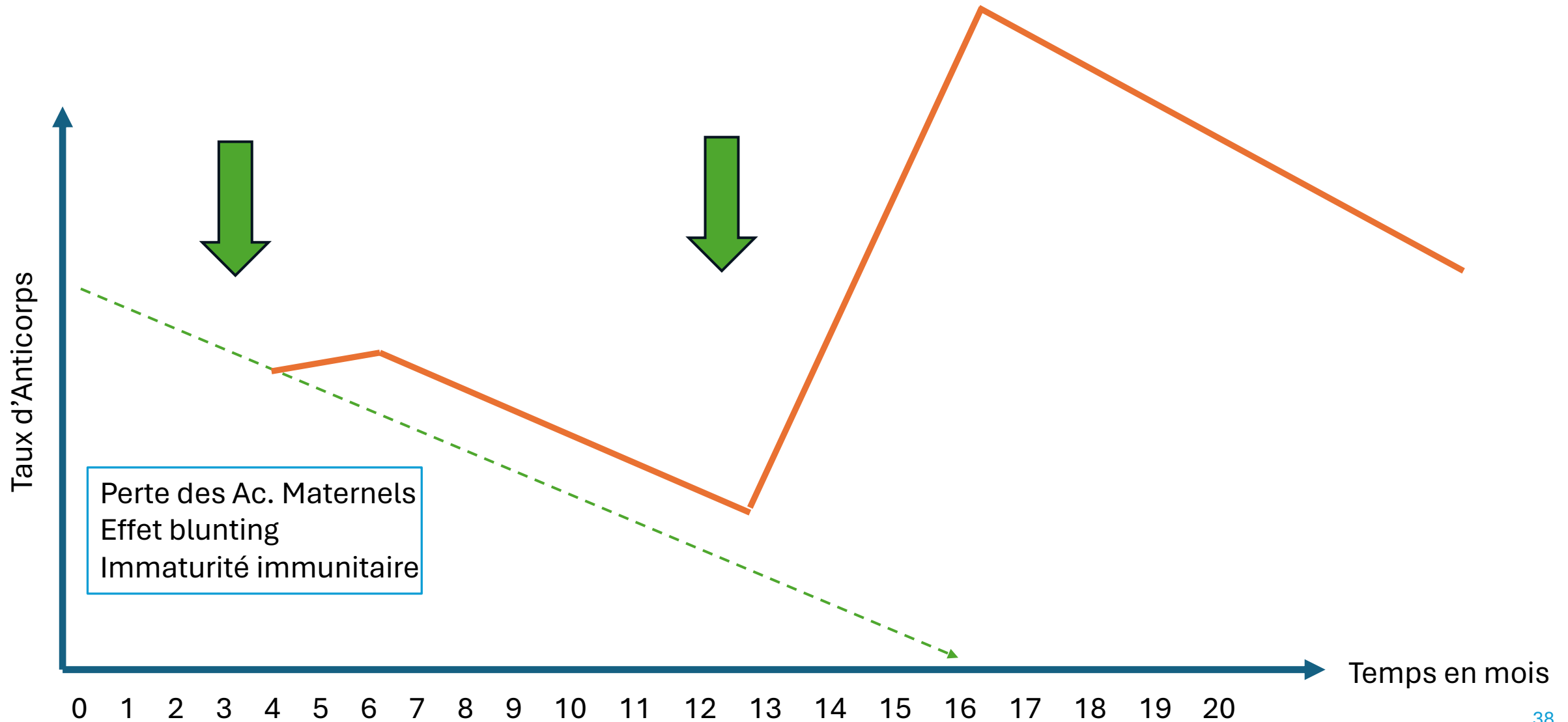
Vaccination (ag) dans la première année de vie



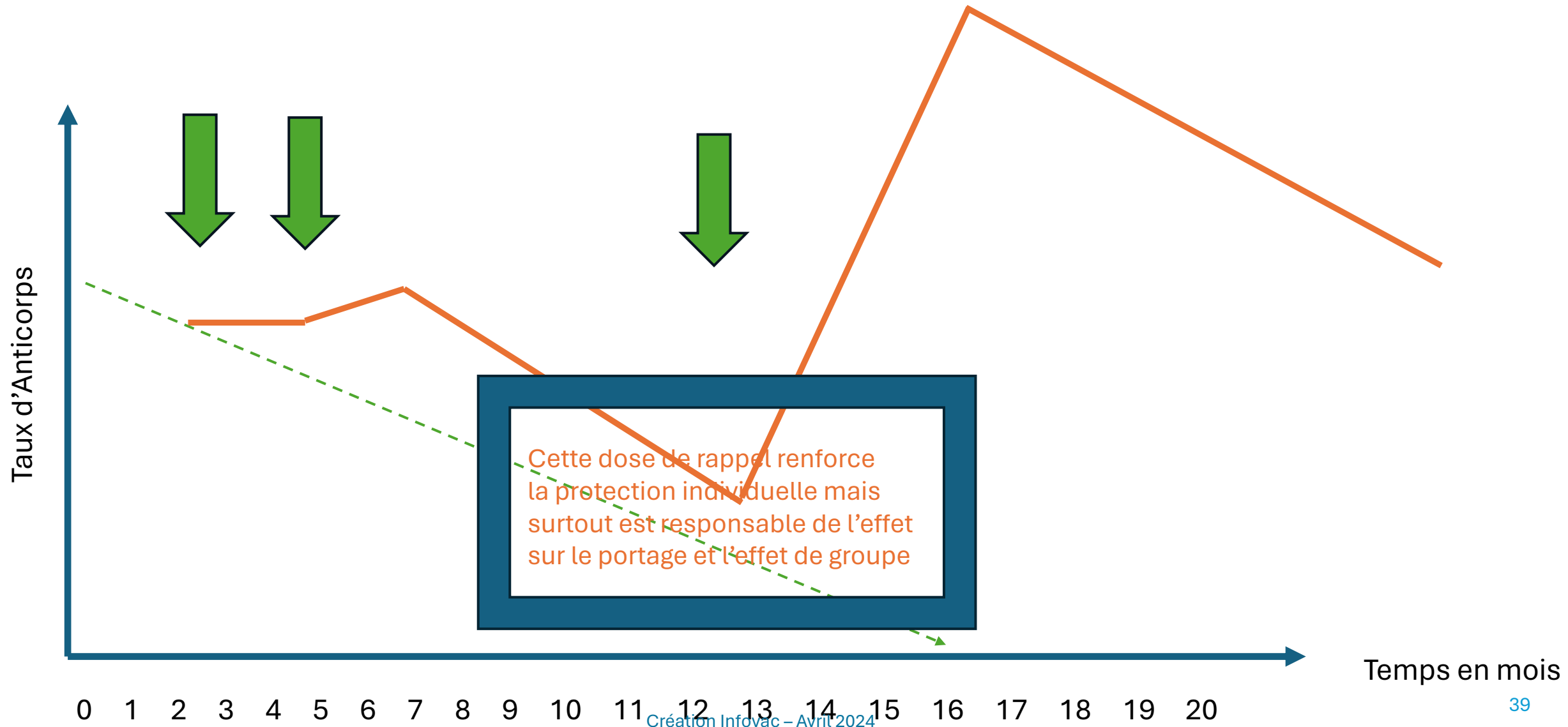
Vaccination (ag) dans la première année de vie



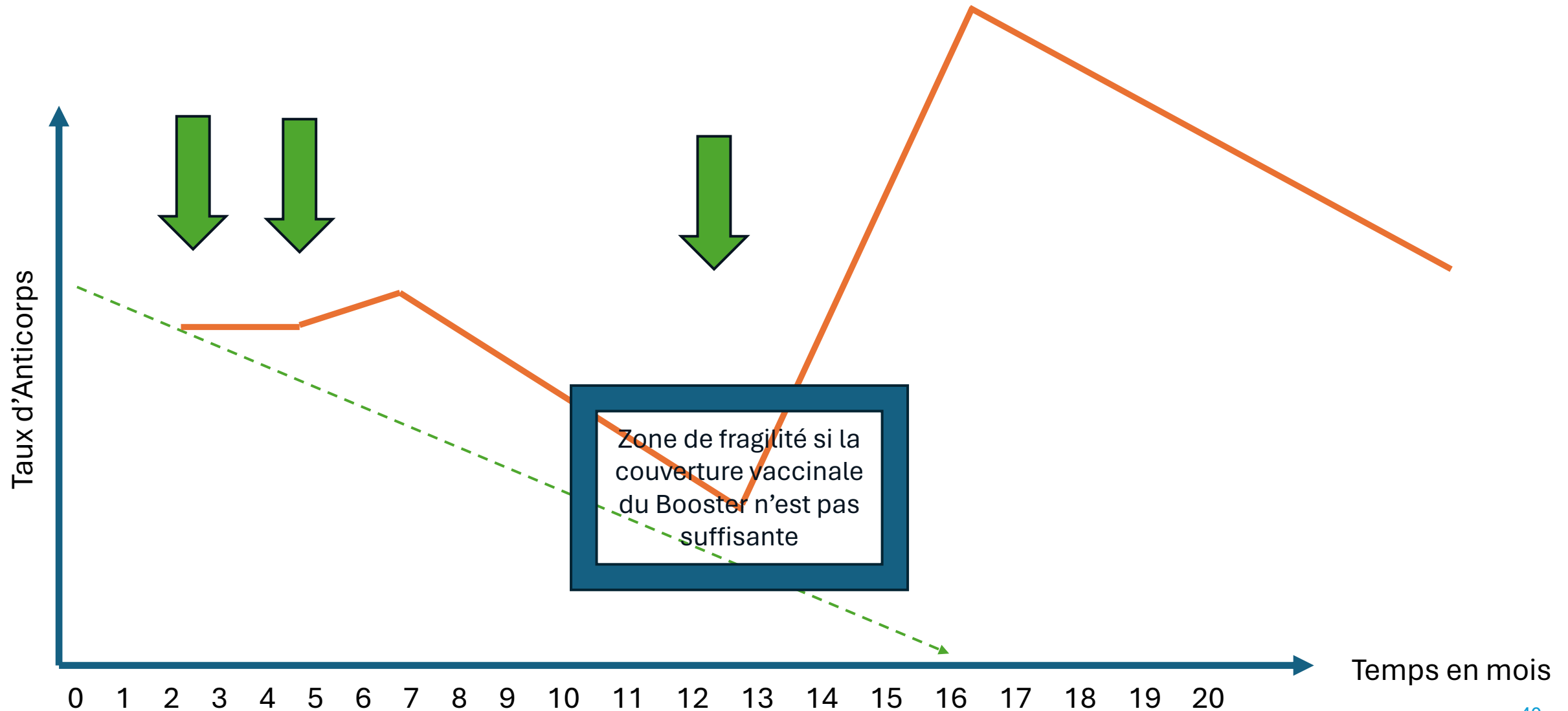
Vaccination (ag) dans la première année de vie



Vaccination (ag) dans la première année de vie



Vaccination (ag) dans la première année de vie



Les énigmes du sérotype 3

- ❑ Tous les microbiologistes ayant l'habitude de travailler sur le pneumocoque savent reconnaître sur la boîte de pétri ce sérotype, en dehors de toute technique d'agglutination.
- ❑ En effet les colonies de sérotypes 3 sont beaucoup plus volumineuses que les autres et elles ont un aspect muqueux.
- ❑ Dès la mise au point des vaccins de 2^{ème} génération, il est apparu clairement que ce sérotype ne se comportait pas sur le plan immunologique comme les autres sérotypes.
 - Le sérotype 3 avait été retiré du vaccin 11 valent de GSK par défaut d'immunogénicité et d'efficacité pour aboutir au VPC 10 ou Synflorix® qui a ensuite été utilisé dans de nombreux pays.
 - Quand les premières études sur l'immunogénicité du VPC13 ont été accessibles, il était clair que ce sérotype n'induisait pas d'effet booster : par rapport aux injections initiales, les taux d'anticorps obtenus après la dose de rappel n'étaient pas significativement différents



Les énigmes du sérotype 3

- ❑ De tous les sérotypes du VPC13, c'est pour le 3 que l'efficacité sur le terrain s'est avérée la moins bonne...Une efficacité directe de l'ordre de 50%, mais pratiquement aucun effet indirect et le sérotype 3 est devenu dans de nombreux pays le premier sérotype responsable d'infections invasives chez l'adulte.
- ❑ Le PCV13 n'a eu pratiquement aucun impact sur son portage, qui varie entre 2 et 5 % d'une année sur l'autre. Il n'y a pas eu d'augmentation du portage (remplacement) comme cela a été observé pour les sérotypes non vaccinaux.
- ❑ Le sérotype 3 est un sérotype invasif donnant des infections pulmonaires notamment des pleuro-pneumopathies, des septicémies mais il est exceptionnellement responsable de méningites.



Les énigmes du sérotype 3

Les raisons pour lesquelles les vaccins contenant le sérotype 3 n'ont pas l'efficacité escomptée commencent à être élucidées.

- ❑ On supposait qu'une capsule très dense était susceptible d'induire une résistance à l'action des anticorps avec un pouvoir opsonisant du sérum moins bon que pour les autres sérotypes. Ce n'est sûrement pas l'explication la plus probable :
 - il semble qu'une partie de la capsule se détache du pneumocoque, constituant des leurres pour les anticorps induits par la vaccination.
 - En poussant plus loin ce raisonnement, pour certaines souches, les antigènes capsulaires sont tellement éloignés de la paroi bactérienne que les anticorps contre la capsule ne se fixent plus sur la bactérie.
- ❑ Enfin, certains clones (les plus répandus en Europe et continent américain) seraient plus résistants aux anticorps induits par la vaccination conjuguée (Clade II en Angleterre, CC180 au Portugal)



Les énigmes du sérotypes 3

- ❑ Après inoculation de volontaires sains (human challenge) par le sérotype 3, le tableau clinique est souvent plus symptomatique qu'avec les autres sérotypes et se manifeste souvent par une angine.
- ❑ Près de la moitié des volontaires sains ont dû recevoir des antibiotiques.
- ❑ Le gîte de réplication du sérotype 3 est d'avantage l'oropharynx que le rhinopharynx avec des quantités de bactéries importantes dans la salive et un mode de contamination différents des autres pneumocoques.



Pas d'efficacité sur le Sérotype 3 du VPC13 ?



Despite the challenges of serotype 3, there is evidence for direct protection

Indirect protection appears to be less than other vaccine serotypes

Direct adult vaccination with PCV13 may provide substantial benefit in the context of a paediatric PCV NIP

Vaccine Effectiveness Against Serotype 3 IPD
(95% CI)

51% (8%–73%)¹

65% (44%–78%)²

Vaccine Effectiveness Against Acute OM*

89% (24%–98%)⁹

Vaccine Efficacy Against Serotype 3 CAP
(95% CI)

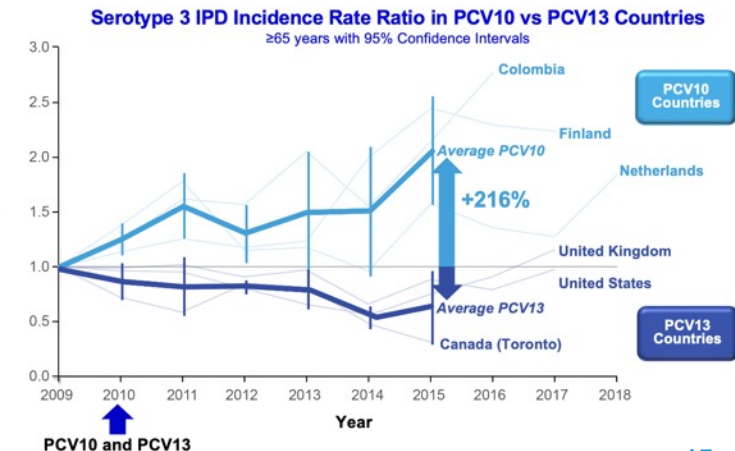
50% (6%–83%)³

62% (18%–83%)⁴

54% (7%–77%)⁵

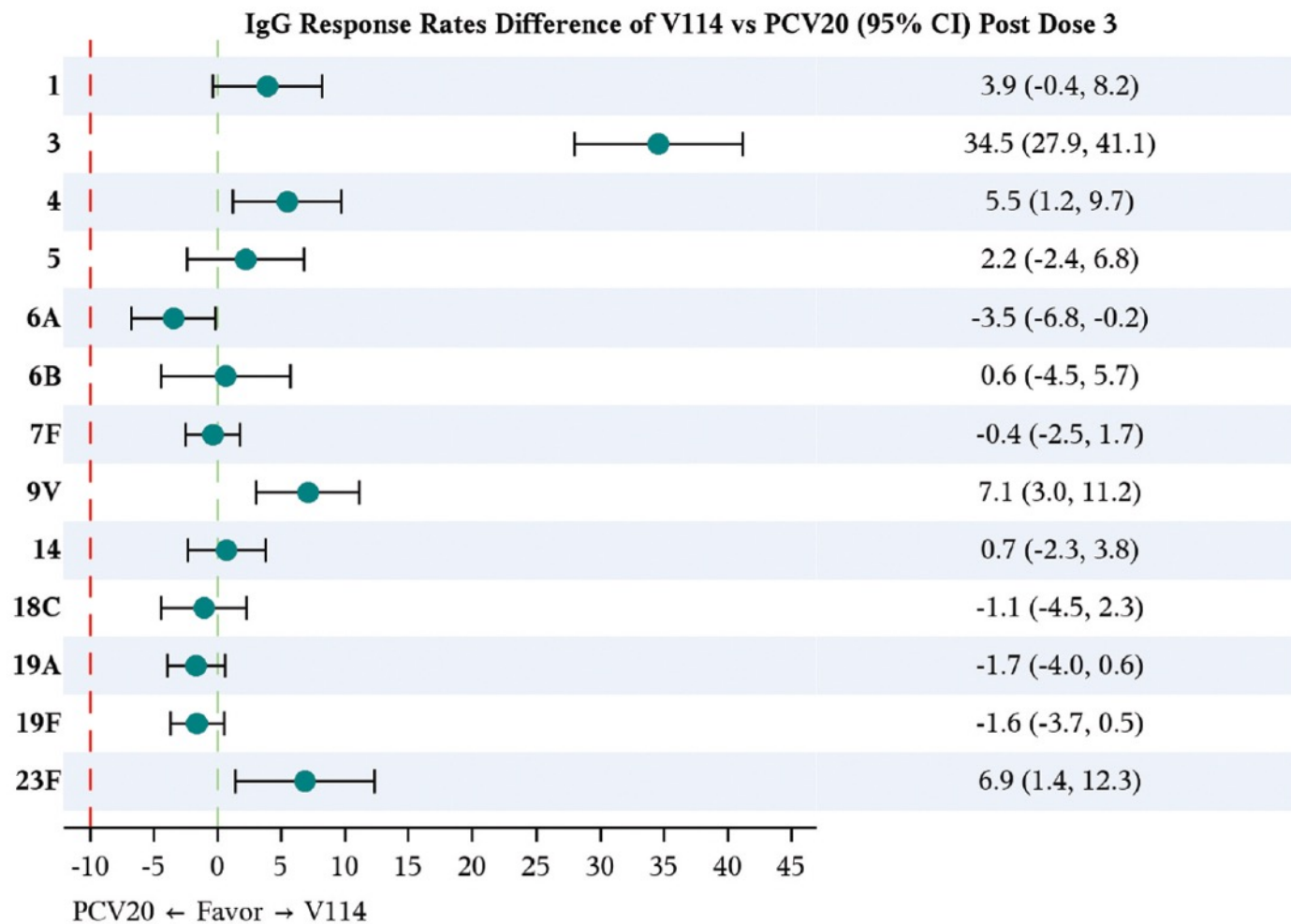


- Less efficacy against carriage acquisition than for other serotypes⁶
- Better control of serotype 3 circulation compared to a PCV that does not contain this serotype, i.e., PCV10^{7,8}



Le VPC 15 est plus actif que le VPC13 ?

EXPERT REVIEW OF VACCINES

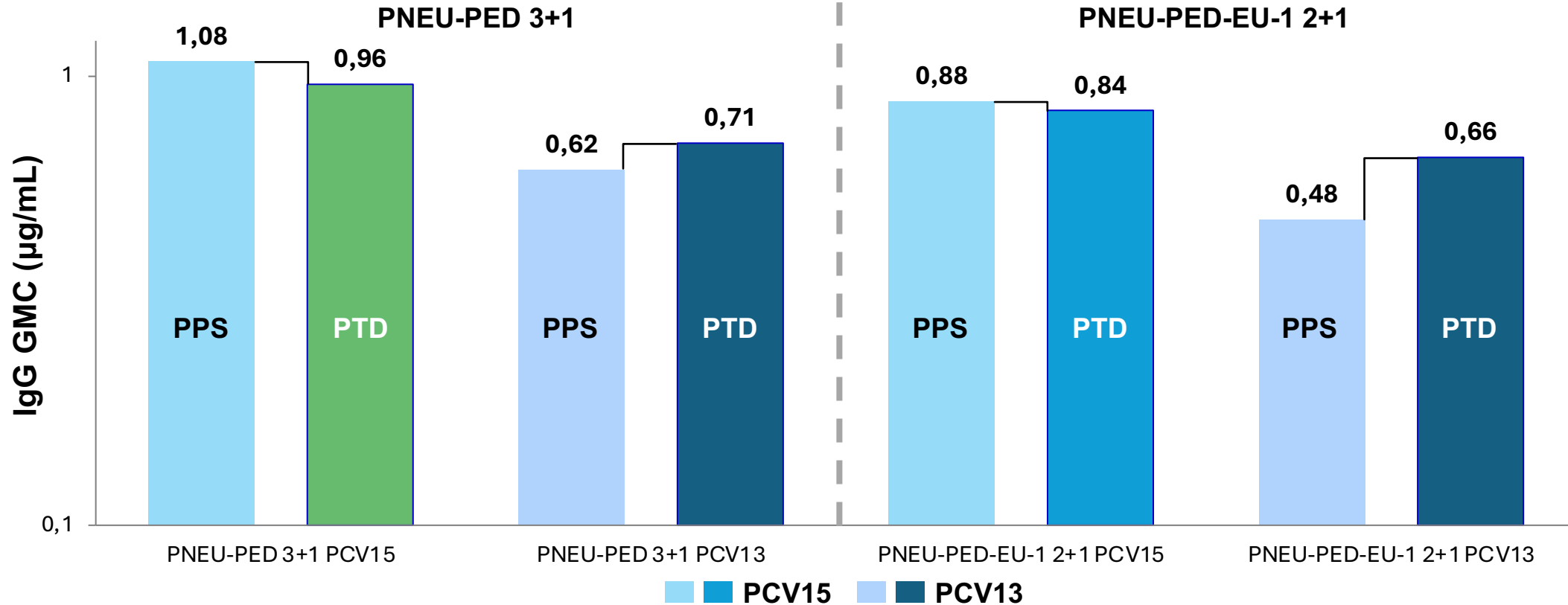


Certes, le VPC15 donne des taux d'anticorps significativement plus élevés contre le sérotype 3 par rapport au VPC13 mais à ce jour, il n'y a pas de preuve d'une meilleure activité clinique sur ce sérotype.

Seules les études d'efficacité sur le terrain et les études de portage pourront répondre à cette question...

Le VPC15 (comme le VPC 13 n'induit pas d'effet booster significatif

IgG GMCs 1 Month After Primary Series and 1 Month After Toddler Dose Across Phase 3 Studies



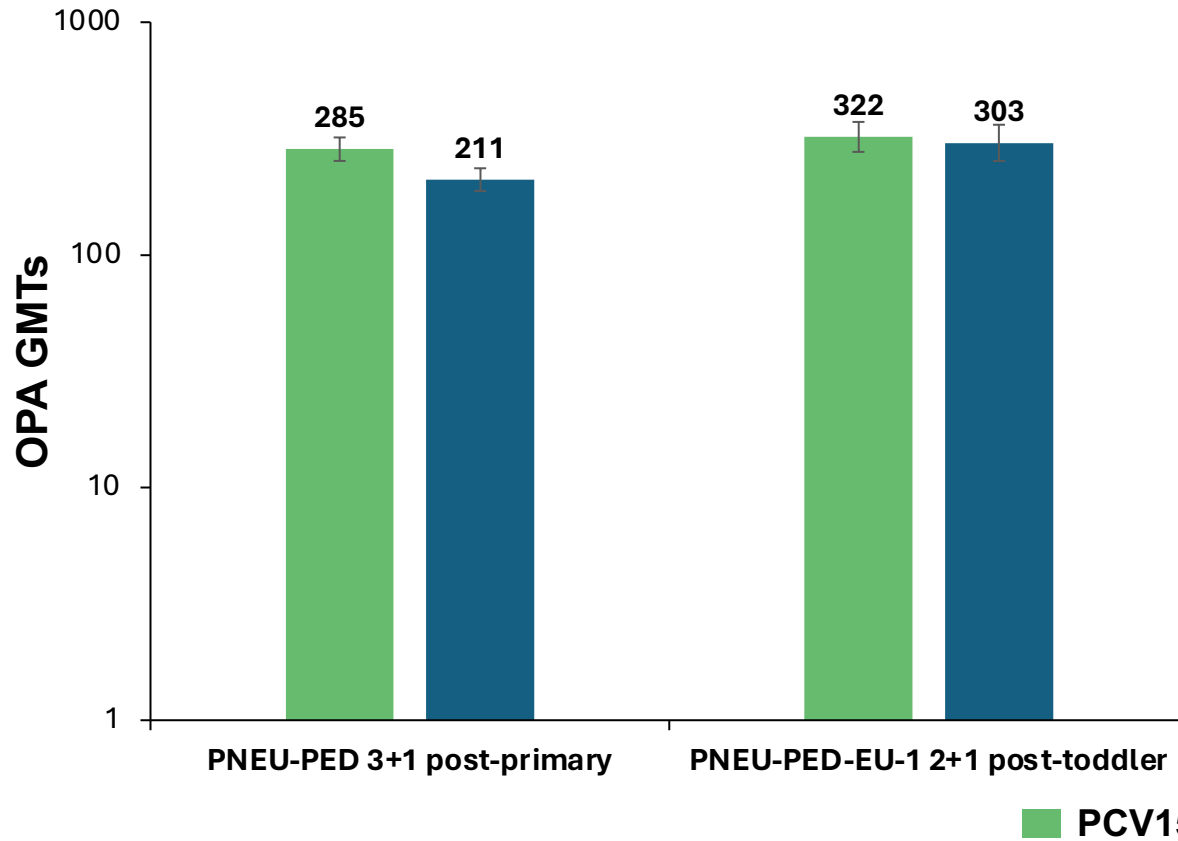
Pneu-PED ClinicalTrials.gov identifier: NCT03893448. Accessed July 18, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03893448>

Pneu-PED-EU1 ClinicalTrials.gov identifier: NCT04031846. Accessed July 18, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04031846>. EudraCT Number 2018-003787-31 - Clinical trial results - EU Clinical Trials Register

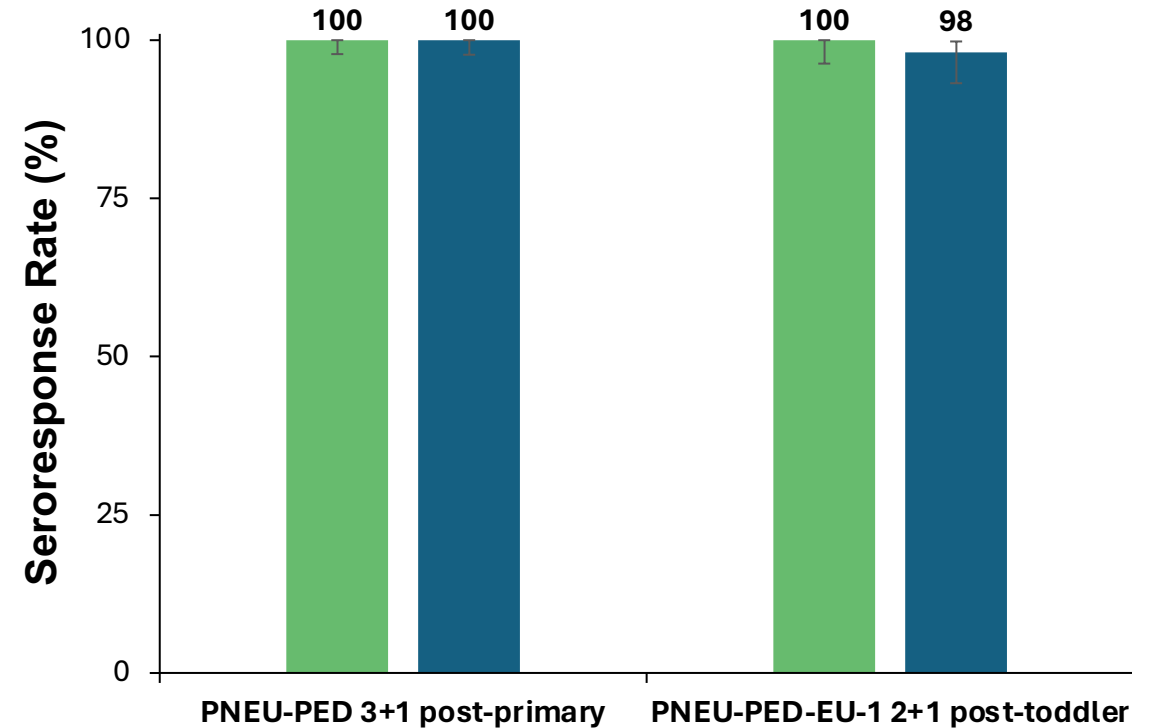
GMC=geometric mean concentration; IgG=immunoglobulin G; PPS: post-primary series; PTD: post-toddler dose.

Le VPC15 n'induit pas un OPA nettement supérieur pour le sérotype 3

OPA GMTs



OPA Response Rates†



GMC=geometric mean concentration; IgG=immunoglobulin G.

*V114 studies reported only one time point for OPA results: post-primary for PNEU-PED, and post-toddler for PNEU-PED-EU-1.

†Threshold dilution (% ≥) for serotype 3 was 1:19.

Rang des sérotypes en portage et IPD

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

8, 9N,

11 A : le plus résistant aux antibiotiques

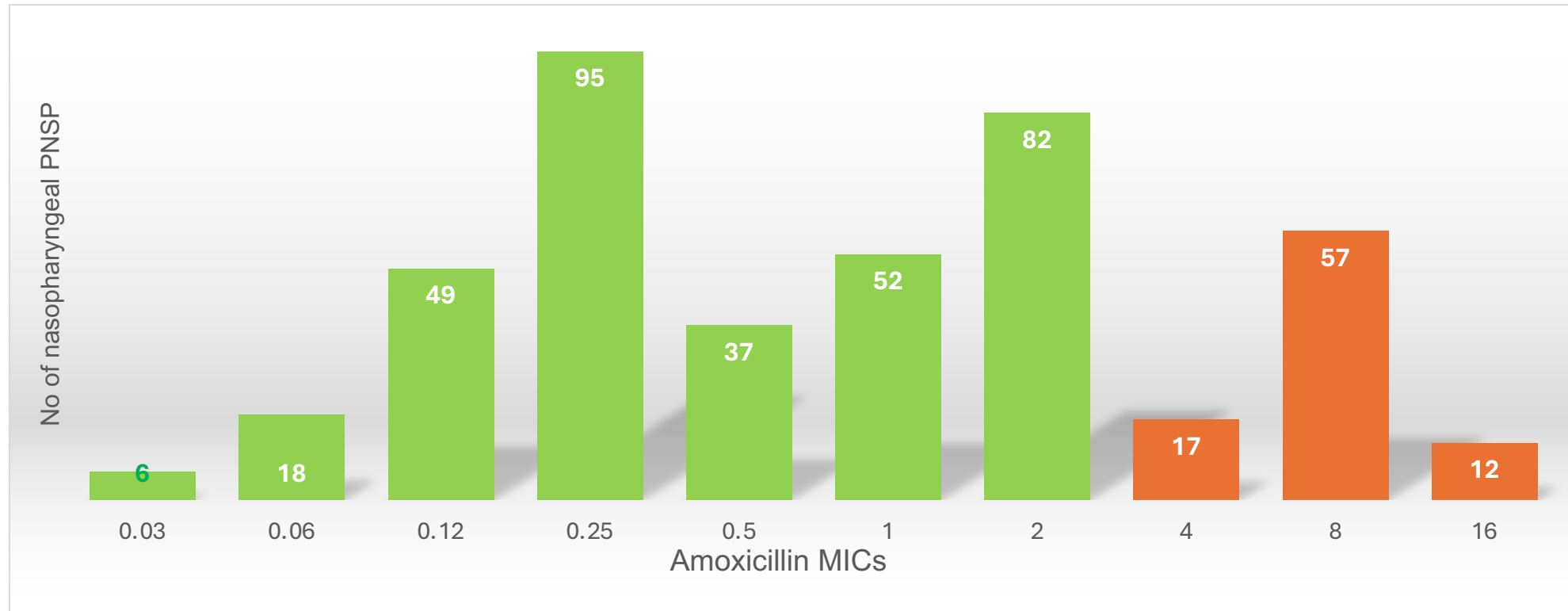
Clinical Infectious Diseases

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,^{1,2,5} Marie Goldring,^{1,2,3,4,5} Stéphane Béchet,¹ Stéphane Bonacorsi,^{8,9} and Emmanuelle Varon^{2,10}

PNSP nasopharyngée : répartition des isolats (n=425) en fonction des CMI de l'amoxicilline

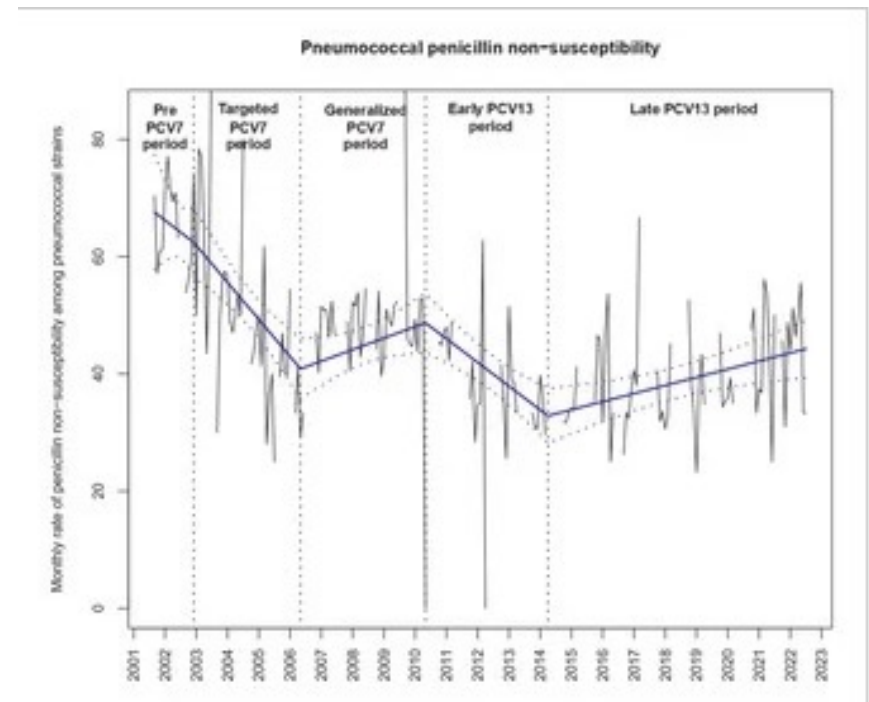
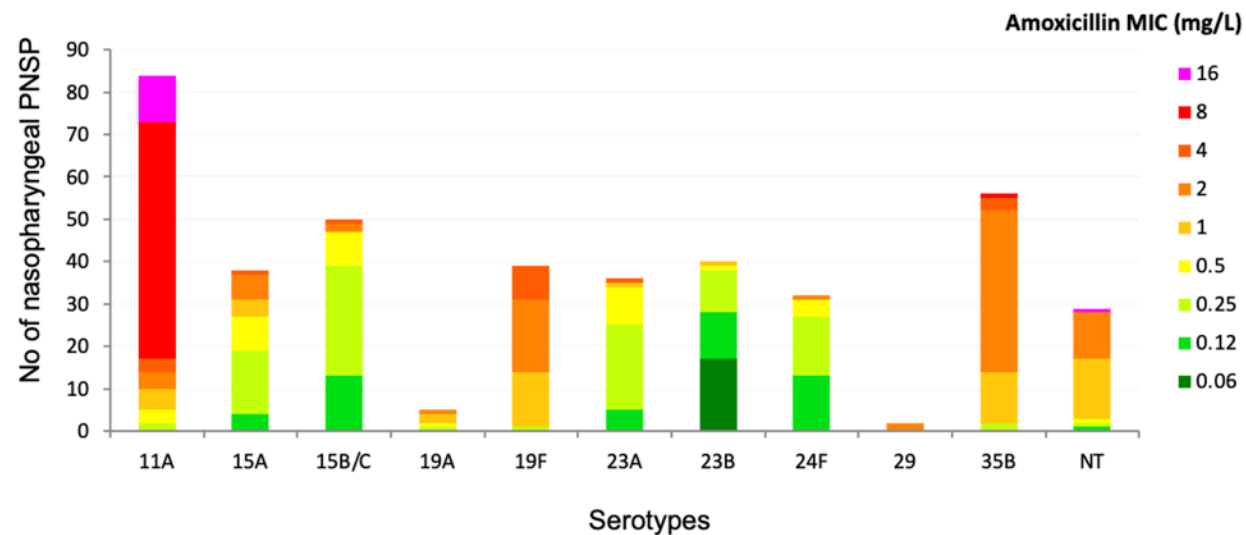


Résistance à l'amoxicilline CMI > 2 mg/L (CASFM-EUCAST)

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

CMI de l'amoxicilline 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?*



Les vaccins

Dans les vaccins 10,13, 15 et 20, des sérotypes à potentiel invasif élevé ont été majoritairement ajoutés

Le VPC21 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

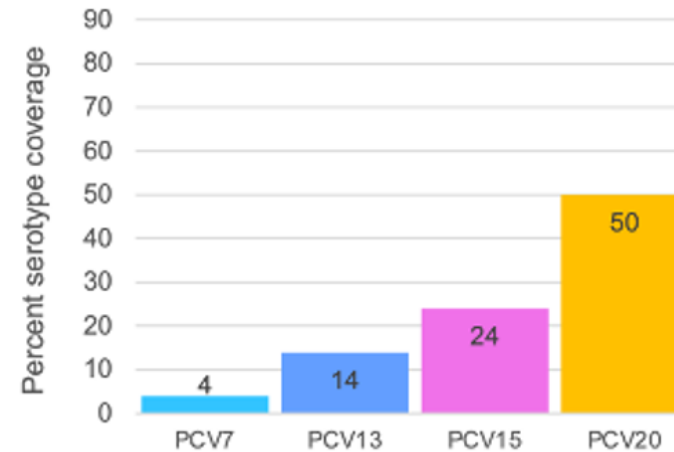
Il n'y a pas, à ce jour, d'étude publiée menée chez l'enfant

*VPC15 (VPC13 + les sérotypes 22F et 33F) VPC20 (VPC15 +les sérotypes 8, 10A, 11A, 12F et 15B)
VPC21 (3, 6A/C, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15B/C, 16F, 17F, 19A, 20, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F et 35B)*

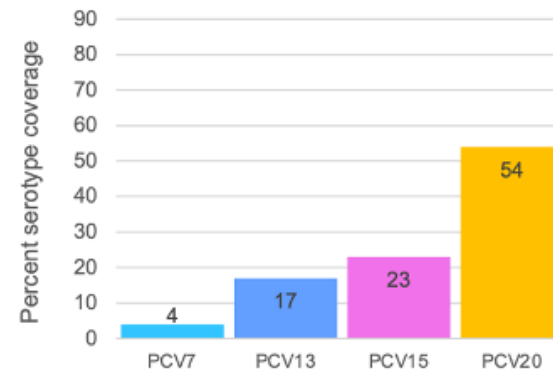
Couverture potentielle chez l'enfant en France en 2022 (CNRP)

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

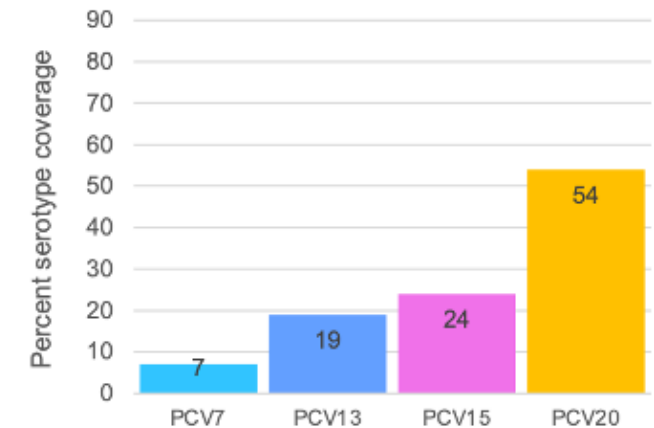
0-23 months (n=139)



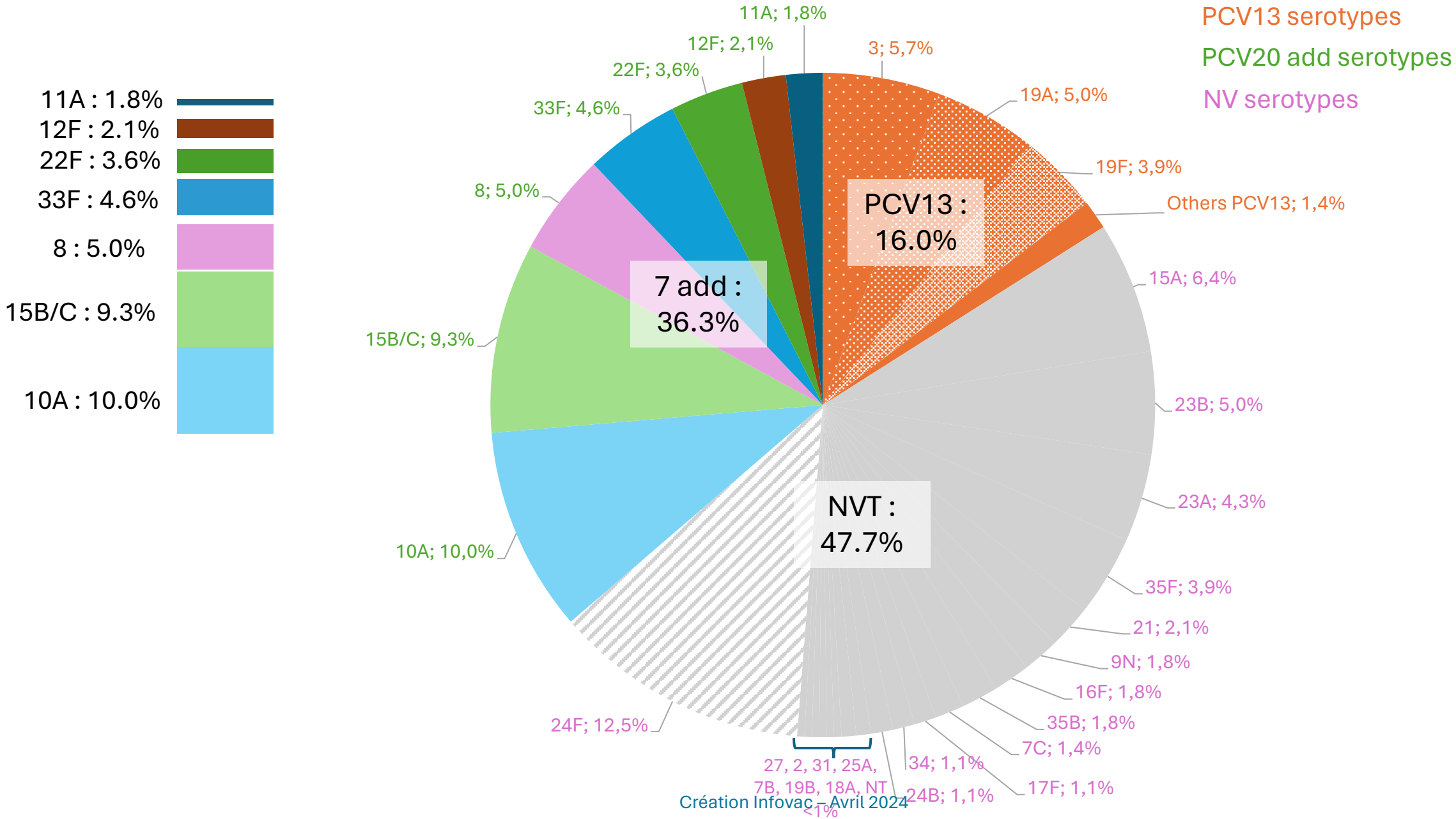
5-15 years (n=82)



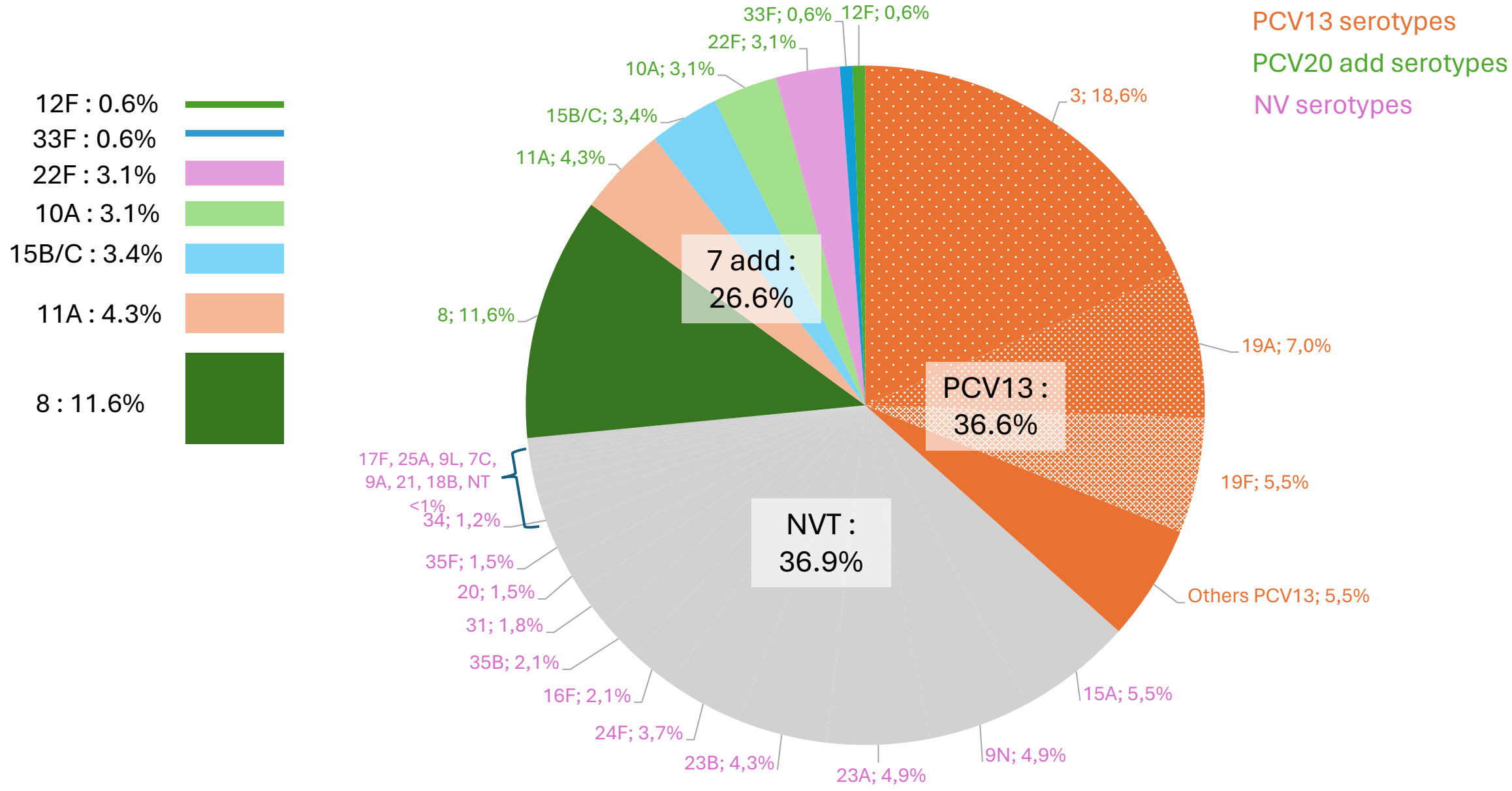
24-59 months (n=59)



<16 years

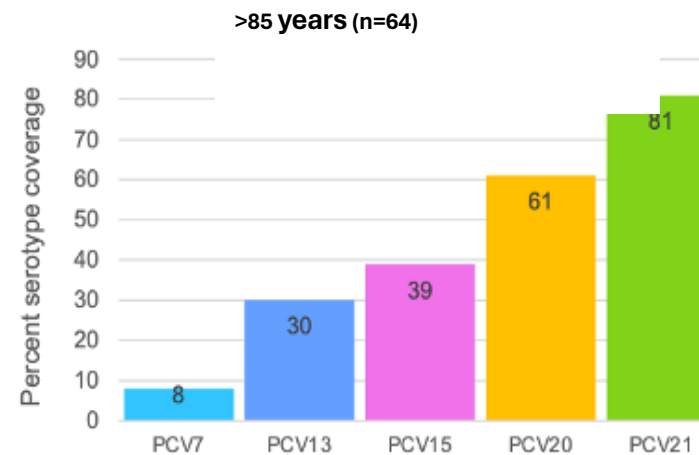
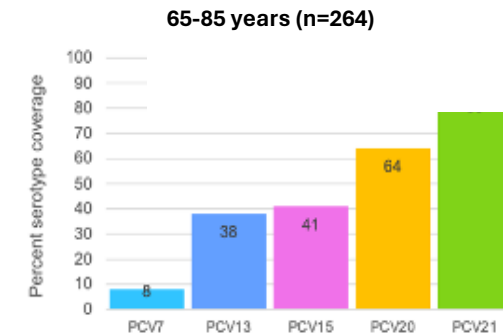
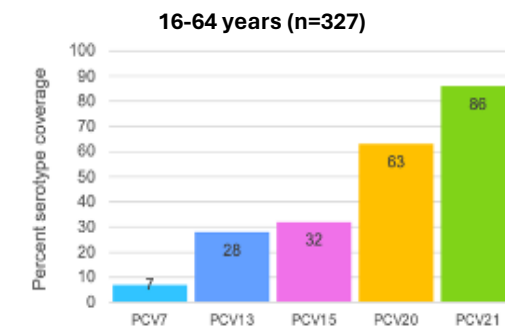


>65 years



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

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



Conclusions

- ❑ Les vaccins contre les pneumocoques sont probablement les plus complexes du calendrier vaccinal.
- ❑ Ils exercent un effet de groupe (herd immunity) considérable qui est responsable d'une grande partie de la protection observée tant chez l'adulte (suite à la bonne couverture vaccinale infantile) que chez l'enfant.
- ❑ Ils exercent aussi une pression de sélection sur les pneumocoques de la flore rhinopharyngée de l'enfant érodant en partie leur efficacité et conduisant à élargir le nombre de sérotypes à inclure.
- ❑ Le nombre de dose effectuée en primo-vaccination influence peu l'effet « booster » lors du rappel.
- ❑ Les critères immunologiques sensés évaluer la protection ont une valeur très relative.
- ❑ Une évolution considérable est à prévoir dans les prochains mois ou années.