



APPEXNAR[®] (PREVNAR20[®]) : qu'est-ce que cela pourrait changer ?

Emmanuelle Varon

Centre National de Référence des Pneumocoques

Centre Hospitalier Intercommunal, Créteil.



Liens d'intérêt 2021-2023

- **Liens durables ou permanents : Néant**
- **Interventions ponctuelles : Pfizer, MSD**
- **Intérêts indirects : Pfizer, MSD**



The French surveillance network of pneumococci



Pas de déclaration obligatoire

→ Surveillance active basée sur le volontariat, stable, nationale

- ORP
- ACTIV
- Réseau EPIBAC, Santé publique France



- Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP) : all 13 regions of metropolitan France
 - 361 laboratories
 - 431 health care facilities (Teaching and general hospitals, private care facilities)
 - Coverage ~ 70% admissions in medical wards

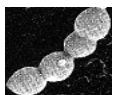
→ Since 2001 : 22 817 IPD isolates studied

- IPD isolates are sent to the NRC for Pneumococci
 - Meningitis (CSF) 100% (7 297 isolates)
 - Blood
 - Children < 15 years 100% (4 698 isolates)
 - Adults ~20% (100% en 2021) (10 822 isolates)
- Non invasive isolates
 - AOM < 15 years
 - Respiratory tract

[Infect Dis Now 2022;12:S2666-9919\(22\)00270-6](#)

- Nasopharyngeal carriage since 2001
 - ACTIV-GPIP network 20 : year-study (11 650 children)

[J Pediatr. 2018 Mar;194:269-270.e2](#)



CNRP

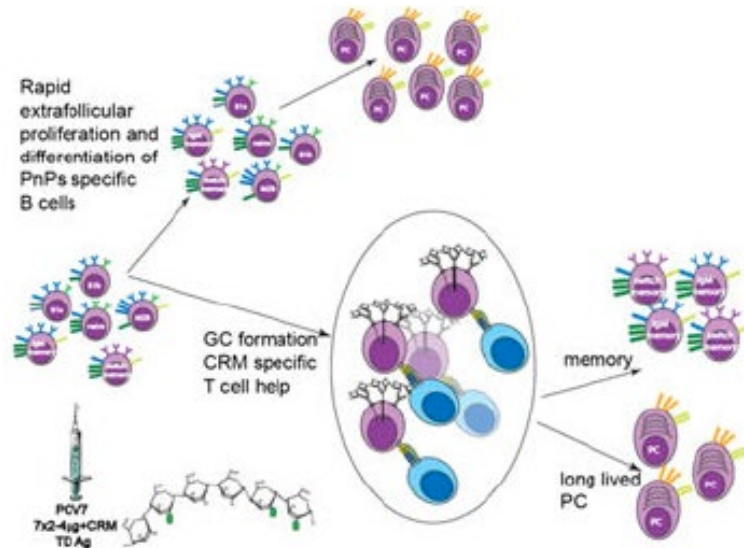


- Vaccins

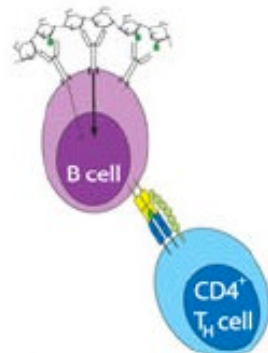
- Polyosidique 23-valent : **sujets > 2 ans à risque**
- Depuis 2002 : Vaccin **conjugué** recommandé pour les enfants < 2 ans en France
 - PCV7-valent Prevenar® (Pfizer)
- Depuis 2010
 - PCV13-valent Prevenar13® (Pfizer)

[illegible]

Immunogénicité des vaccins conjugués



- Réponse Ac précoce, dès l'âge de 6-8 semaines
- Meilleure activité fonctionnelle et avidité
- Réponse mémoire = effet rappel
- Réponse immune au niveau des muqueuses du rinopharynx ++



Conjugation of PnPs to CRM reduces epitope frequency
- Reduced BCR crosslinking
- Weak signalling
- Need T cell help

→ Réduction du portage rhino-pharyngé
→ Immunité de groupe

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



- Vaccins

- Polyosidique 23-valent : **sujets > 2 ans à risque**
- Depuis 2002 : Vaccin conjugué recommandé pour les enfants < 2 ans en France
 - 7-valent Prevenar® (Pfizer) : 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F
- Depuis 2010
 - 13-valent Prevenar13® (Pfizer) : 7-valent + 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A

- Nouveaux vaccins conjugués

- 15-valent (MSD) VAXNEUVANCE® : SMR important, ASMR V
- 20-valent (Pfizer) APEXXNAR® (EU) - PREVNAR 20™ (USA) : SMR important, ASMR V



Stratégie de vaccination contre les infections à pneumocoque

Place du vaccin VAXNEUVANCE
chez l'enfant de 6 semaines à 18
ans

Au terme de son évaluation, la HAS considère que le vaccin Vaxneuvance peut être intégré dans la stratégie vaccinale française pour la prévention des infections invasives, des pneumonies et des otites moyennes aiguës à pneumocoque chez les nourrissons, les enfants et les adolescents de 6 semaines à moins de 18 ans.

La HAS estime que bénéfices supplémentaires conférés par l'ajout de deux sérotypes (22F et 33F responsables respectivement de 5,1% et 1,71 % des bactériémies et 0% et 5,88% des méningites à pneumocoque en 2020) justifie l'utilisation de Vaxneuvance en alternative au vaccin VPC13.

27 juillet 2023



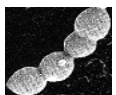
Stratégie de vaccination contre les infections à pneumocoque

Place du vaccin pneumococcique
polyosidique conjugué (20-valent,
adsorbé) chez l'adulte

Au terme de son évaluation, la HAS considère que le vaccin VPC 20 peut être intégré dans la stratégie vaccinale française pour la prévention des maladies invasives et des pneumonies à pneumocoque chez les personnes à risque âgées de 18 ans et plus.

La HAS estime que les bénéfices supplémentaires conférés par l'ajout de sept sérotypes ainsi qu'une simplification du schéma vaccinal justifie l'utilisation préférentielle du vaccin VPC 20 seul en remplacement du schéma VPC 13 – VPP 23 actuellement en vigueur. La HAS ne recommande donc plus l'utilisation des vaccins VPC 13 et VPP 23 chez l'adulte.

27 juillet 2023



CNRP



Formule des vaccins anti-pneumococciques

Actuels

PCV7	4	6B	9V	14	18C	19F	23F																							
PCV13	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	3	5	6A(C)	7F	19A																	
PPV23	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	3	5		7F	19A	22F	33F	8	10A	11A	12F	15B(C)	2	9N	17F	20						

Nouveaux

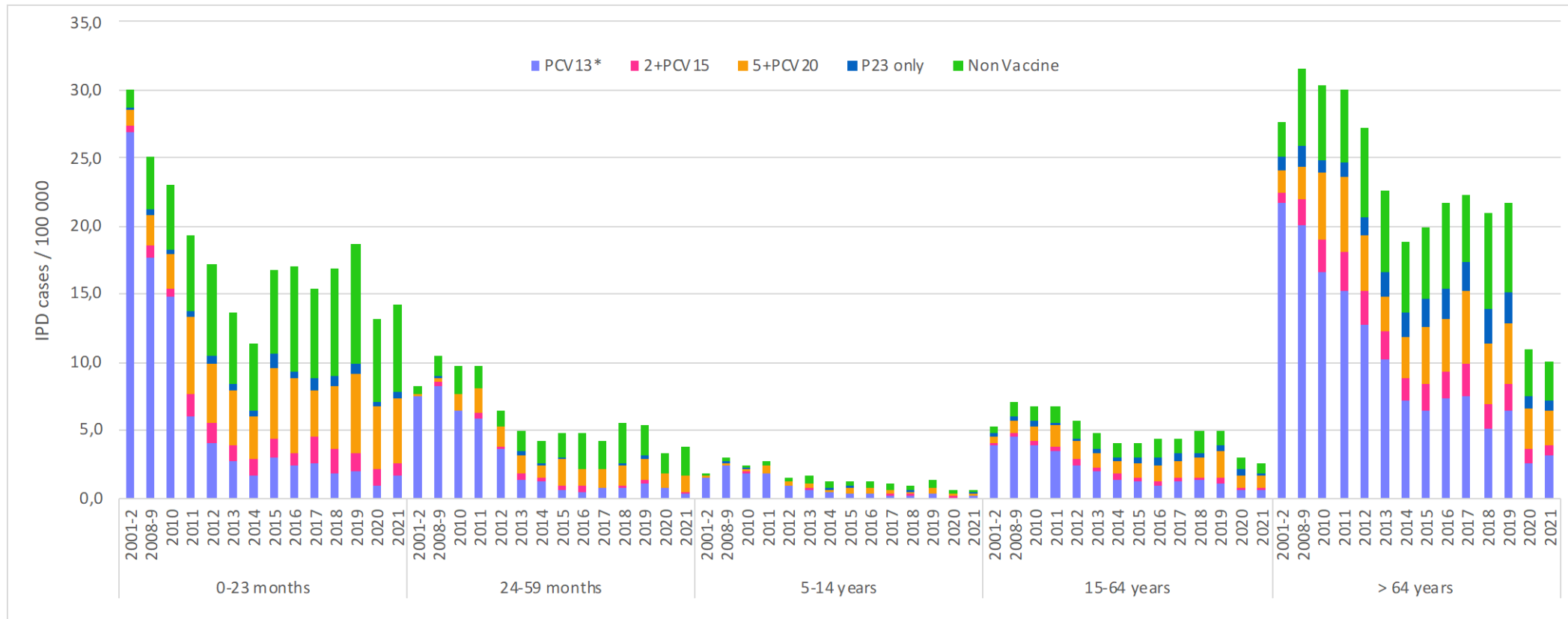
PCV15	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	3	5	6A(C)	7F	19A	22F	33F															
PCV20	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	3	5	6A(C)	7F	19A	22F	33F	8	10A	11A	12F	15B(C)										



Incidence rate of IPD according to group of serotypes, France

PCV13 : 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F + 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A

PCV15 : 13v + 22F et 33F **PCV20** : 15v + 8, 10A, 11A, 12F et 15B/C **P23 only** : 2, 9N, 17F, 20



Significant decrease in all age groups

→ Partial replacement

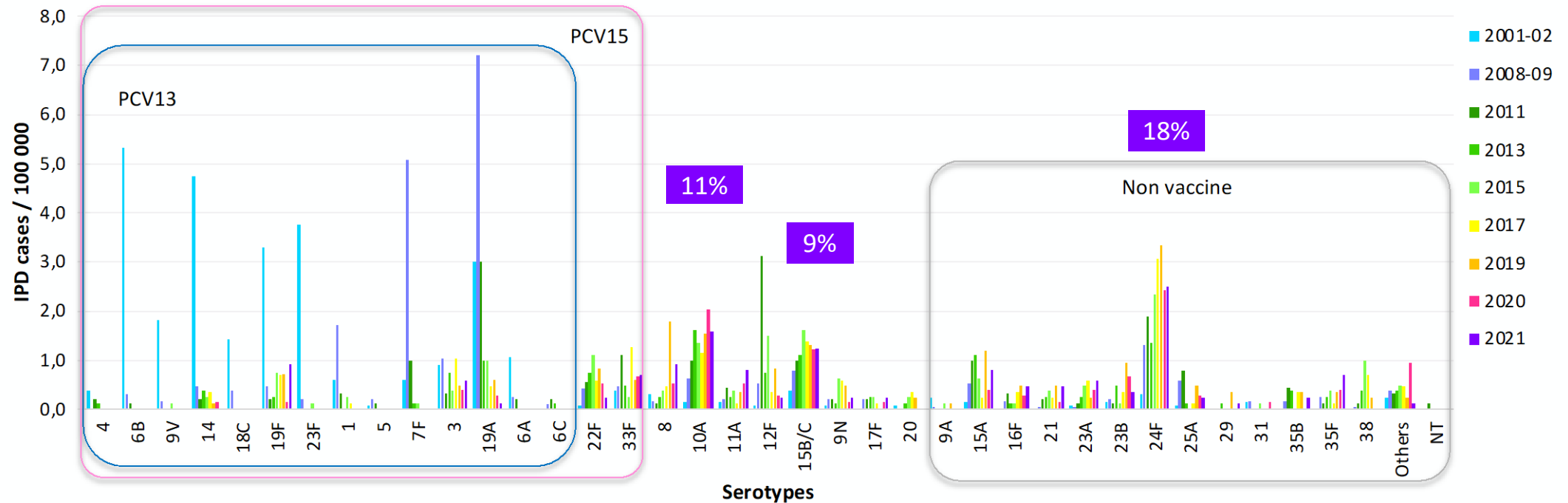
Incidence rate: EPIBAC-SantéPublique France
CNRP-ORP 2021, unpublished data



Serotype specific incidence rate of IPD, children < 2 years

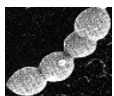
Direct effect : quasi-eradication of PCV13 IPD (except 19F and 3)

Emerging non PCV13 serotypes: **24F**, 10A, 15B/C

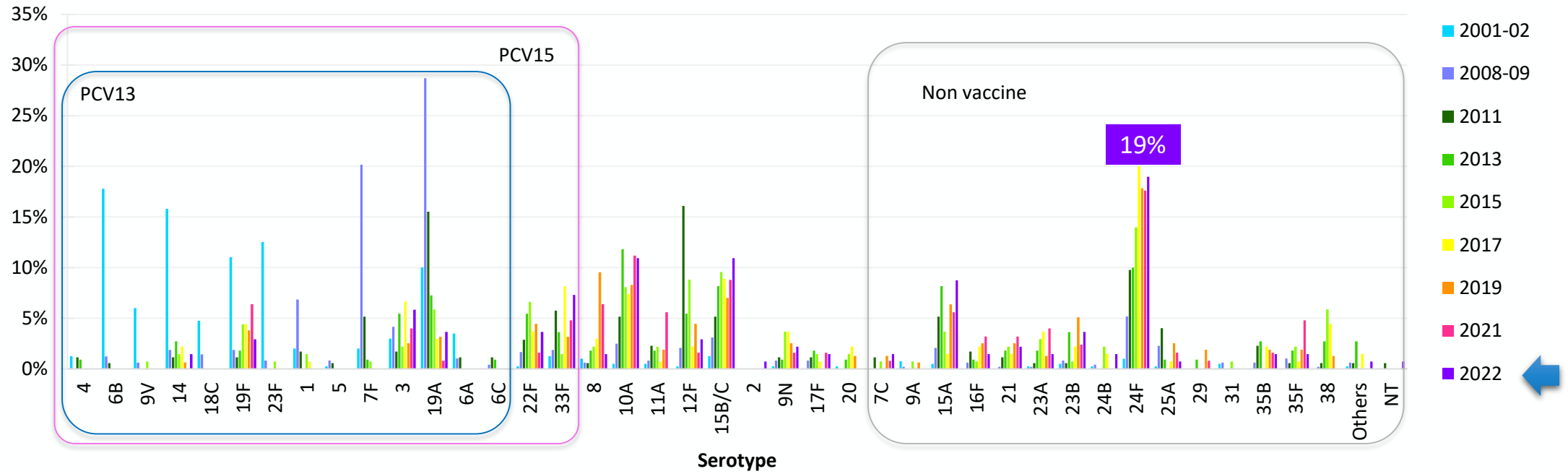


IPD < 2 years	2001-02	2008-09	2011	2013	2015	2017	2019	2020	2021
Number of cases	399	481	174	110	136	135	157	97	125

Incidence rate: EPIBAC-SantéPublique France
CNRP-ORP, 2021 unpublished data



Serotype distribution of IPD isolates, children < 2 years



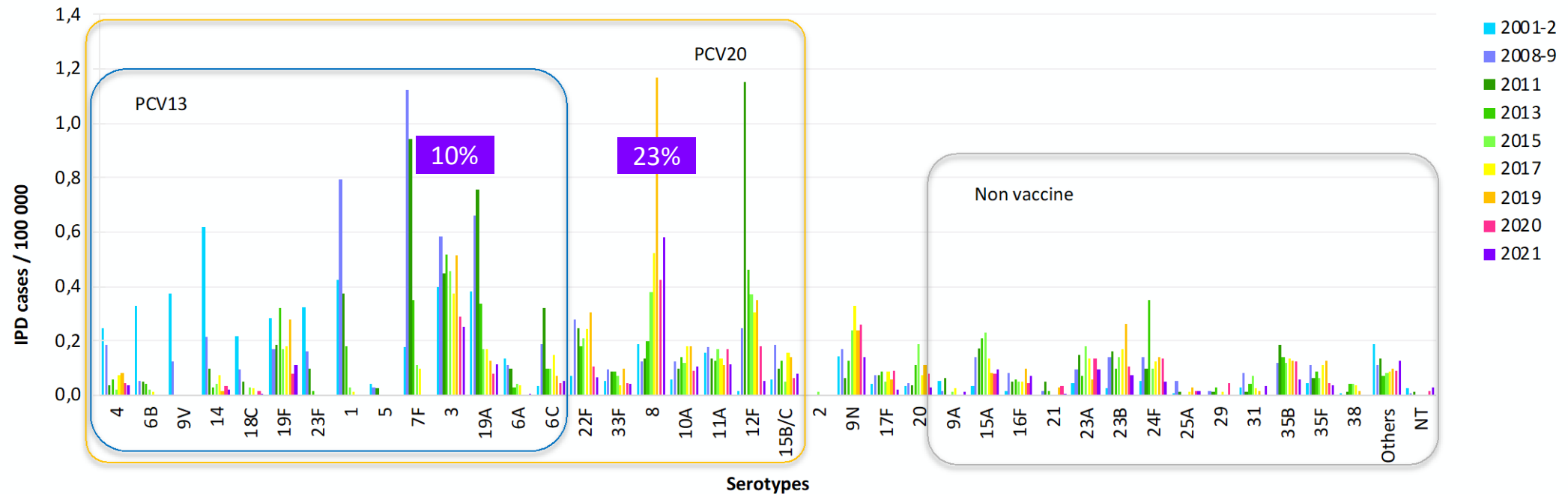
IPD < 2 years	2001-02	2008-09	2011	2013	2015	2017	2019	2021	2022
Number of cases	399	481	174	110	136	135	157	125	139

CNRP-ORP 2023, unpublished data



Serotype specific incidence rate of IPD, adults 15-64 years

Indirect effect : quasi-eradication of PCV13 IPD (except **3**, 19F and 19A)
Emerging non PCV13 serotype: **8**



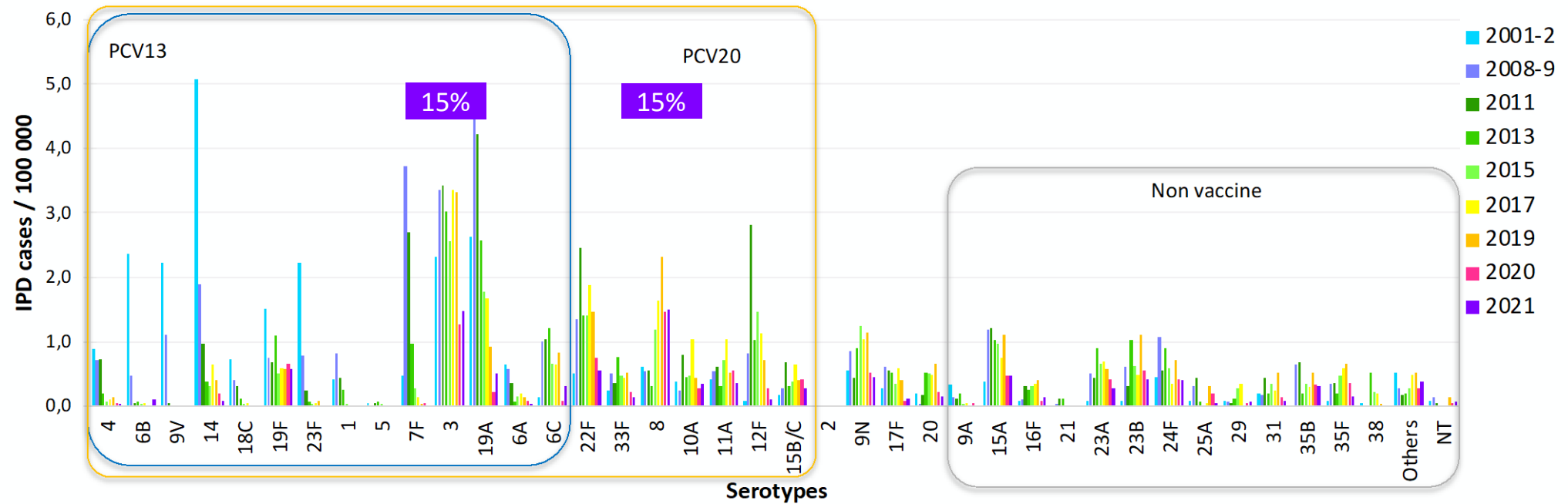
IPD 16-64 years	2001-02	2008-09	2011	2013	2015	2017	2019	2020	2021
Number of cases	932	974	549	342	331	336	353	194	476

Incidence rate: EPIBAC-SantéPublique France
CNRP-ORP, 2021 unpublished data



Serotype specific incidence rate of IPD, adults > 64 years

Indirect effect : quasi-eradication of PCV13 IPD except **3** (19F and 19A)
Emerging non PCV13 serotype: **8**

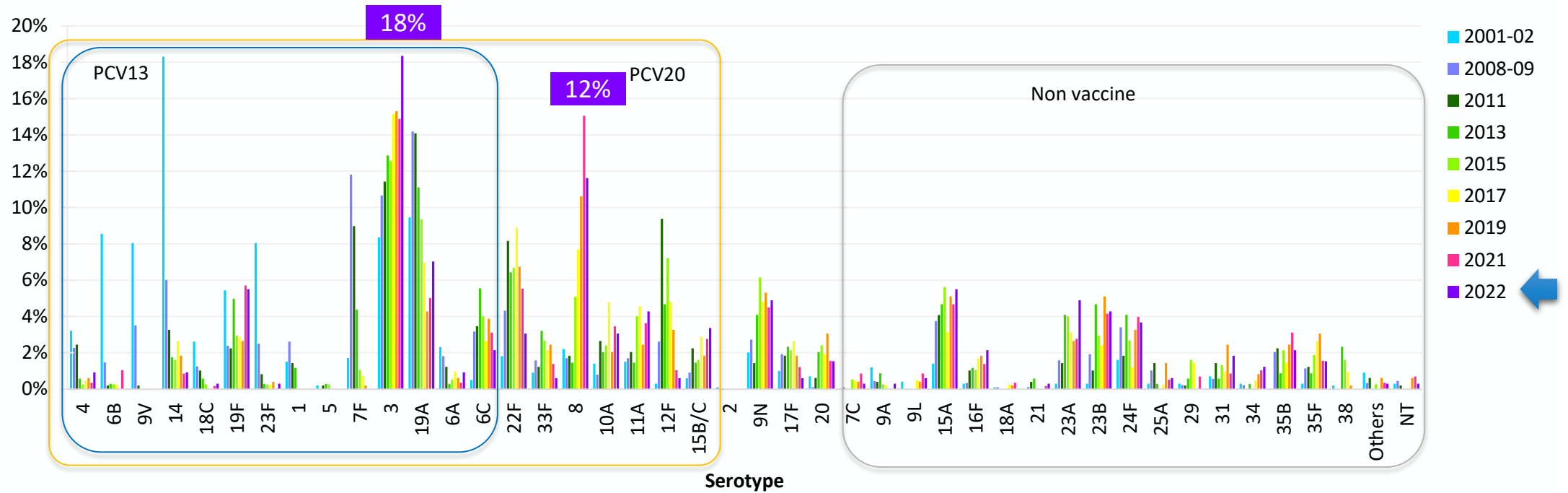


IPD > 64 years	2001-02	2008-09	2011	2013	2015	2017	2019	2020	2021
Number of cases	994	881	490	342	374	416	490	232	578

Incidence rate: EPIBAC-SantéPublique France
CNRP-ORP, 2021 unpublished data



Serotype distribution of IPD isolates, adults > 64 years



IPD > 64 years	2001-02	2008-09	2011	2013	2015	2017	2019	2021	2022
Number of cases	994	881	490	342	374	416	490	578	327

CNRP-ORP 2022, unpublished data



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



1984-2022: 68 920 isolates

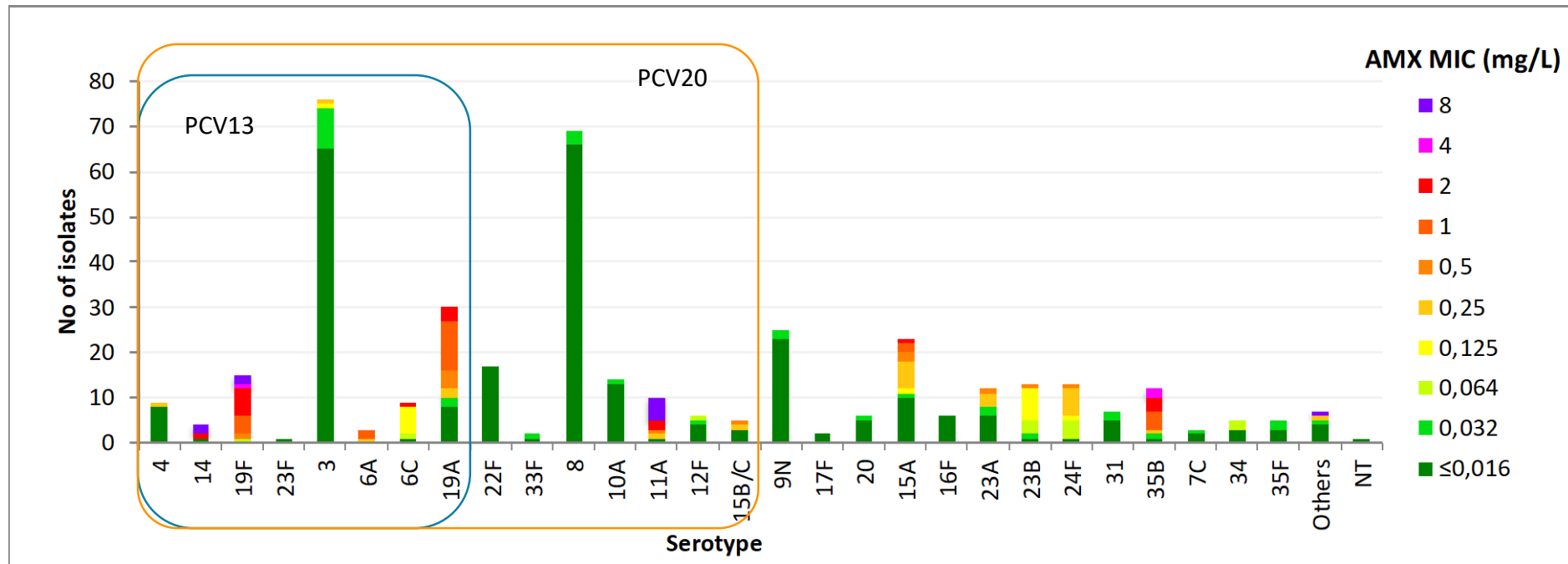
¹http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/34_01.htm

²Pneumococcal conjugate vaccine (PCV)

CNRP-ORP 2023, unpublished data



Bacteremia in adults (n=410): susceptibility to amoxicillin, 2022

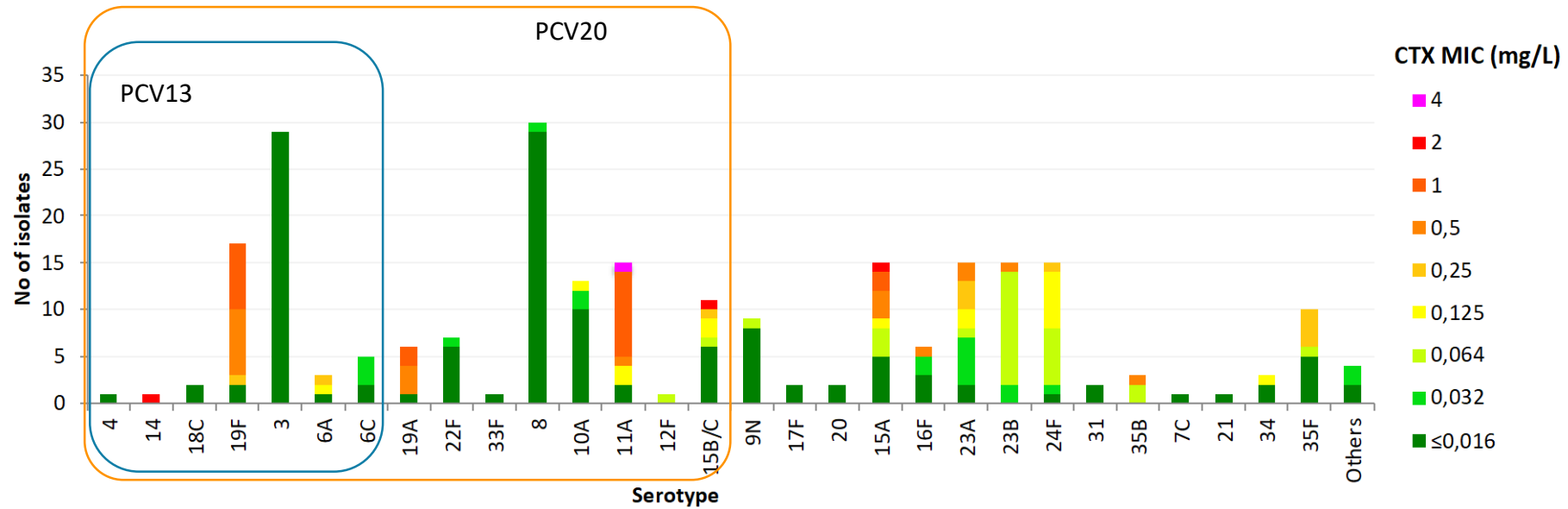


97% of bacteremia isolates are susceptible to amoxicillin (MIC ≤ 2 mg/L)
when considering pneumonia (CA-SFM EUCAST)

CNRP-ORP 2023, unpublished data



Meningitis in adults (n=245): susceptibility to cefotaxime, 2022



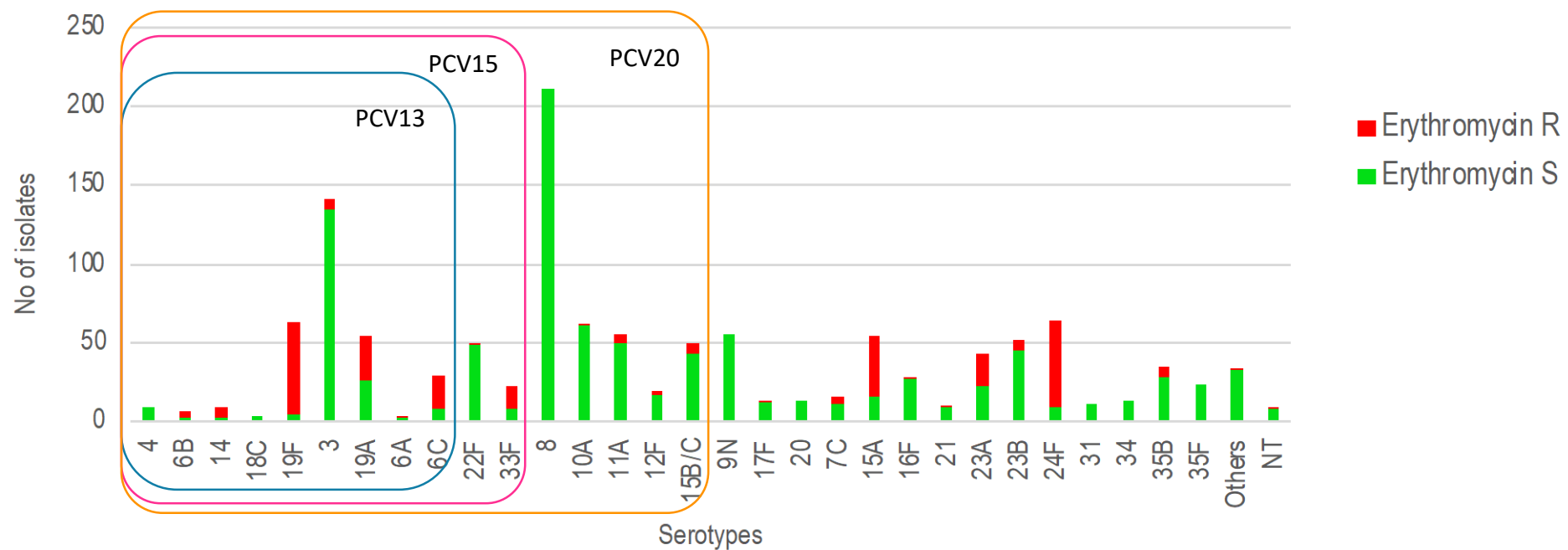
9% of meningitis isolates are not susceptible to cefotaxime (MIC > 0.5 mg/L) when considering meningitis (CA-SFM EUCAST)

CNRP-ORP 2023, unpublished data



Résistance aux macrolides

23% des souches invasives isolées en 2021 (Phénotype MLS_B)

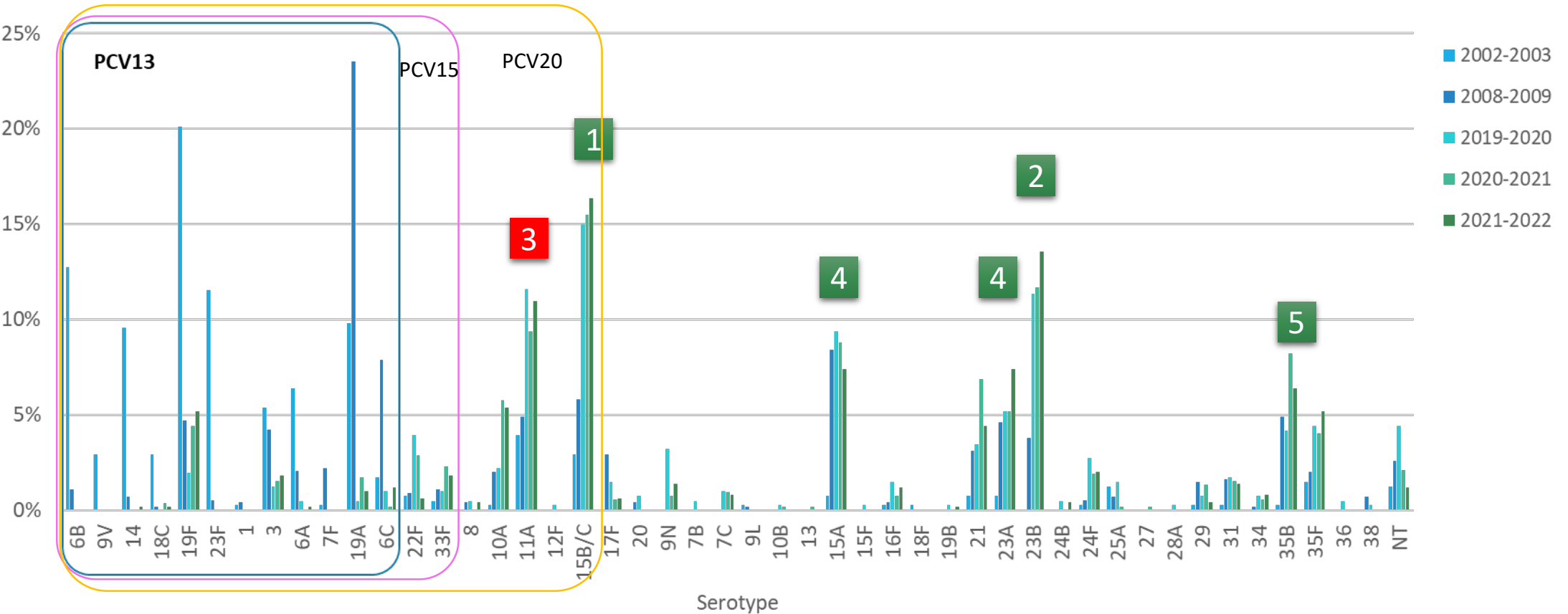


61% des souches macrolides R théoriquement couvertes par le PCV20

CNRP-ORP, Rapport d'activité 2022



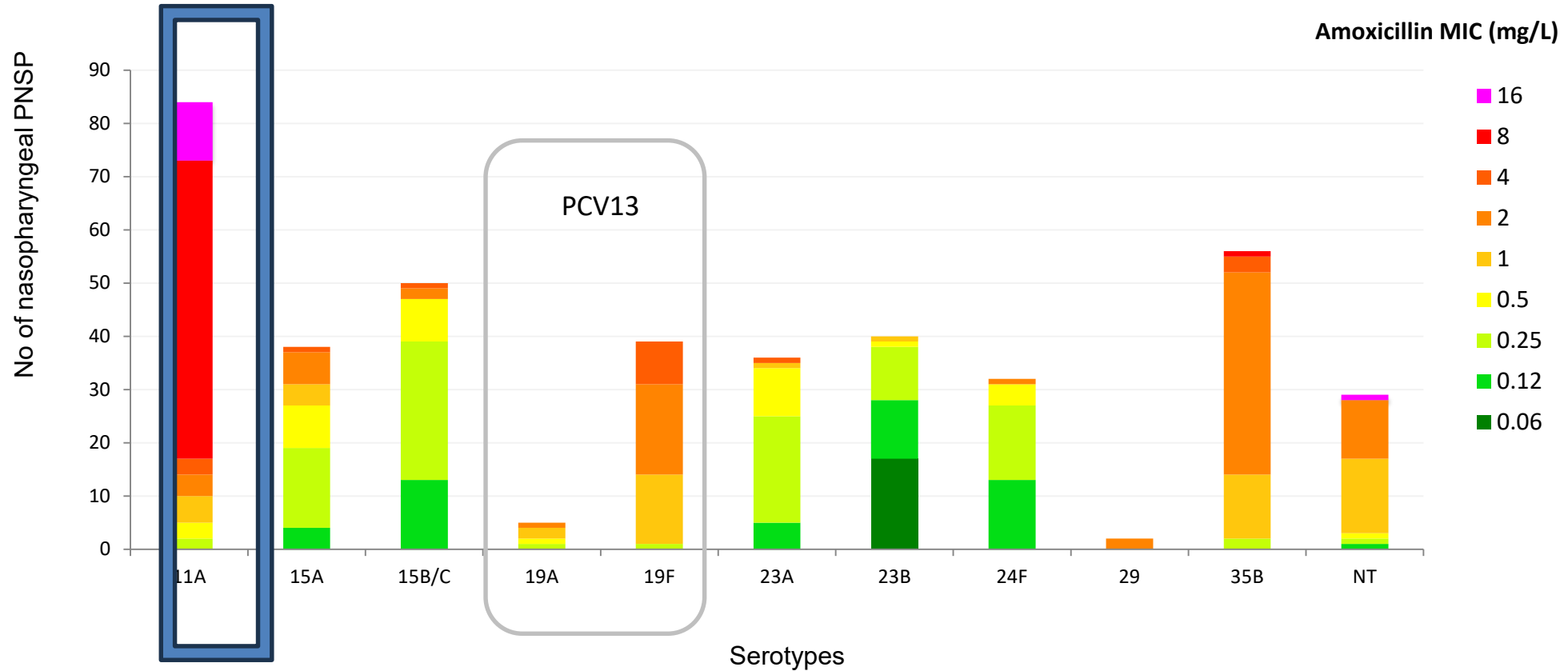
Distribution des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés du rhino-pharynx au cours d'OMA (Enfants de 6 à 24 mois)



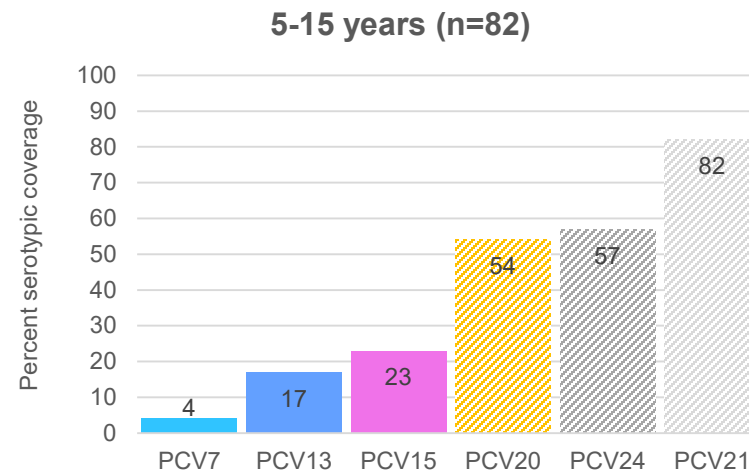
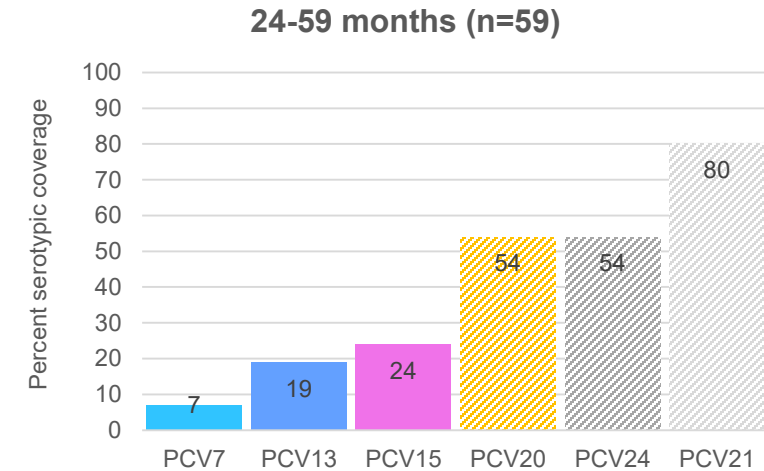
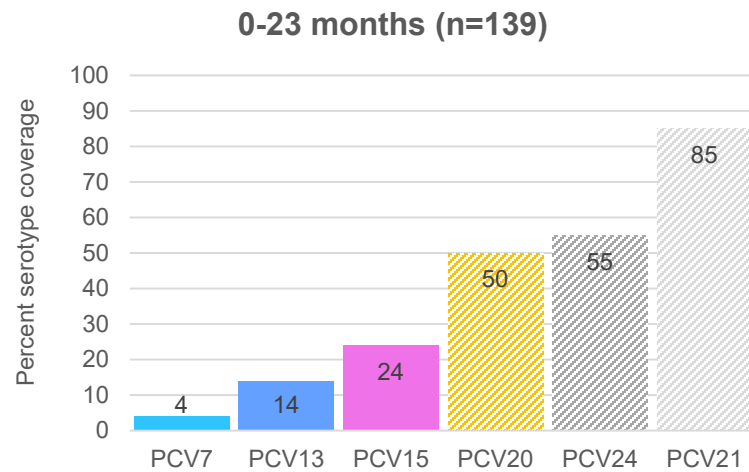
	2002-2003	2008-2009	2019-2020	2020-2021	2021-2022
Nombre de cas	410	549	406	523	501



Nasopharyngeal PNSP: serotype distribution and susceptibility to amoxicillin



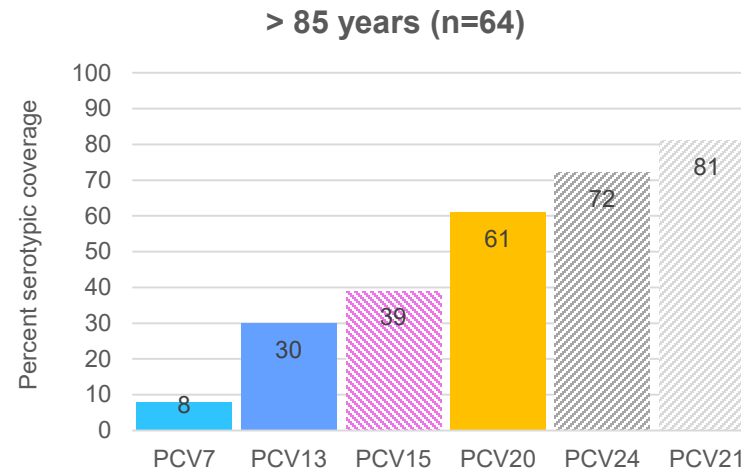
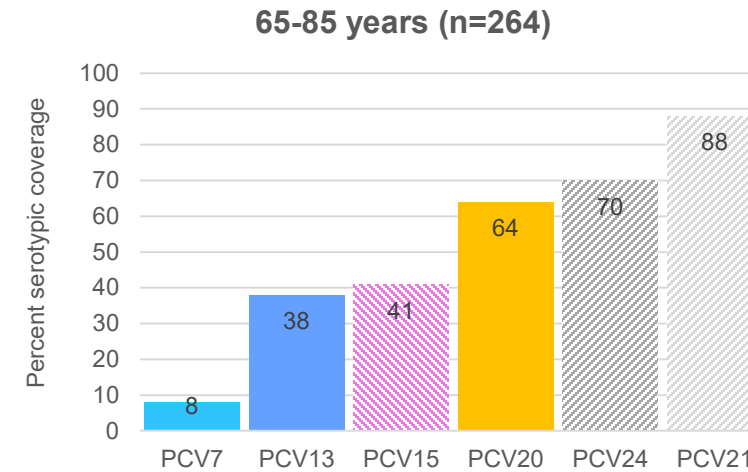
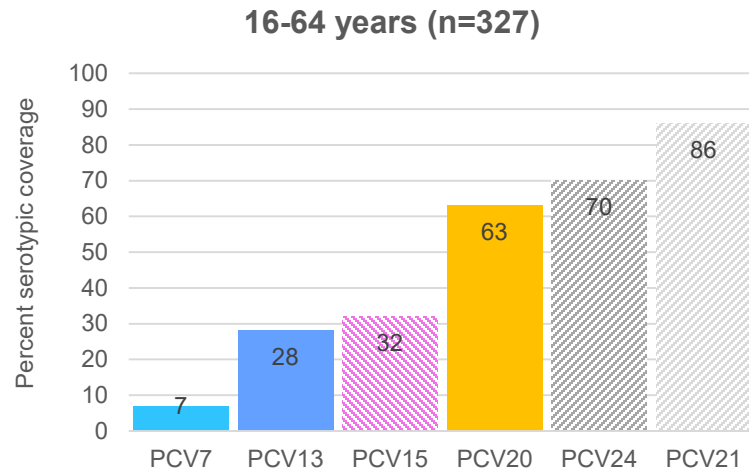
IPD serotypes (%) covered by conjugate vaccines, France, 2022



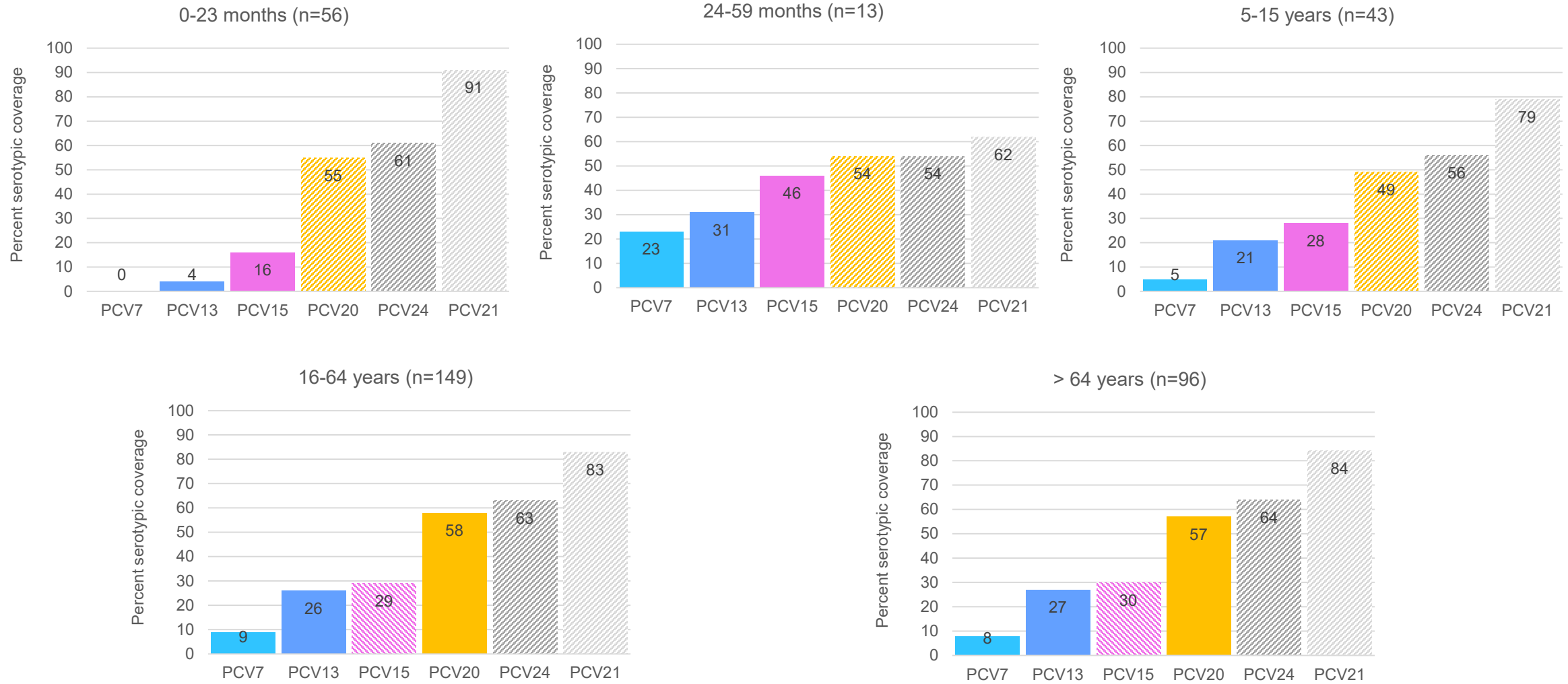
CNRP-ORP 2023, unpublished data



IPD serotypes (%) covered by vaccines, France, 2022



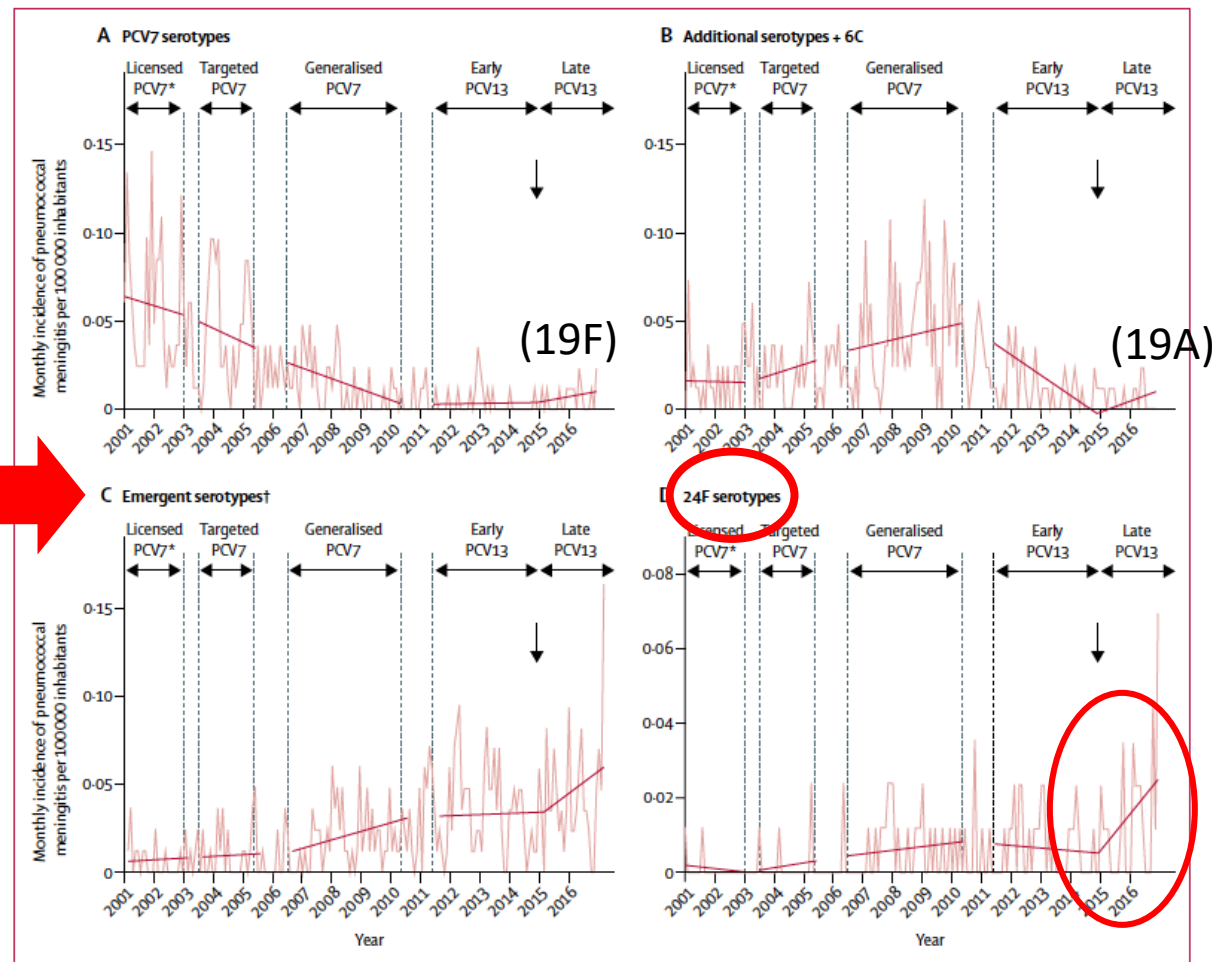
Meningitis serotypes (%) covered by vaccines, France, 2022



Incidence of paediatric pneumococcal meningitis and emergence of new serotypes: a time-series analysis of a 16-year French national survey

Naim Ouldali, Corinne Levy, Emmanuelle Varon, Stéphane Bonacorsi, Stéphane Bêchet, Robert Cohen, François Angoulvant, The French Pediatric Meningitis Network*

Effect of implementation of pneumococcal conjugate vaccines (PCVs) on incidence of pneumococcal meningitis by serotype



Lancet Infect Dis 2018;
18: 983-91



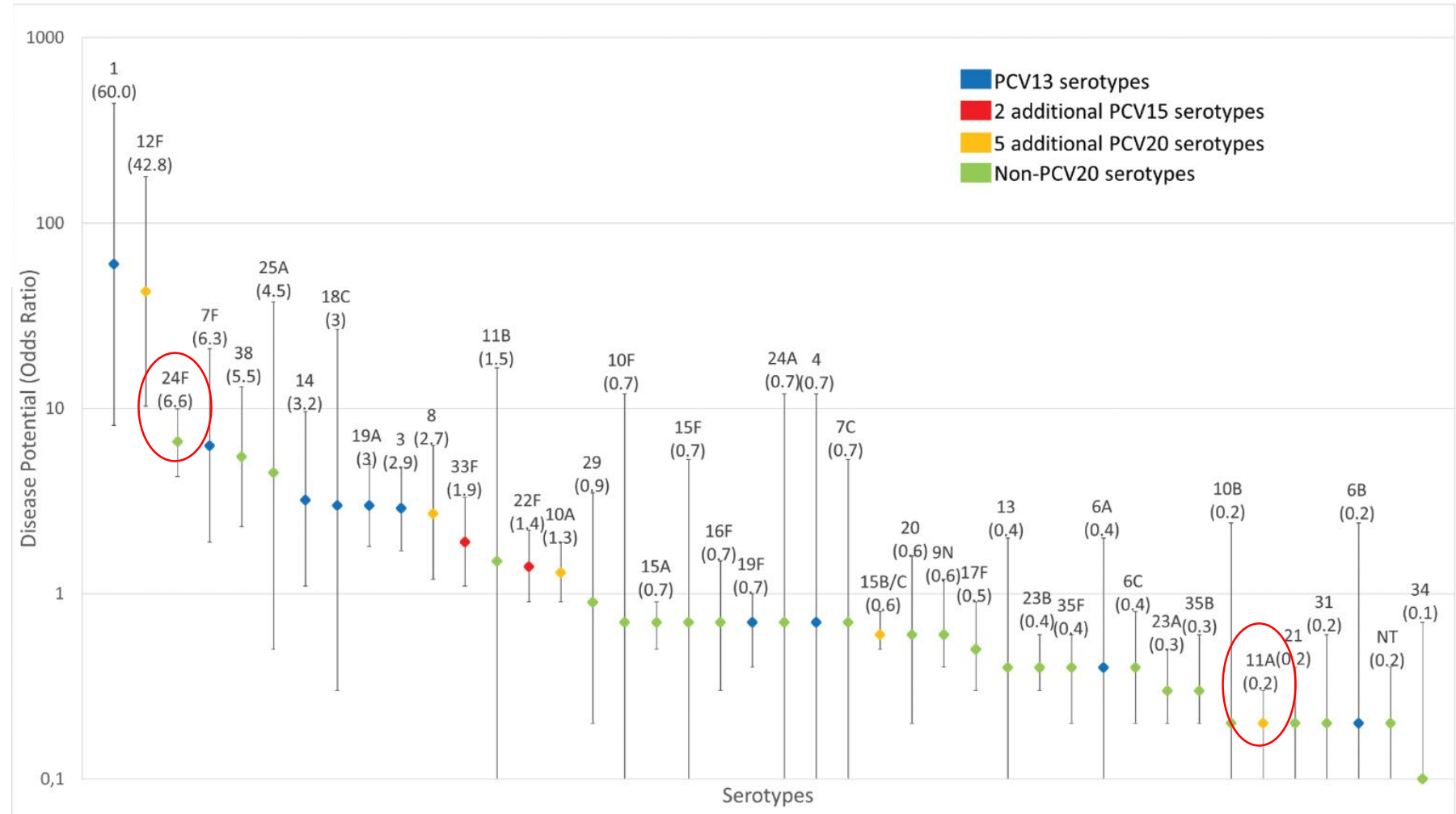
Le pouvoir invasif des pneumocoques varie avec le sérotype

Clinical Infectious Diseases

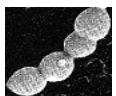
BRIEF REPORT

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}



Clin Infect Dis. 2020 Jul 4;ciaa917

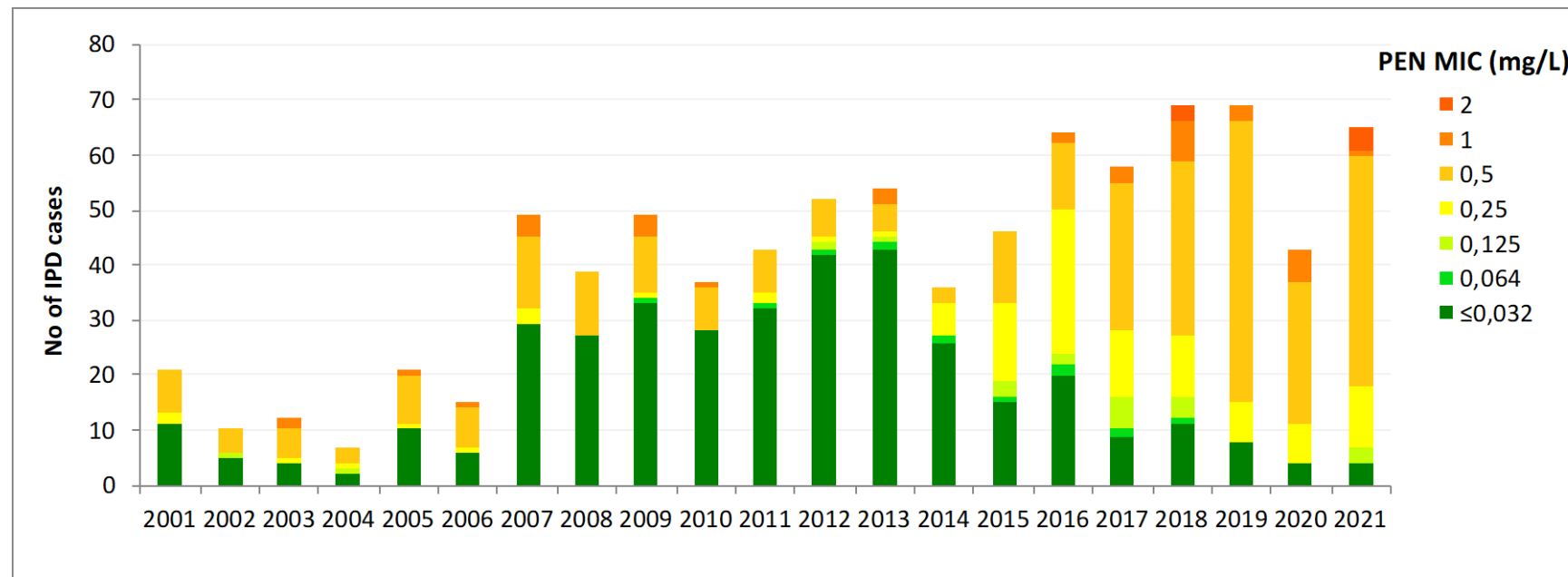


E. Varon - Rennes, novembre 2023



Penicillin susceptibility of serotype 24F IPD isolates

Leading cause of IPD among children < 2 years



CNRP-ORP, 2021 unpublished data



Insight Into Resistance Phenotypes of Emergent Non 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Type Pneumococci Isolated From Invasive Disease After 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Implementation in France

Claire Janoir,^{1,2} Agnès Lepoutre,³ Laurent Gutmann,¹ and Emmanuelle Varon¹; on behalf of the Observatoires Régionaux du Pneumocoque Network

¹Centre National de Référence des Pneumocoques, Laboratoire de Microbiologie, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Européen Georges-Pompidou, ²EA 4043, Unité Bactéries Pathogènes et Santé, Université Paris-Saclay, Université Paris-Sud, Châtenay-Malabry, and ³Institut de Veille Sanitaire, St. Maurice, France

Population structure (MLST) of 24F invasive isolates (n=67) recovered from children < 2 years

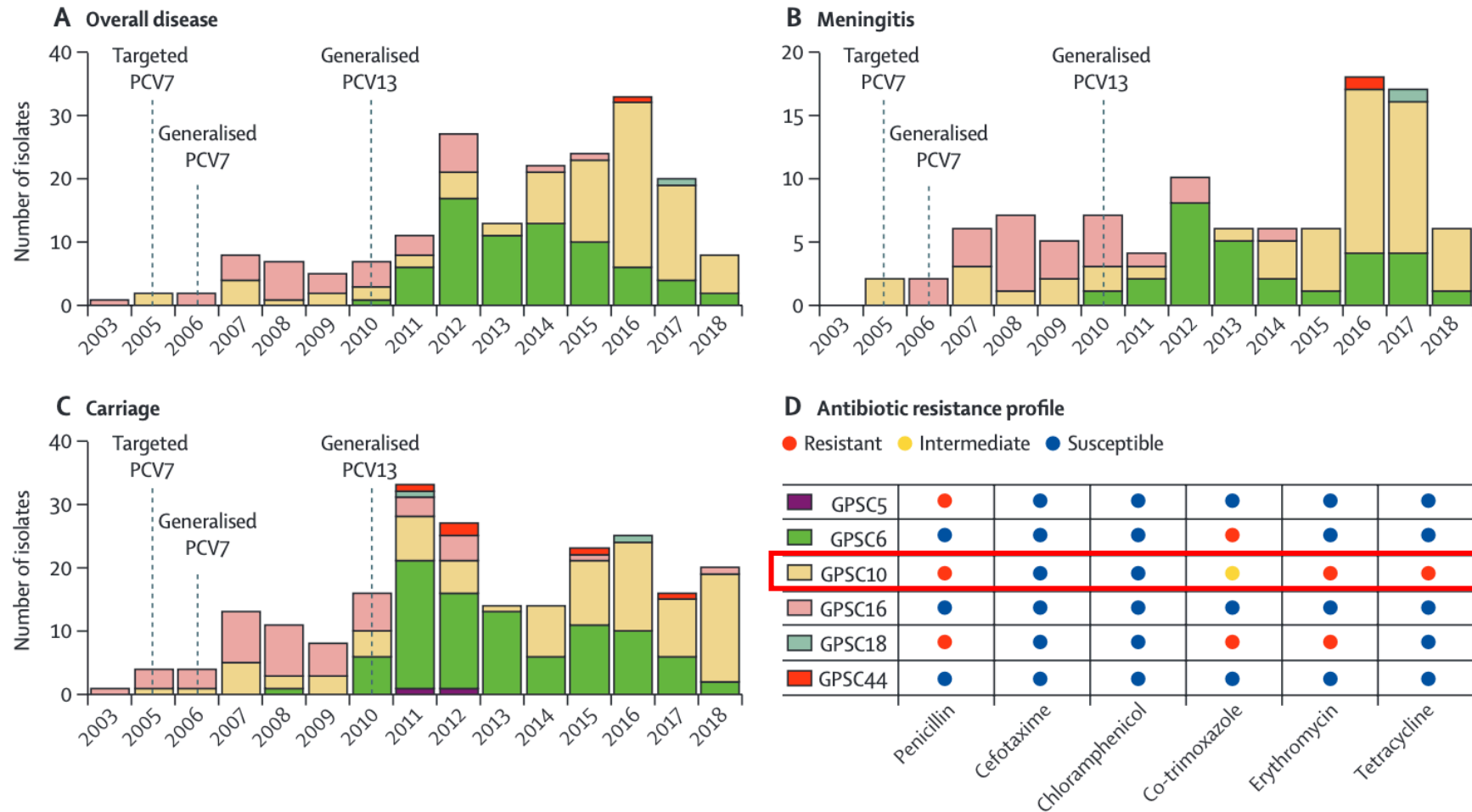
Clonal Complex	Sequence Type			Main related serotypes	Distribution per period	
		Pen	SXT-R		2008-2009 N=25	2011-2012 N=42
72	72	S	0	24F	16	11
	72-SLV	S	0		1	0
156	162	S	20	9V	0	20
392	392	S	1	17F	0	1
63	5172	S	0	15A	0	1
230	230	Non-S	4	14, 19A, 24F	4	5
	4253	Non-S	3		3	4
	11349	Non-S	1		1	0

Janoir *et al.*, OFID 2016



Serotype 24F pneumococcal lineages (WGS) in France, 2003-2018

Asymptomatic carriers (n=229) and IPD cases (n=190) among individuals <18 years old

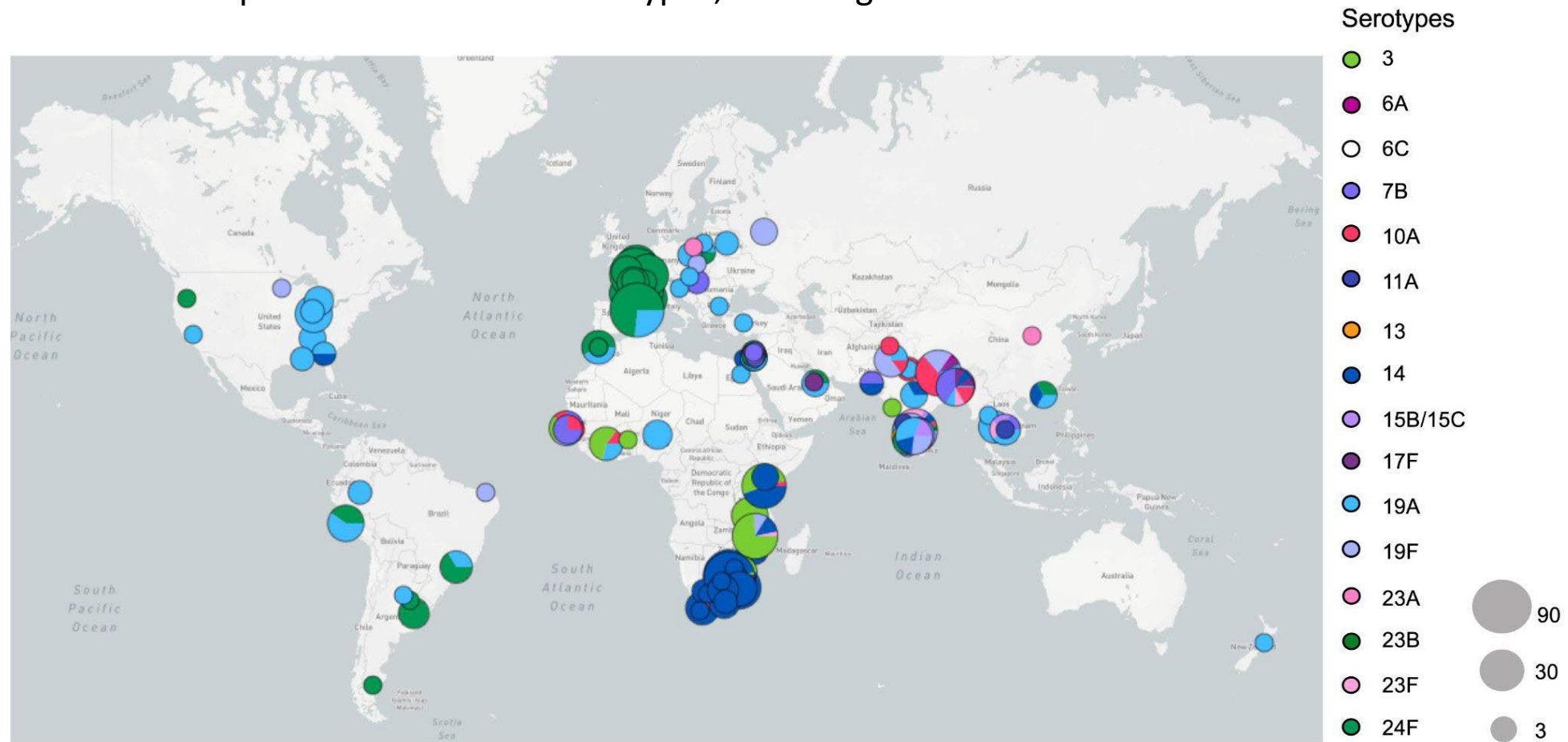


GPSC, global pneumococcal sequence cluster



GPSC10 (CC230) is a high-risk lineage

- GPSC10 is among the top 5 lineages in India, Pakistan and Nepal, where pneumococcal disease burden is highest
- GPSC10 expressed 17 different serotypes, including NVT



https://microreact.org/project/global_GPSC10/21948517



2021 : prescriptions d'antibiotiques en médecine de ville en hausse

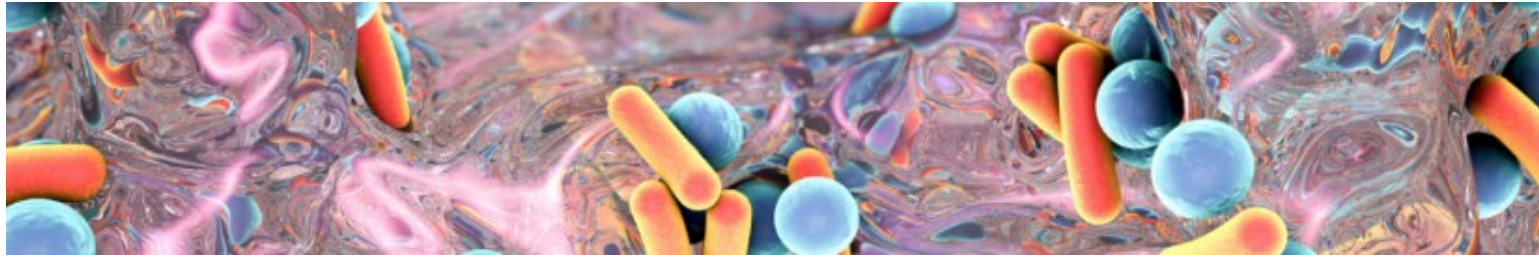
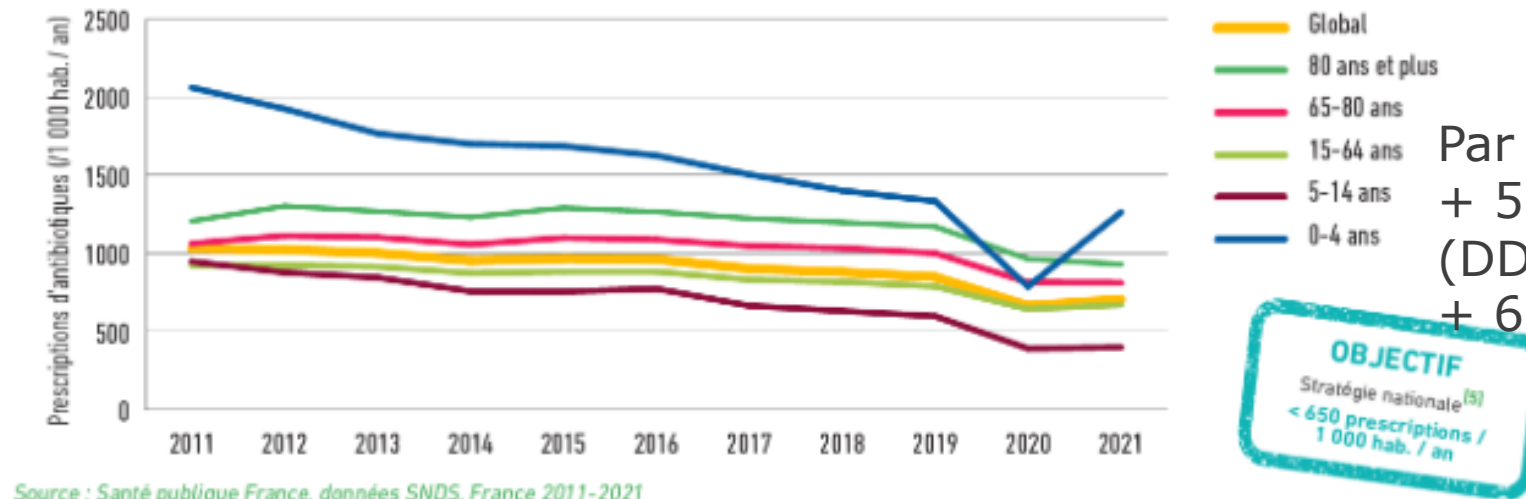


Fig - Prescriptions d'antibiotiques par classes d'âge et pour toute la population. France, santé humaine, 2011-2021



Par rapport à 2020 :
+ 5 % en Doses Définies Journalières (DDJ)
+ 6 % en nombre de prescriptions

La France reste parmi les pays européens les plus consommateurs d'antibiotiques
(4e rang depuis 2018) selon les données de la surveillance ESAC-Net.

<https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2022/consommation-d-antibiotiques-et-prevention-de-l-antibioresistance-en-france-en-2021-ou-en-sommes-nous>



- Vaccins
 - Polyosidique 23-valent : **sujets > 2 ans à risque**
 - Depuis 2002 : Vaccin conjugué recommandé pour les enfants < 2 ans en France
 - 7-valent Prevenar® (Pfizer) : 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F
 - Depuis 2010
 - 13-valent Prevenar13® (Pfizer) : 7-valent + 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A
- Nouveaux vaccins conjugués
 - 15-valent (MSD) VAXNEUVANCE®
 - 20-valent (Pfizer) APEXXNAR® (EU) - PREVNAR 20™ (USA)
- Futurs vaccins conjugués
 - 21-valent (MSD) V116
 - 24-valent (Affinivax) AFX3772
 - 24-valent (Vaxcyte) VAX-24

Platt *et al.* Lancet Infect Dis 2023; 23: 233–46
Chichili *et al.* Vaccine 2022; 40: 4190-8
Fairman *et al.* Vaccine 2021; 39 :3197-206



Formule des vaccins anti-pneumococciques

Actuels

PCV7	4	6B	9V	14	18C	19F	23F																							
PCV13	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	3	5	6A(C)	7F	19A																	
PPV23	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	3	5		7F	19A	22F	33F	8	10A	11A	12F	15B(C)	2	9N	17F	20						

Nouveaux

PCV15	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	3	5	6A(C)	7F	19A	22F	33F															
PCV20	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	3	5	6A(C)	7F	19A	22F	33F	8	10A	11A	12F	15B(C)										

Futurs

PCV21									3		6A(C)	7F	19A	22F	33F	8	10A	11A	12F	15B(C?)		9N	17F	20	15A	16F	23A	23B	24F	31	35B
PCV24	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	3	5	6A(C)	7F	19A	22F	33F	8	10A	11A	12F	15B(C?)	2	9N	17F	20							



Conclusion : PCV20 va permettre d'optimiser notre stratégie vaccinale

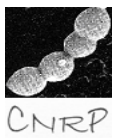
- Les vaccins conjugués ont eu un impact majeur sur l'épidémiologie des pneumocoques (incidence, résistance)
- Chez l'adulte à risque, la simplification du schéma de vaccination avec une dose de PCV20 doit permettre
 - L'amélioration de la couverture vaccinale
 - L'augmentation de la couverture sérotypique
 - + 28 à 35% → 64% pour les bactériémies toutes causes, selon le groupe d'âge
 - + 32% → 58% pour les méningites
 - La diminution de la proportion de souches résistantes
 - - 2,3% → 0,7% de résistance à l'amoxicilline
 - - 7% → 1,2% de résistance au céfotaxime dans les méningites
 - -14% → 9% de résistance aux macrolides
- PCV15 intégré au calendrier vaccinal enfant → la circulation des sérotypes 22F et 33F
- PCV20 non recommandé à ce jour avant l'âge de 2 ans : → pas d'effet indirect à attendre → 11A ?
- Sélection/dissémination de clones résistants parmi les sérotypes non vaccinaux dans le contexte de forte consommation ATB en médecine ambulatoire → 24F ?



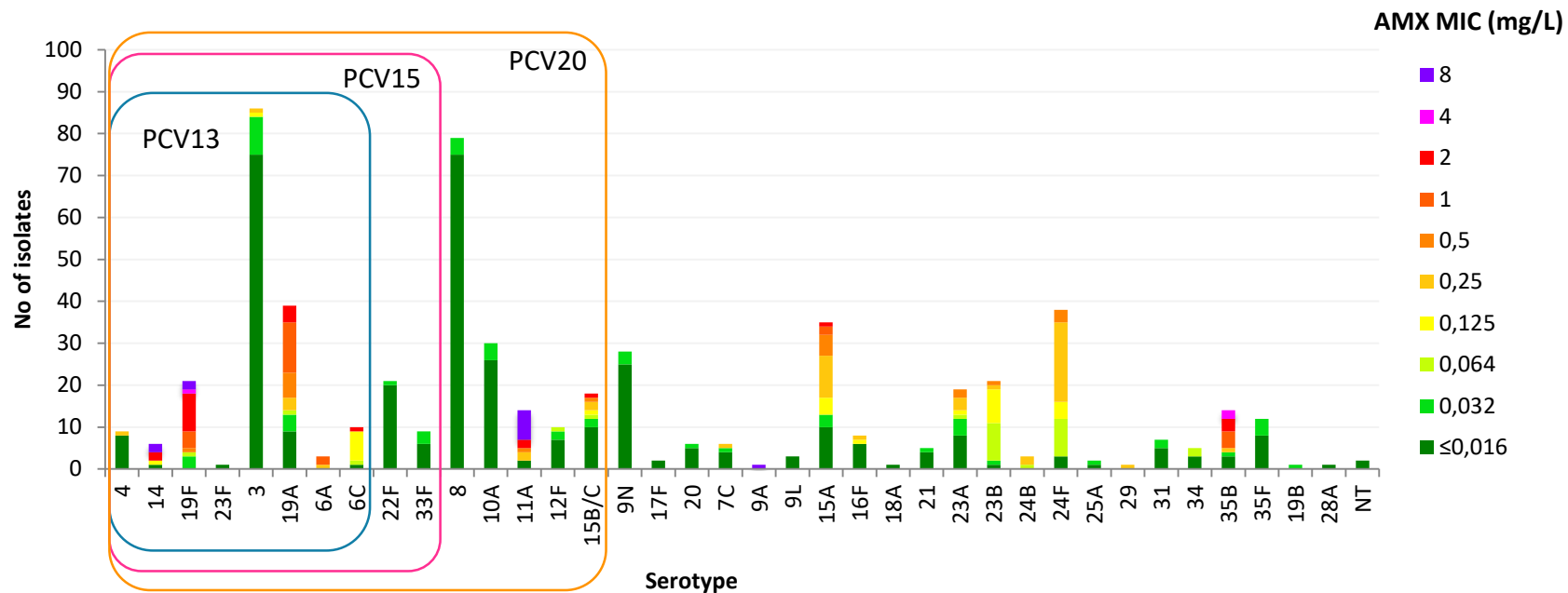
Remerciements

- **Les microbiologistes des ORP dont les coordinateurs :**
- Corentine ALAUZET, Gabriel AUGER, Julien BADOR, Nathalie BRIEU, Vincent CATTOIR, Aurélie CHABAUD, Julie CREMNITER, Alain GRAVET, Hélène GUET-REVILLET, Farida HAMDAD, Christophe ISNARD, Marie KEMPF, Philippe LANOTTE, Chrislène LAURENS, Nadine LEMAITRE, Isabelle PATRY, Isabelle PELLOUX, Héloïse PETIT, Olivia PEUCHANT, Céline PLAINVERT, Marie-Cécile PLOY, Frédéric ROBIN, Raymond RUIMY, Jennifer TETU, Véronique VERNET-GARNIER et Frédéric WALLET.
- **Coordination / Data Management des ORP :** Carole GRELAUD, Anaïs LABRUNIE, Sandrine LUCE, Caroline FENEROL.
- **Cécile JANSSEN, Jacques GAILLAT** et tous les infectiologues/cliniciens qui participent à SIIPA.
- **Santé publique France :** Céline FRANÇOIS, Sylvie MAUGAT, Isabelle PARENT du CHATELET et Delphine VIRIOT.
- **ACTIV :** Stéphane BECHET, Robert COHEN, Corinne LEVY, Naïm OULDALI, Alexis RYBAK, Isabelle RAMAY, Mathilde SERVERA et le réseau de pédiatres du GPIP-ACTIV.
- **CNRP :** Cécile CULEUX, Assiya EL-MNIAI, Mélanie LORIN et Mélissa AZOUAOU.

<http://cnr-pneumo.fr>



Bacteremia (n=578) : susceptibility to amoxicillin, 2022

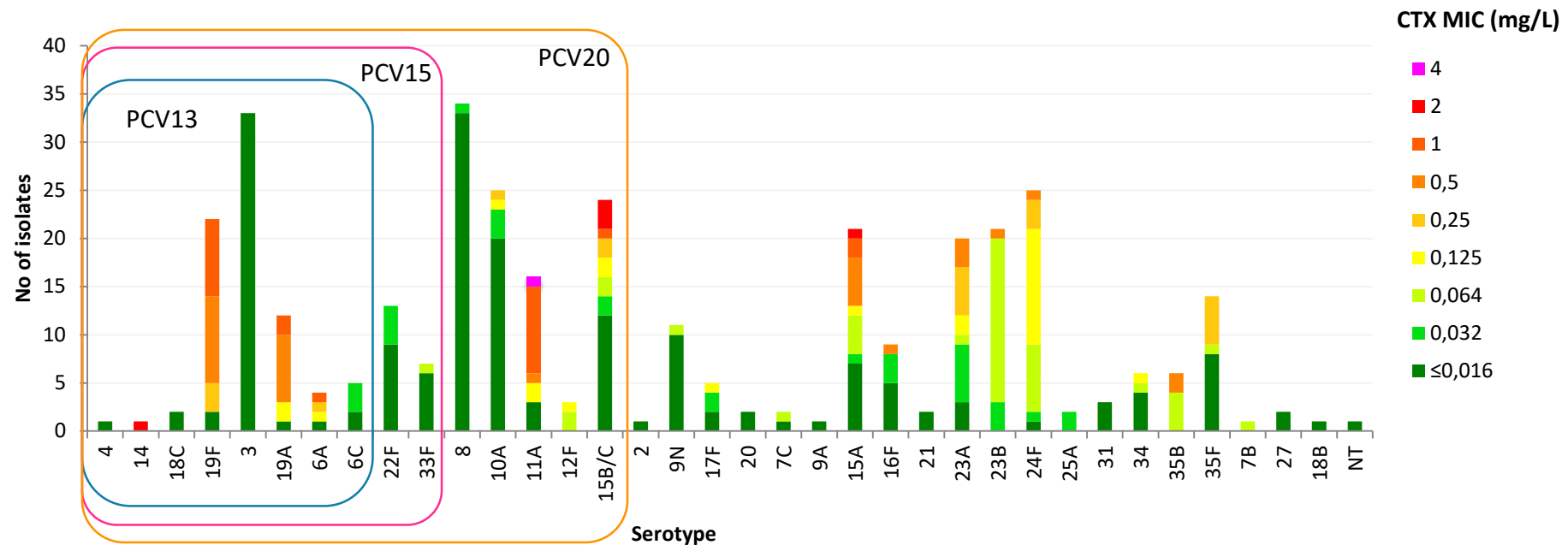


97% of bacteremia isolates are susceptible to amoxicillin (MIC ≤ 2 mg/L)
when considering pneumonia (CA-SFM EUCAST)

CNRP-ORP 2023, unpublished data

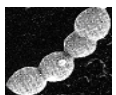


Meningitis (n=357) : susceptibility to cefotaxime en 2022



8% of meningitis isolates are not susceptible to cefotaxime (MIC > 0.5 mg/L)
when considering meningitis (CA-SFM EUCAST)

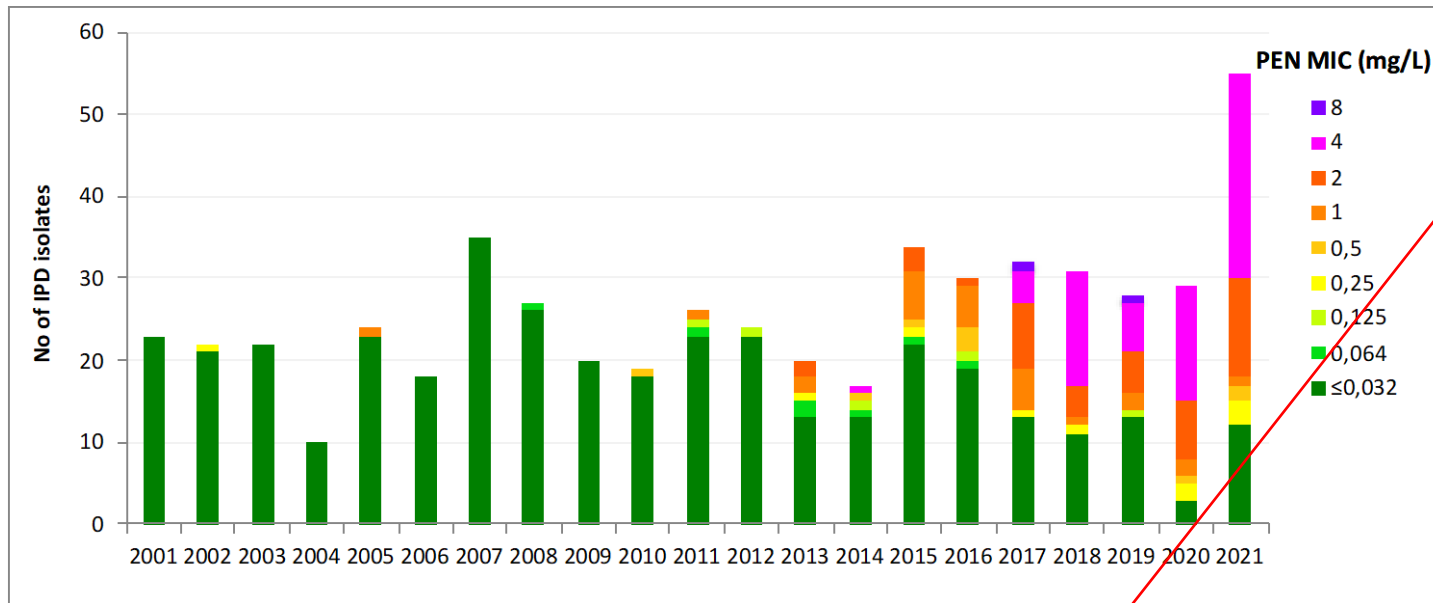
CNRP-ORP 2023, unpublished data



Penicillin susceptibility of serotype 11A IPD isolates

- Good colonizer, low disease potential in children < 2 years

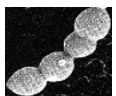
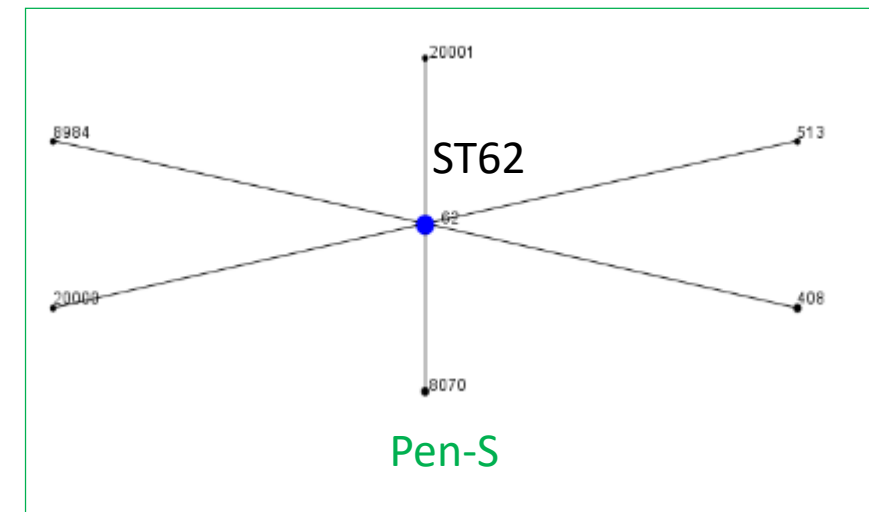
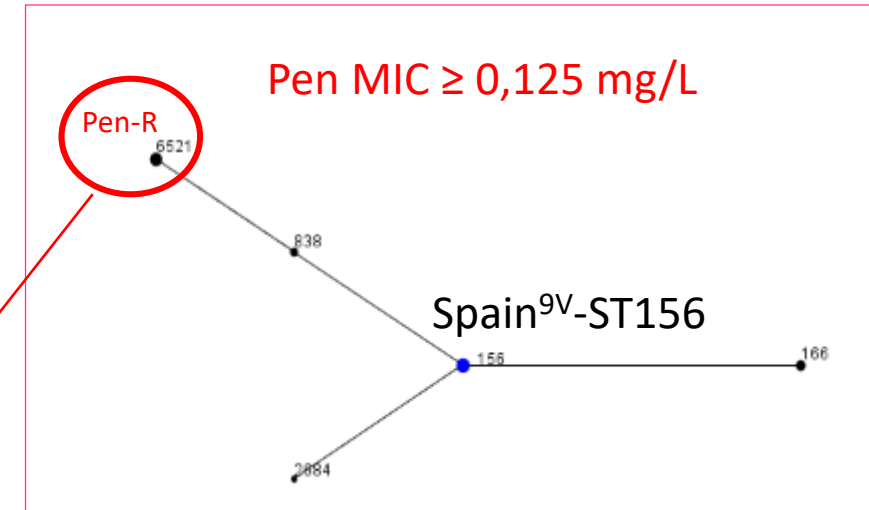
Brady et al. JID 2014;210:1155–65 – Cohen et al. Clin Infect Dis. 2020 Jul 4:ciaa917



- Penicillin-resistant serotype 11A isolates reported in south-western Europe

Two multi-fragment recombination events resulted in the β -lactam-resistant serotype 11A-ST6521 related to Spain^{9V}-ST156 pneumococcal clone spreading in south-western Europe, 2008 to 2016

Gonzalez-Diaz et al. Euro Surveill. 2020; 25(16): 1900457

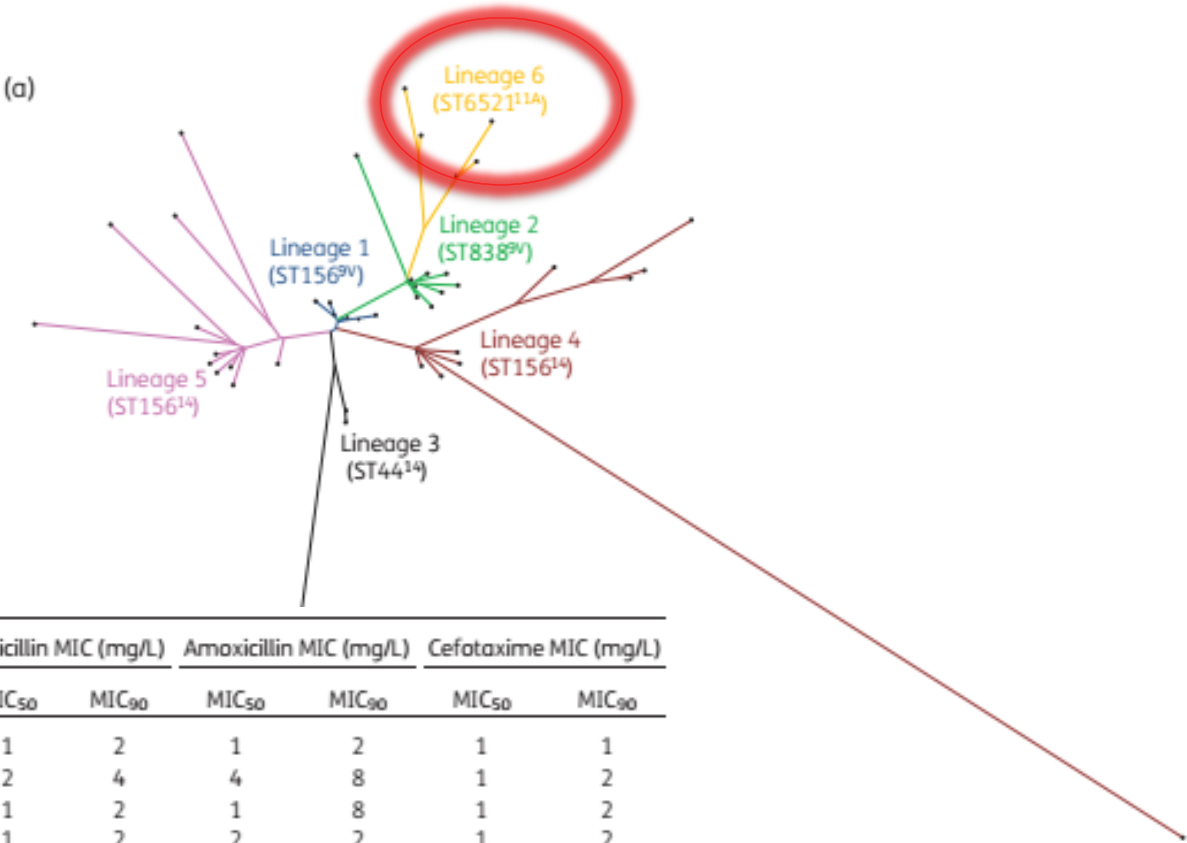
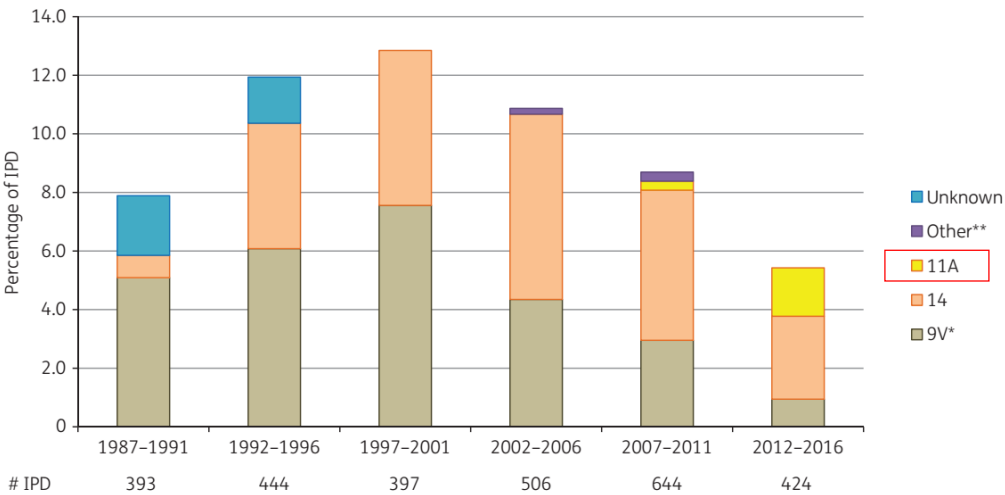


Evolution of the β -lactam-resistant *Streptococcus pneumoniae* PMEN3 clone over a 30 year period in Barcelona, Spain

Spain^{9V}-156

Journal of Antimicrobial Chemotherapy

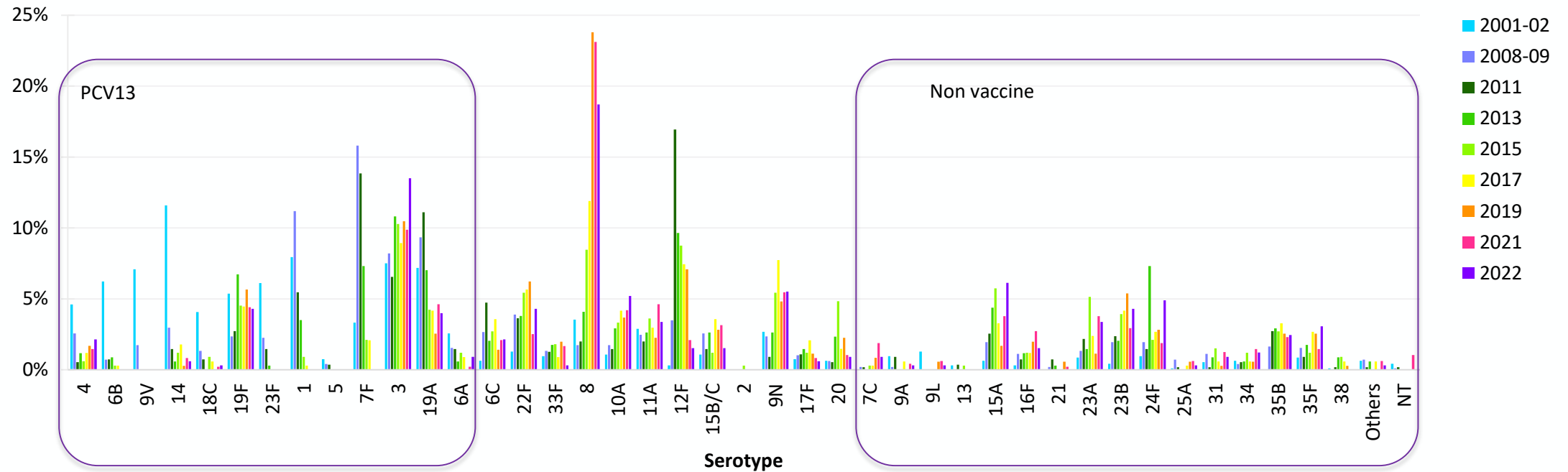
Jordi Càmaras^{1,2}, Meritxell Cubero^{1,2}, Antonio J. Martín-Galiano³, Ernesto García^{2,4}, Imma Grau^{2,5}, Jesper B. Nielsen⁶, Peder Worning⁶, Fe Tubau^{1,2}, Román Pallarés^{2,5}, M. Ángeles Domínguez^{1,7}, Mogens Kilian⁸, Josefina Liñares^{1,2}, Henrik Westh^{6,9} and Carmen Ardanuy^{1,2*}



Lineage	Description	Region 1		Region 2		Region 3	Penicillin MIC (mg/L)		Amoxicillin MIC (mg/L)		Cefotaxime MIC (mg/L)		
		<i>pbp2x</i> ^a	Cps operon	<i>pbp1a</i> ^a	<i>pbp2b</i> ^a	<i>ddl</i> ^a	<i>murM</i> ^a	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀
1	ST156/9V/1987	A	9V	A	A	1	A	1	2	1	2	1	1
2	ST838/9V/1996	B	9V	A	B	90	B	2	4	4	8	1	2
3	ST44/14/1991	A	14	A	A	1	A	1	2	1	8	1	2
4	ST156/14/1993	A	14 ^b	B	A	1	A	1	2	2	2	1	2
5	ST156/14/2001	C	14	C	A	1	C	2	2	2	8	1	2
6	ST6521/11A/2011	B	11A	A	B	90	B	2	4	4	8	1	1



Serotype distribution of IPD isolates, adults 16-64 years



IPD 16-64 years	2001-02	2008-09	2011	2013	2015	2017	2019	2021	2022
Number of cases	932	974	549	342	331	336	353	476	327

CNRP-ORP 2022, unpublished data

