



L'immunosénescence doit-elle faire remettre en cause la vaccination du patient BPCO ?

Pr Lelièvre Jean-Daniel

Service d'immunologie clinique et maladies infectieuses

CHU Henri Mondor- Faculté de Médecine Créteil- UPEC

INSERM U955 équipe 16

Vaccine Research Institute (VRI)

Recommandations vaccinales chez le patient BPCO

Schéma 2 : recommandations de vaccinations chez les patients atteints de BPCO^{15,23,24}

Vaccins inactivés	Recommandations / schémas
dTPCa/dTP # ²³	Rappel dTPCa ou dTP si dernier rappel de dTPCa < 5 ans → à 25 ans → dTP → à 45 ans → dTP → à 65 ans → dTP tous les 10 ans
Pneumocoque ¹⁵	Chez les personnes non antérieurement vaccinées* 13-valent → (≥ 2 mois) → 23-valent → (> 5 ans après le 23-valent*) → 23-valent
	Personnes vaccinées depuis plus d'un an avec le vaccin 23-valent* 23-valent (dashed) → (≥ 1 an) → 13-valent → (> 5 ans après le 23-valent*) → 23-valent
	Personnes vaccinées suivant la séquence 13-valent – 23-valent* 13-valent (dashed) → (≥ 2 mois) → 23-valent (dashed) → (> 5 ans après le 23-valent*) → 23-valent
Grippe saisonnière ²⁴	annuelle

--- Vaccination antérieure

Diphtérie-tétanos-polio-coqueluche acellulaire / Diphtérie-tétanos-polio

* nouvelle injection du 23-valent en respectant un délai de 5 ans après la précédente injection de ce même vaccin

* La nécessité de revaccinations ultérieures sera réexaminée en fonction de la disponibilité de données d'efficacité de cette mesure.

BPCO - Exacerbations - Rôle de la grippe

- **Aggravation des symptômes de la maladie**
- **Déclin accéléré de la fonction respiratoire**
 - Qualité de vie altérée
 - Mortalité plus importante
- **Majoritairement d'origine infectieuse**
- **Prévalence de la grippe : 2 à 36%**

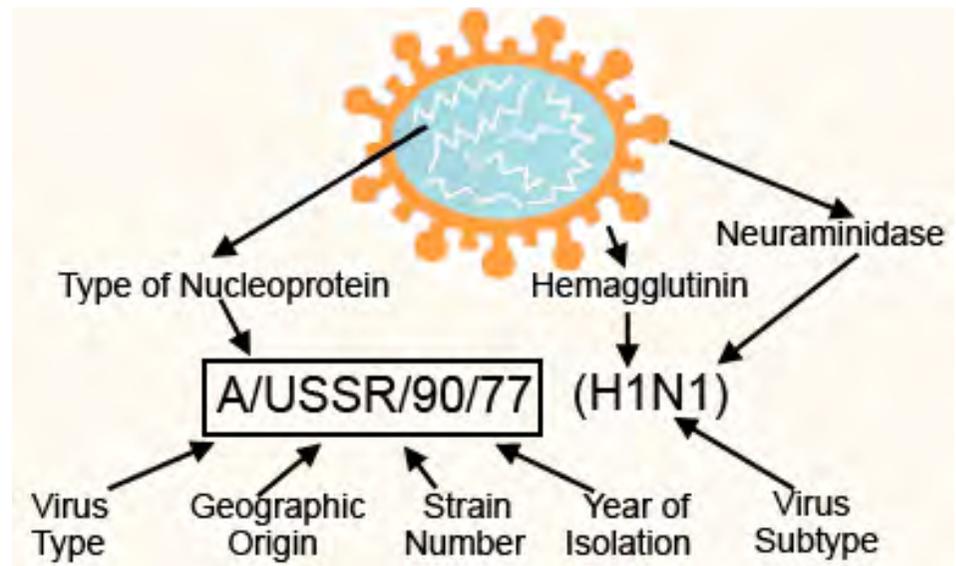
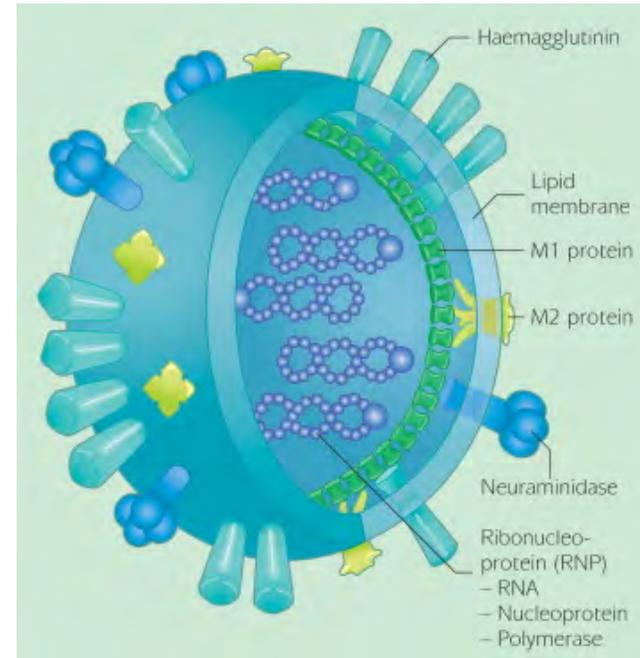
Stratégie de vaccination systématique anti-grippale chez les patients BPCO

Les différents virus grippaux

Il existe 3 types de grippe saisonnière : A, B et C.

Les virus grippaux **de type A** se subdivisent en sous-types en fonction des différentes sortes et associations de protéines de surface du virus. 16 sous types H (**Hémagglutinine**) et 9 sous types N (**Neuraminidase**) ont été décrits. Parmi les nombreux sous-types des virus grippaux A, les sous-types A (H1N1) et A (H3N2) circulent actuellement chez l'Homme.

Les virus de **la grippe B** en circulation peuvent être divisés en 2 principaux groupes, ou lignées, appelés les lignées B/Yamagata et B/Victoria. Les virus de la grippe B ne sont pas classés en sous-types.



Les mutations des virus de la grippe

- Deux mécanismes d'introduction de diversité génétique chez les virus influenza:
 - **Mutations génétiques** dues à une faible fidélité de la polymérase
 - Possibilité d'échanges de segments d'ARN entre deux virus différents: **réassortiments**
- **Glissement (drift)**: erreur de recopiage de l'ARN de l'HA et NA
 - À l'origine d'une épidémie de plus forte ampleur
 - Pour les virus de type A: tous les 2-3 ans, et B: tous les 4-5 ans
- **Cassure (shift)**: introduction d'un tout nouveau virus contre lequel la population n'est pas du tout immunisée
 - À l'origine d'une pandémie (3-4/siècle)
 - Soit lié à une transmission zoonotique puis adaptation du virus à l'Homme
 - Soit lié à des événements de réassortiments au sein d'un hôte intermédiaire (H2N2, H3N2, H1N1pdm09)

Les vaccins anti-grippaux

Pour la saison 2017-2018 les vaccins disponibles comportent

1. **A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09 (nouvelle souche)**
2. **A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) (sans changement)**
3. **B/Brisbane/60/2008 (sans changement).**

« *Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2017-2018 northern hemisphere influenza season* » 2 mars 2017

Données épidémiologiques récentes en Australie:

- 215 280 cas à la mis octobre 2017 vs 59 022 cas à la même période en 2009 (*lors pandémie H1N1pdm09*)
- H3N2 prédominant
- Efficacité vaccinale faible (10%)

Sullivan SG et al *Euro Surveill* 2017, 22:17
Paules C et al, *N Engl J Med*, 2017

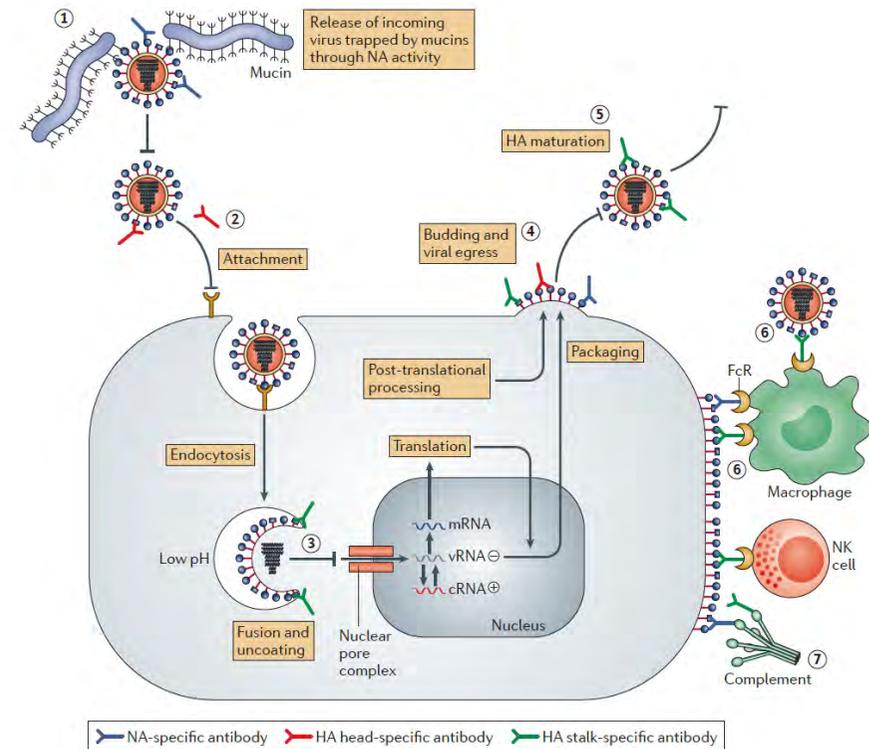
Réponse immunitaire et vaccin grippal

Serological read out	Subjects aged 18–60	Subjects aged >60
Number of seroconversions	>40%	>30%
Mean geometric increase	>2.5	>2.0
Proportion of subjects with HI titers ≥ 40	>70%	>60%

EMA/FDA requirements for influenza vaccine approval

Rimmelzwaan et al, *Vaccine*, 2006, 26S: D41

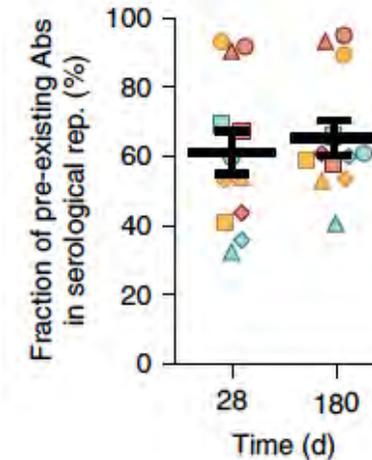
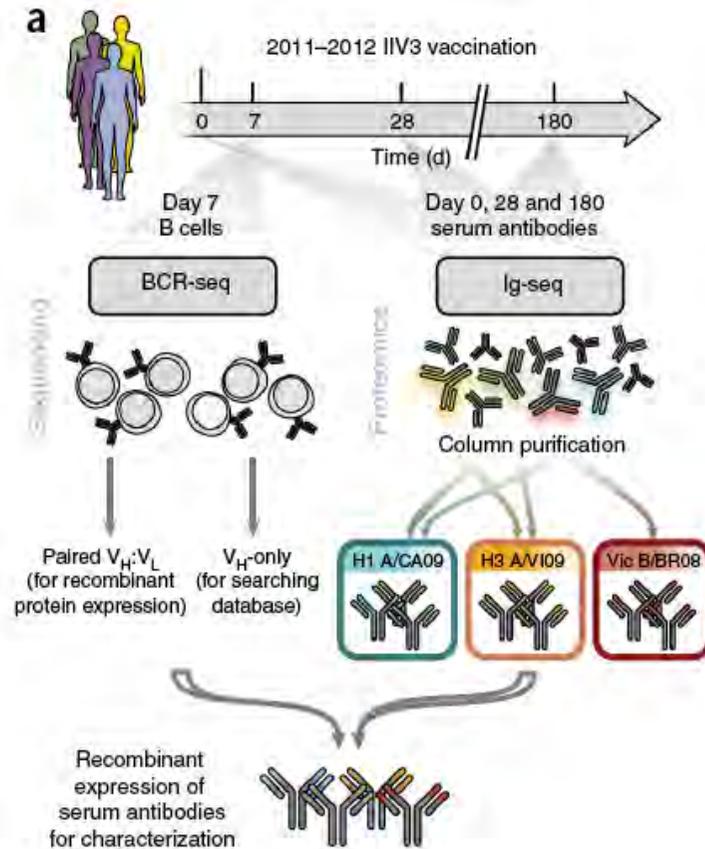
Krammer et al, *Nature Reviews Drug discovery*, 2015, 14: 167



Titre d'anticorps inhibant hémagglutination (HAI) sont la mesure habituelle de l'efficacité vaccinale
Cependant

- HAI informe seulement sur le blocage entre HA et son récepteur
- Le virus influenza peut être également bloqué par des anticorps qui bloquent des parties plus conservées de l'HA et interfère avec la fusion
- Les bNAB sont rarement induits par la vaccination alors qu'ils ont pu être induits par infection par des souches moins habituelles comme H5N1 ou H1N1 de 2009
- 7 • La neutralisation n'est pas toujours associée avec la protection dans les modèles murins

Réponse immunitaire et vaccin grippal – Facteurs confondants

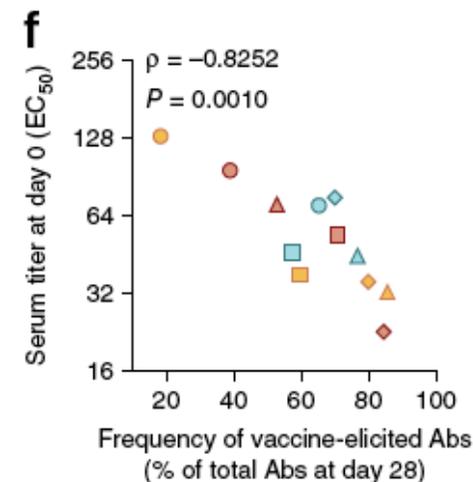


Lee J et al, *Nature Medicine*, 2016, 12: 1456

Anticorps induit par vaccination correspondent à des anticorps pré vaccinaux avec forte immunodominance

Peu de réponse à nouveaux variants

rôle délétère possible infections/ vaccinations pré existantes



Efficacité vaccin anti grippal et BPCO

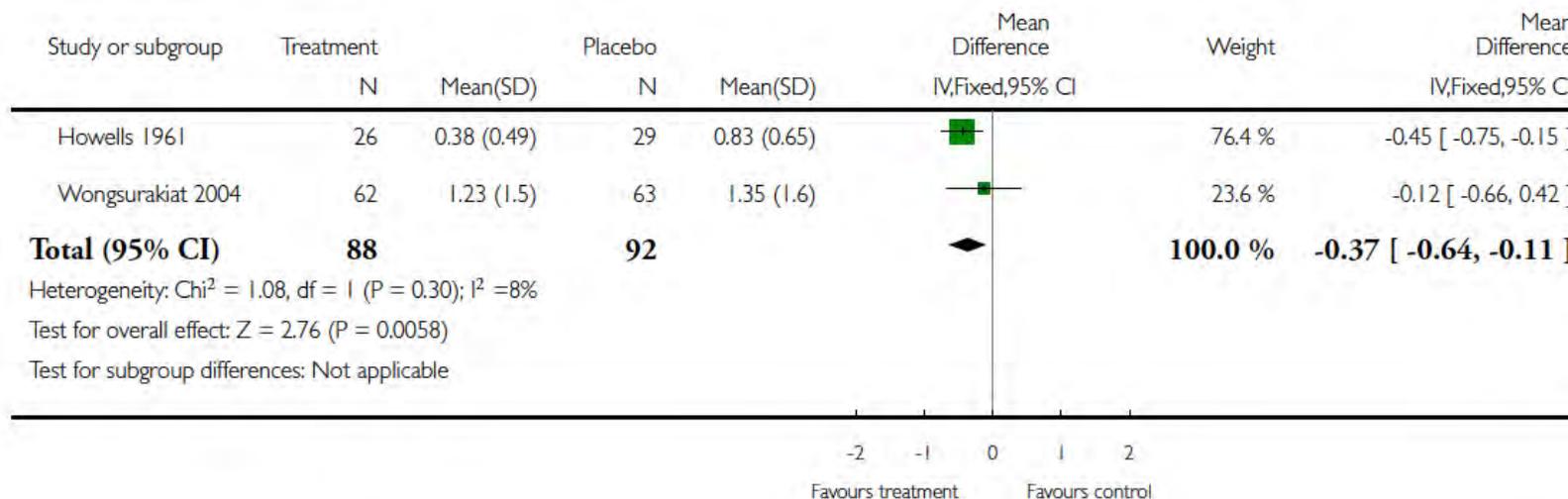


Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease (Review)

Poole P, Chacko EE, Wood-Baker R, Cates CJ

Seulement 6 études ont réellement exploré l'efficacité vaccin anti grippale chez BPCO (2469 patients)

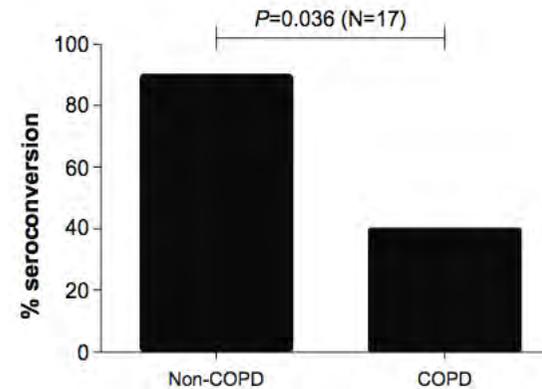
- Diminution de 60% des exacerbations de survenue tardive (3 à 4 s après vaccination)
- pas d'effet sur hospitalisation, mortalité, déclin fonction respiratoire ou tolérance à l'exercice



Comparison 1 Influenza vaccination versus placebo, Outcome 1 Total exacerbations per patient.

Réponse immunitaire après vaccination grippale et BPCO

	COPD (N=20) N (%)	Non-COPD (N=14) N (%)	P-value
Pre-titer			
Median (range)	320 (80, 1,280) [^]	60 (20, 640) ^{^^}	0.033 [#]
Post-titer			
Median (range)	640 (160, 1,280)	1,280 (160, 1,280)	0.024 [#]
Age (years)			
Mean (SD)	66.2 (11.0)	54.3 (14.5)	0.012
Sex			
Male	13 (65)	8 (57.1)	0.643
Previous vaccination status	18 (90)	11 (78.6)	0.354
Other comorbid diseases			
Yes*	7 (35)	2 (14.3)	0.18
Current smokers			
Yes	9 (45)	0	0.004 ^s



Etude de Nath et al, *International Journal of COPD*, 2014, 9:51

→ Moins de réponse vaccinale dans le groupe BPCO

→ mais deux facteurs confondants possible:

- Âge
- Consommation tabac

BPCO - Immunosénescence

- ❑ Similarités entre le poumon BPCO et le poumon sénile
- ❑ Raccourcissement de la longueur des télomères dans les leucocytes circulants
- ❑ Accumulation de cellules sénescentes dans le poumon BPCO

Kazuhiro Ito. Chest 2009

Rutten EP et al. Chest. 2015

Savale L et al, AJRCCM, 2009; Nouredine H et al, Circ Res, 2011

Amsellem V et al, AJRCCM, 2011; Dagouassat M et al, AJRCCM, 2013

→ Étude la réponse immunitaire au vaccin anti grippal

- Dr Aurélien Parpaleix (PhD)
- INSERM U955 – Service de pneumologie CHIC

Etude BPCO – « Immunosénescence »

- ❑ **Inclusions** : 15 patients témoins et 15 patients BPCO
 - Vaccination à J0 par Vaxigrip (n=25), Influvac (n=4) ou Immugrip (n=1) (2013)
 - Prélèvements à J0 et J30 : sérum et sang

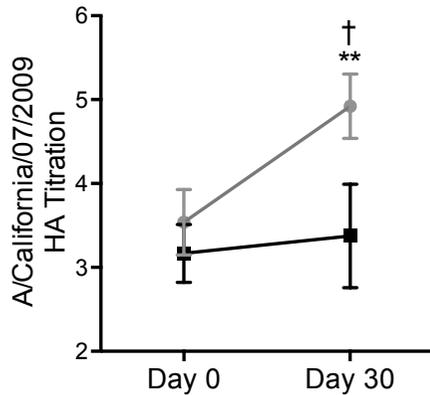
Parpaleix A et al, *J Allergy Clin Immunol*, 2017

❑ Caractéristiques cliniques des patients BPCO et témoins :

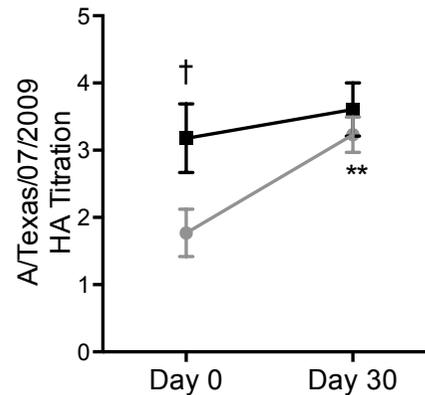
	COPD n=15	Controls n=15	P value†
Males/Females	10/5	11/4	
Age, years	62.0 ± 1.1	62.4 ± 1.2	0.71
Pack-years	42.3 ± 4.0	22.0 ± 6.1	0.017
Smoker/Non-smoker	15/0	8/7	
BMI, kg/m ²	24.5 ± 2.0	26.4 ± 1.7	0.41
FEV ₁ , % predicted	57 ± 6.2	99.1 ± 4.6	<0.0001
FVC, % predicted	83.6 ± 4.5	100.5 ± 4.3	0.003
FEV ₁ /FVC, % predicted	53.8 ± 4.1	78.6 ± 1.6	<0.0001
DL _{CO} , % predicted	52.1 ± 4.5	86.2 ± 4.2	<0.0001
Exacerbations*	1.5 ± 0.4	0 ± 0	
CRP, mg/L	2.7 ± 1	1.4 ± 0.2	0.45

Réponses anti grippales humorales - BPCO

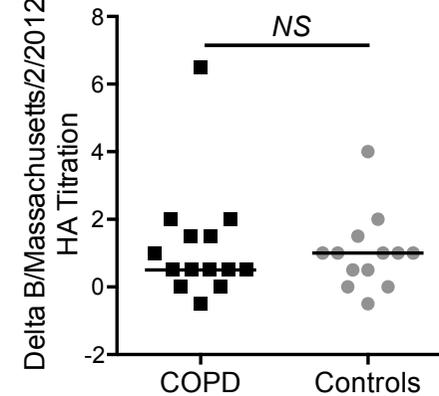
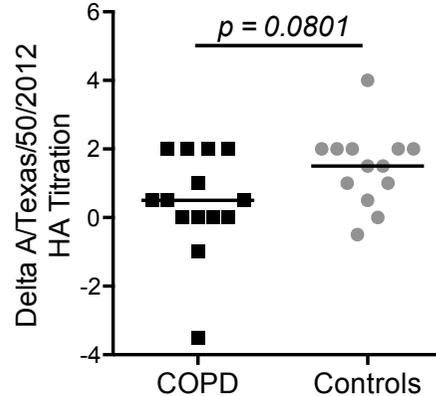
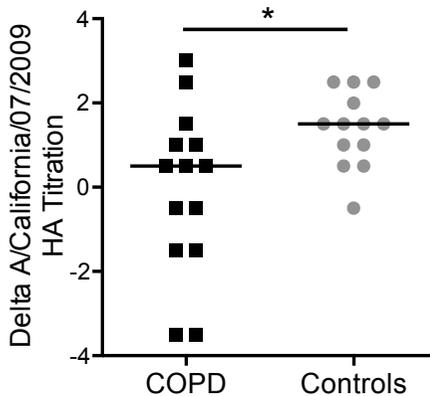
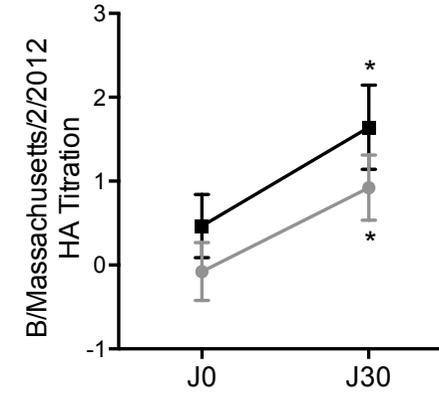
A/California/07/2009



A/Texas/05/2012



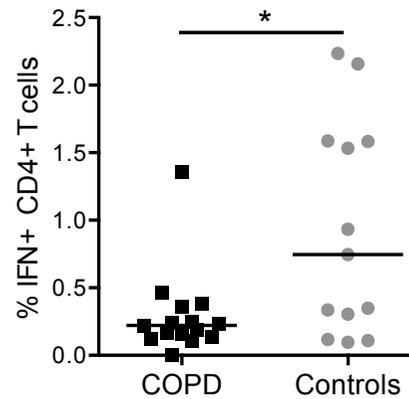
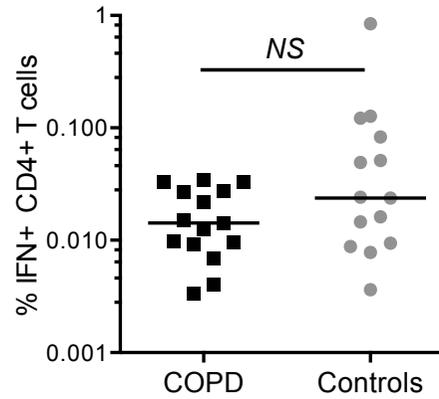
B/Massachusetts/2/2012



➔ La réponse humorale au vaccin contre la grippe est altérée chez la patients BPCO

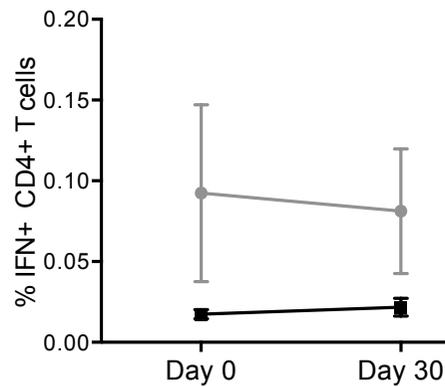
Réponses anti grippales cellulaires - BPCO

CD4+

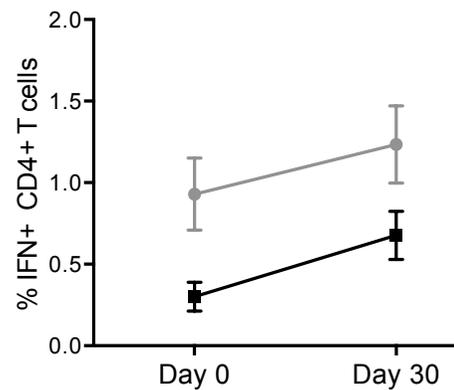


⊗ Différences :

- IL-2
- TNFa
- J0 vs J30



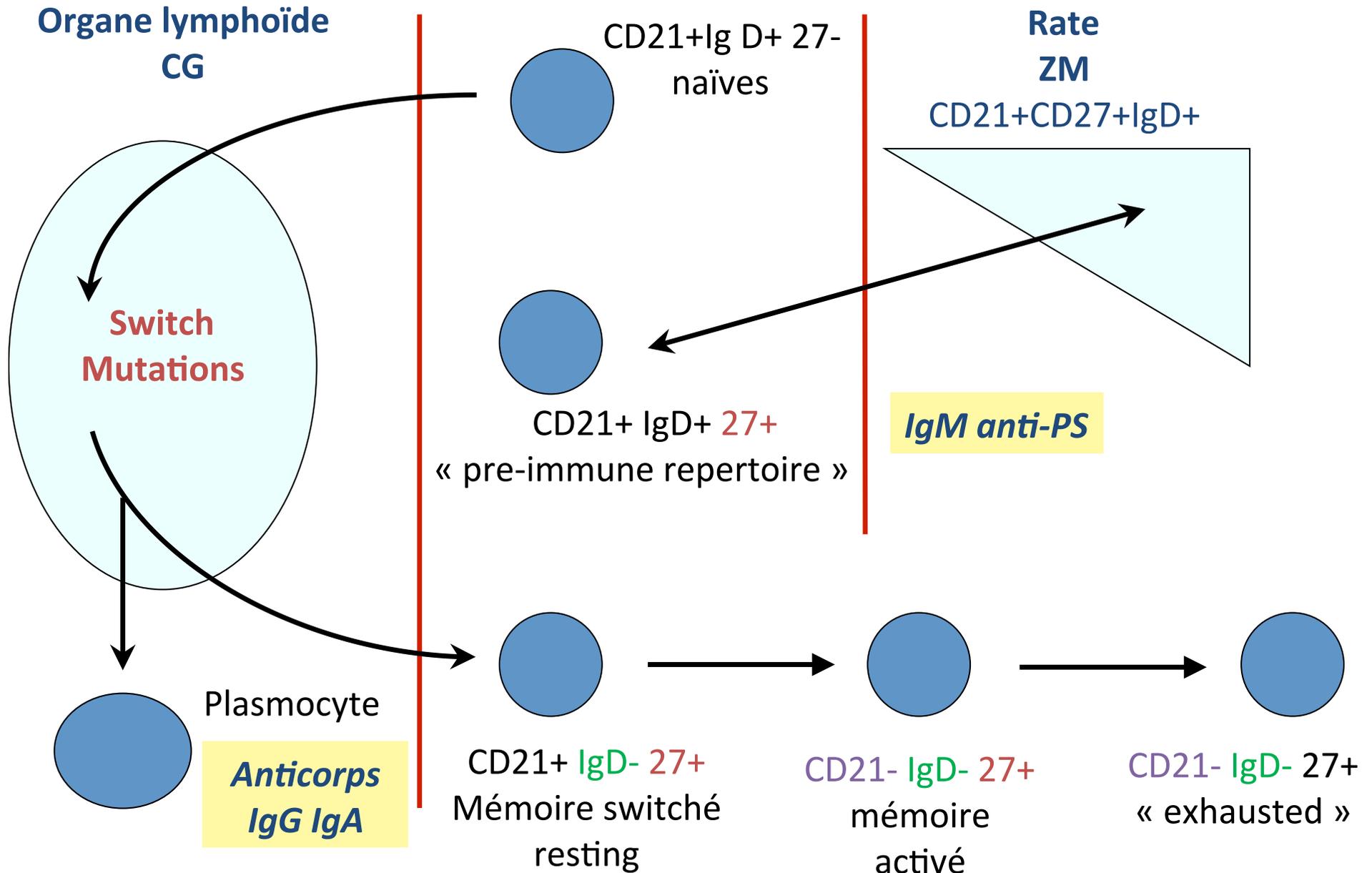
6 h stimulation



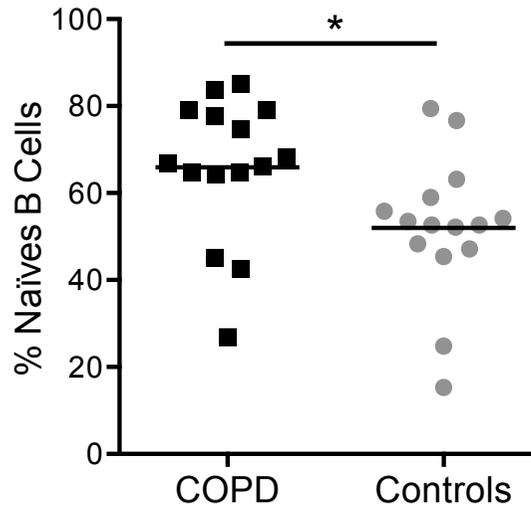
5 days stimulation

→ Les L_T CD4⁺ de patients BPCO synthétisent moins d'IFN γ en réponse au vaccin

Différenciation lymphocytaire B

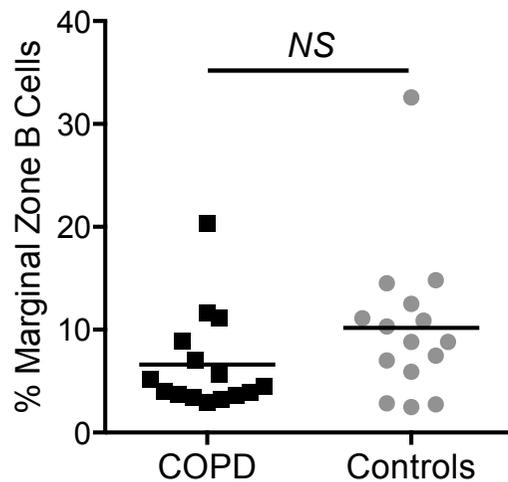


Anomalies de la répartition des lymphocytes B - BPCO

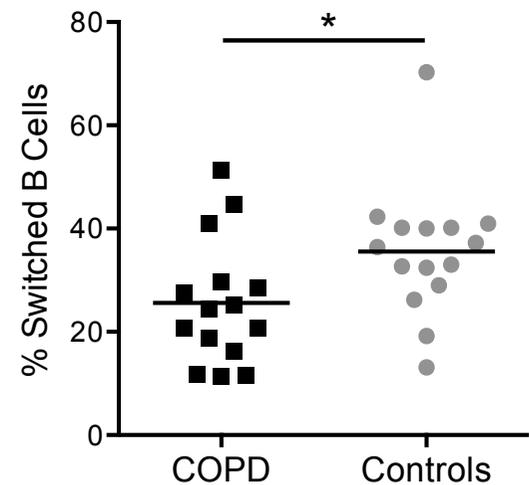
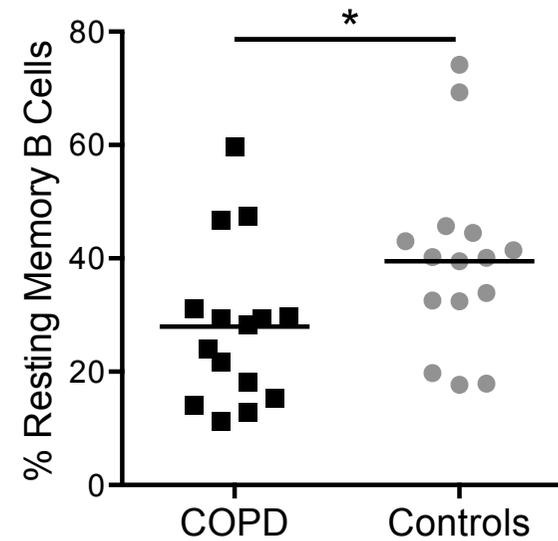


BPCO :

- Naïves (CD21⁺ CD27⁻)
- Resting Memory (CD21⁺ CD27⁺)
- Switch memory (CD27⁺ IgD⁻)
- ➔ Zone marginale (CD27⁺ IgD⁺)
- ➔ Activated memory (CD21⁻ CD27⁺)
- ➔ Exhausted (CD21⁻ CD27⁻)

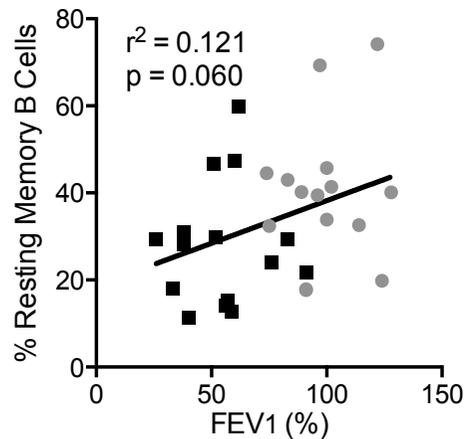
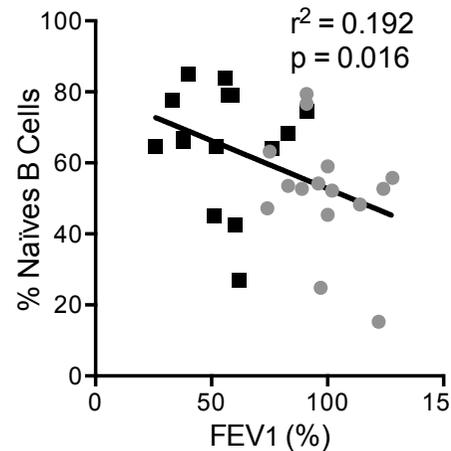


■ COPD
● Controls

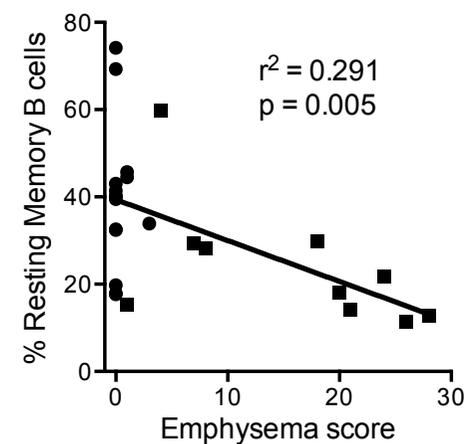
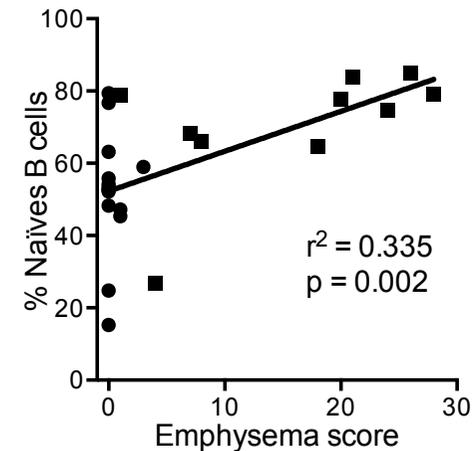
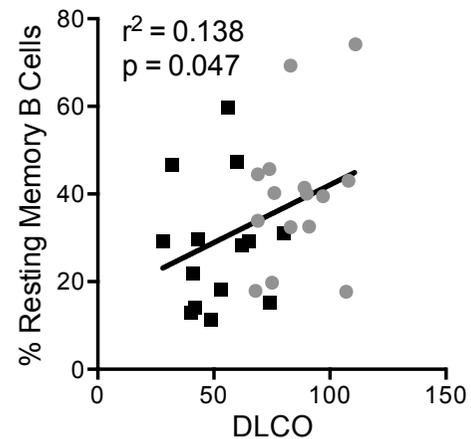
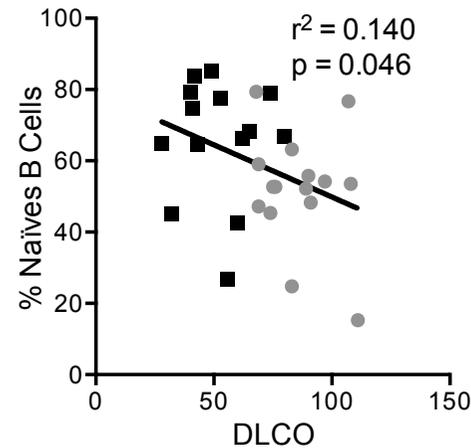


Corrélation phénotype B – sévérité de la maladie

Atteinte bronchique



Emphysème



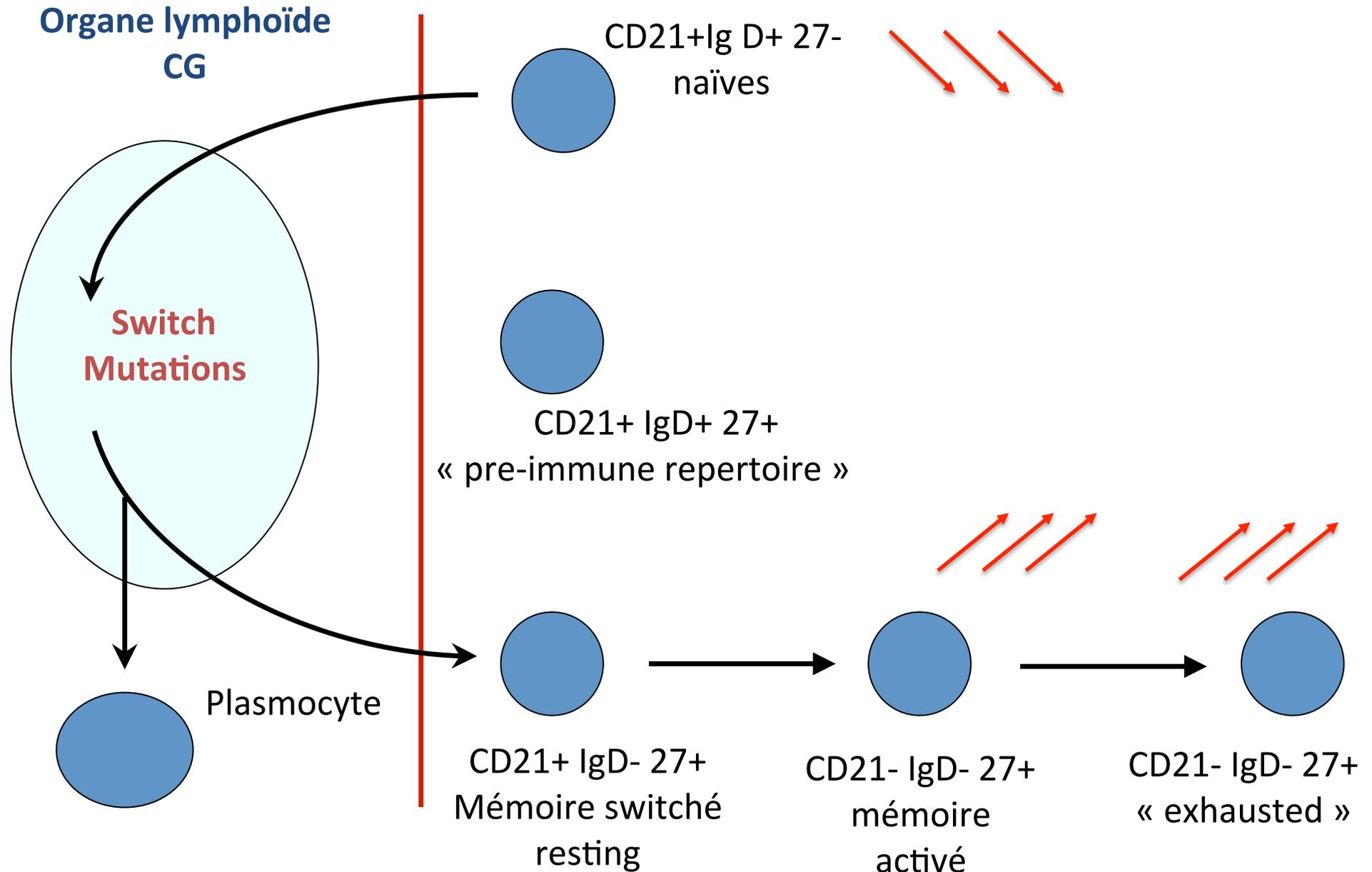
➔ Corrélation L_B naïves et Resting Memory (Switch memory) avec la gravité de la maladie

Populations T et BPCO

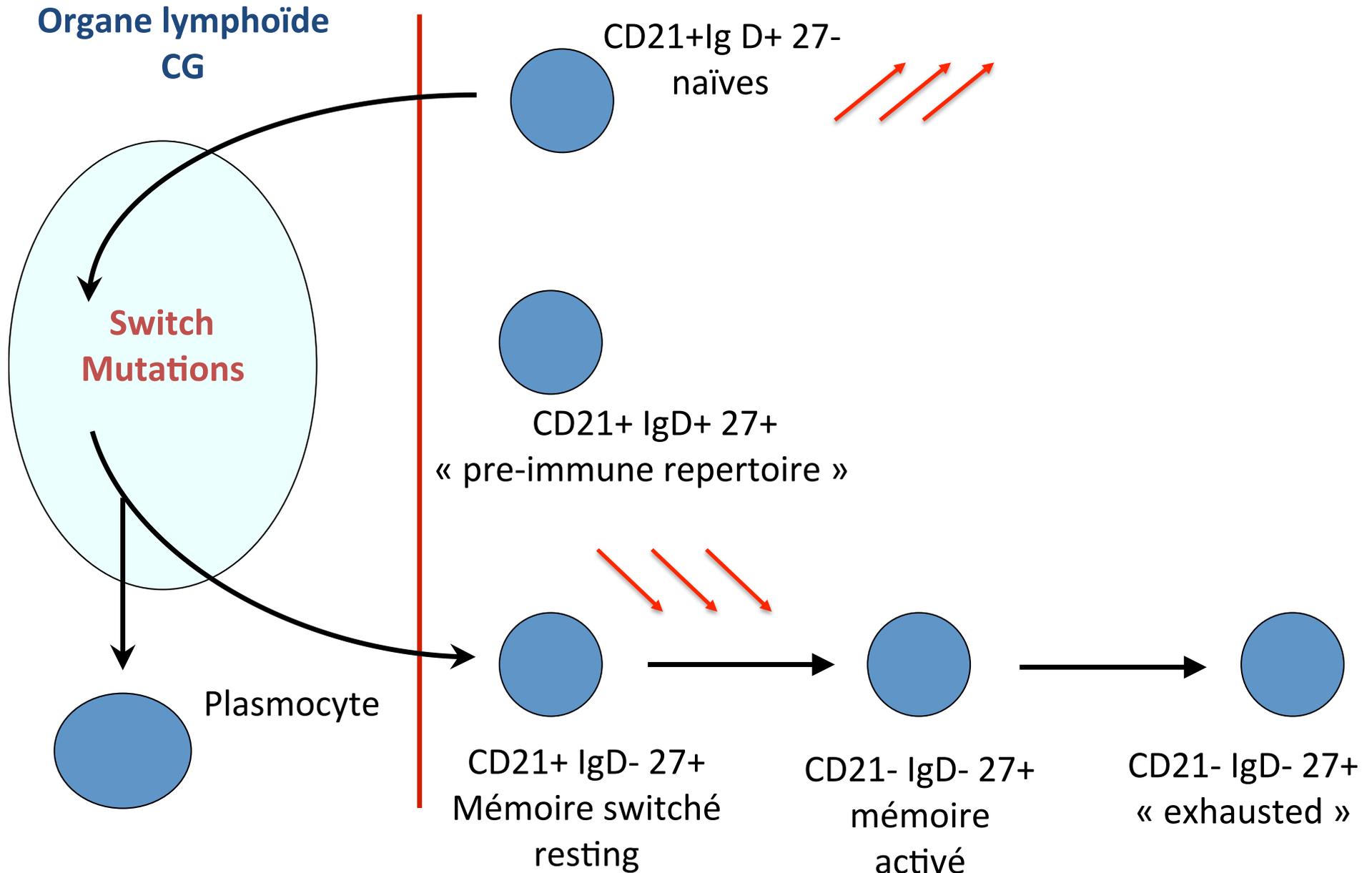
Dans notre étude pas de différence

- Répartition des populations T CD4 naïves/ mémoires
- Fréquence de populations TFh circulantes (CD4+CXCR5+PD1^{high})
- Répartition des sous populations T CD8 naïves/mémoires

Phénotype B BPCO différent celui Immunosenescence B



...plus proche de celui des DICV



Vaccination anti pneumococcique et BPCO

12 essais contrôlés randomisés (ECR) (2171 participants) répondant aux critères d'inclusion

Effet bénéfique sur

- Incidence pneumonie acquise en communauté (OR : 0,62 – IC: 0,43 à 0,89)
- Incidence des exacerbation (OR: 0,60 - IC :0,39 à 0,93)

Pas d'effet sur

- occurrence pneumonie à pneumocoques (OR: 0,26- IC :0,05 à 1,31)
- mortalité cause cardio respiratoire (OR: 1,07- IC :0,69 à 1,66)
- mortalité toute cause (OR: 1,00- IC :0,72 à 1,40)
- nombre d'hospitalisations (OR: 0.74- IC :0.32 to 1.74)

Pas de différence PVP 23 et PCV7 (1 seule étude)

Impact « immunosénescence » sur vaccination au cours BPCO

Notre étude met en évidence une anomalie de la répartition des lymphocytes B au cours de la BPCO rappelant celle trouvée au cours des DICV associée à une moins bonne réponse anti grippale

Les données de la littérature montre

- Une efficacité – bien que modérée- de la **vaccination anti grippale** sur la survenue d'exacerbations de BPCO
- Une efficacité de la **vaccination anti pneumococcique** sur la survenue de pneumonies et d'exacerbations de BPCO

Ces deux vaccinations ne sont pas associées à des effets indésirables au cours de la BPCO (*Sehatzadeh S , 2012*)

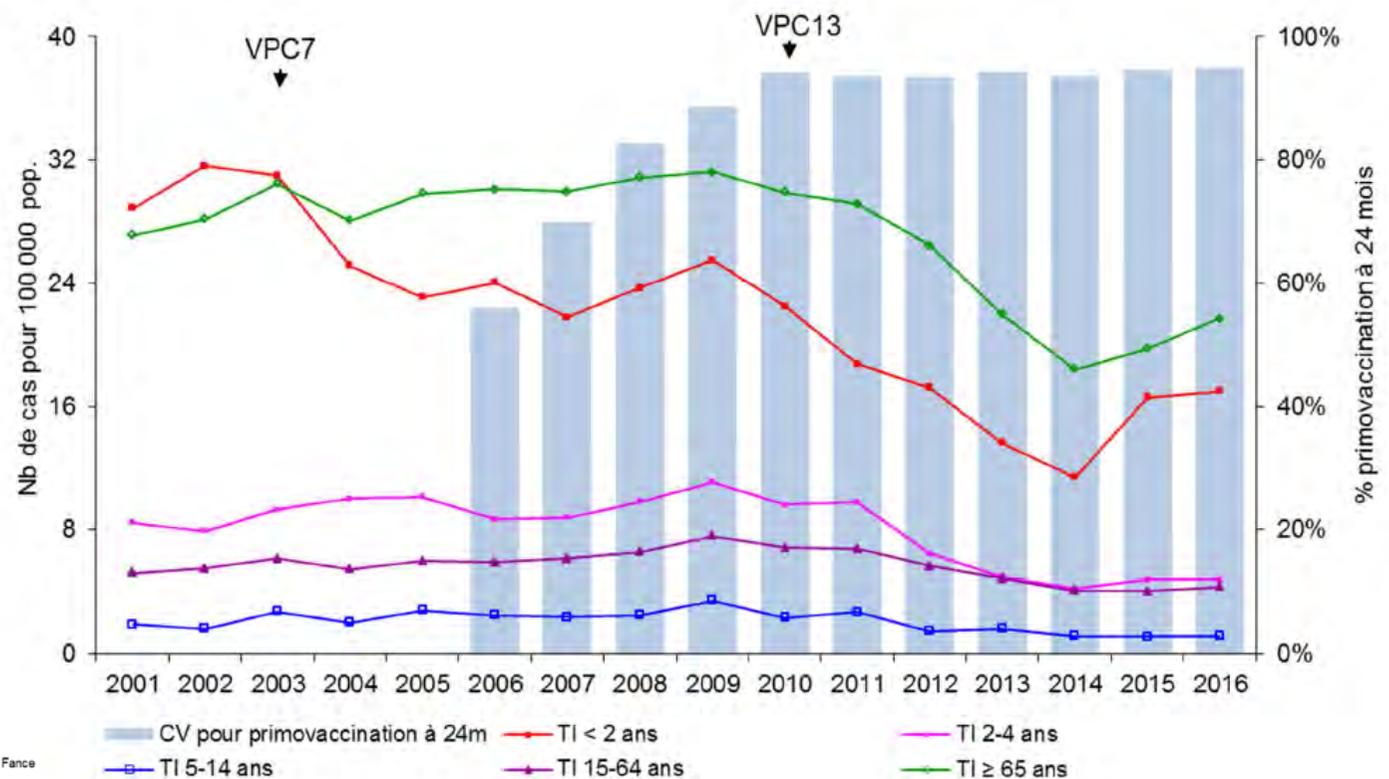
→ **BÉNÉFICE À VACCINER LES PATIENTS BPCO**

Vaccinations BPCO – Perspectives – Vaccin pneumococcique

Modification du schéma vaccinal Prevenar 13 puis Pneumovax → *meilleure efficacité attendue*

Le Prevenar 13 fait parti des nouveaux vaccins obligatoires → *augmentation attendu de l'effet immunité groupe*

Incidence des IIP par groupes d'âge, de 1998 à 2016, France métropolitaine, Réseau EPIBAC-SpF



Vaccinations BPCO – Perspectives – Vaccin anti grippal

Poursuivre étude de la réponse immunitaire chez le patient BPCO pour déterminer si les anomalies de réponses sont limitées à la vaccination anti grippale

Etudier au niveau génomique les facteurs prédictifs de la réponse antigrippale afin de chercher de nouveaux adjuvants

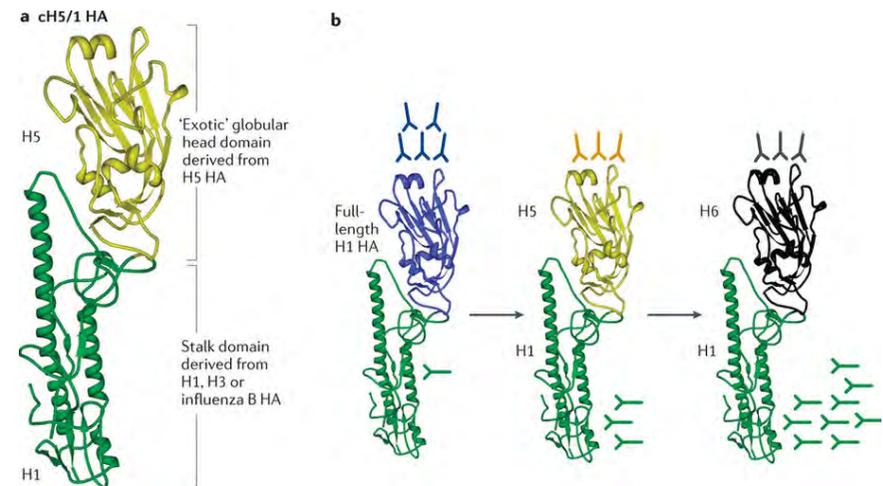
SCIENCE IMMUNOLOGY | RESEARCH RESOURCE

INFECTIOUS DISEASE

Multicohort analysis reveals baseline transcriptional predictors of influenza vaccination responses

HIPC-CHI Signatures Project Team* and HIPC-I Consortium†

Développer de nouveaux vaccins anti grippaux plus efficaces visant à induire des anticorps dirigés contre de le domaine *Stalk* de l'HA et/ou non produits sur oeuf



Nature Reviews | Drug Discovery

Remerciements

INSERM U955 - Equipe 16 - VRI

Christine Lacabaratz

Aurélie Wiedeman



INSERM U955 -Equipe 8

Aurélien Parpaleix

Serge Adnot



CHU Henri Mondor Explorations fonctionnelles

Laurent Boyer

Laurent Margarit

Serge Adnot



CHIC

Service de pneumologie

Bernard Maître

Cristos Chouaïd

Bruno Housset



CIC Hôpital Cochin

Pierre Loulergue



Santé Publique France

Sibylle Bernard-Stoecklin

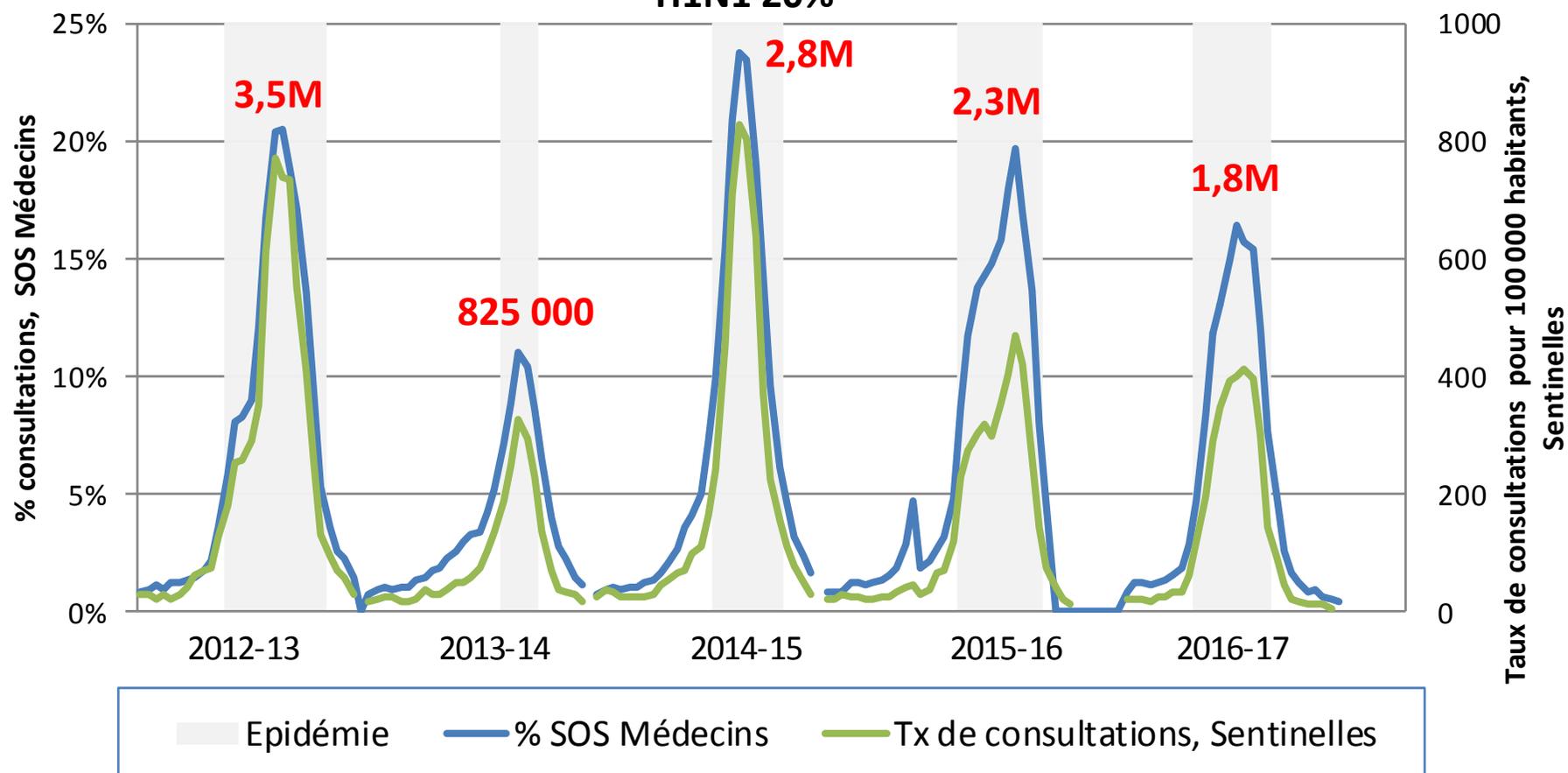
Daniel Lévy-Bruhl



Epidémiologie en France et souches circulantes

Virus circulant:

B 52%	H1N1 46%	H3N2 55%	B 70%	H3N2
H1N1 32%	H3N2 42%	B 23%	H1N1 27%	98%
		H1N1 20%		

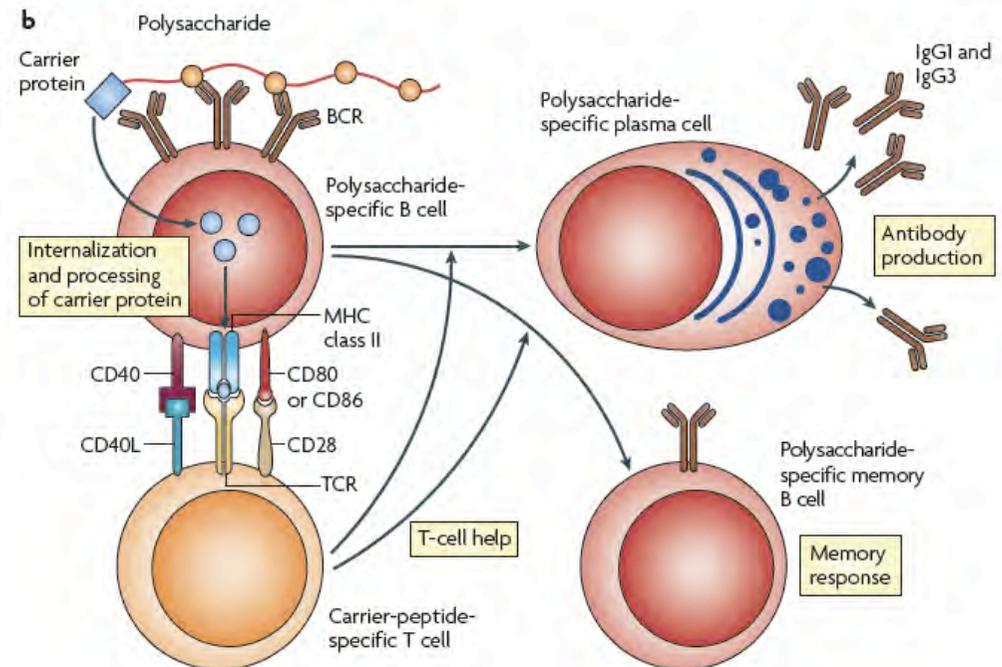


Vaccin anti pneumocoque et BPCO

Les **polysaccharides bactériens** stimulent directement les lymphocytes B de la rate qui vont produire des anticorps de type **IgM**. Ce type de vaccin n'induit pas réponse mémoire et est peu efficace chez l'enfant (Pneumo 23)

On couple les **polysaccharides à des protéines qui vont stimuler les cellules dendritiques** (toxine diphtérique inactivée ici)

On obtient alors à la fois une réponse anticorps de type **IgG** grâce aux lymphocytes T CD4+ stimulés par les DC et une réponse B mémoire (Prevenar)



Pollard AJ, *Nature Reviews Immunology*, 2009

Réponse immunitaire et vaccin grippal – Facteurs confondants

