

***Relation titres « IgG spécifiques » – efficacité vaccinale :  
Quelle confiance y accorder ?***



Sylvain DUBUCQUOI

Institut d'Immunologie – Centre de Biologie Pathologie Génétique Médicale

[sylvain.dubucquoi@chru-lille.fr](mailto:sylvain.dubucquoi@chru-lille.fr)

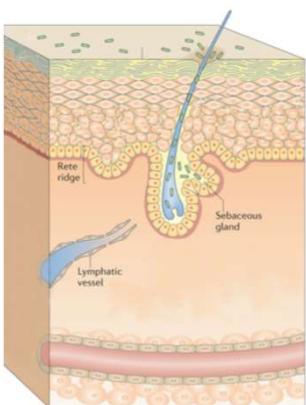
Université de Lille

UMR 995 : INFINITE

# Plan

- Un peu de « *fonda* » :
  - Un système de défense mais des réponses immunitaires !
  - Qu'est-ce qui conditionne l'efficacité de « la » réponse immunitaire spécifique
  - Illustration avec la réponse « Anticorps »
- Le taux d'Immunoglobulines spécifiques est-il un bon reflet de l'efficacité de la réponse immunitaire / vaccinale ?
  - Trois illustrations
    - Varicelle – zona
    - Rougeole
    - Pneumocoque
- Conclusion
- Conflits d'intérêt : aucun

# Un système immunitaire : différents types d'immunité - différents modes de réponses ... en termes de chronologie



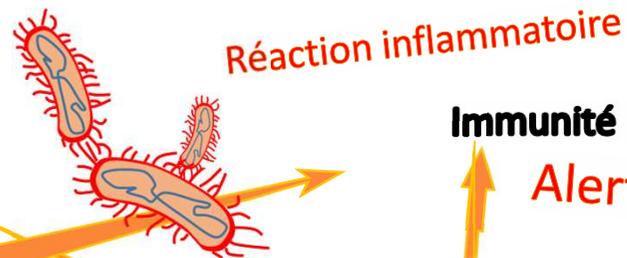
« Effet de barrière »  
 Surveillance de la qualité des tissus  
 « Trophicité »

Réponse « permanente »

## Immunité naturelle

Cellules « sentinelles »

- Cellules dendritiques
- Macrophages
- Mastocytes
- Cellules épithéliales / endothéliales
- NK
- Lymphocytes T « gamma delta » ( $\gamma\delta$ )
- NKT, MAIT...
- ILCs
- ...



Réaction inflammatoire

Réponse immédiatement disponible

## Immunité innée

Alerte générale

- Système du Complément
- Protéines de l'inflammation
- Peptides antimicrobiens
- Polynucléaires neutrophiles

Orientation ("polarisation")

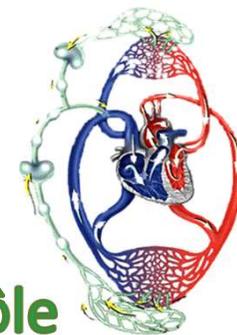
Efficacité +++

## Immunité adaptative

Réponse retardée ...mais spécifique

Mémoire(s)

- Lymphocytes T
- Lymphocytes B

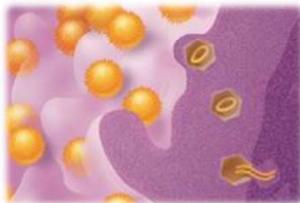


## Contrôle

Circulation entre les différents organes lymphoïdes secondaires

## Plusieurs stratégies de défenses, adaptées aux différents agresseurs grâce à la « polarisation » de la réponse immunitaire...

**Agresseurs = Pathogènes intracellulaires**  
(ex : virus)  
Réponse de Type 1 (« T<sub>H</sub>1 »)



« **Cytotoxicité** »

**Agresseurs = Grands parasites**

Réponse de Type 2 (« T<sub>H</sub>2 »)



« **Enkystement** »

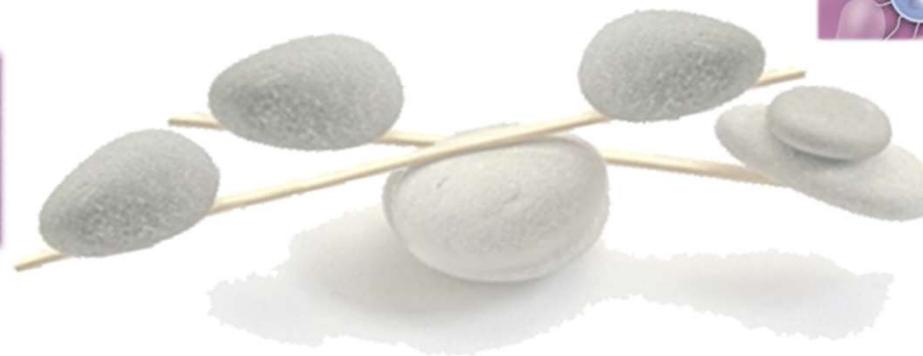
- Réponse Ac
- Fibrose

**Agresseurs = Pathogènes intestinaux**  
(Bactéries, levures)



Réponse de type « T<sub>H</sub>17 »

« **Inflammatoire** »  
(recrutement des neutrophiles)



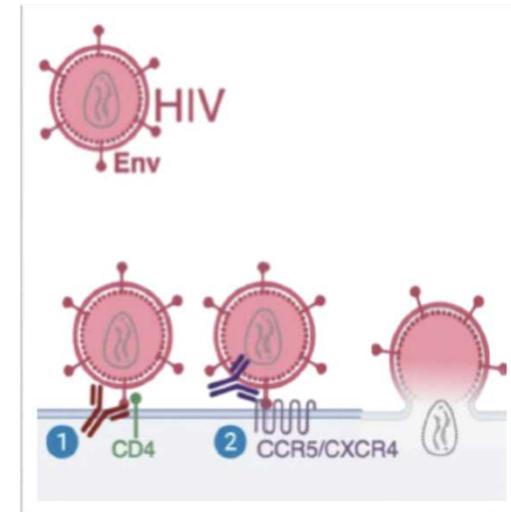
**Contrôle général**

Cellules régulatrices  
Treg, LB, Cell. D<sup>ti</sup>ques ...



## Réponse immunitaire : qu'est-ce qui conditionne son efficacité ?

*Virus du SIDA : pénétration cellulaire dépend de (1) un récepteur qui reconnaît le CD4 dont la conformation stérique rend l'accès aux anticorps « contraignant » (2) et d'un co-récepteur dont l'expression est masquée, et révélée et accessible qu'une fois la liaison au CD4 engagée...*



**Bien ciblée**

(le talon d'Achille de l'agresseur)

Rapide  
et quantitativement  
suffisante

Au bon endroit  
(porte d'entrée)

Durable (mais sans  
symptômes)...  
la « Mémoire »

Sans « effets  
collatéraux »

Mettant en jeu  
les bons effecteurs !

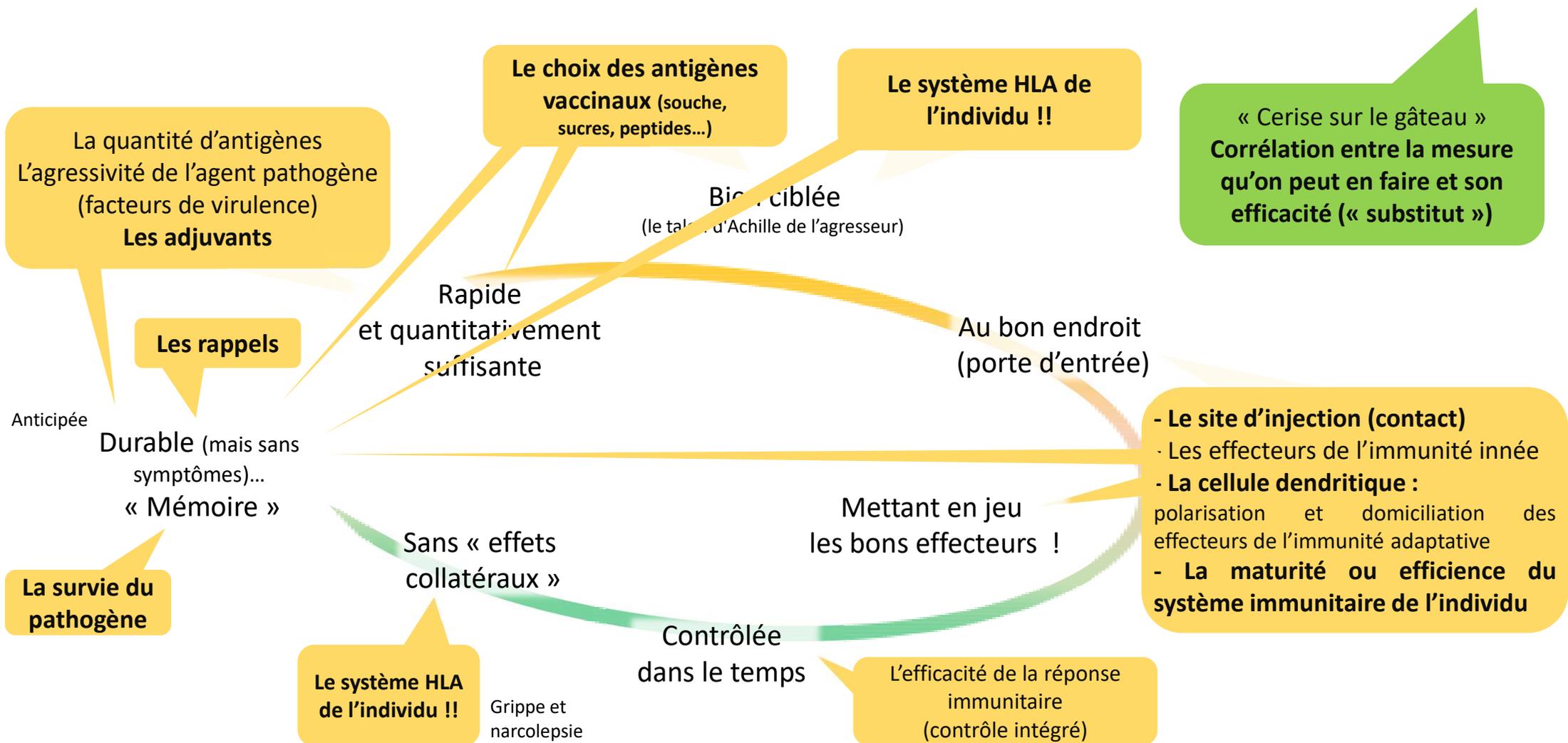
Contrôlée  
dans le temps

**Antibody responses to viral infections: a structural perspective across three different enveloped viruses**

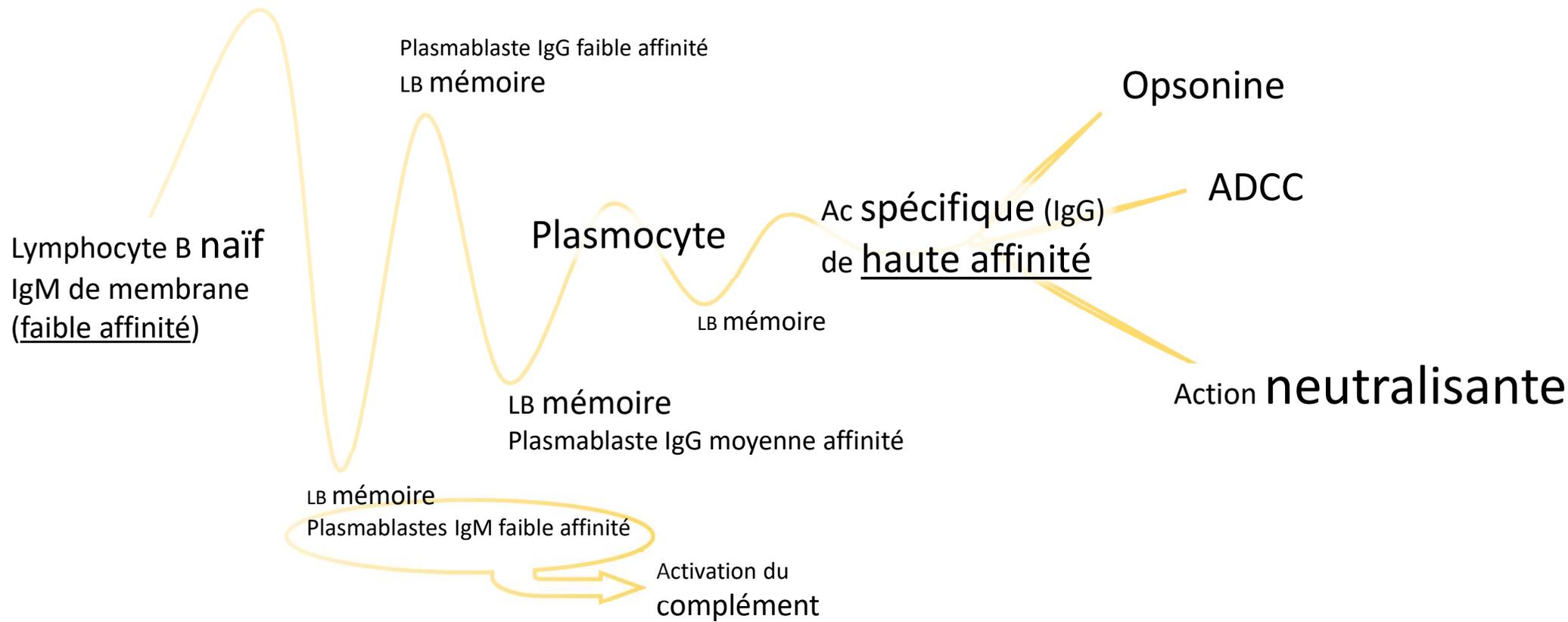
Charles D Murin<sup>1</sup>, Ian A. Wilson<sup>1,2,3</sup>, Andrew B. Ward<sup>1,2,4</sup>

Nat Microbiol. 2019 May ; 4(5): 734–747.

## Réponse immunitaire : qu'est-ce qui conditionne son efficacité ...en réponse vaccinale ?



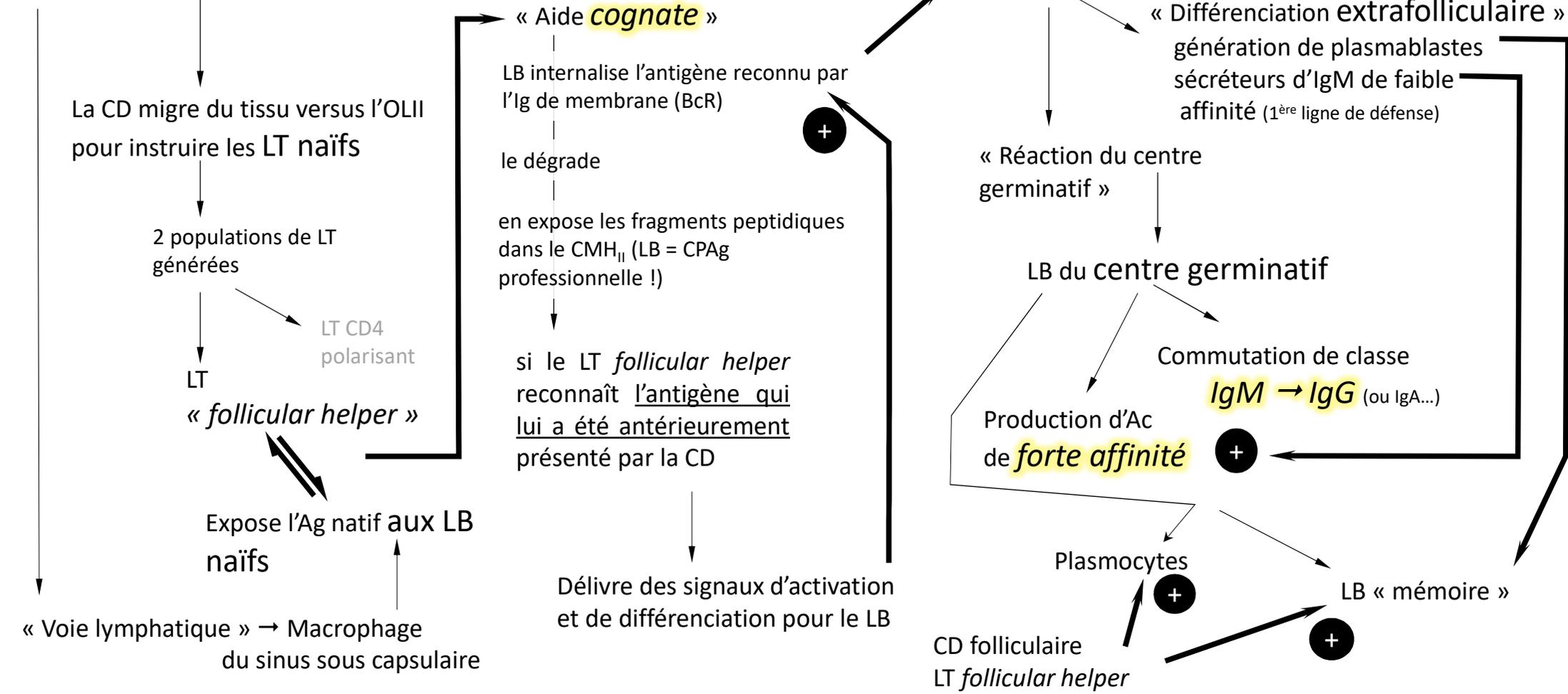
# L'efficacité de la réponse immunitaire repose sur la coordination de ces différents effecteurs : illustration avec la réponse ANTICORPS





# Coordination des événements conduisant à la production d'IgG de forte affinité

2 voies de sensibilisation « antigénique » pour les effecteurs du système immunitaire adaptatif



Vaccin polysaccharidique

Pas de protéine  
(Ag non peptidique)

Pas de réponse  
des LT

Pas le « bon »  
HLA

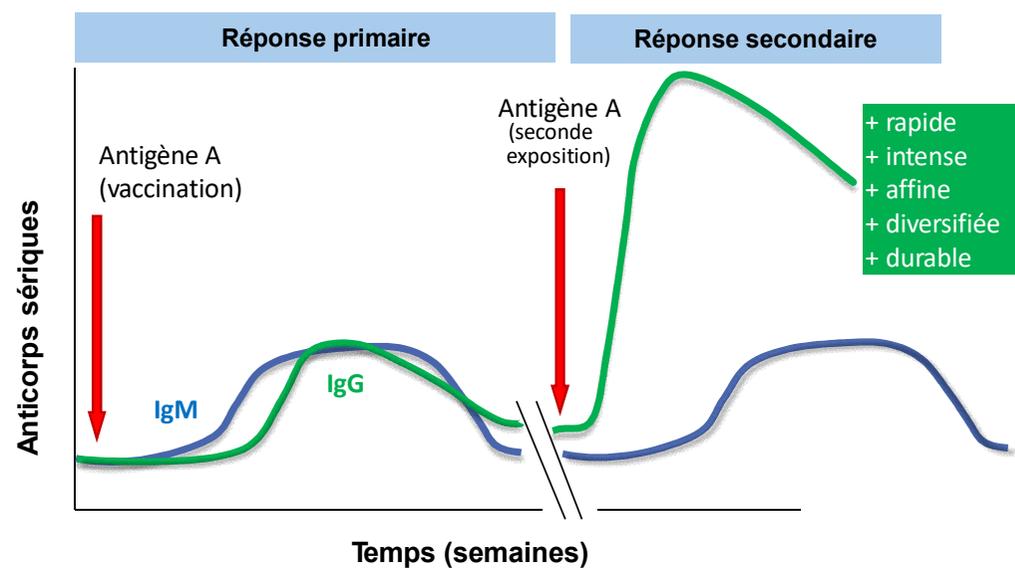
Pas d'aide  
cognate

Pas de réponse  
mémoire  
(anamnestique)

**Conséquences ?**

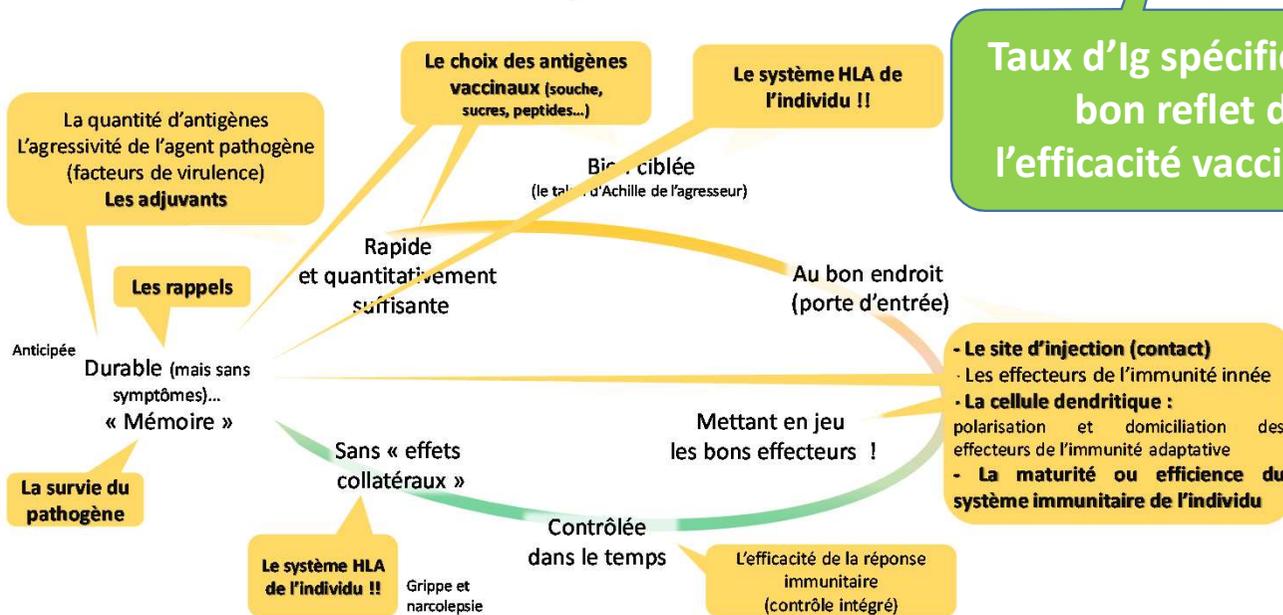
Pas d'Ac  
en quantité suffisante

Pas d'IgG  
de haute affinité



## Relation titres IgG spécifiques – efficacité vaccinale

Réponse immunitaire : qu'est-ce qui conditionne son efficacité  
...en réponse vaccinale ?



### Mémento

- Est-ce que les Ac sont **impliqués dans la protection** ?
- Les IgG ? (ou un autre isotype, une sous classe particulière ?)
- Quelle est la **méthode de référence** permettant d'évaluer l'efficacité ? (« corrélat »)
- Est-ce que le titre des Ac traduit le mode d'action des anticorps ou en est-il **un substitut** ? (*neutralisation* ou « capture simple »)
- Est-ce que le titre est le reflet d'une protection **contre toutes les souches** (*infectieuses* !)
- Est-ce que le « seuil » a été obtenu dans une démarche d'évaluation d'efficacité vaccinale ou le **reflet d'un taux moyen d'Ac** observé dans la **population générale non vaccinée** !
- Dispose-t-on de méthodes de mesure fiables, standardisées ? (d'accès facile dans tous les laboratoires).

## Correlates of Protection Induced by Vaccination

Stanley A. Plotkin\*

CLINICAL AND VACCINE IMMUNOLOGY, July 2010, p. 1055–1065

***Trois exemples pour amorcer la discussion***

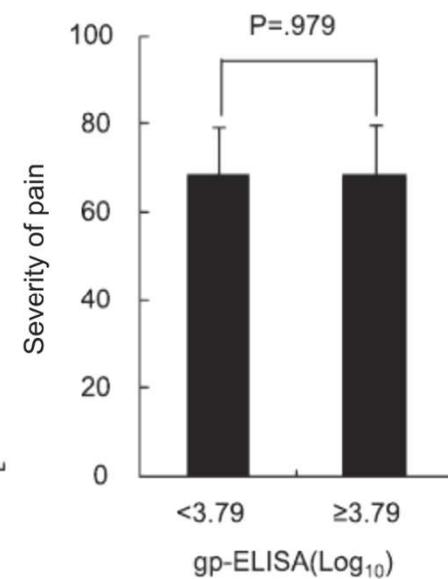
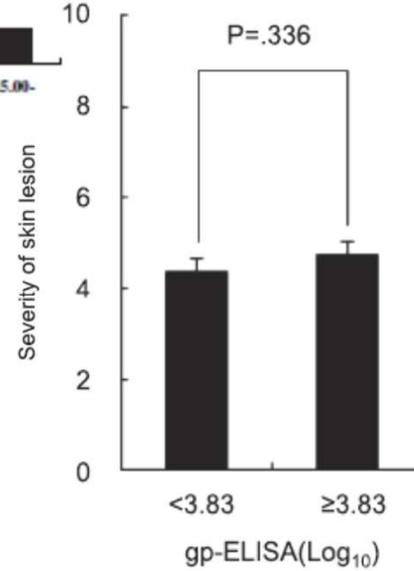
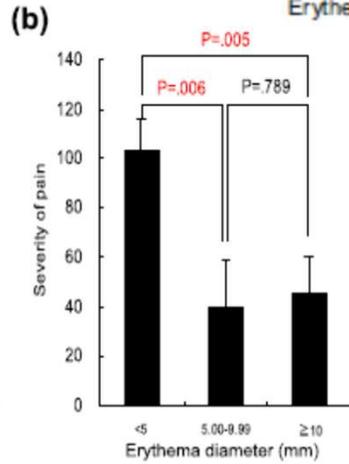
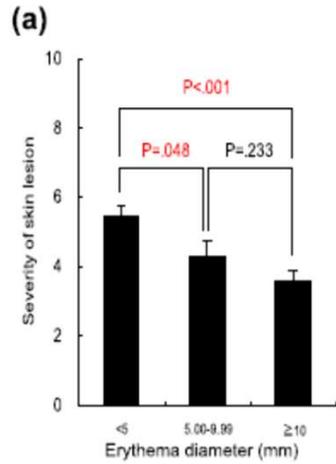
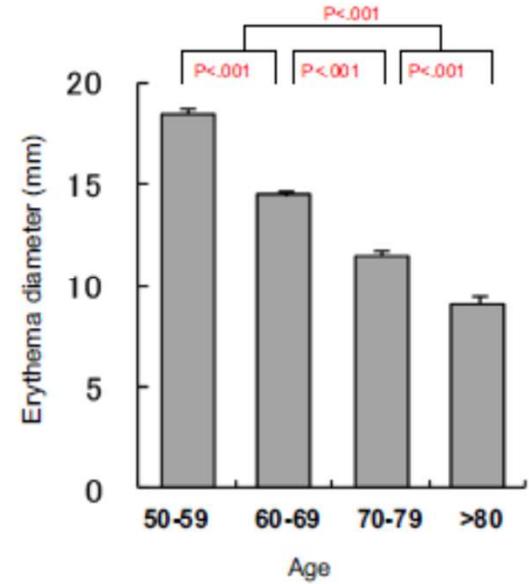
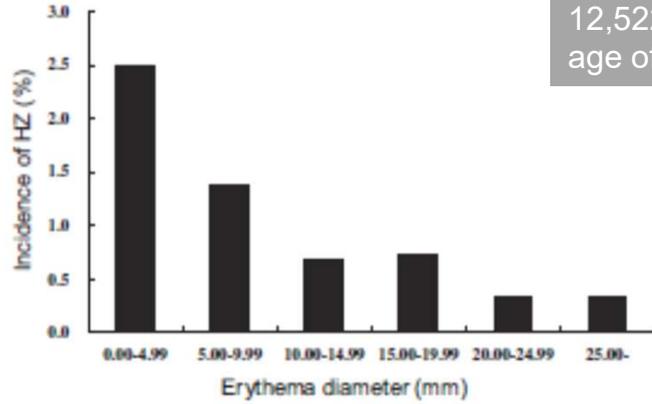
- ***Varicelle – Zona***
- *Rougeole*
- *Pneumocoque*

Review *Vaccine* 37 (2019) 6776–6781

# VZV-specific cell-mediated immunity, but not humoral immunity, correlates inversely with the incidence of herpes zoster and the severity of skin symptoms and zoster-associated pain: The SHEZ study

Hideo Asada

12,522 people over the age of 50 were enrolled



# Immunity to varicella zoster virus among pregnant women in the Norwegian Mother and Child Cohort Study

Grazina Mirinaviciute <sup>1\*</sup>, Regine Barlinn<sup>2</sup>, Susanne Gjeruldsen Dudman <sup>2,3</sup>, Elmira Flem<sup>1</sup>

PLOS ONE | <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221084> August 13, 2019

## Results

Of the 1,184 pregnant women, 98.6% (n = 1,167) were seropositive, 0.83% (n = 10) remained seronegative, and four women (0.34%) seroconverted during their pregnancy. No significant associations were found between serological status and women's age at birth, gestational age, women's country of birth and year of child's birth. One woman reported prior history of varicella, whereas 143 (12.1%) women reported a household exposure to childhood diseases with fever and rash, of which 25 reported exposure to varicella, of which all were seropositive.

## Negative IgG Varicella Zoster Virus Antibody Status: Immune Responses Pre and Post Re-immunization

Tamar A. Smith-Norowitz · Tehila A. Saadia · Kevin B. Norowitz · Rauno Joks · Helen G. Durkin · Stephan Kohlhoff  
 Infect Dis Ther (2018) 7:175–181  
<https://doi.org/10.1007/s40121-017-0182-x>

VZV immunity could be measured evaluating both humoral (Ab titers) and cell-mediated immune responses [8]. However, measuring VZV IgG Abs may be challenging, especially for detecting Ab levels after immunization; serologic techniques may lack sensitivity and specificity [9]. There is not a universal consensus on an IgG level related to protection.

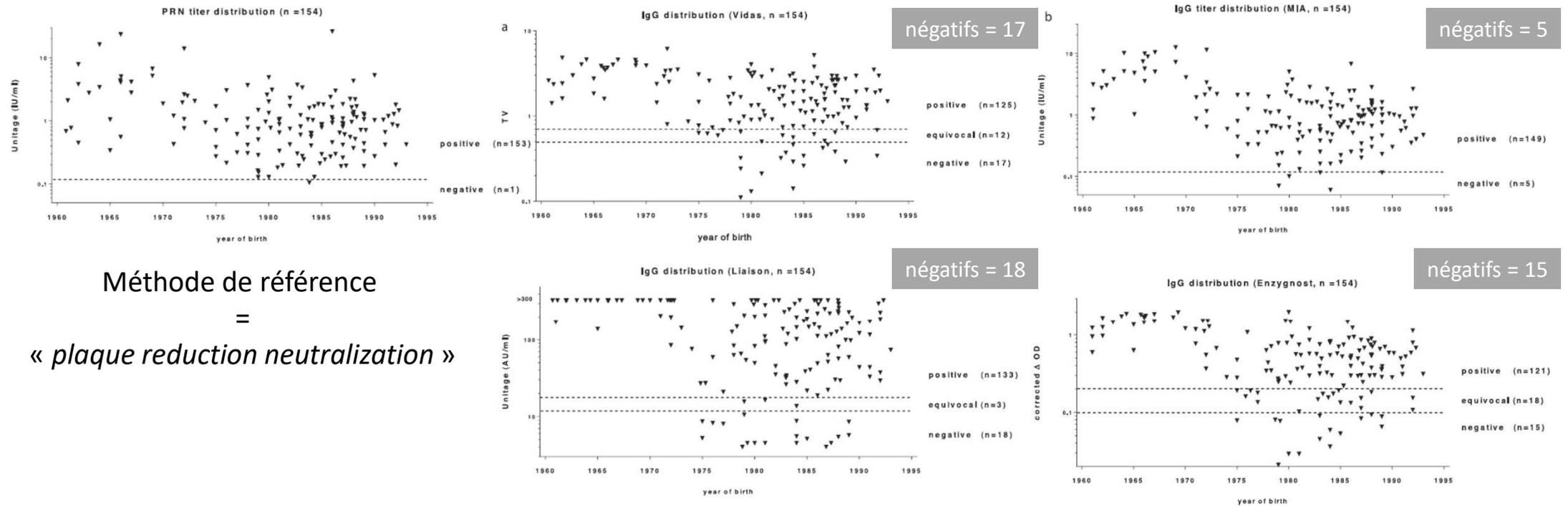
**Trois exemples pour amorcer la discussion**

- *Varicelle – Zona*
- **Rougeole**
- *Pneumocoque*

# Immune status of health care workers to measles virus: evaluation of protective titers in four measles IgG EIAs

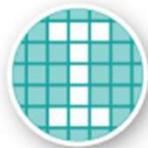
J.Wendelien Dorigo-Zetsma<sup>a,b</sup>, Maurine A. Leverstein-van Hall<sup>c</sup>, Joyce Vreeswijk<sup>c</sup>,  
 Jutte J.C. de Vries<sup>d</sup>, Ann C.T.M. Vossen<sup>d</sup>, Hinke I. ten Hulscher<sup>a</sup>, Jeroen Kerkhof<sup>a</sup>,  
 Gaby P. Smits<sup>a</sup>, Wilhelmina L.M. Ruijs<sup>a</sup>, Marion P.G. Koopmans<sup>a,e</sup>,  
 Robert S.van Binnendijk<sup>a,\*</sup>

Journal of Clinical Virology 69 (2015) 214–218



Méthode de référence  
 =  
 « plaque reduction neutralization »

**Conclusion:** The results show limitations in the usefulness of current EIA assays for determining protective measles antibodies in persons with a vaccination history.



INFECTIOLOGIE.com

## Enquête rougeole

Cher(e)s Collègues,

L'épidémie actuelle de rougeole pose, entre autre, la question de l'identification des patients "à risque", ou "non à risque".

Cela est particulièrement important en milieu de soins, pour les soignants.

C'est par ailleurs vital pour nos consultants immunodéprimés qui devront avoir des immunoglobulines en cas de contagé et de "non protection".

Nous utilisons jusque là la sérologie rougeole, estimant que la présence d'IgG signait une infection ou une vaccination antérieure et indiquait donc une protection.

L'instruction ministérielle de sept 2018 indique que ce n'est pas le cas et qu'il ne faut s'intéresser qu'aux anticorps neutralisants qui sont difficilement dosables, en routine, à grande échelle.

Or, il semble que de nombreux infectiologues utilisent encore en routine la sérologie rougeole pour déterminer si des patients exposés sont, ou non, protégés.

SPILF  
21 rue Beaurepaire 75010 Paris

***Trois exemples pour amorcer la discussion***

- *Varicelle – Zona*

- *Rougeole*

- ***Pneumocoque***

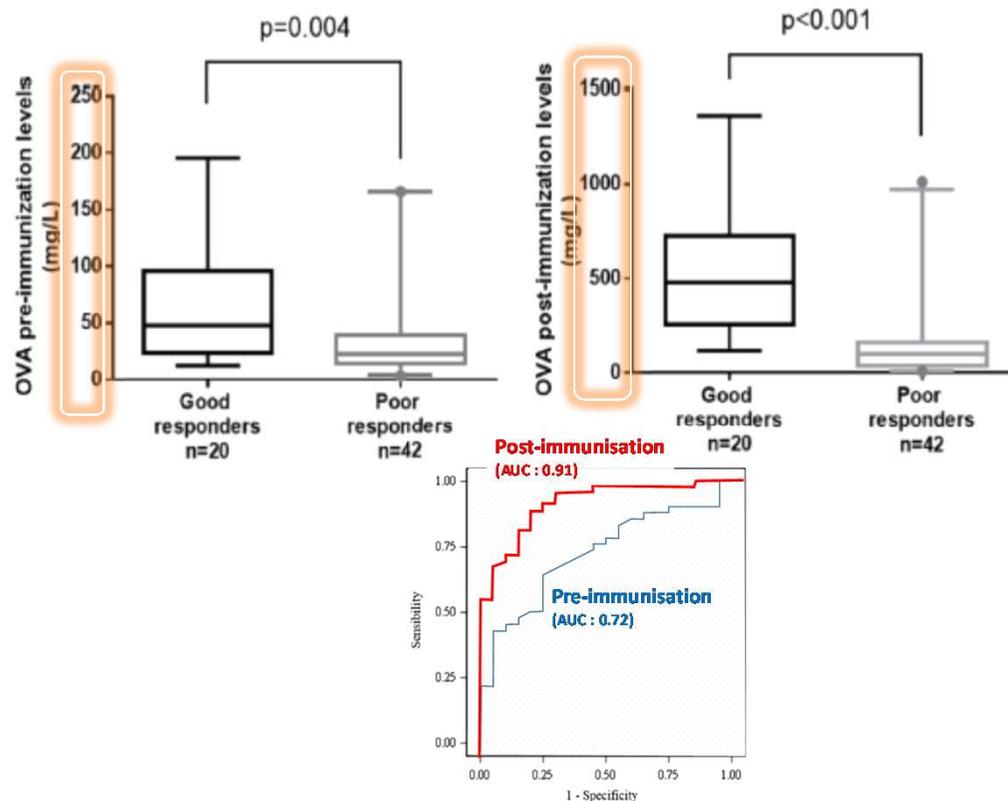
# Value of the Overall Pneumococcal Polysaccharide Response in the Diagnosis of Primary Humoral Immunodeficiencies

frontiers  
in Immunology

Benjamin Lopez<sup>1,2\*</sup>, Mathilde Bahuaud<sup>3</sup>, Claire Fieschi<sup>4</sup>, Souad Mehla<sup>3</sup>, Mohamed Jeljeli<sup>3</sup>, Stéphanie Rogeau<sup>1,2</sup>, Séverine Brabant<sup>1</sup>, Anne-Sophie Deleplancque<sup>1</sup>, Sylvain Dubucquoi<sup>1,2</sup>, Sandrine Poizot<sup>1</sup>, Louis Terriou<sup>2,5</sup>, David Launay<sup>5</sup>, Frédéric Batteux<sup>3</sup>, Myriam Labalette<sup>1,2</sup> and Guillaume Lefèvre<sup>1,2,5</sup>

ORIGINAL RESEARCH  
published: 20 December 2017  
doi: 10.3389/fimmu.2017.01862

18/19



## Méthodes de référence

- Test d'opsono-phagocytose
  - Dosage par ELISA de la réactivité vis-à-vis de 7 à 16 sérotypes (OMS) – 1 seul centre en France (F BATTEUX, COCHIN)
  - Test + accessible en routine de laboratoire : test commercial : « anti-PCP IgG Enzyme Immunoassay » (*The Binding Site™*) évalue la **réponse globale** vis-à-vis des 23 sérotypes !
    - Ne tient pas compte de l'hétérogénéité des réponses par sérotype
    - Réponse « IgG totales » et non « IgG2 ou IgM »
    - Le seuil du fournisseur est une valeur moyenne d'Ac mesurée à partir d'une population adulte non vaccinée (44 mg/L)
  - Étude de la réponse vaccinale :
    - Performances **insuffisantes pour une utilisation seule !**
    - Seuil sélectionné : **110 mg/L** en réponse globale **post-vaccinale** (4-8 semaines après vaccination)
      - **Spécificité et VPP = 100 %**
      - **Sensibilité 62,5 %**
- Si suspicion DIP mais titre du test global > 110mg/L  
→ test de référence

## Conclusion

Il est clair que « pas d'Ac » = risque **d'absence d'immunité** ! on peut ne pas avoir d'Ac et être protégé (voir VHB)

→ Dans le doute : « ne pas s'abstenir » : vaccination (/!\ grossesse) ou Ig spécifiques si disponibles et risque ++

La question est : la **présence d'Ac** signe-t-elle l'immunité protectrice ?

Un titre élevé d'Ac spécifiques signe généralement « *la bonne santé* » du système immunitaire

MAIS !

- Les anticorps sont-ils impliqués dans l'immunité protectrice ? Vis-à-vis de la souche ? (épidémie)
- Le titre des anticorps est-il le reflet de leur mode d'action ?
- La trousse de dosage est-elle performante ?
- Quel est le seuil d'interprétation ?
  - Comment a-t-il été défini ?
    - Taux inférieur au seuil : immunité insuffisante, pr...
    - Taux > au seuil ?
      - Juste le seuil ?
      - > 3,... 4 x...? (de quand date la vaccination, le rappel ?)

Un titre élevé d'Ac spécifiques  
n'est pas une garantie absolue  
d'immunité protectrice

En pratique :

**L'étude de la réponse vaccinale** est d'abord de **trouver des arguments de diagnostic d'un déficit immunitaire primitif**

Il faut souvent revacciner pour évaluer cette réponse vaccinale ! (évaluation 4-8 semaines après !)

***Merci de votre attention***

[sylvain.dubucquoi@chru-lille.fr](mailto:sylvain.dubucquoi@chru-lille.fr)

Recherche des Ac anti- pneumocoque au CHU de Lille  
*anti-PCP IgG Enzyme Immunoassay* » (*The Binding Site™*) : 2018

	Titre des Ac anti- Pneumo	pop générale	moins 3 ans	[3-18]	adultes
%	≤ 20	11.7	21.9	11.9	9.3
	[20-44]	25.0	33.9	20.2	23.9
	[44-110]	32.1	29.2	37.0	29.4
	[110-270]	18.8	12.0	20.7	18.3
	≥ 270	12.3	3.1	10.2	19.1
	dosages ± utiles ? (%)	42.9	37.0	42.8	46.7

Seuls 10% des patients adressés ont bénéficié de 2 dosages dans l'année