

Journées thématiques SPILF/SFLS  
**Prévention du risque infectieux  
 en populations particulières :**  
**Migrants / Immunodéprimés**



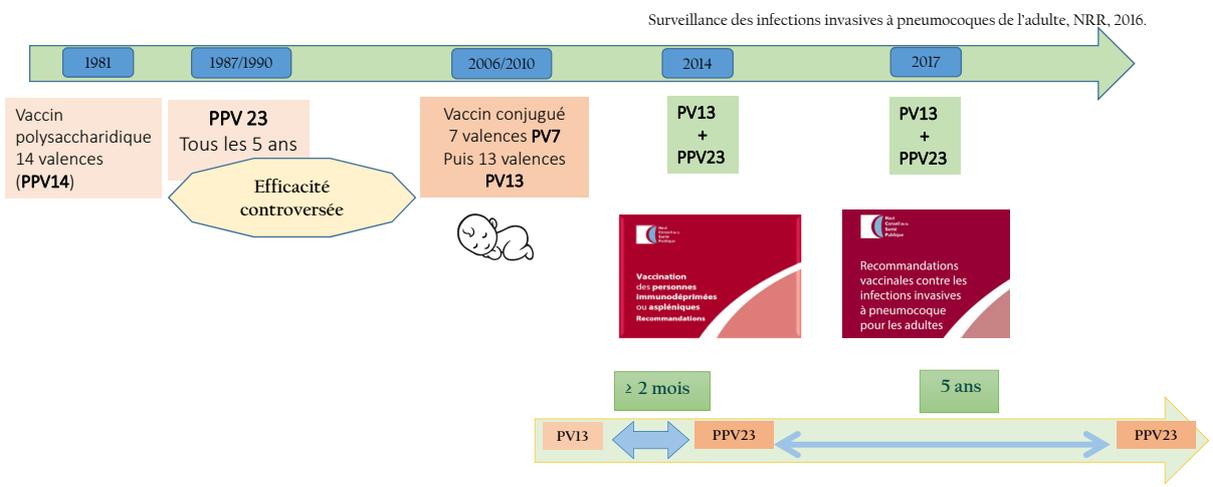
NICE - 30 Septembre / 1<sup>er</sup> Octobre 2022

La vaccination pneumocoque lors du recours de  
 soins en Service d'Infectiologie  
**Etude VACCIS**  
 E. DEMONCHY  
 Infectiologie-CHU Nice

**Vaccination anti pneumococcique**

*Streptococcus pneumoniae*: 1<sup>er</sup> bactérie responsable de décès par maladie infectieuse en France.  
 Mortalité: **15,7% ≤65 ans, 20,7% ≥65 ans** chez les sujets à risque élevé et très élevé

Journées thématiques SPILF/SFLS  
 Prévention du risque infectieux  
 en populations particulières :  
 Migrants / Immunodéprimés  
 NICE - 30 Septembre / 1<sup>er</sup> Octobre 2022



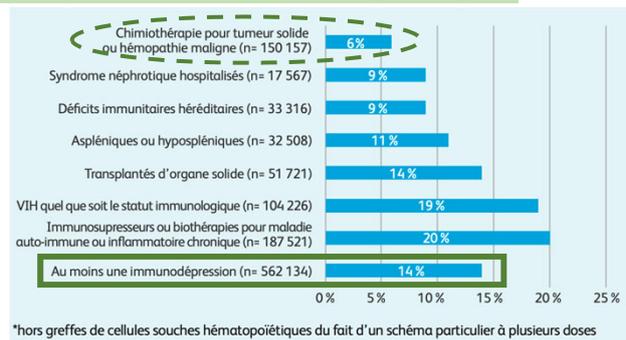
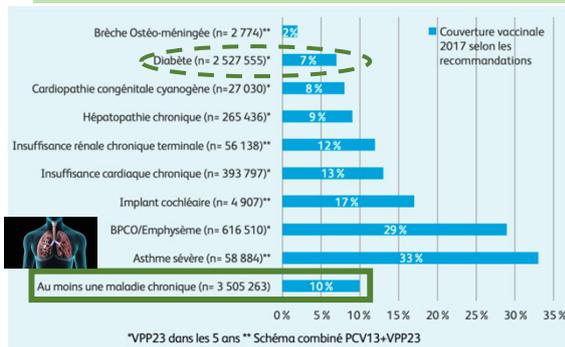
## Vaccination anti pneumococcique: Etat des lieux

Journées thématiques SPILF/SFSL  
Prévention du risque infectieux  
en populations particulières :  
Migrants / Immunodéprimés  
NICE - 30 Septembre / 1<sup>er</sup> Octobre 2022



Etude COVARISQ (Estimation de la **CO**uverture **VA**ccinale des adultes à **RIS**Que)  
Etude transversale à partir de données du SNDS (système National des Données de Santé)

- Couverture vaccinale « médiocre » chez les sujets à risque → TRES À RISQUE
- 94% des patients avaient consultés ≥ 1 fois son médecin généraliste (médiane de 6 cs / patient)
- « Opportunités manquées »



## Vaccination anti pneumococcique: Une opportunité à ne pas manquer?

Journées thématiques SPILF/SFSL  
Prévention du risque infectieux  
en populations particulières :  
Migrants / Immunodéprimés  
NICE - 30 Septembre / 1<sup>er</sup> Octobre 2022



Étude rétrospective sur 229 cas d'infections invasives à pneumocoque  
90 % patients avec ≥ 1 indication vaccinale  
**14% de patients vaccinés +++**  
168 patients soit **73% ont eu ≥ 1 opportunité manquée**

Open Forum Infectious Diseases, 2022

Étude rétrospective sur 239 patients non vaccinés contre le pneumocoque avec indication vaccinale  
Raison non vaccination:

- 93% des cas : non proposition vaccinale+++
- 6%: refus du patient, 1% allergie

Journal of Pharmacy Technology, 2019

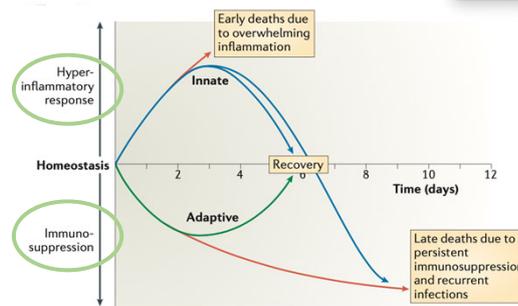
- Beaucoup d'opportunités manquées chez les patients co-morbides
- Manque de sensibilité des médecins à la vaccination
- Remettre la vaccination au centre des pratiques de santé

# Vaccination anti pneumococcique: Efficacité de la vaccination au décours d'une Infection?

Journées thématiques SPILF/SFLS  
Prévention du risque infectieux  
en populations particulières :  
Migrants / Immunodéprimés  
NICE - 30 Septembre / 1<sup>er</sup> Octobre 2022  
SFLS



## Sepsis induit une immuno-dépression



Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. Nat Rev Immunol. 2013.

# Etude VACCIS: Objectif principal

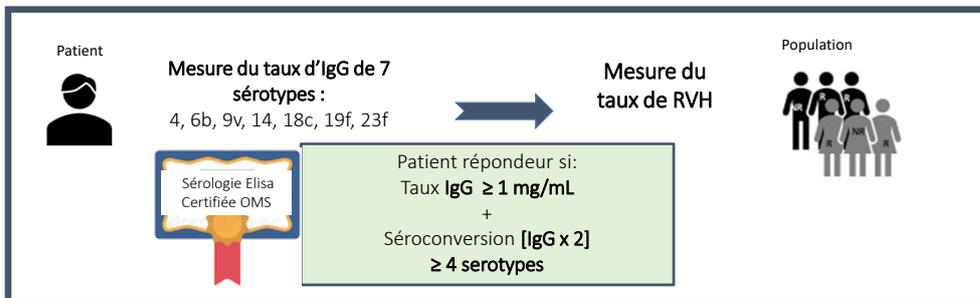


Journées thématiques SPILF/SFLS  
Prévention du risque infectieux  
en populations particulières :  
Migrants / Immunodéprimés  
NICE - 30 Septembre / 1<sup>er</sup> Octobre 2022  
SFLS

Évaluer la **Réponse Vaccinale Humorale (RVH)** du PCV13 à **1 mois (M1)** de la vaccination chez **les patients hospitalisés pour sepsis** ayant une **indication de vaccination anti-pneumoque**.

*Critère principal de jugement:*

**Taux de Réponse Vaccinale au sein de notre population**



**Objectif de notre étude : RVH chez > 50 % des patients hospitalisés**

## Etude VACCIS: Objectifs secondaires

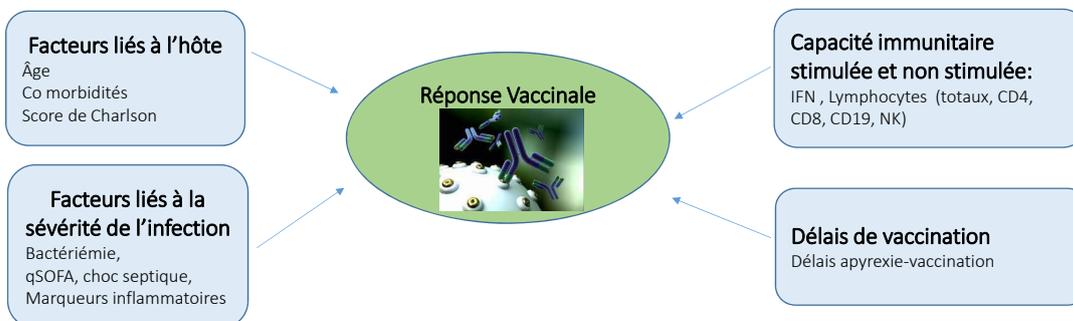


Journées thématiques SPILF/SFLS  
Prévention du risque infectieux  
en populations particulières :  
Migrants / Immunodéprimés

NICE - 30 Septembre / 1<sup>er</sup> Octobre 2022



### 1. Rechercher des facteurs de risques de NON-RÉPONSE à la vaccination



### 2. Évaluer la performance d'un Kit sérologique (VaccZyme®) par rapport à la sérologie « standard OMS »

Test ELISA commercial qui mesure les **IgG spécifiques dirigés contre 23 sérotypes** présents dans le sérum.  
(2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, and 33F)



## Etude VACCIS: Matériel et Méthode



Journées thématiques SPILF/SFLS  
Prévention du risque infectieux  
en populations particulières :  
Migrants / Immunodéprimés

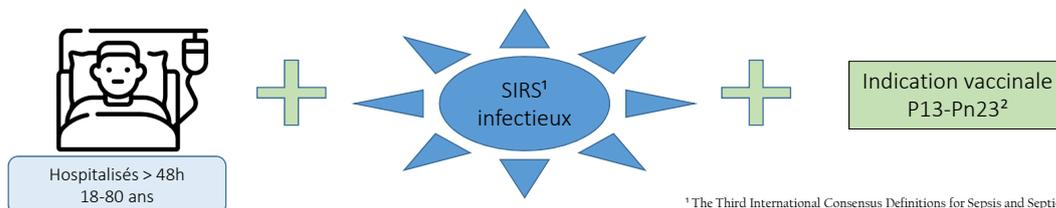
NICE - 30 Septembre / 1<sup>er</sup> Octobre 2022



### ➤ Design de l'étude:

Etude Interventionnelle (à risques et contraintes minimales), Prospective, Monocentrique

### ➤ Inclusion des patients:



<sup>1</sup> The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock JAMA 2016  
<sup>2</sup> Rapport du HCSP. 2017.

### ➤ Non inclusion:

- Antécédent de vaccination pneumocoque < 5 ans.
- antécédent d'hypersensibilité connue aux substances actives ou à l'un des excipients ou à l'anatoxine diphtérique
- femme enceinte ou allaitante
- tout patients protégés par la loi sous tutelle ou sous curatelle.

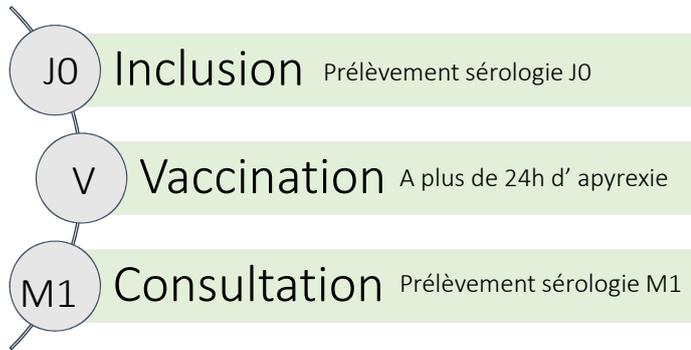
## Etude VACCIS: Matériel et Méthode



Journées thématiques SPILF/SFLS  
Prévention du risque infectieux  
en populations particulières :  
Migrants / Immunodéprimés  
NICE - 30 Septembre / 1<sup>er</sup> Octobre 2022



### ➤ Déroulement de l'étude:



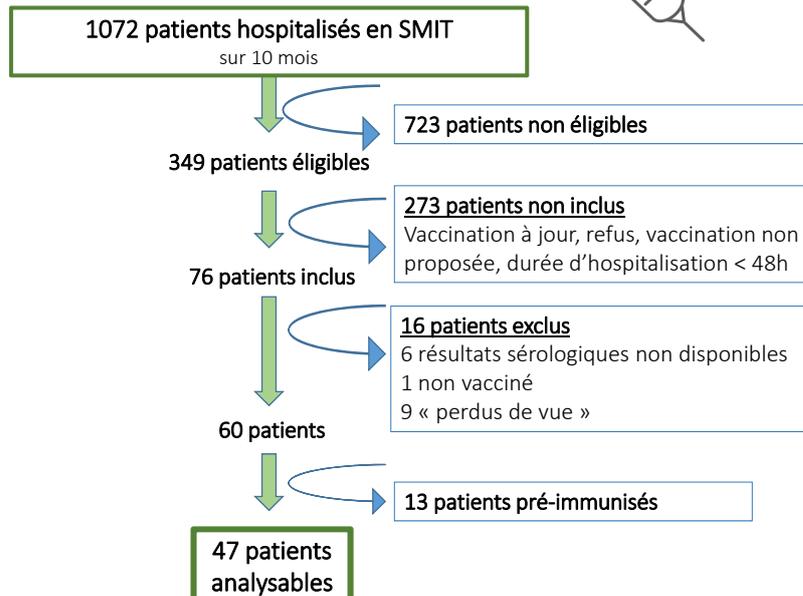
### ➤ Critères d'exclusion:

- Patients pré immunisés (IgG > 1 µg/mL sur ≥4/7 sérotypes)
- Retrait de consentements, perdus de vue

## Etude VACCIS: Résultats



Journées thématiques SPILF/SFLS  
Prévention du risque infectieux  
en populations particulières :  
Migrants / Immunodéprimés  
NICE - 30 Septembre / 1<sup>er</sup> Octobre 2022



# Etude VACCIS: Résultats

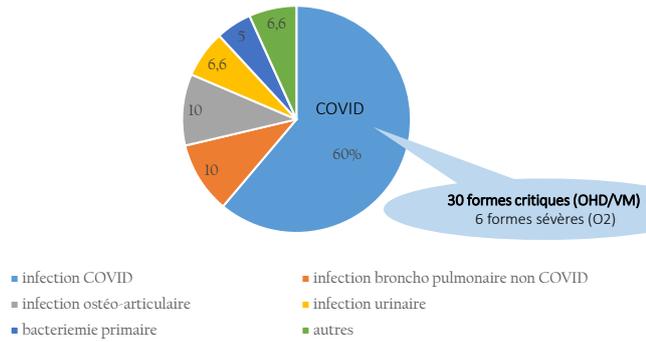


Journées thématiques SPILF/SFLS  
 Prévention du risque infectieux  
 en populations particulières :  
 Migrants / Immunodéprimés  
 NICE - 30 Septembre / 1<sup>er</sup> Octobre 2022  
 SFLS

## 1. Caractéristiques des patients (60 patients)

Caractéristiques des patients	
Données démographiques	
Âge (médiane) (années)	66.5 [59-73]
Sex Ratio (F/H)	20/40
<b>Co morbidités</b>	<b>60/60 (100%)</b>
Immunodépression active	9 (15%)
Maladie chronique cardiovasculaire	<b>25 (42%)</b>
Maladie chronique pulmonaire	15 (25%)
Diabète	<b>30 (50%)</b>
Plusieurs co-morbidités	24 (40%)
<b>Durée d'hospitalisation (jours)</b>	<b>10 [5,5-18]</b>
<b>Délais entre apyrexie-vaccination</b>	<b>7 [3-38]</b>

Type d' infection (%)



# Etude VACCIS: Résultats



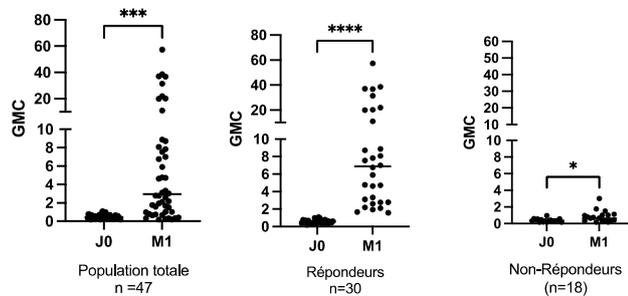
Journées thématiques SPILF/SFLS  
 Prévention du risque infectieux  
 en populations particulières :  
 Migrants / Immunodéprimés  
 NICE - 30 Septembre / 1<sup>er</sup> Octobre 2022  
 SFLS

## 2. Réponse Vaccinale à M1: technique OMS

**63% (30/47)**  
 de Réponse  
 Vaccinale Humorale  
 à M1

4/7 sérotypes	6 patients
5/7 sérotypes	2 patients
6/7 sérotypes	10 patients
7/7 sérotypes	12 patients

Geometric Mean Concentrations (GMC) J0 vs M1



Journées thématiques SPILF/SFLS  
Prévention du risque infectieux  
en populations particulières :  
Migrants / Immunodéprimés

NICE - 30 Septembre / 1<sup>er</sup> Octobre 2022



	Répondeurs N= 30	Non Répondeurs N= 17	p-value
<b>Facteurs liés à l'hôte</b>			
Age > 65 ans, n (%)	18 (60%)	14 (82%)	0,1142
Score de Charlson, médiane	3 (2-4,3)	4 (3,5-5,5)	0,1077
Patients immunodéprimés, n (%)	1 (3%)	5 (29%)	0,0184
Patients diabétiques, n (%)	17 (77%)	5 (23%)	0,1273
<b>Facteurs liés à l'infection</b>			
Bactériémie	6 (23%)	4 (36%)	0,4417
choc septique	6 (20%)	2 (12%)	0,6918
Infection à sars-cov2, n (%)	19 (61%)	10 (59%)	0,9999
<b>Facteurs liés à l'état inflammatoire</b>			
CRP, médiane	28 (7 - 74)	42 (5 - 65)	0,828
Ferritine, médiane	367 (145-746)	588 (176-1956)	0,0577
Délai vaccination, médiane (	9 (4-13)	8 (4-14)	0,6782
<b>Facteurs liés à l'état d'immunité</b>			
Lymphocytes, médiane	1,4 (0,98-2,2)	1,1 (0,8-3)	0,1191
CD 19, médiane	0,18 (0,07-0,31)	0,11 (0,05-0,30)	0,1711
LT CD4, médiane	0,53 (0,25-10)	0,55 (0,24-0,96)	0,8447
LT CD8	0,26 (0,1-0,62)	0,30 (0,14-0,43)	0,7622
Stimulated IFNg (UI/ml)	22 (9-124)	39 (6-59)	0,89

## Etude VACCIS: Résultats



Journées thématiques SPILF/SFLS  
Prévention du risque infectieux  
en populations particulières :  
Migrants / Immunodéprimés

NICE - 30 Septembre / 1<sup>er</sup> Octobre 2022



### 3. Facteurs de risque de NON réponse vaccinale

#### ✓ Analyse UNIVARIE

Paramètres	P value
immunodépression active	0.29
maladie chronique pulmonaire	0.30
insuffisance rénale chronique	0.80
diabète	0.29
âge	0.11
score de Charlson	0.03
Stimulated IFNg (UI/ml), médiane	0.12
Lymphocytes, médiane	0.11
CD 19, médiane	0.17
CRP, médiane	0.82
Delais apyrexie-vaccination	0.4189

#### ✓ Analyse MULTIVARIE

**Aucun facteurs significatifs**

## Etude VACCIS: Résultats



Journées thématiques SPILF/SFLS  
Prévention du risque infectieux  
en populations particulières :  
Migrants / Immunodéprimés  
NICE - 30 Septembre / 1<sup>er</sup> Octobre 2022



### 3. Facteurs de risque de NON réponse vaccinale

#### ✓ Analyse UNIVARIE

	Répondeurs	Non Répondeurs	p-value
	N= 30	N= 17	
<b>Facteurs liés à l'hôte</b>			
Age > 65 ans, n (%)	18 (60%)	14 (82%)	0,1142
Score de Charlson	3 (2-4,3)	4 (3,5-5,5)	0,1077
<b>Patients immunodéprimés,</b>	1 (3%)	5 (29%)	0,0184
Patients diabétiques, n (%)	17 (77%)	5 (23%)	0,1273
<b>Facteurs liés à l'infection</b>			
Bactériémie	6 (23%)	4 (36%)	0,4417
choc septique	6 (20%)	2 (12%)	0,6918
Infection à sars-cov2, n (%)	19 (61%)	10 (59%)	0,9999
<b>Facteurs liés à l'état inflammatoire</b>			
CRP, médiane	28 (7 – 74)	42 (5 – 65)	0,828
Délai vaccination, médiane	9 (4-13)	8 (4-14)	0,6782
<b>Facteurs liés à l'état d'immunité</b>			
Lymphocytes, médiane	1,4 (0,98-2,2)	1,1 (0,8-3)	0,1191
CD 19, médiane	0,18 (0,07-0,31)	0,11 (0,05-0,30)	0,1711
Stimulated IFNg (UI/ml)	22 (9-124)	39 (6-59)	0,89

#### ✓ Analyse MULTIVARIE:

	OR	IC	p
<b>Immunodépression active</b>	10	1,8-270	0,02

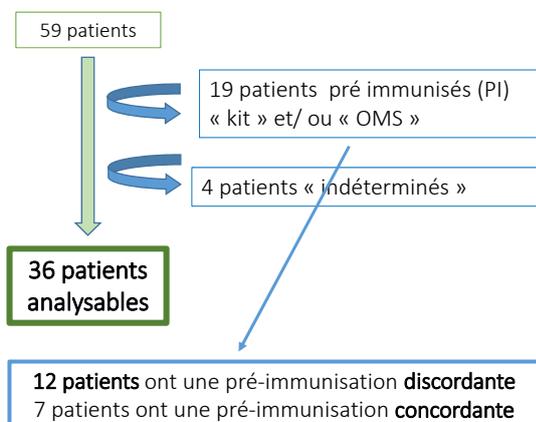
## Etude VACCIS: Résultats



Journées thématiques SPILF/SFLS  
Prévention du risque infectieux  
en populations particulières :  
Migrants / Immunodéprimés  
NICE - 30 Septembre / 1<sup>er</sup> Octobre 2022



### 3. Performance diagnostique du kit sérologique VaccZyme®



Fréquence	Kit VaccZyme™		Total
	Répondeur	Non Répondeur	
Répondeur	19	2	21
Non répondeur	1	14	15
Total	20	16	36

Sensibilité 95%

Spécificité 87%

## Etude VACCIS: Conclusion

Journées thématiques SPILF/SFLS  
Prévention du risque infectieux  
en populations particulières :  
Migrants / Immunodéprimés

NICE - 30 Septembre / 1<sup>er</sup> Octobre 2022



### Atouts

- Prospective
- 1<sup>ere</sup> étude évaluant la **réponse vaccinale** chez le patient post sepsis



### Limites

- Faible nombre de patients
- Uni centrique
- Pas de groupe contrôle
- Perdus de vu

✓ Réponse Vaccinale « satisfaisante » chez **63 % des patients hospitalisés pour sepsis**

✓ Immunodépression Facteur de « Non Réponse vaccinale » classique

✓ Bonne corrélation entre le kit « Vacczyme » et la sérologie « OMS »



Journées thématiques SPILF/SFLS  
Prévention du risque infectieux  
en populations particulières :  
Migrants / Immunodéprimés

NICE - 30 Septembre / 1<sup>er</sup> Octobre 2022



→ Inclusion en cours (145/175 patients)

→ Résultats à venir sur 13 sérotypes

Merci pour votre  
attention

## Etude VACCIS: Conclusion



Journées thématiques SPILF/SFLS  
Prévention du risque infectieux  
en populations particulières :  
Migrants / Immunodéprimés  
NICE - 30 Septembre / 1<sup>er</sup> Octobre 2022



~~Facteurs liés à l'hôte~~

~~Facteurs liés à la sévérité  
infection~~

~~Facteurs liés à la capacité  
immunitaire~~

~~Facteurs liés au délai de  
vaccination~~

Journées thématiques SPILF/SFLS  
Prévention du risque infectieux  
en populations particulières :  
Migrants / Immunodéprimés  
NICE - 30 Septembre / 1<sup>er</sup> Octobre 2022



**Fréquent** (14% sinon >3%) / **moins fréquent** (au moins 1%) /  
**présent** (218>2019) / ~~absent~~

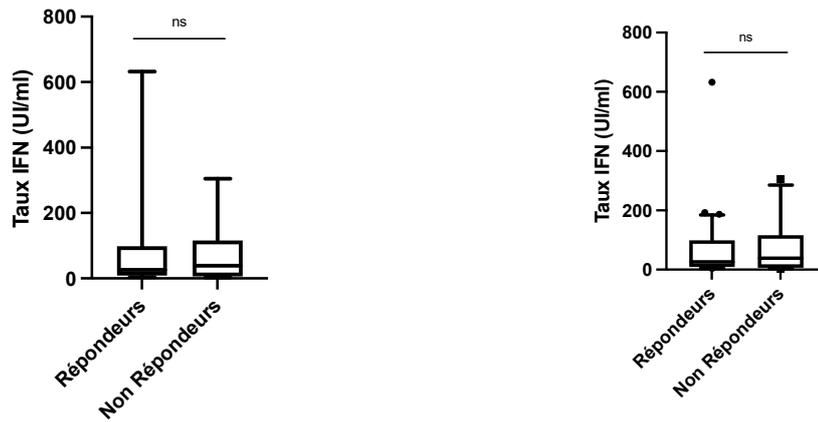
PV13

- 7 sérotypes de routine (PV7) **4 6b 9v 14 18c 19f 23f**
- 6 autres sérotypes de PV13 **1 3 5 6a 7f 19a**

Donc si on prend

- 7 sérotypes de routine (PV7) **4 6b 9v 14 18c 19f 23f**
- 8 Sérotypes : **1, 4, 6A, 7F, 14, 18C, 19A et 19F**

FIGURE 9 : Taux d'IFN selon le statut de répondeurs



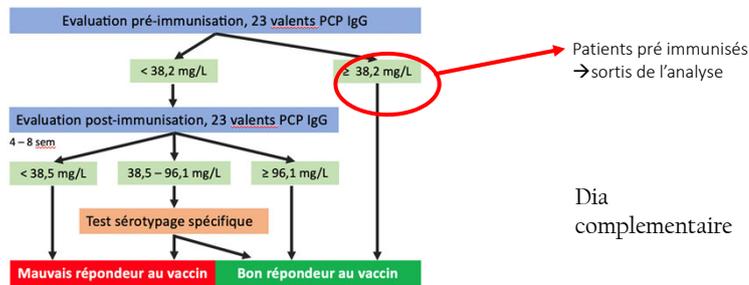
Etude VACCIS: Objectifs secondaires

2. Étudier comparative du kit sérologique VaccZyme à la serologie « gold standard OMS »



Test ELISA commercial qui mesure les IgG spécifiques dirigés contre 23 sérotypes présents dans le sérum.

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



Dia complémentaire

ref

Patient Non Répondeur < 38,5 mg/l	Patient à Réponse Indéterminée 38,5 mg/l - 96,1 mg/l	Patient Répondeur ≥ 96,1 mg/l
---	--	-------------------------------------

# Etude VACCIS: Résultats



Journées thématiques SPILF/SFLS  
 Prévention du risque infectieux  
 en populations particulières :  
 Migrants / Immunodéprimés  
 NICE - 30 Septembre / 1<sup>er</sup> Octobre 2022

## 1. Caractéristiques des patients (2)

Germs identifiés (n= 73?)	
<b>Bactéries</b>	37/ 32? (%)
Staphylococcus aureus	9
Staphylococcus sp	3
Streptococcus sp	5
Entérobactéries	10
Legionelle	1
Autres	9
<b>Fongiques</b>	4 (%)
Candida sp	2
Aspergillus	1
Pneumocystis jirevecii	1
<b>Virus</b>	37 (51%)
Sars-CoV-2	37

Données biologiques	
Leucocytes (G/L)	8,2 (3,4-
Lymphocytes (G/L)	1,25 (0,9-2,15)
CRP (mg/l)	42,9 (11-75)
Ferritine (microg/l)	457 (174-898)
Taux de LB (G/L)	138
Taux de LT (G/L)	
Taux de NK (G/l)	144
Taux IFN (UI/mL)	28 (6-117)

10/37 des patients COVID ont des **co-infections bactériennes**

# Etude VACCIS: Résultats



Journées thématiques SPILF/SFLS  
 Prévention du risque infectieux  
 en populations particulières :  
 Migrants / Immunodéprimés  
 NICE - 30 Septembre / 1<sup>er</sup> Octobre 2022

## Geometric Mean Concentrations (GMC) de chaque sérotype J0 vs M1

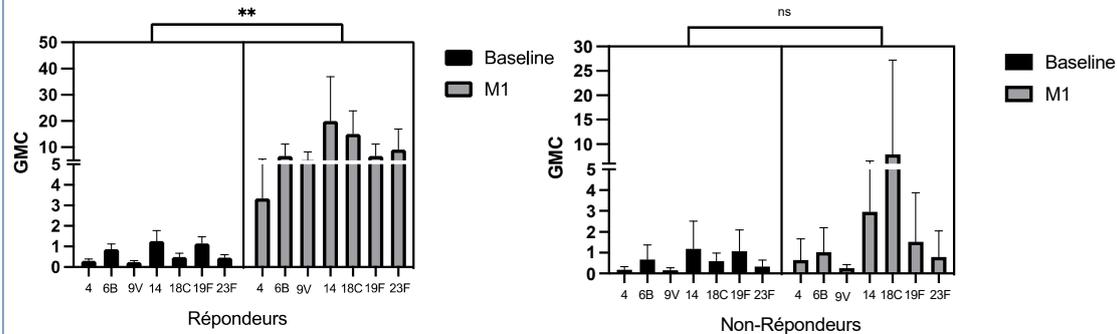


Table S2. Subjects achieving a 4-fold increase in IgG antibody concentration per serotype 1 month after vaccination

Serotype	Vaccine group								Difference <sup>a</sup>	(95% CI) <sup>a</sup>
	PCV13				Placebo					
	N <sup>b</sup>	n <sup>b</sup>	%	(95% CI) <sup>c</sup>	N <sup>b</sup>	n <sup>b</sup>	%	(95% CI) <sup>c</sup>		
1	931	592	63.6	(60.4, 66.7)	905	9	1.0	(0.5, 1.9)	62.6	(59.4, 65.7)
4	901	683	75.8	(72.9, 78.6)	917	8	0.9	(0.4, 1.7)	31.9	(28.8, 35.0)
5	970	345	35.6	(32.6, 38.7)	963	2	0.2	(0.0, 0.7)	35.4	(32.3, 38.5)
6A	959	379	39.5	(36.4, 42.7)	963	3	0.3	(0.1, 0.9)	39.2	(36.1, 42.4)
6B	959	413	43.1	(39.9, 46.3)	962	4	0.4	(0.1, 1.1)	42.6	(39.5, 45.9)
7F	954	704	73.8	(70.9, 76.6)	952	5	0.5	(0.2, 1.2)	73.3	(70.3, 76.1)
9V	958	570	59.5	(56.3, 62.6)	963	5	0.5	(0.2, 1.2)	59.0	(55.8, 62.1)
14	966	533	55.2	(52.0, 58.3)	962	6	0.6	(0.2, 1.4)	54.6	(51.3, 57.7)
18C	961	726	75.5	(72.7, 78.2)	961	8	0.8	(0.4, 1.6)	74.7	(71.8, 77.4)
19A	971	494	50.9	(47.7, 54.1)	964	3	0.3	(0.1, 0.9)	50.6	(47.4, 53.8)
19F	942	503	53.4	(50.2, 56.6)	922	2	0.2	(0.0, 0.8)	53.2	(49.9, 56.4)
23F	969	503	51.9	(48.7, 55.1)	963	6	0.6	(0.2, 1.4)	51.3	(48.1, 54.5)

## Etude VACCIS: Résultats



### 3. Comparaison du kit sérologique *VaccZyme*® à la sérologie « gold standard OMS »

- ✓ 13 (22%) patients pré-immunisés en *Vacczyme* © (vs 6 en sérologie OMS) → 7 Faux positifs  
Surévaluation de la pré-immunisation?
- ✓ 4 (6%) sérologies sont ininterprétables
- ✓ 42 (71%) patients ont une sérologie *Vacczyme* © interprétable
- ✓ 27 patients sont répondeurs

	Répondeur kit	Non répondeur Kit
Répondeur OMS	24	1
Non répondeur OMS	3	14
Total	27	15

Coefficient kappa (Coeff de concordance) = 0,7985  
→ Corrélation forte entre les 2 techniques

Journées thématiques SPILF/SFLS  
 Prévention du risque infectieux  
 en populations particulières :  
 Migrants / Immunodéprimés

NICE - 30 Septembre / 1<sup>er</sup> Octobre 2022



Paramètres	Valeur [IC 95%]	
Sensibilité	0.9500	[0.8545;1.00]
Spécificité	0.8750	[0.7130;1.00]
Valeur Prédictive Positive	0.9048	[0.7792;1.00]
Valeur Prédictive Négative	0.9333	[0.8071;1.00]

	PI Vaccyme	Non PI Vaccyme
PI OMS	7	6
Non PI OMS	6	40