



Immunosuppression du sujet âgé :

application à la vaccination

Rapport sur la vaccination du sujet âgé

Pr B de WAZIÈRES

CHU Nîmes

Haut conseil de la santé publique

Comité technique des vaccinations

Vaccination et immunodéprimés : Un sujet d'actualité!

2012: recommandations françaises:
suivies d'un rapport en 2013 mise à jour en
2015

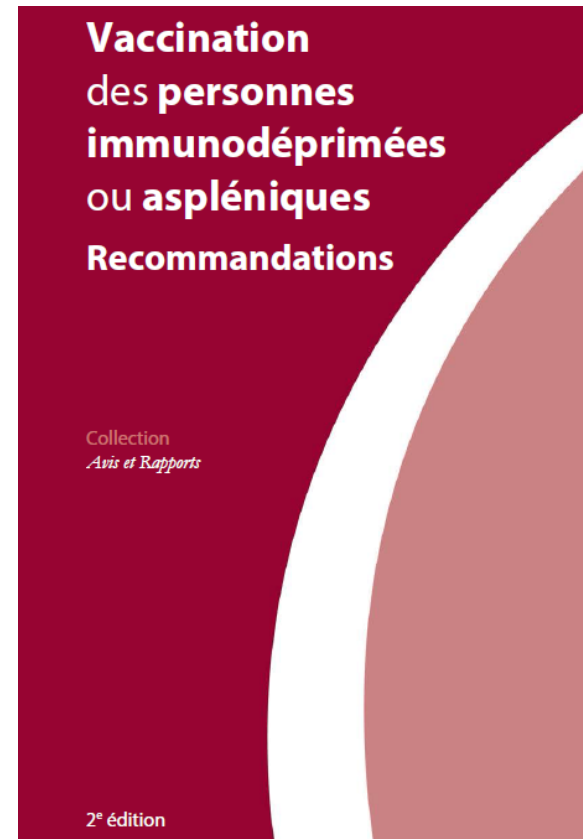


Haut Conseil de la santé publique

AVIS

relatif aux recommandations vaccinales spécifiques
des personnes immunodéprimées ou aspléniques

16 février 2012



Clinical Infectious Diseases Advance Access published December 4, 2013

Fin 2013: recommandations américaines

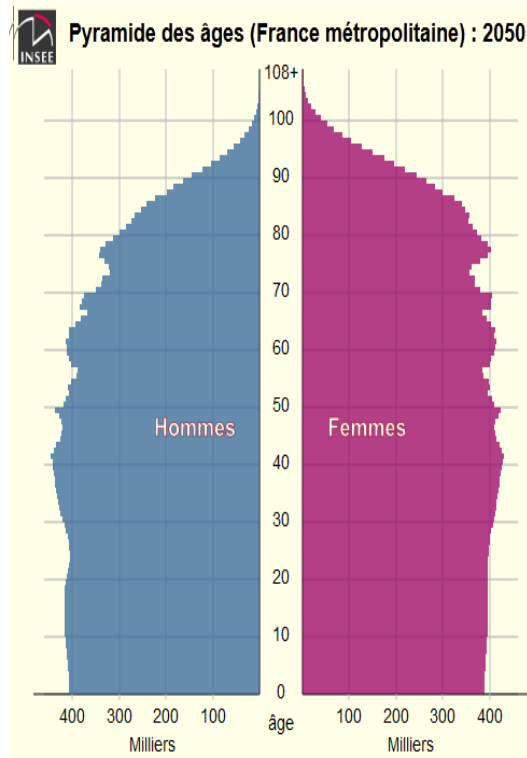
IDSA GUIDELINES

2014 Feb;58(3):309-18

2013 IDSA Clinical Practice Guideline for
Vaccination of the Immunocompromised Host

Lorry G. Rubin,¹ Myron J. Levin,² Per Ljungman,^{3,4} E. Graham Davies,⁵ Robin Avery,⁶ Marcie Tomblyn,⁷ Athos Bousvaros,⁸ Shireesha Dhanireddy,⁹ Lillian Sung,¹⁰ Harry Keyserling,¹¹ and Insoo Kang¹²

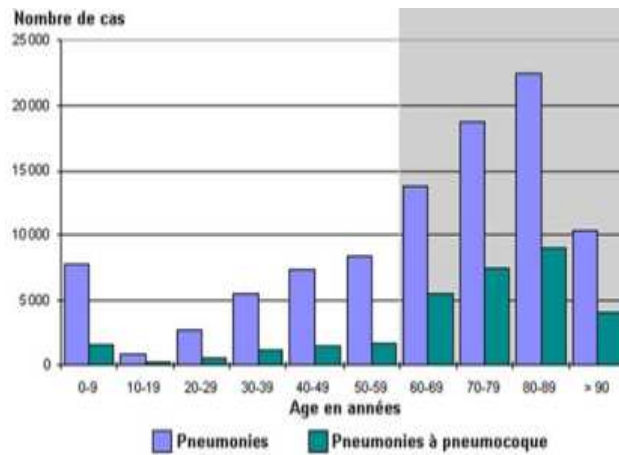
Evolution de la pyramide des âges en France entre 2000 et 2050



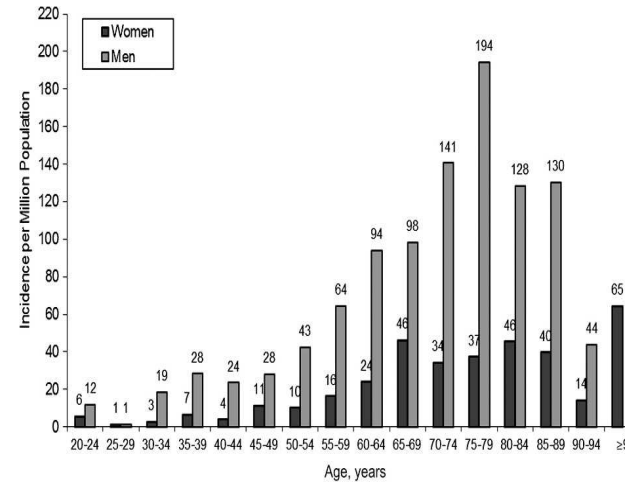
- La part des 60 ans ou plus dans la population va augmenter jusqu'en 2035, passant de 21,7 % à 31 %.
- Les plus de 75 ans, 8,9 % de la population en 2007, seront 16,2 % de la population et les plus de 85 ans passeront de 1,3 à 5,4 millions, soit quatre fois plus qu'aujourd'hui.

Les sujets âgés font plus d'infections

Pneumonies



Endocardite infectieuse



Selton-Suty
Clin Infect Dis
2012

Le risque infectieux et plus encore le risque d'infections graves augmente avec l'âge. Les personnes âgées fragiles ou dépendantes sont non seulement plus à risque de contracter une infection que les personnes âgées vigoureuses, mais aussi plus à risque de présenter des complications graves en cas d'infection

De multiples facteurs de risque infectieux chez le sujet âgé liés a:

- **Immunosénescence,**
- **Susceptibilité individuelle** (comorbidités accumulées, malnutrition, dépendance)
- **Vie en collectivité** (Ehpad, promiscuité)
- **Soins** (sondes urinaires, accès vasculaires...), **dispositifs invasifs** (prothèses, pace maker)
- **Traitements** (corticoïdes, immunosuppresseurs, sédatifs, morphiniques, les neuroleptiques (fausses routes)

La population âgée est caractérisée par une grande hétérogénéité

Trois catégories en fonction de leur état de santé :

- ***Les vigoureux*** : bon état de santé, indépendants et autonomes

- ***Les fragiles*** : diminution des capacités à faire face à un stress, même minime

- ***Les dépendants*** : mauvais état de santé, polypathologie génératrice de handicaps

- **Fragilité** : concept central en gériatrie. La reconnaître, la prévenir et la prendre en charge permettent de limiter l'évolution vers la dépendance.

Facteurs de l'immunosénescence : points cardinaux

- Défaut de la réponse innée et à déclencher une réponse adaptative
 - Difficulté de réponse à de nouveaux vaccins
- Persistance mais diminution de la mémoire vaccinale
 - Restimulation possible de la mémoire acquise par vaccination ou exposition antérieure aux pathogènes
- « *Inflamaging* » ou augmentation des concentrations de cytokines pro-inflammatoires et influence des co-infections (CMV) et comorbidités.
 - Dérégulation immune et augmentation des manifestations auto-immunes.

Risque infectieux chez le sujet âgé

Maladie infectieuse	Incidence
Pneumonies communautaires	<p>En France, le risque d'IIP augmente avec l'âge. Il est multiplié :</p> <ul style="list-style-type: none">x3 entre 50 à 59 ans,x5 entre 70 à 79 ansx12 après 80 ans par rapport aux adultes âgés de 15 à 49 ans <p>74 % des IIP surviennent chez des adultes \geq 50 ans ou plus (InVS, données Epibac 2014).</p> <p>Incidence annuelle d'hospitalisation</p> <ul style="list-style-type: none">-63/10 000 adultes entre 65 à 79 ans-164/10 000 chez les > 80 ans (USA, Jain) <p>Incidence x 10 en Ehpad vs patients même âge à domicile, soit 1 épisode pour 1000 jour-résident (Loeb, 2005)</p>
Infections urinaires	<p>L'incidence dans la communauté est de 77 cas pour 10 000 hommes parmi les plus de 85 ans</p>
Grippe	<p>9000 décès par grippe/an chez les personnes \geq 65 ans entre 2000 et 2009 (Bonmarin, Vaccine 2015)</p>

Risque infectieux chez le sujet âgé

Maladie Infectieuse	Incidence
Zona	125 cas /10.000 personnes après 70 ans versus 34-41 cas/10 000 en population générale (France, 2012). Plus de 60 % des cas surviennent après l'âge de 45 ans (Fraser, 2011)
Diarrhées infectieuses	Hospitalisations pour gastro-entérites : 76 cas/10.000 personnes chez les plus de 75 ans (USA) - Norovirus est le plus souvent en cause. 22,7 cas/10 000 habitants (France, INVs) 72 % des cas groupés : positifs à Norovirus (réseau sentinelle InVS) - <i>Clostridium difficile</i> : 0,77 à 2,95 cas pour 10 000 personnes (Khanna, Clin Proc 2012)
VRS et autres virus respiratoires	Près de 10 000 morts tous les ans aux Etats-Unis particulièrement chez la population âgée (Falsey, 2005)
Infections cutanées	Fréquence érysipèle. 1 à 10 cas/10.000 habitants en pop générale (Conf consensus 2000)
Tuberculose	7,5 cas/10.000 habitants dont 21% ont plus de 65 ans (BEH 2015) Fréquence réactivations de primo-infections anciennes mais il y a quelques épidémies décrites en institution.

**4 - Réponses immunes, protection
clinique vaccinale, tolérance des vaccins
chez le sujet âgé**

Vaccin polysaccharidique 23 valent (PPV23)

- Couvre 69% sérotypes invasifs de l'adulte (CNR, 2014)
- Deux méta-analyses récentes
 - Sujets ≥ 55 ans à faible risque d'IIP => efficacité démontrée du PPV23 vis-à-vis du risque d'IIP (OR: 0,35 (IC95: 0,08-1,49))
 - Sujets ≥ 75 ans et/ou à haut risque d'IIP => efficacité clinique réduite
 - Pas d'efficacité vis-à-vis des pneumonies toutes causes confondues et la mortalité quelle que soit la population âgée (avec ou sans facteur de risque).

Durée de protection vaccinale réduite au-delà de 75 ans

Durée de la protection vaccinale chez les personnes immuno-compétentes > 55 ans

Age	N	Délai vaccinal		
		< 3a	3-5a	> 5a
< 55a	125	93 [82-97]	89 [74-96]	85 [62-94]
55-64a	149	88 [70-95]	82 [57-93]	75 [38-90]
65-74a	213	80 [51-92]	71 [30-88]	58 [-2 - 83]
75-84a	188	67 [20-87]	53 [-15-81]	32 [-67-72]
≥ 85a	133	46 [-31-78]	22 [-90-68]	-13[-174-54]

ED Shapiro et al N Engl J Med 1991;325:1453-60

Shapiro ED, *et al.* The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med.* 1991; 325(21): 1453-60.

Vaccin antipneumococcique conjugué 13 valent (PCV13)

- Immunogénicité du vaccin PCV13 > VPP23 chez la personne âgée quelque soit l'âge
- Efficacité clinique démontrée mais données insuffisantes chez les personnes très âgées (essai CAPITA)
- Primo-vaccination PCV13 suivie d'un PPV23 améliore la réponse immune => stratégie recommandée chez toutes les personnes à risque très élevé d'infections invasives quelque soit leur âge (HCSP 2014).
- (Mais débat . Hypo réponse liée à l'apoptose des lymphocytes B mémoire. Donc à terme, les revaccinations avec le vaccin pneumococcique 23 valent risquent de contribuer à l'épuisement du répertoire des cellules B).
- Résultats en cours d'expertise pour statuer du bénéfice à étendre ou non de la vaccination anti pneumococcique à l'ensemble des sujets âgés y compris à risque faible ou modéré
- Nombreuses questions : âge optimal de la vaccination, nécessité de rappels, impact des modifications sérotypique sur l'efficacité vaccinale.

PCV 13: efficacité clinique vis-à-vis de la survenue d'une IIP à sérotype vaccinal en fonction de l'âge

Critère de jugement	1 ^{er} épisode confirmé de pneumonie à pneumocoque (CAP)					
	N ^b	PCV13 N ^a =42 240	Placebo N ^a =42 256	Efficacité vaccinale (%)	IC95%	p
Quelque soit l'âge	139	49	90	45,56	(21,82, 62,49)	< 0,001
Age < 75 ans n=58.070	87	28	59	52,54	24,09, 70,99)	0,001
Age ≥ 75 ans n=26.422	52	21	31	32,26	(-22,31, 63,19)	0,21
Age 75-85 ans n=23.480	43	15	28	46,43	(-4,33, 73,57)	0,07
Age > 85 ans n=2.942	9	6	3	-100,00	(-1156,63, 57,78)	0,21

^a. n^a = nombre de sujets ayant reçu le vaccin dans le groupe vaccinal.

^b. n^b = nombre de sujets ayant fait un 1^{er} épisode confirmé de pneumonie communautaire à pneumocoque

Supplementary Appendix to: Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. N Engl J Med 2015;372:1114-25

Vaccination contre le tétanos du sujet âgé

- **10% des adultes > 70 ans n'avaient pas d' AC en 2009¹**
- **Baisse progressive des taux d'AC**
 - **demi-vie estimée à 11 ans (IC 95% : 10-14)²**
 - **cependant, après un seul rappel, 98 % des adultes atteignent à nouveau des titres protecteurs.**

Vaccination contre la diphtérie chez le sujet âgé

- **Nécessité de rappels vaccinaux chez l'adulte tous les 10 ans pour entretenir une immunité vaccinale au-dessus du seuil de protection.**
- **Un seul rappel parfois insuffisant au-delà de 60 ans**
 - **2e rappel après 5 ans => immunité protectrice de longue durée ¹**

Vaccination contre la poliomyélite chez le sujet âgé

- **Pas de donnée spécifique de protection chez le sujet âgé avec le vaccin poliomyélitique inactivé polyvalent.**

Vaccination contre la coqueluche

- **Incidence de la coqueluche croissante et la morbidité substantielle sur ce terrain¹.**
- **Immunogénicité du vaccin tétravalent persiste après 65 ans¹. Pas de donnée spécifique de protection chez le sujet âgé avec le vaccin coquelucheux.**
- **Décroissance des taux d'anticorps => plusieurs études soutiennent la proposition de rappels décennaux**

Vaccination contre la grippe chez le sujet âgé

- Réponse immune diminuée si on se réfère aux seuls AC neutralisants. Rôle Immunité cellulaire ?
- Méta-analyses, études cliniques et de cohortes aux méthodologies très hétérogènes
 - Efficacité significative vis à vis des décès liés à la grippe et du risque d'hospitalisation pour pneumonie
 - Faible efficacité de la vaccination vis-à-vis de la prévention des décès toute cause confondue
 - *En France entre 2000 et 2009, efficacité estimée à 36% sur la prévention des décès chez les sujets > 65 ans, pour une CV à 63% soit 2000 décès évités liés à la grippe annuellement.*

Vaccination contre le zona

- **Développée spécifiquement pour le sujet âgé de plus de 50 ans.**
- **Augmentation des titres d' AC x 2,6-2,9.
Réponses réduites après 70 ans ¹.**
- **Protection clinique, sur le court terme (0-4 ans)²**
 - **incidence du zona réduite de 64 % entre 60 à 69 ans, et de 38 % si âge \geq 70 ans**
 - **sévérité des douleurs post zostériennes réduites dans 61 % des cas.**

Vaccination du voyageur

- **Vaccin hépatite A : séroprotection élevée chez le sujet âgé.**
- **Vaccin encéphalite japonaise : réponse immunitaire diminuée chez le sujet âgé (RCP).**
- **Vaccin fièvre jaune : pas de données spécifiques concernant la protection clinique chez le sujet âgé.**
- **Vaccin rage: pas de données spécifiques concernant la protection clinique chez le sujet âgé**

4.3 - Tolérance

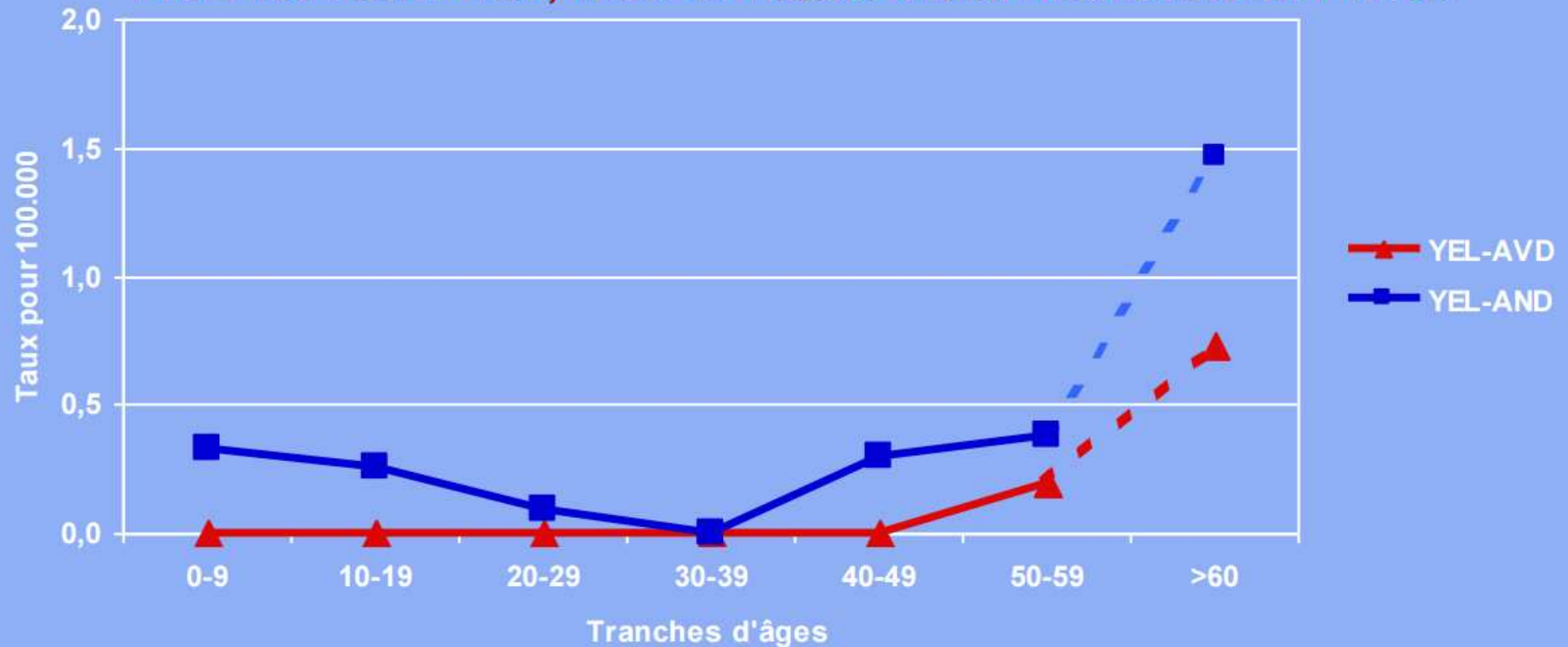
- Fièvre jaune :
 - risque accru de maladie viscérotrope liée à la réplication du virus vaccinal avec l'âge : 1.1/100.000 entre 60 et 69 ans, et 3,2/100.000 après 70 ans ¹
- La maladie viscérotrope (ou YEL-AVD, pour *YEL-associated viscerotropic disease*) est fatale dans 60 % des cas
- Entre 1994 et 2013, 328 événements indésirables graves ont été rapportés en France par le système de pharmacovigilance. Parmi-eux, **trois** cas suspects de YEL-AVD ont été dénombrés.

YEL-AVD et YEL-AND

- L'incidence de maladies neurologiques (YEL-AND) dues à une invasion directe du système nerveux par le virus vaccinal ou à une réaction de type auto-immun, elle est évaluée à 1,6 pour 100 000 vaccinés âgés de 60 à 69 ans et pour la tranche d'âge des personnes de 70 ans et plus de 1,1 à 2,3 pour 100 000

NOMBRE EIG POUR 100.000 DOSES DISTRIBUÉES ET PAR CLASSES D'ÂGES DE 1996 À 2006

Entre 1994 et fin 2006, 4 036 252 doses ont été distribuées en France



Age déterminé par l'analyse de 5 centres de vaccinations et 498,000 vaccinations (Legros, Leroy & de Gentile, 2005)
Doses distribuées par Sanofi Pasteur en France

Fièvre jaune

- **Le risque de maladie viscérotrope secondaire à la vaccination contre la fièvre jaune augmente avec l'âge : 1,1 pour 100 000 personnes vaccinées chez les 60-69 ans vs 3,2/ 100 000 personnes âgées de 70 ans et plus.**
- **Une évaluation attentive des risques et avantages de la primo-vaccination contre la fièvre jaune est donc indispensable après l'âge de 70 ans**
- **La revaccination n'est plus recommandée depuis 2016.**

**6 – Comment améliorer la vaccination
chez les personnes âgées ?**

7 – Perspectives

7.1.1 - Améliorer l'acceptabilité de la vaccination et la couverture vaccinale de sujets âgés

- Faciliter la mise à disposition des vaccins au plus près des personnes âgées (à domicile) et d'inciter les médecins traitants à vacciner les seniors lors des visites à domicile. *Déjà possible en France*

7.2 - Prendre en compte le concept de « fragilité » pour la question de la vaccination de la personne âgée

- Prendre en compte la fragilité et pas seulement l'âge chronologique
- Identifier les personnes les plus à risque de présenter des infections graves et de répondre insuffisamment aux vaccins ;
- Définir le moment opportun, afin que les personnes soient vaccinées quand le vaccin assure la meilleure protection à long terme
- Définir le nombre de doses nécessaires pour obtenir la réponse vaccinale optimale dans la population des fragiles et des dépendants ;
- Agir sur les déterminants modifiables de la fragilité,

7 – 4 Comment peut-on améliorer les réponses vaccinales des vaccins existants ?

- **Vaccin antigrippal**
 - stratégie avec augmentation de doses du vaccin trivalent inactivé : réponses vaccinales accrues et protection contre la grippe plus élevée : + 24% (IC95: 9,5-36,5) (Diaz Granados, N Engl J Med, 2014)
 - Augmentation du nombre d'injections, voie intradermique, adjuvants : peu probant
 - **Le vaccin grippal dosé à 60 µg (4X) d'hémagglutinine devrait pouvoir être disponible en Europe et donc disposer d'une AMM, ce qui n'est pas le cas actuellement. (Fluzone[®] Haute Dose)**

DiazGranados CA, *et al.* Efficacy of high-dose versus standard-dose Influenza vaccine in older adults. NEngl J Med 2014; 371: 635-45.

7 – 4 Comment peut-on améliorer les réponses vaccinales des vaccins existants ?

- **Vaccin zona**
 - **Vaccin sous unitaire basé sur la glycoprotéine E, avec adjuvant AS01B : efficacité élevée (96,8%, IC95: 93,7-99%)et indépendante de l'âge**

Lal H, *et al.* Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2015; 372(22): 2087-96.

7 Besoins de nouveaux vaccins et pour qui ?

- **Les nouveaux vaccins pour lesquels il existe un besoin important chez les sujets âgés sont :**
 - **Vaccin antipneumococcique non dépendant des sérotypes**
 - **Vaccin contre les infections à Norovirus**
 - **Vaccin contre le VRS**
 - **Vaccin contre les infections à C. difficile**

Conclusion

- Population en augmentation
- Plus éduquée et demandeuse de soins de qualité
- Peu d'études incluant les très vieux et les fragiles
- Meilleures connaissances des facteurs augmentant l'acceptabilité des vaccinations
- Age idéal de la vaccination ? ni trop tôt ni trop tard
- Quelques vaccins spécifiques à développer
- Politique incitative voire contraignante nécessaire pour les soignants et les professionnels?