



Dette immunitaire : Quo vadis ?

Joël Gaudelus
Robert Cohen



Dettes immunitaires : Quo vadis ?

Robert Cohen



Non exposition ou retard à l'exposition aux pathogènes

Plutôt que dette immunitaire

Le pire n'est jamais sûr

Distinguer les faits de l'anticipation des conséquences

Joël Gaudelus

C'est quoi une dette ?



1 Argent qu'une personne (→ **débiteur**) doit à une autre (→ **créancier**). *Faire des dettes.* → **s'endetter**. *Être en dette avec qqn. Être criblé de dettes. Payer, rembourser une dette : s'acquitter.*

◆ **Dette publique** : ensemble des engagements financiers contractés par l'État.
→ **emprunt**.

2 **AU FIGURÉ** Devoir qu'impose une obligation contractée envers qqn. → **engagement, obligation**. *Avoir une dette envers qqn. Acquitter une dette de reconnaissance. Payer sa dette à la justice, à la société : purger sa peine.*

La vraie question est
va-t-on combler ce
« retard » ou cette dette

- Avec intérêt
- Sans intérêt
- Sans rembourser du tout



Au fait ...on va voir ce que vous pensez

5



Depuis la réouverture des écoles en Juin 2020, par rapport aux années précédentes, et avez-vous l'impression de voir

-  + d'otites (OMA)
-  - d'otites (OMA)
-  + d'angines à SGA
-  - d'angines à SGA





Au fait ...on va voir ce que vous pensez

6



Depuis la réouverture des écoles en Juin 2020, par rapport aux années précédentes, et avez-vous l'impression de voir

-  + d'otites (OMA)
-  - d'otites (OMA)
-  + d'angines à SGA
-  - d'angines à SGA





Au fait ...on va voir si vous savez

7



A votre avis, à 3 ans, quel pourcentage d'enfants a déjà eu au moins une infection à VRS



< 30 %



Entre 30 et 60 %



Entre 60 et 90 %



> 90 %





Au fait ...on va voir si vous savez

8



A votre avis, à 3 ans, quel pourcentage d'enfants a déjà eu au moins une infection à VRS



< 30 %



Entre 30 et 60 %



Entre 60 et 90 %



> 90 %



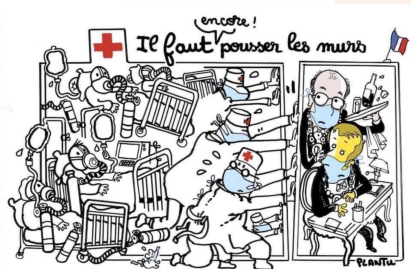


- Dans tous les pays, observation d'une **baisse de l'incidence des infections pédiatriques** :
 - ↘ des hospitalisations/consultations aux urgences
 - ↘ Baisse de l'activité des médecins libéraux
- Pendant les périodes de confinement mais aussi au décours en f° des mesures de freinage de la transmission du SARS-CoV-2
- L'application de ces mesures a varié considérablement d'un pays à l'autre
- La liste des infections dont l'incidence a diminué est longue et encore en cours de construction





Bénéfice immédiat évident
dont on doit se réjouir à court terme : imaginez- vous des épidémies de grippe ou de VRS de même ampleur que les années précédentes avec des réanimations remplies par des cas de COVID-19 ?



Mais à moyen et à long terme ?

Infections virales	Infections bactériennes
VRS	Méningocoques (IIM)
Grippe	Pneumocoques (IIP mais aussi non invasives : otites, pneumonies...)
Varicelle	SGA
Rougeole	Coqueluche
Gastro-entérite (rotavirus, norovirus)	...
Entérovirus	
....	



✓ Maladies obligatoires (ou quasiment) : tous vont être infectés (≠ de malade)

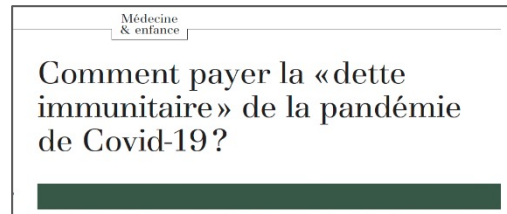
Avant 6 ans, 100% des enfants ont déjà été infectés 1 ou X fois par une foule de virus ou de bactéries

- VRS, Rotavirus, varicelle, enterovirus...
- Pneumocoque, H. influenzae, N. meningitidis, SGA

✓ Ce sont des agents pathogènes strictement humains

✓ S'ils ne contractent pas ces infections un jour, ils les contracteront à un autre moment de la vie

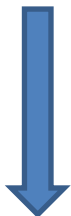
- Formes – graves : VRS ? Pneumocoque ?
- Formes + graves : Varicelle ? Rotavirus ?





Ces infections virales (bactériennes ?)... [comme les vaccins] contribuent au développement immunitaire

- Inné (immunité entraînée)



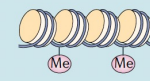
- Adaptatif ou spécifique

REVIEWS

Defining trained immunity and its role in health and disease

Mihai G. Netea^{1,2,10}, Jorge Dominguez-Andrés^{1,2}, Luis B. Barreiro^{1,4,5}

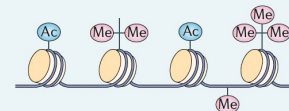
Steady state (unstimulated)



Little gene expression

Epigenetic signature:
• high DNA methylation

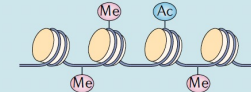
Acute stimulation



Active transcription

Epigenetic signature:
• H3K27ac
• H3K4me3
• Low DNA methylation

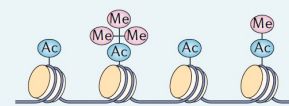
Resting (trained, unchallenged)



Little gene expression

Epigenetic signature:
• H3K4me1
• Mild DNA methylation

Restimulation (trained, challenged)



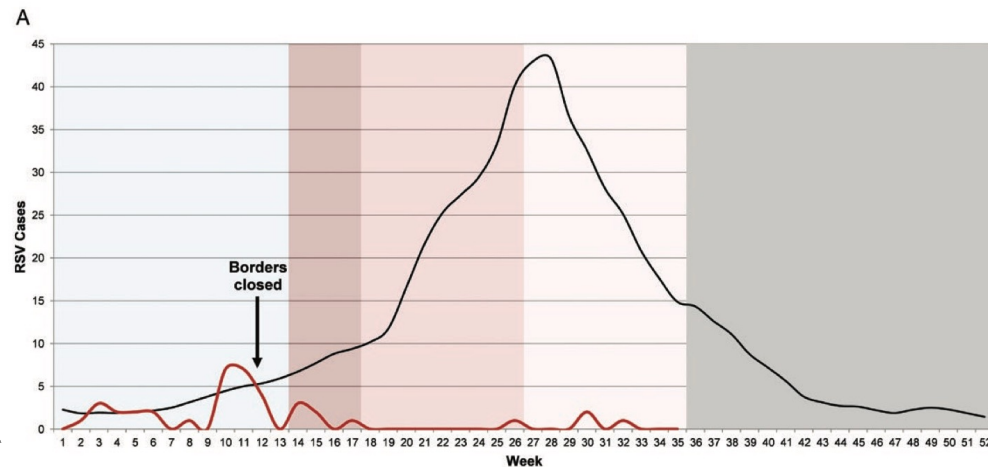
Enhanced gene expression

Epigenetic signature:
• H3K27ac
• H3K4me3
• H3K4me1
• Low DNA methylation



Premier exemple : le VRS et les bronchiolites

14



- $\approx$ mêmes modes de transmission
- $\leq R_0$

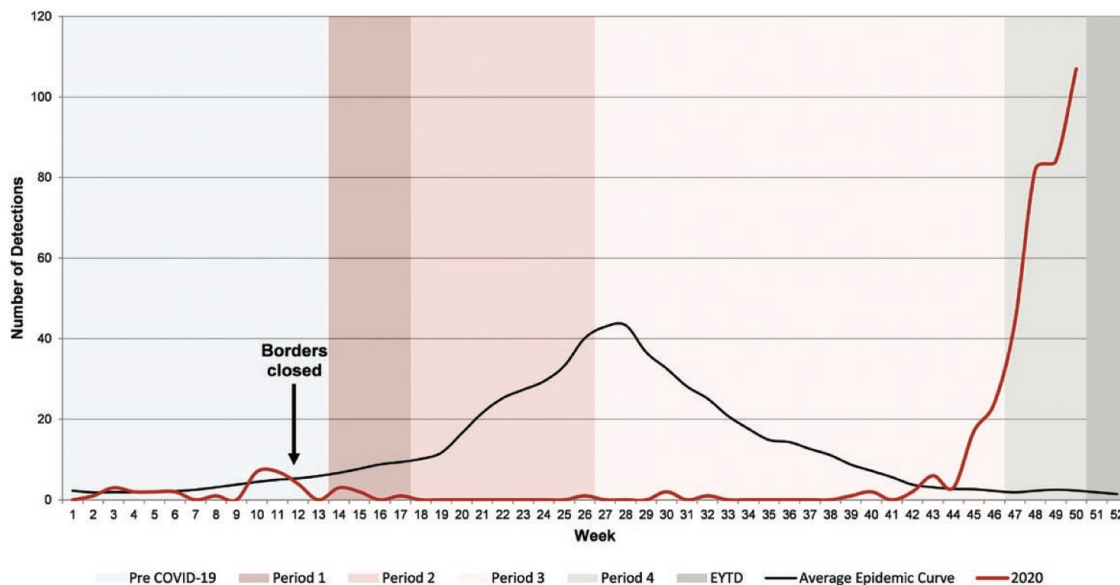
Impact of Coronavirus Disease 2019 Public Health Measures on Detections of Influenza and Respiratory Syncytial Virus in Children During the 2020 Australian Winter

Daniel K. Yeoh,^{1,2,3,4,5} David A. Foley,^{1,6} Cara A. Minney-Smith,⁴

Clin Infect Dis 2020 Sep 28;ciaa1475.doi: 10.1093/cid/ciaa1475..



The Interseasonal Resurgence of Respiratory Syncytial Virus in Australian Children Following the Reduction of Coronavirus Disease 2019–Related Public Health Measures

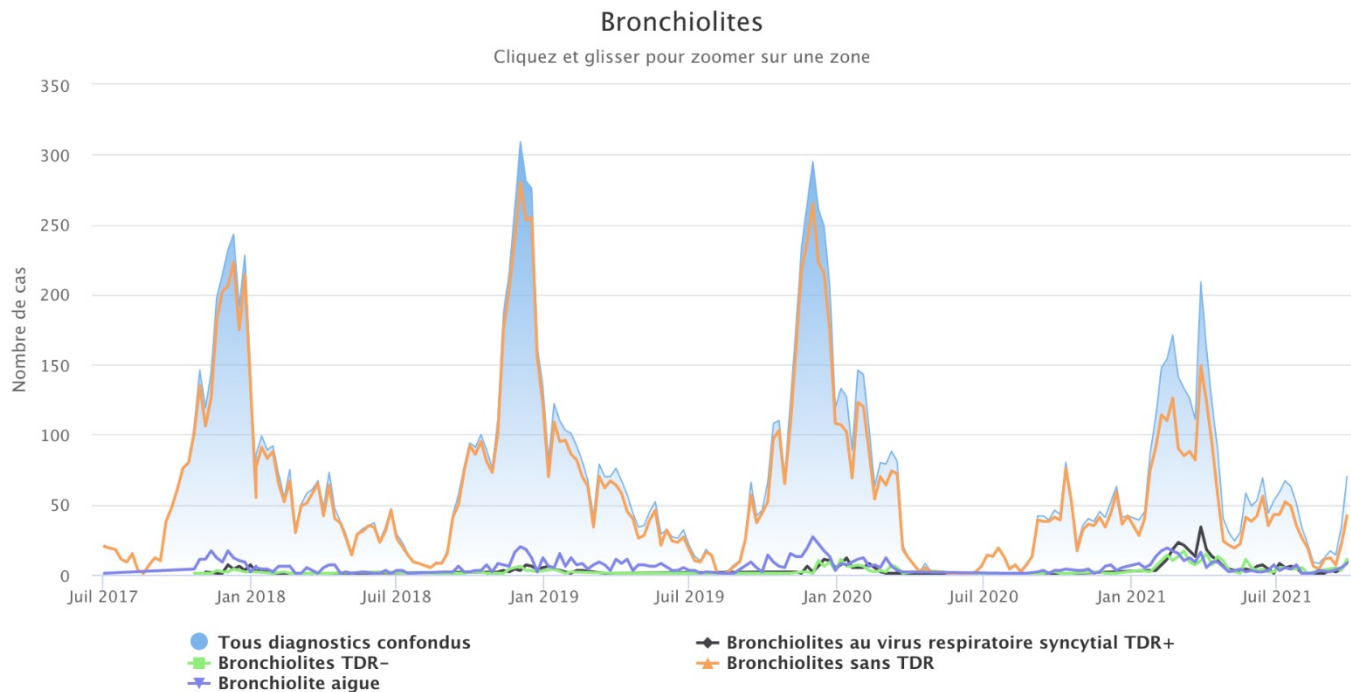


Clin Infect Dis 2021 Feb 17;ciaa1906. doi: 10.1093/cid/ciaa1906.



Premier exemple : le VRS et les bronchiolites

16





La liste des pays où une résurgence des infections à VRS « décalée » s'allonge :

- France
- Israël
- Angleterre
- Hollande
- USA....

Nombreux produits en développement

- **Ac. monoclonaux de « forte affinité »**
 - Une injection à la naissance
 - Tout enfant à risque ? Tous les enfants ? Saisonnalité ?
- **Vaccins**
 - Femmes enceinte
 - Nourrisson
 - Adulte
- **Antiviraux spécifiques**



- Questions légitimes : à la levée des mesures barrières.
 - Plus d'hospitalisations ?
 - Plus de formes graves ?
- Les forts taux d'hospitalisation sont dus au mode de vie qui favorise l'infection des moins de 6 mois
- La gravité et son corollaire l'hospitalisation est liée avant tout à l'âge
- Il n'y a pas plus d'enfants de moins de 2 ans
- Le fait de contracter le virus plus tard est probablement plutôt bénéfique
- **Impérative nécessité de prévenir chez les plus fragiles avec les moyens dont on dispose**



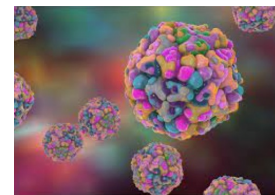
Enterovirus

19

TRANSLATIONAL MEDICINE REPORTS

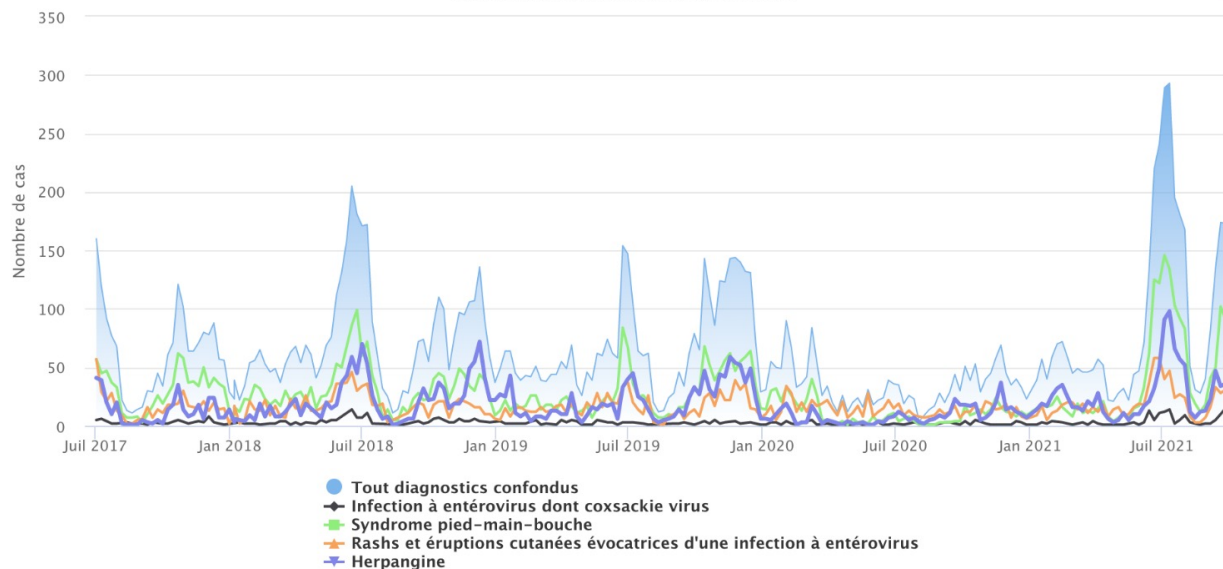
New Approach to the Surveillance of Pediatric Infectious Diseases From Ambulatory Pediatricians in the Digital Era

Robert Cohen, MD,*†‡§ Stéphane Béchet, MSc,† Nathalie Gelbert, MD,* Bruno Frandji, PhD,¶



Entérovirus

Cliquez et glissez pour zoomer sur une zone

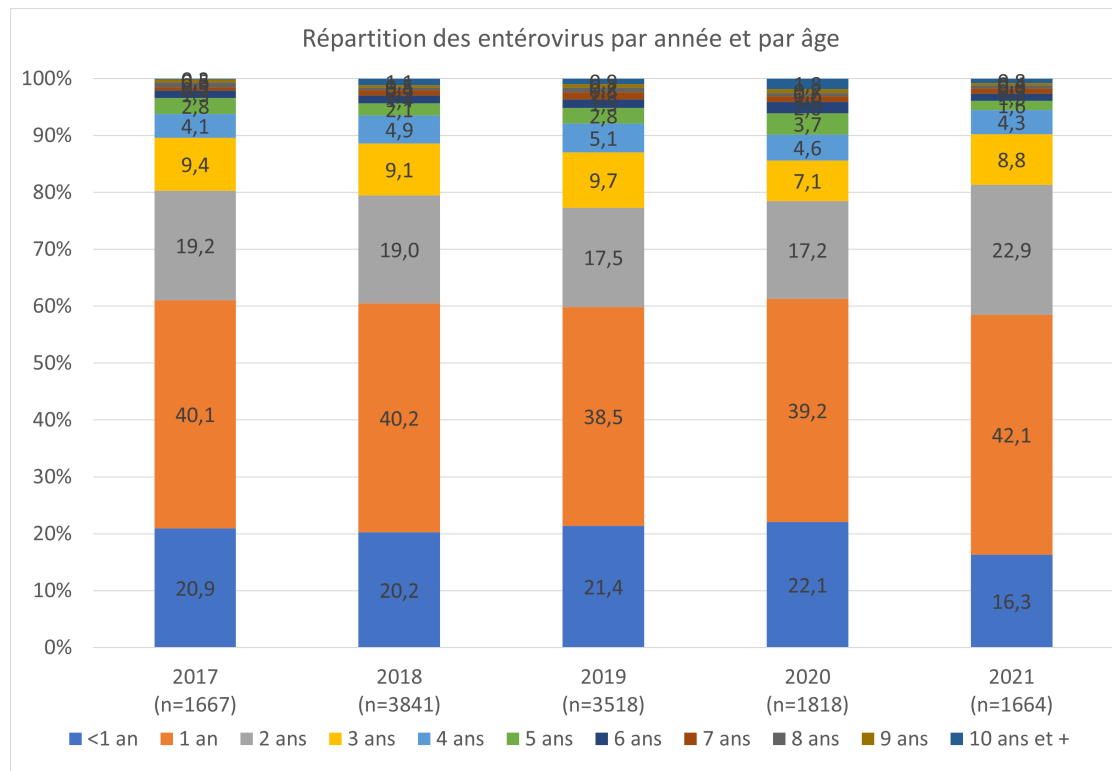


Pediatr Infect Dis J 2021 Mar 2 Updated



Enterovirus

20



Pediatr Infect Dis J 2021 Mar 2 Updated



Ce qui est à craindre pour la « dette » immunitaire c'est

- D'une part une majoration du nombre de cas dans les épidémies (pas forcément de la gravité)
- D'autre part de l'imprévisibilité du moment des épidémies



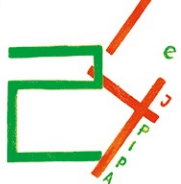
VIRAL IMMUNOLOGY

Measles virus infection diminishes preexisting antibodies that offer protection from other pathogens

Michael J. Mina^{1,2,3,*†}, Tomasz Kula^{1,2}, Yumei Leng¹, Mamie Li², Rory D. de Vries⁴, Mikael Knip^{5,6}, Heli Siljander^{5,6}, Marian Rewers⁷, David F. Choy⁸, Mark S. Wilson⁸, H. Benjamin Larman⁹, Ashley N. Nelson^{10†}, Diane E. Griffin¹⁰, Rik L. de Swart⁴, Stephen J. Elledge^{1,2,11†}

Measles virus is directly responsible for more than 100,000 deaths yearly. Epidemiological studies have associated measles with increased morbidity and mortality for years after infection, but the reasons why are poorly understood. Measles virus infects immune cells, causing acute immune suppression. To identify and quantify long-term effects of measles on the immune system, we used VirScan, an assay that tracks antibodies to thousands of pathogen epitopes in blood. We studied 77 unvaccinated children before and 2 months after natural measles virus infection. Measles caused elimination of 11 to 73% of the antibody repertoire across individuals. Recovery of antibodies was detected after natural reexposure to pathogens. Notably, these immune system effects were not observed in infants vaccinated against MMR (measles, mumps, and rubella), but were confirmed in measles-infected macaques. The reduction in humoral immune memory after measles infection generates potential vulnerability to future infections, underscoring the need for widespread vaccination.

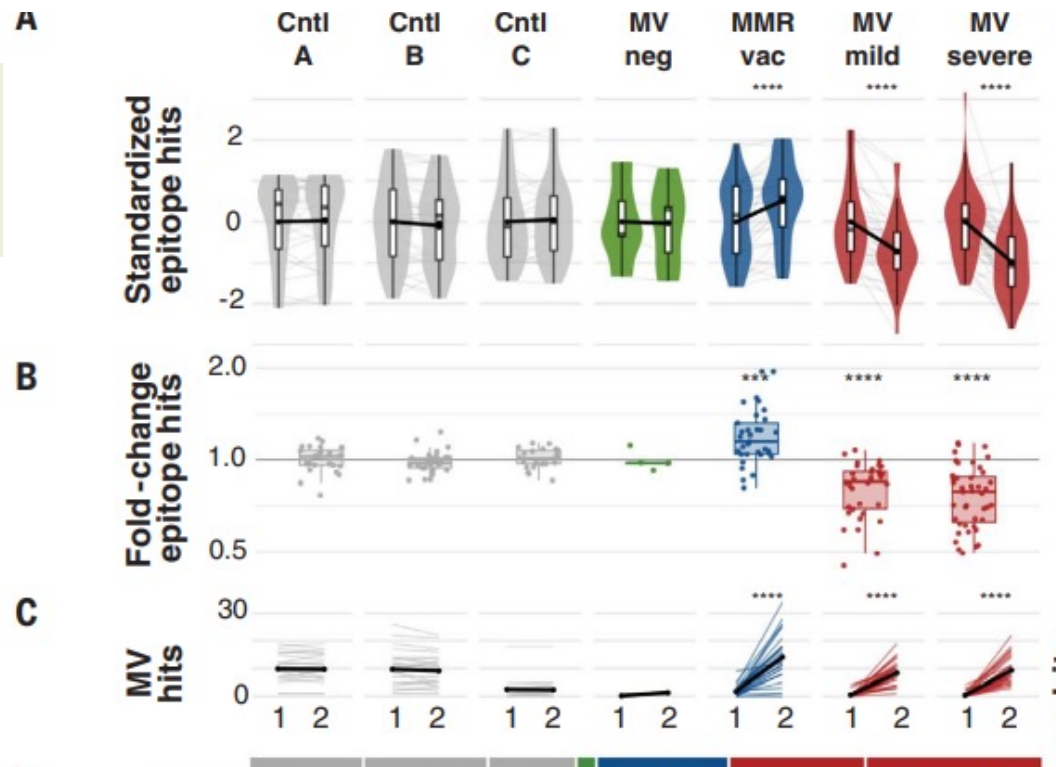
Mina *et al.*, *Science* **366**, 599–606 (2019) 1 November 2019



Effets de la Rougeole sur les AC

23

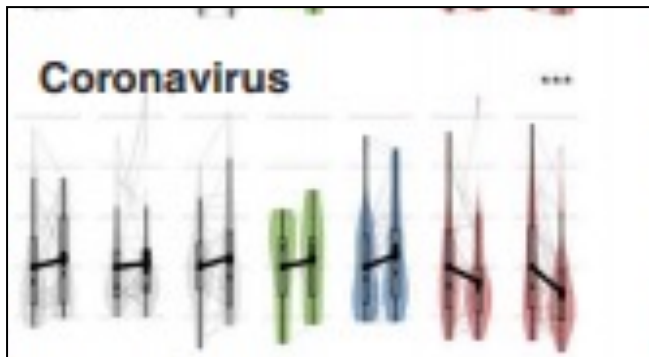
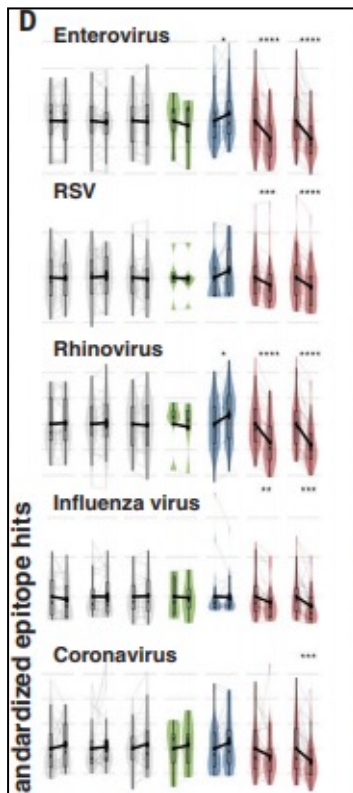
Optimiser la
couverture
vaccinale





Rougeole et AC non spécifiques

24





Communiqué de presse
Saint-Maurice, le 24 novembre 2020

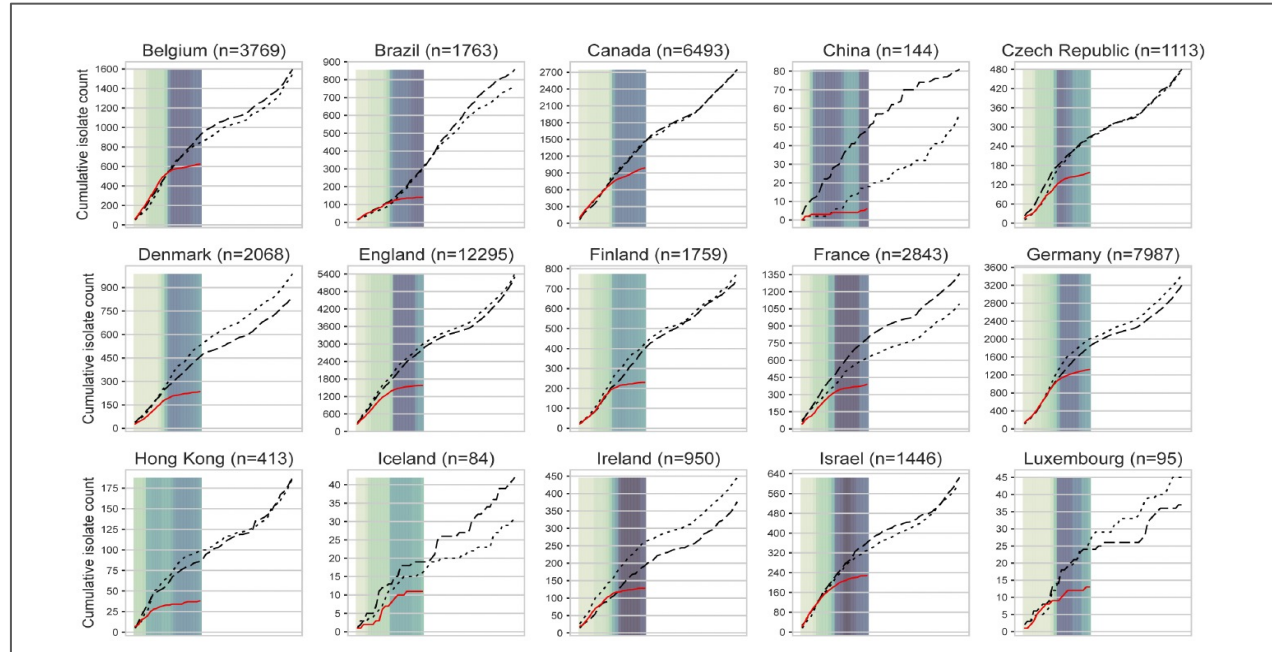
Estimation des CV à 24 et 27 mois des enfants nés entre janvier et mars 2018 à partir du SNDS (et des CS)

	CV 24m 2018	CV 24m 2020*	CV 27m 2020*	Objectif
DTCP	>95%			95%
Hep B	>90%			95%
Pn	>90%			95%
ROR 1d	90,9%	93,7%	94,4%	
ROR 2d	83,4%	80,6%		95%
MenC 2d à 12m	84,5%	88,9%		

HPV à 15 ans	2018	2019
1 d	29,1%	34,9%
2d	26,8%	27,9%



The Invasive Respiratory Infection Surveillance (IRIS) Initiative reveals significant reductions in invasive bacterial infections during the COVID-19 pandemic





- **Evolution** observée quelle que soit la rigueur des mesures d'hygiène prises par les pays
- Cette ↓↓↓ concerne principalement les génotypes hyper-invasifs indépendamment du séro groupe
- **Portage asymptomatique** : durée moyenne 4 mois
 - Les isolats hyperinvasifs présentent un taux d'acquisition/transmission/attaque ↓↓↓ par rapport aux isolats de portage
 - Le portage asymptomatique de *N. meningitidis* ou des espèces étroitement apparentées telles que *Neisseria lactamica* **participe à l'installation de l'immunité collective**



Infections invasives à Pneumocoques et Meningocoques

- Craindre une augmentation
- **Renforcer les mesures de Prevention : Vaccination**

Pneumocoques

Rattraper le retard du à la pandémie

Meningocoques

augmenter CV contre Mgo C

**Vacciner contre Méningo B (recommandation chez le nourrisson
mais pas de remboursement)**

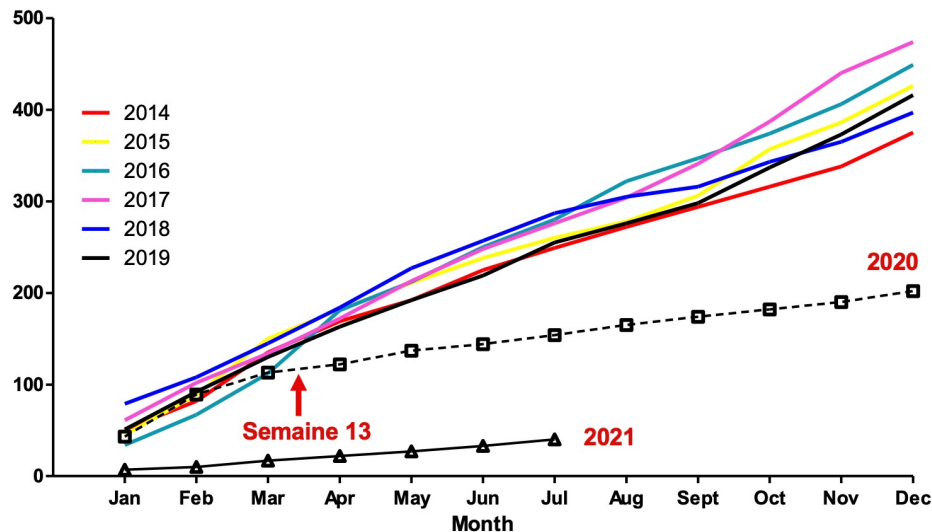
Vacciner contre ACWY : Ados

Remplacement de l'injection Mgo C à 1an par ACWY ?



Infections invasives à Meningocoques

29



Donnée du CNR MK Tah

Institut Pasteur



L'incidence de très nombreuses infections bactériennes de transmission respiratoire **a diminué**

- Graves méningites bactériémies, pneumonies...
- Ou bénignes(otites, sinusites...)

Hypothèses principales

- 1) **Diminution de la circulation de ces bactéries**
- 2) **Diminution des infections liées aux virus déclenchants**
 - Pneumocoque
 - Meningocoque
 - Haemophilus influenzae

Pour la coqueluche ou le strepto a
Pas de rôle significatif des virus dans la physiopathologie



Quelle(s) solution(s) ?

31

1) **Couvertures vaccinales** optimales des vaccins obligatoires et recommandés

2) **Elargir le calendrier vaccinal** aux vaccins disponibles

- ✓ Maladies obligatoires (rotavirus, varicelle)
- ✓ Infections invasives (ACYW)



3) **Pour les agents pathogènes pour lesquels il n'existe pas de vaccin**

- ✓ **Dépister** tôt les épidémies (**devenues en partie imprévisibles**)
- ✓ Mettre en place les **mesures**
 - Ne pas renoncer aux mesures d'hygiène « brutalement » : les renforcer même à certain moment pour certains groupes
 - Immunoglobulines spécifiques (Palivizumab)
- ✓ ↑ les **capacités de réponses dans un contexte encore plus difficile / autres années**
 - ✓ Manque et fatigue du personnel (2 ans de pandémie) → fermeture des lits
 - ✓ Epidémie « psychiatrique »

$$y = 1 - \frac{f^n \left[\frac{s-1}{f} + \left(\frac{20}{f} \right)^w \right]}{20^n}$$