

JRPI Lille
12 OCTOBRE 2021

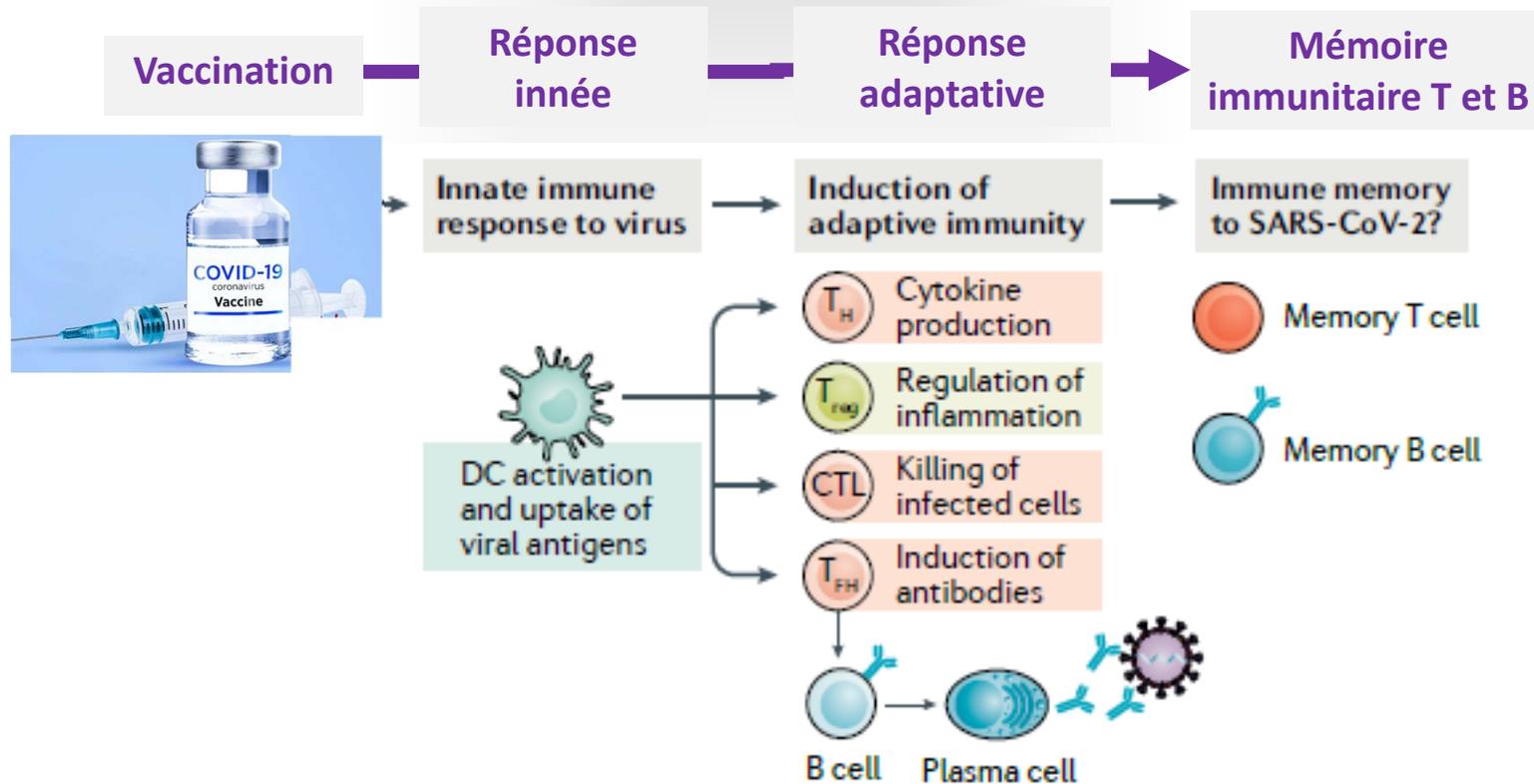
COVID-19: réponse vaccinale chez le sujet âgé

Dr Guillaume LEFEVRE
MCU PH Immunologie



Liens d'intérêt: aucun

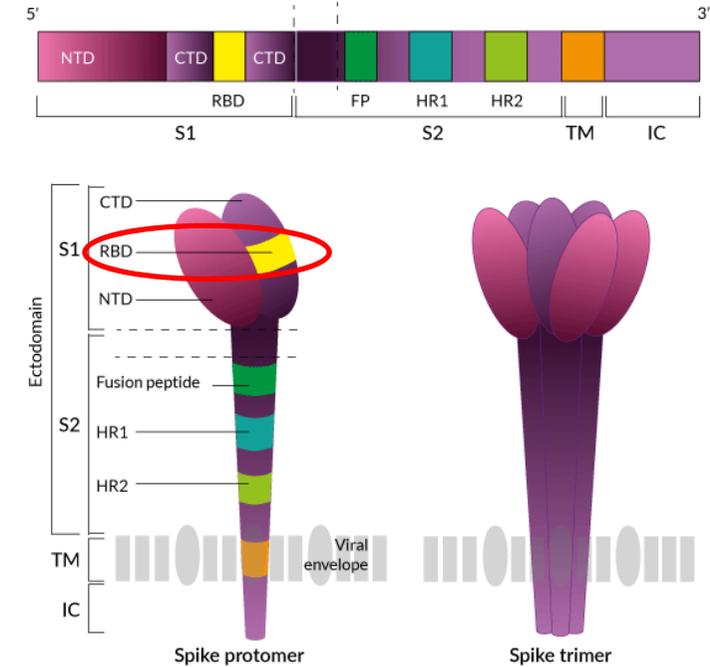
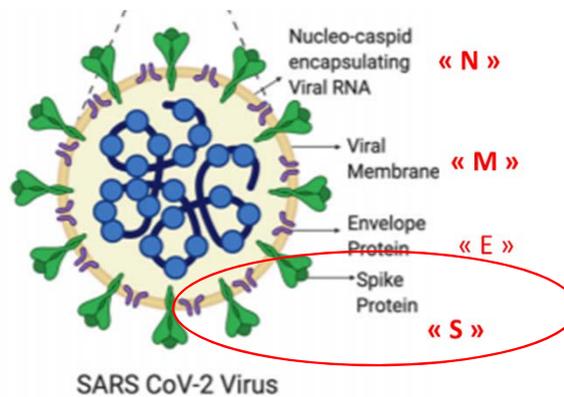
La réponse immunitaire adaptative et la vaccination



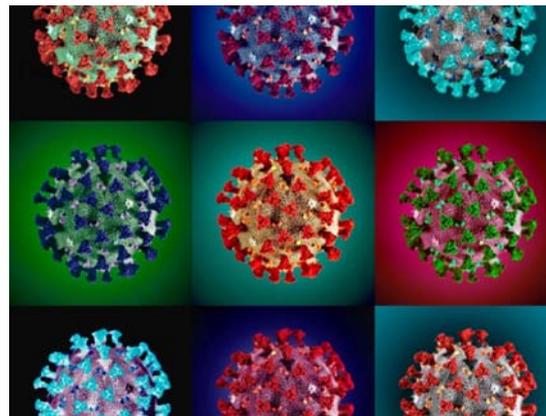
La réponse vaccinale au Laboratoire

1. Quel AG ??

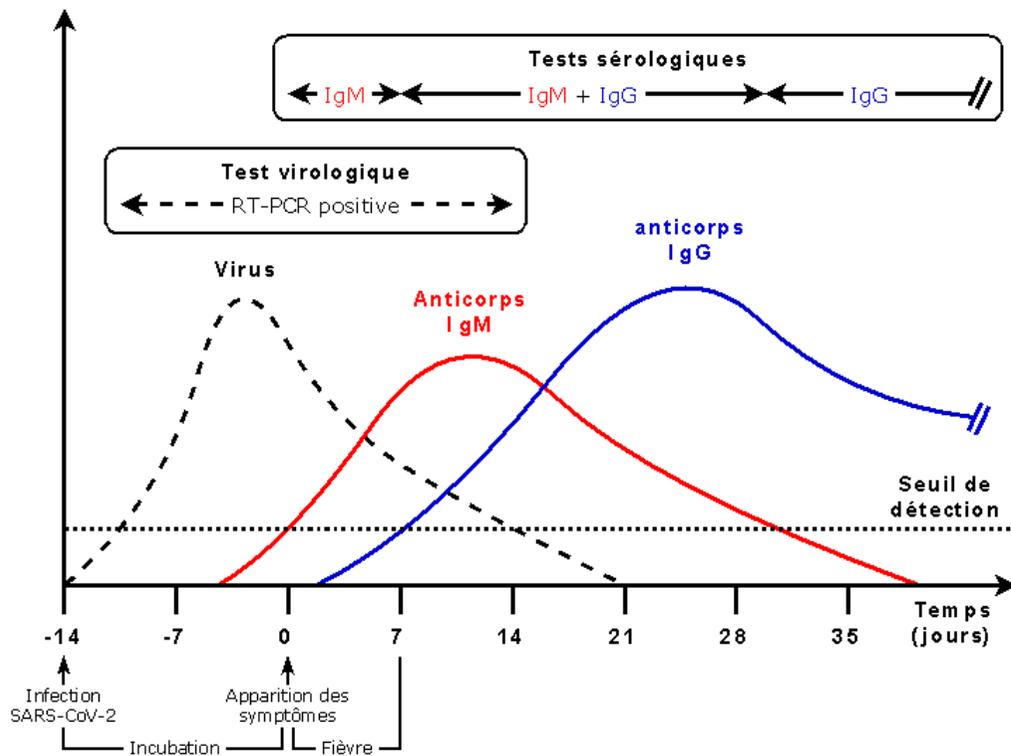
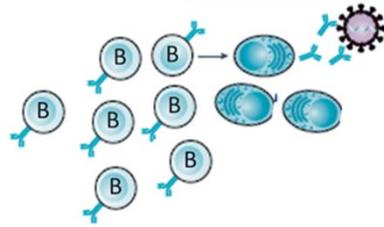
- Protéine Spike
 - Segment S1
 - Site de liaison RBD



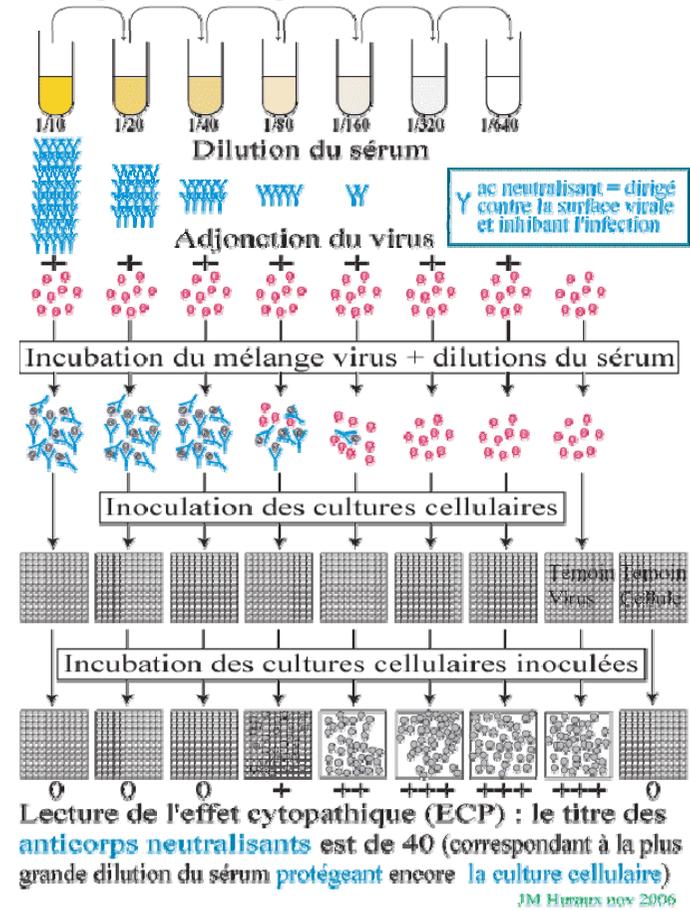
2. Quel variant ??



Réponse AC: quels tests ?

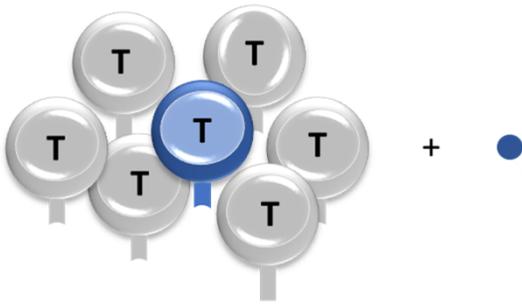


Titrage des anticorps neutralisants dans un sérum

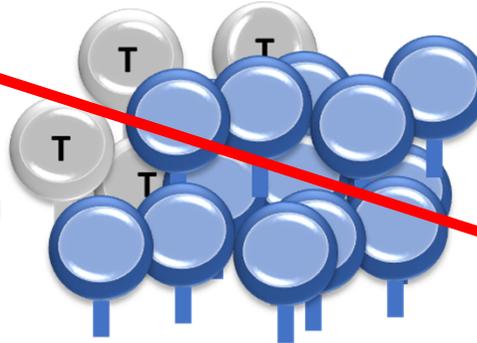


Réponse LT: quels tests ?

Détection des LT
spécifiques d'un antigène



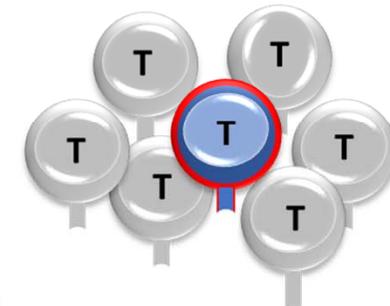
Test de
prolifération



Incorporation de
thymidine T³

Marquage CFSE

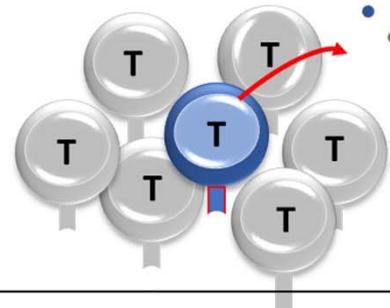
Test d'activation
spécifique



Marqueurs membranaires
d'activation CD69, CD154,
CD107a (Activation induced
markers, AIM, CMF)

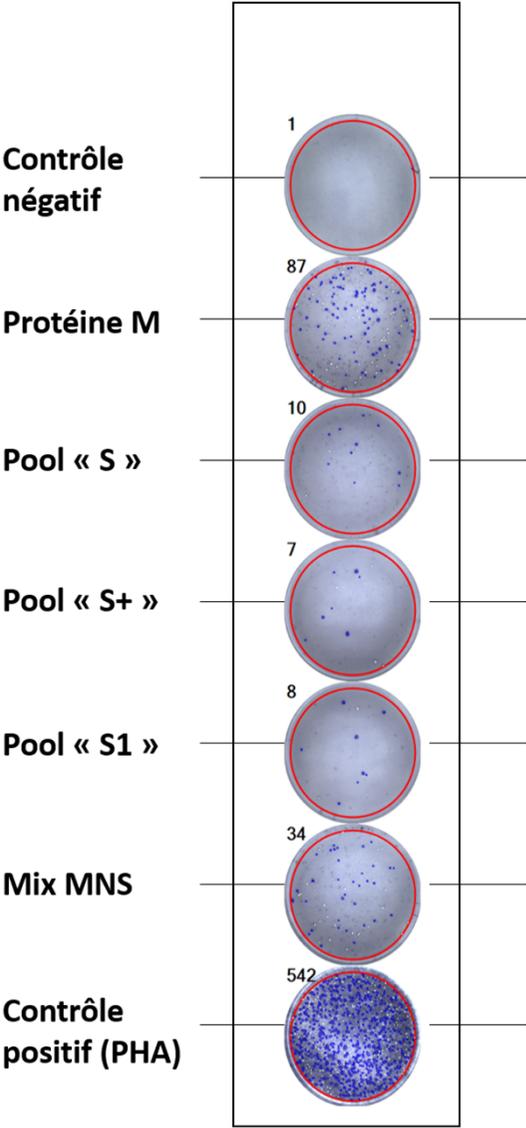
IFNg, IL2, IL4, granzyme B...

Production de cytokines
(CMF ou ELISpot)

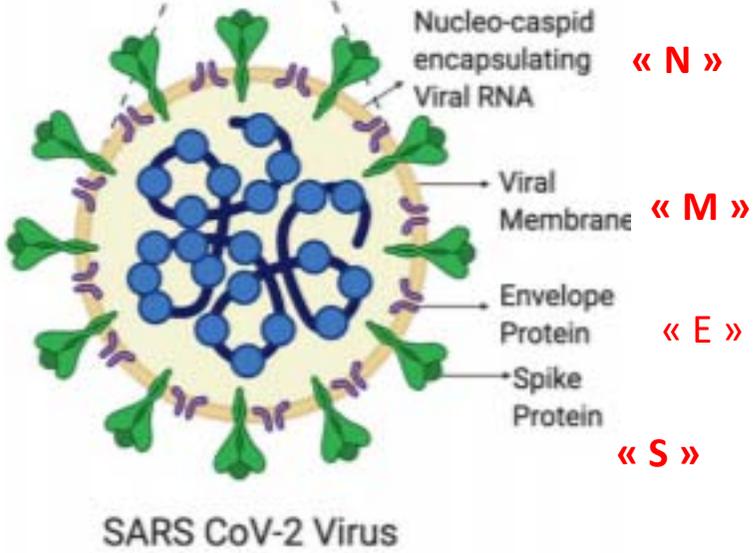


Réponse LT: ELISPOT

Antécédent de COVID-19



4 protéines structurales sont principalement reconnues par le système immunitaire



Antécédent de COVID-19

Pas d'antécédent de COVID-19

Exemple 1

Exemple 2

Test ELISPOT, réalisé sur PBMC fraîches (mise en culture avec les pools de peptides < 48h après prélèvement chez le patient)

Nombre de spots = LT spécifiques producteurs d'IFN γ / 250.000 PBMC

Contrôle négatif

Protéine M

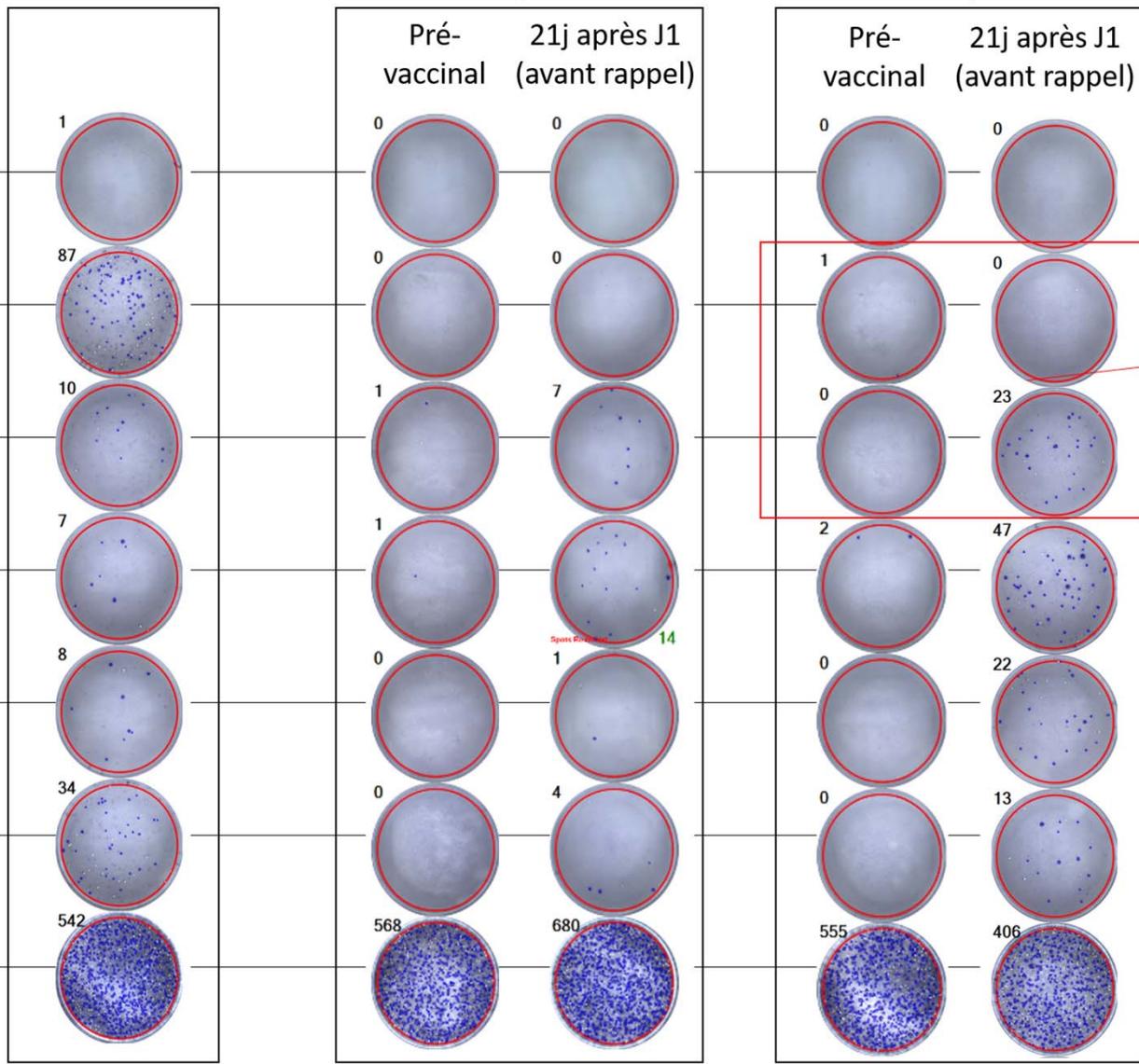
Pool « S »

Pool « S+ »

Pool « S1 »

Mix MNS

Contrôle positif (PHA)



Antécédent de COVID-19

Pas d'antécédent de COVID-19

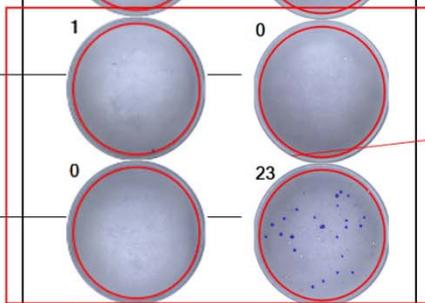
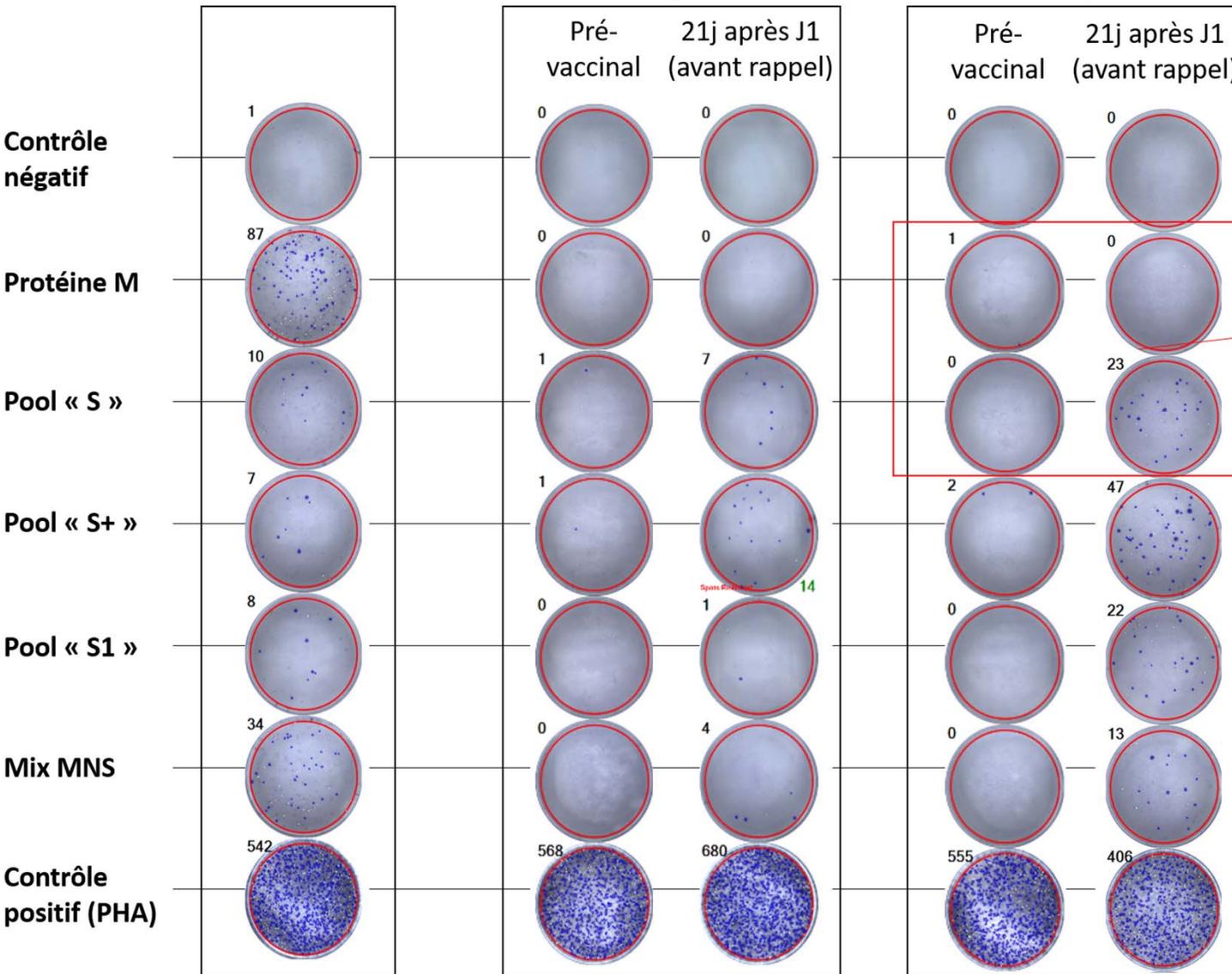
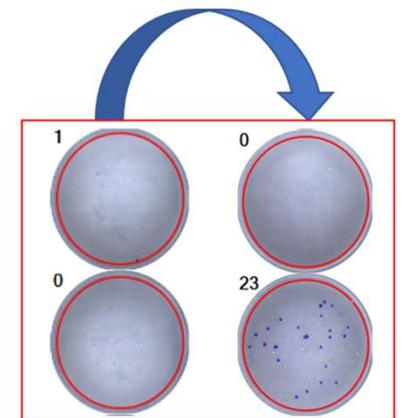
Exemple 1

Exemple 2

Test ELISPOT, réalisé sur PBMC fraîches (mise en culture avec les pools de peptides < 48h après prélèvement chez le patient)

Nombre de spots = LT spécifiques producteurs d'IFNg/ 250.000 PBMC

Vaccination: apparition de T spécifiques anti-S



Immunosénescence.. Une immunosuppression ?



Immunosénescence.. Une immunosuppression ?



Cardinal features of immunosenescence

- Impaired ability to respond to new antigens
- Unsustained memory responses
- Greater propensity for autoimmune responses
- Lingering, low-grade inflammation

Immunosénescence.. Une immunosuppression ?

Feature



Older adults, like these nursing-home residents in Spain, are more vulnerable to infection and can respond poorly to vaccines.

AGEING AND COVID VACCINES

The new coronavirus poses the greatest threat to older people, in whom vaccines can work poorly. Here's how scientists hope to boost their immune responses. By Cassandra Willyard

“No vaccine is going to be as effective in the elderly as it is in young people.”

352 | Nature | Vol 586 | 15 October 2020

RECOMMANDER
LES BONNES PRATIQUES

HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**RECOMMANDATION
VACCINALE**

Stratégie de vaccination contre la Covid-19

Place du vaccin à ARNm
COMIRNATY® (BNT162b2) dans la stratégie

Validé par le Collège le 23 décembre 2020

5. Données manquantes

Au regard du dossier fourni, à ce jour, par les firmes Pfizer/BioNTech, il est important de noter que certaines données sont manquantes, soit parce que les essais sont toujours en cours, soit parce que les évaluations n'ont pas été prévues aux protocoles :

En général :

- Pour la population des personnes âgées : absence de données descriptives détaillées sur leur âge et leurs comorbidités associées, ainsi que sur le statut sérologique antérieur ;

La HAS encourage la mise en place :

- d'études post-autorisation notamment sur les populations vaccinées dans la première phase de la campagne (Ehpad).

MONITOCOV-Aging: la labellisation

Dépôt du dossier:

- Proposition de proto le 7/01
- Protocole révisé le 18/01



Comité ad-hoc de pilotage national des essais thérapeutiques et autres recherches (CAPNET)

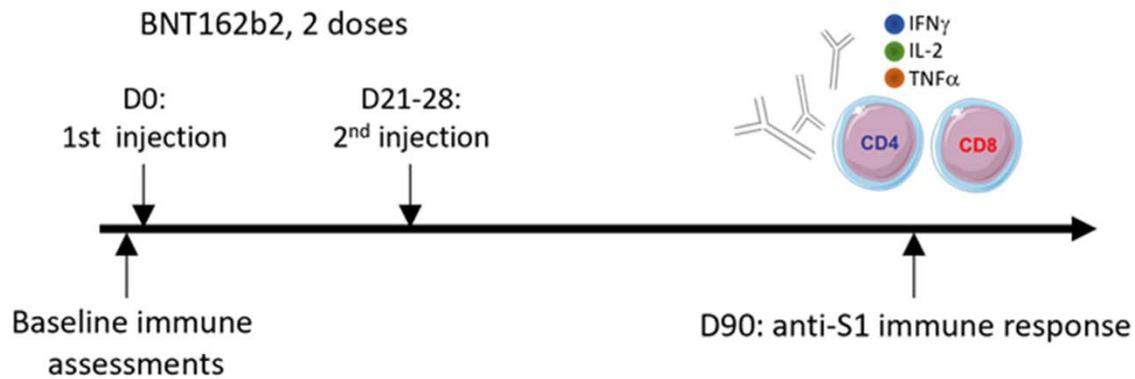


Le Comité s'est réuni le 26/01/2021 afin d'étudier le projet de recherche clinique promu par votre établissement intitulé MONITOCOV-AGING, porté par Dr. Guillaume LEFEVRE.

Au vu de l'évaluation effectuée, le CAPNET a attribué à ce projet de recherche le **label de « priorité nationale de recherche » sous réserve de justification de la faisabilité opérationnelle de l'étude, notamment en termes de nombre d'inclusions**. L'équipe de coordination du CAPNET vous contactera dans de brefs délais pour vous apporter des précisions sur les réserves émises quant à la capacité de recrutement.

⇒ **CPP OK**
15 février

MONITOCOV-Aging: design



Réponse AC:

IgG anti-S1

Test SNT virus vivant, variant alpha

Test sur pseudoparticules virales

Réponse cellulaire:

ELISPOT IFN γ

CMF CD4 et CD8+ spécifiques

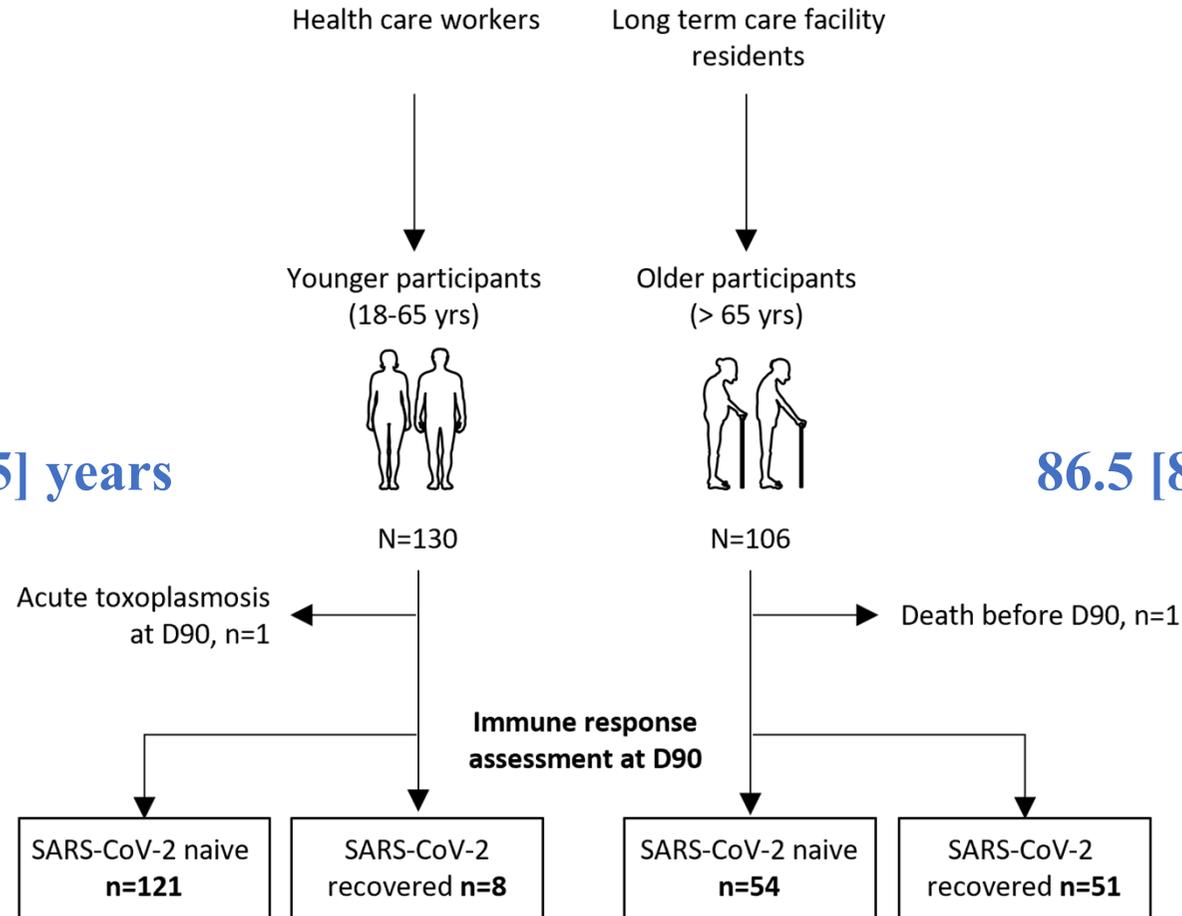
fonctionnalité T (IFN γ , IL-2, TNF α)

MONITOCOV-Aging: flow-chart

median [IQR] age

44.0 [39.7;50.5] years

86.5 [81.0;90.0] years



MONITOCOV-Aging: réponse humorale

- **Réponse humorale**
 - ELISA: IgG anti-S1
 - Test de séroneutralisation sur virus vivant, variant « alpha »
 - Test de séroneutralisation sur pseudoparticules virales

1. Sujets jeunes versus âgés (sans COVID préalable):

MONITOCOV-Aging: réponse humorale

- Réponse humorale

ELISA: IgG anti-S1

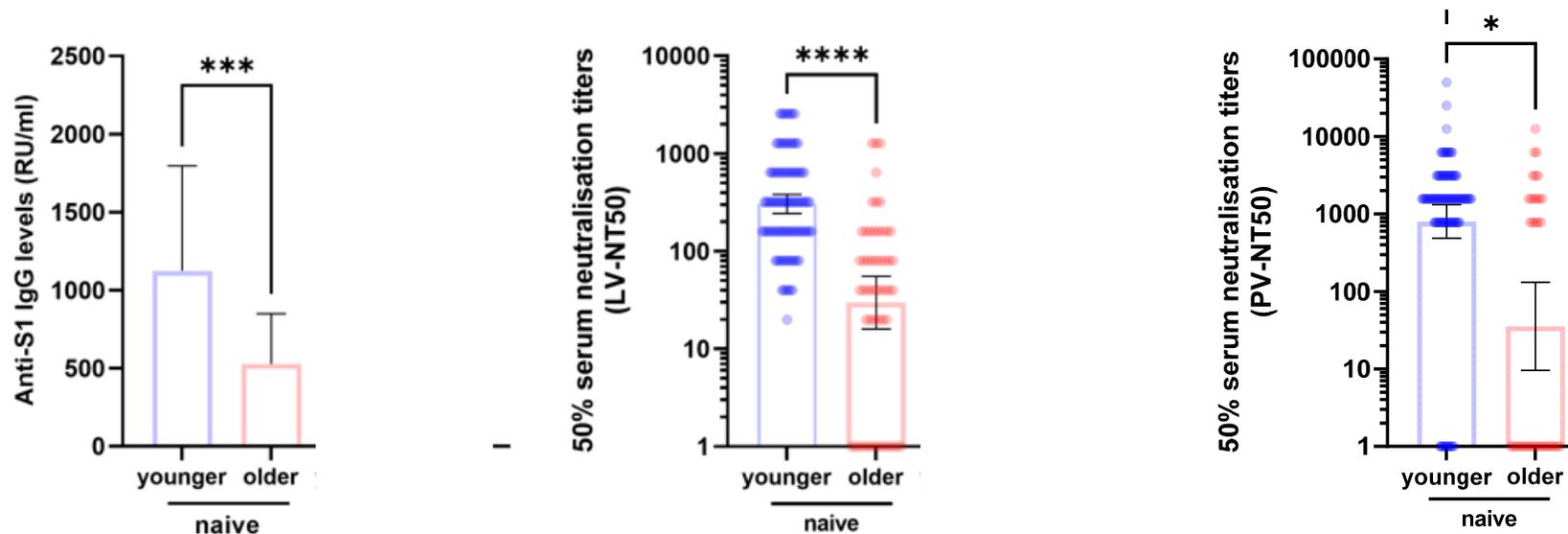
Test de séroneutralisation sur virus vivant, variant « alpha »

Test de séroneutralisation sur pseudoparticules virales

1. Sujets jeunes versus âgés (sans COVID préalable):

18-65 ans

> 65 ans



MONITOCOV-Aging: réponse humorale

- Réponse humorale

ELISA: IgG anti-S1

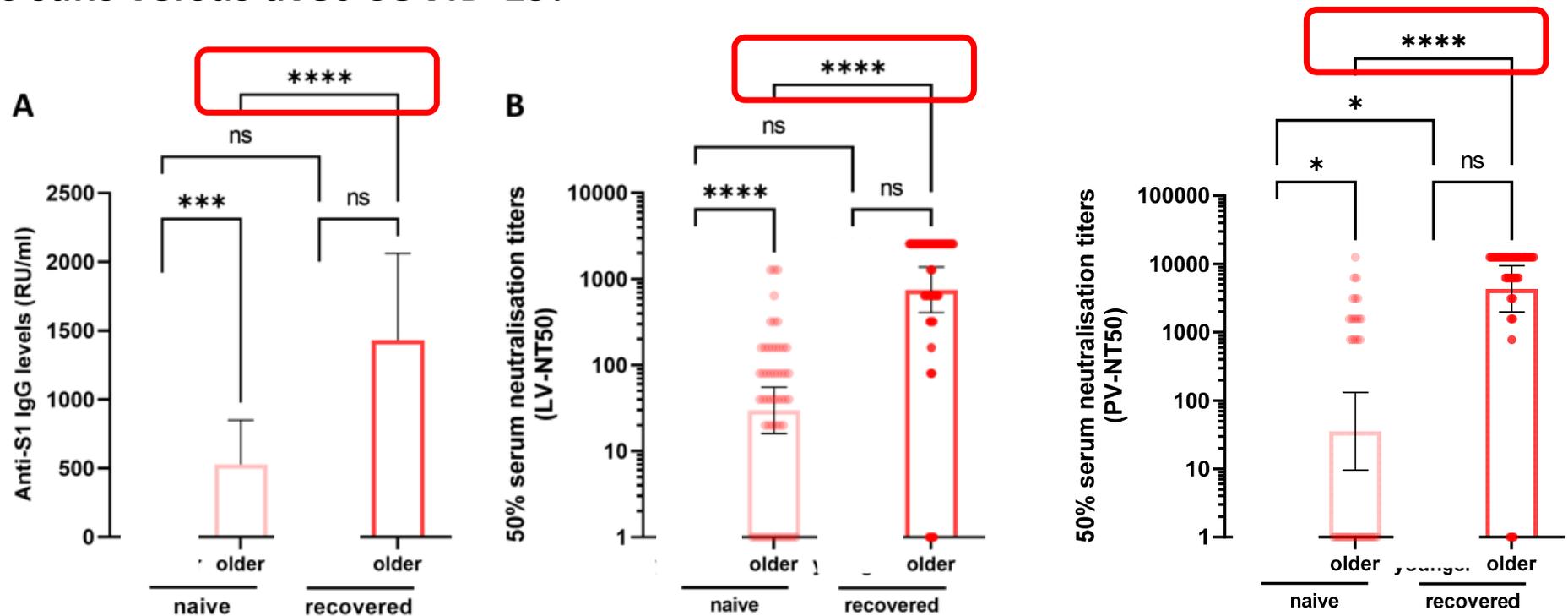
Test de séroneutralisation sur virus vivant, variant « alpha »

Test de séroneutralisation sur pseudoparticules virales

2. Sujets âgés sans versus avec COVID-19:

18-65 ans

> 65 ans



MONITOCOV-Aging: réponse humorale

- Réponse humorale

ELISA: IgG anti-S1

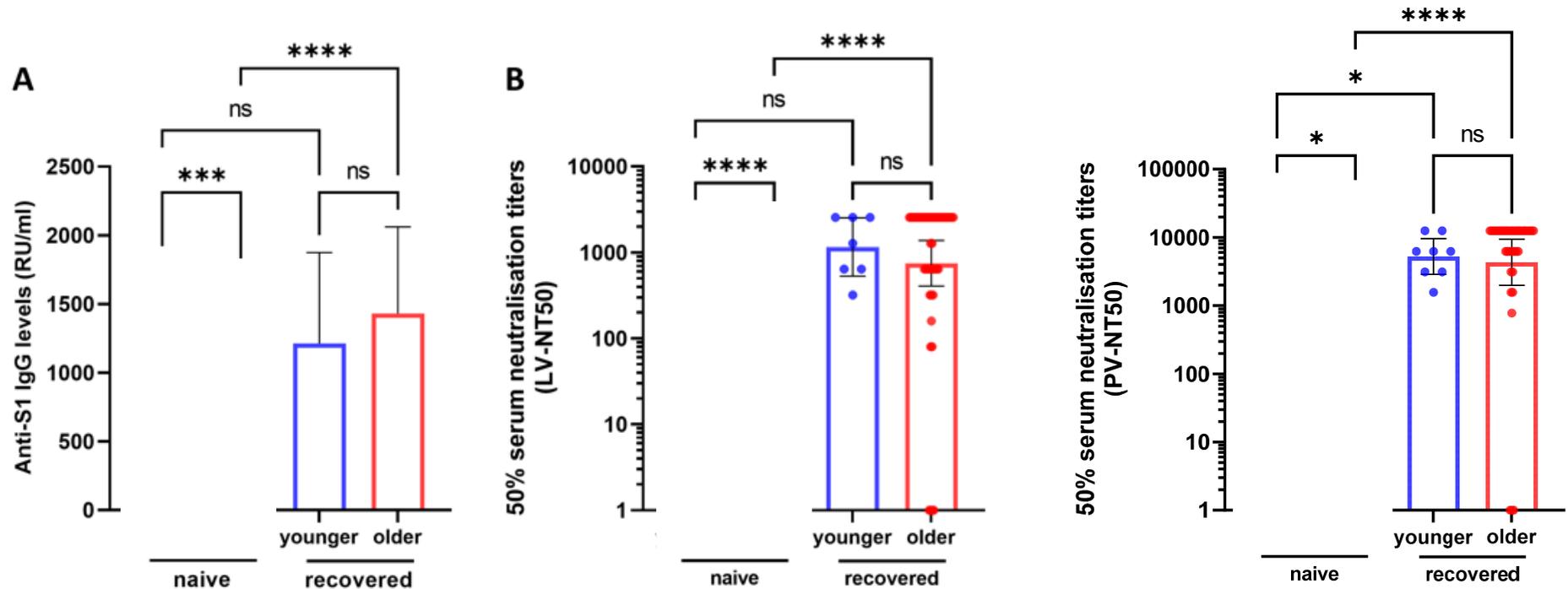
Test de séroneutralisation sur virus vivant, variant « alpha »

Test de séroneutralisation sur pseudoparticules virales

3. Sujets jeunes vs âgés avec COVID-19:

18-65 ans

> 65 ans



MONITOCOV-Aging: résultats

- Réponse cellulaire spécifique

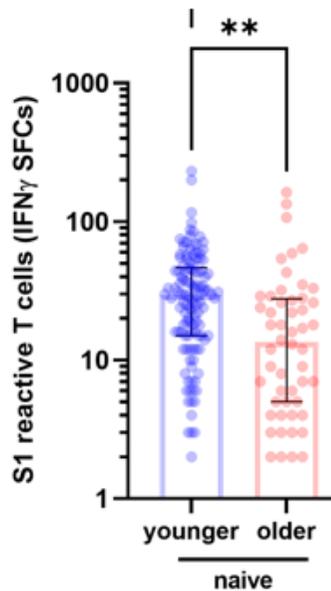
ELISPOT IFN γ

T spécifiques par cytométrie en flux (à 3 mois)

1. Sujets jeunes versus âgés (sans COVID préalable):

18-65 ans

> 65 ans

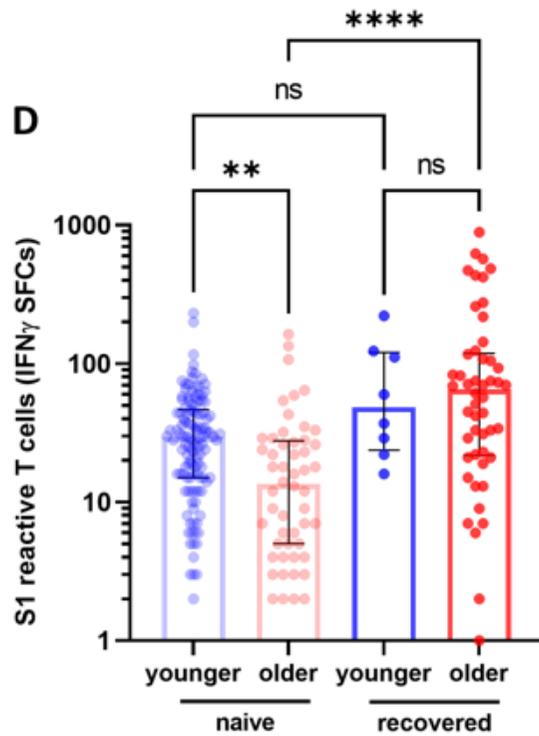


MONITOCOV-Aging: résultats

- Réponse cellulaire spécifique

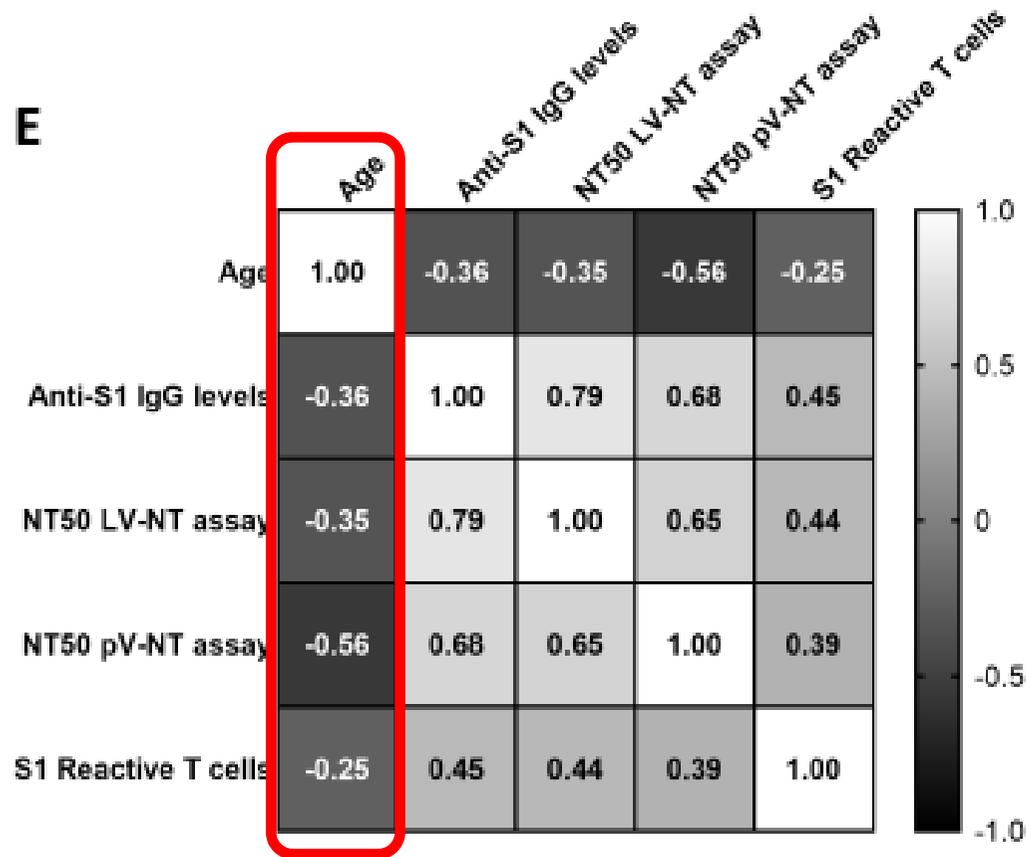
ELISPOT IFN γ

T spécifiques par cytométrie en flux (à 3 mois)



MONITOCOV-Aging: résultats

- Corrélation avec l'âge (chez les sujets COVID 19 naïfs) et entre les méthodes

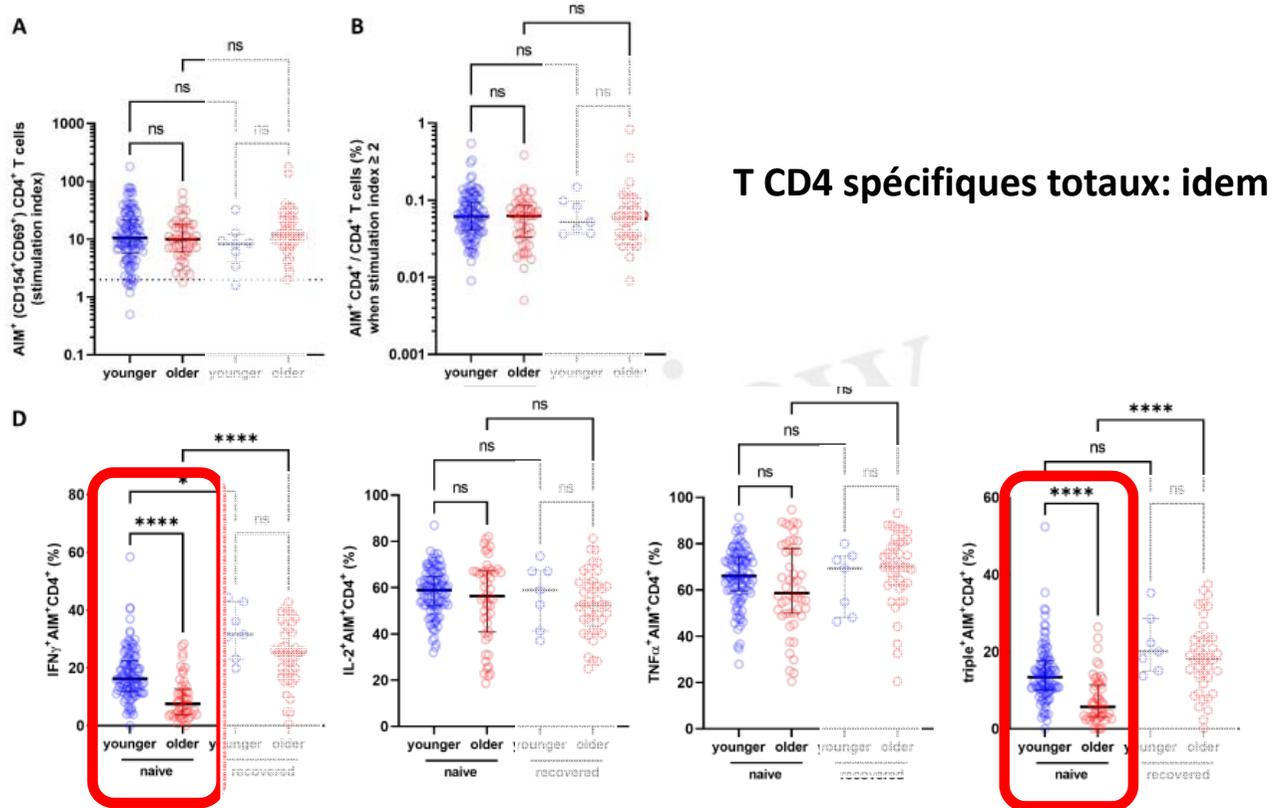


MONITOCOV-Aging: résultats

- Réponse cellulaire spécifique

ELISPOT IFN γ

T spécifiques par cytométrie en flux (à 3 mois)



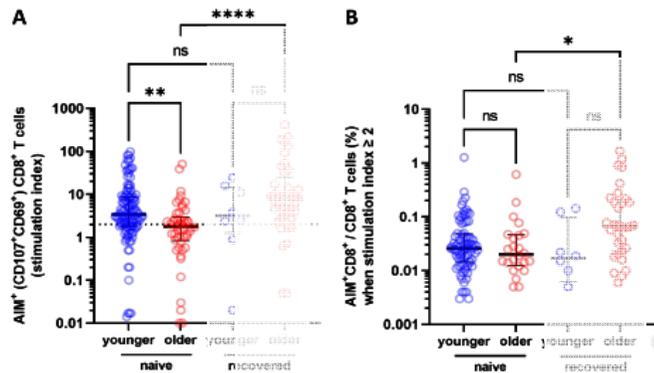
Différence de réponse sur les T CD4⁺ IFN γ ⁺ et polyfonctionnels

MONITOCOV-Aging: résultats

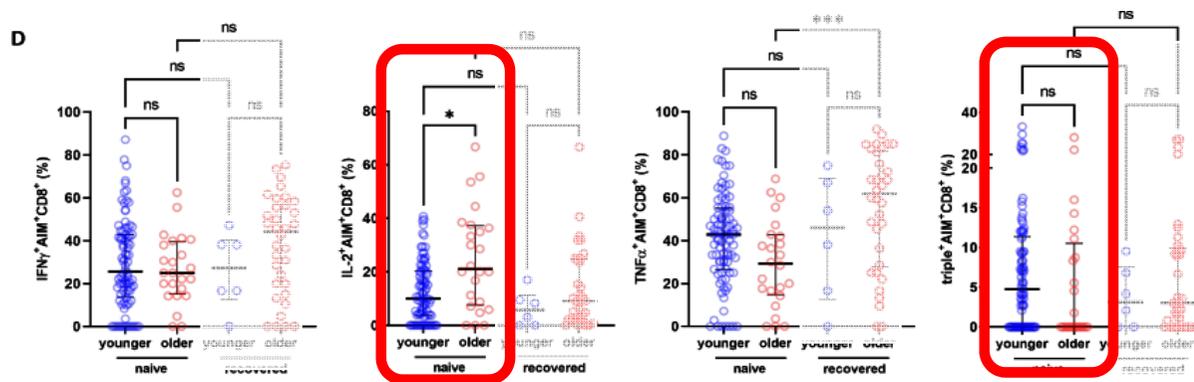
- Réponse cellulaire spécifique

ELISPOT IFN γ

T spécifiques par cytométrie en flux (à 3 mois)



T CD8 spécifiques totaux: diminués chez sujets âgés



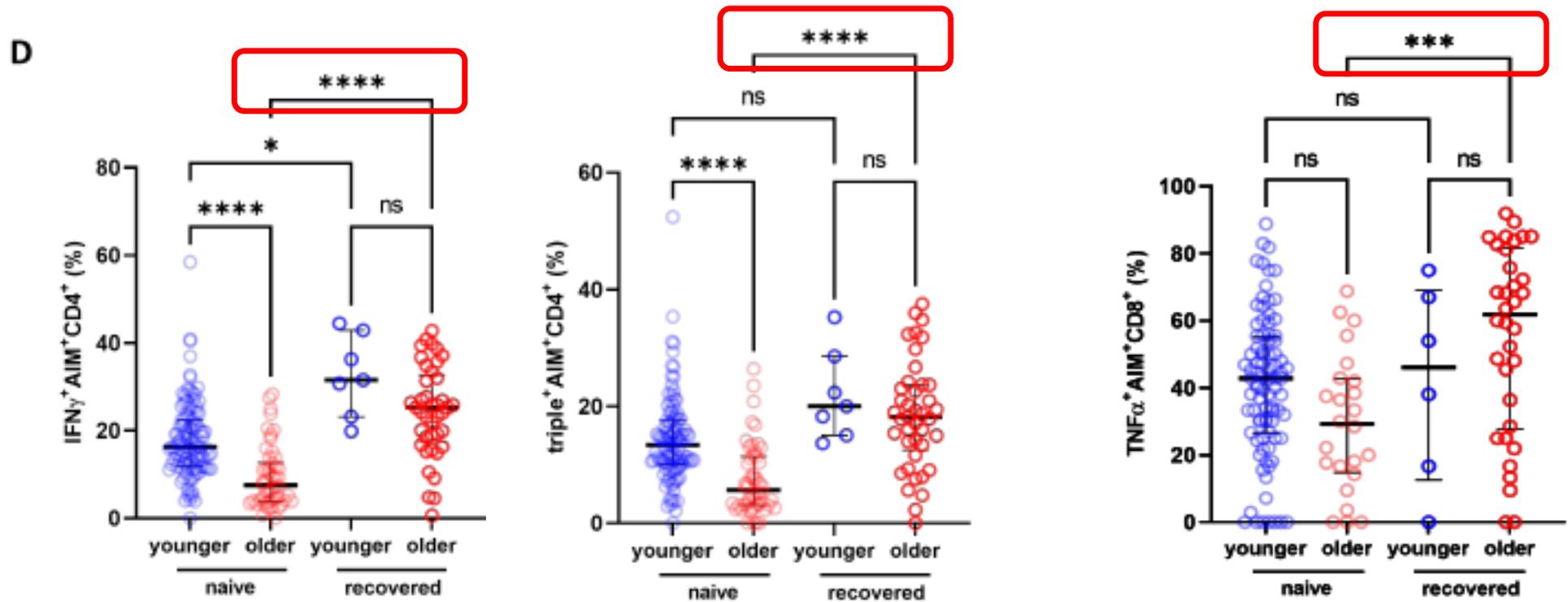
Pas de différence de réponse fonctionnelle: IL-2, oui, mais pas TNFa (ns)

MONITOCOV-Aging: résultats

- Réponse cellulaire spécifique

ELISPOT IFN γ

T spécifiques par cytométrie en flux (à 3 mois)



MONITOCOV-Aging: résultats

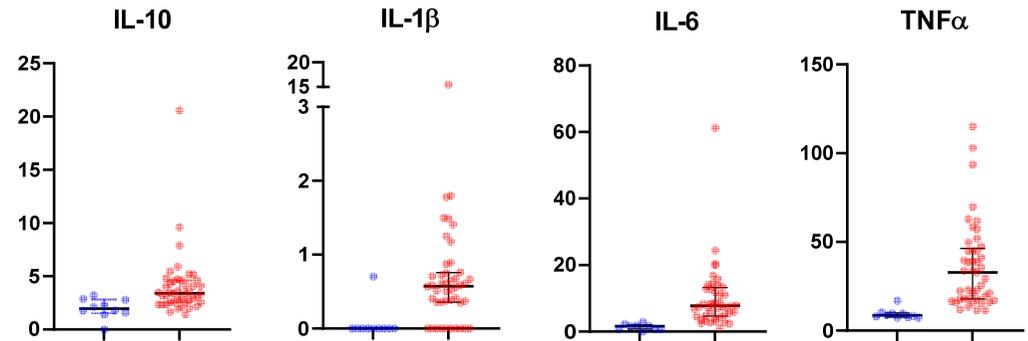
Et l'immunosénescence?

- **Aucun lien statistique entre le défaut de réponse et:**
 - Score de dénutrition, albumine, 25 OH vit D, ..
 - Score de fragilité ou dépendance
 - Nombre de T, de CD4 ou CD8, de cellules T naïves..
- **Lien avec inflammaging ?**

MONITOCOV-Aging: résultats

Et l'immunosénescence?

- Lien avec inflammaging ?



TNFα levels

* NT50 LV-NT

r -0.35 [-0.62;0.007]

$P = 0.048, n = 33$

* NT50 pV-NT:

r -0.34 [-0.60;0.02]

$P = 0.034, n = 38$

	Anti-S1 IgG levels	NT50 LV-NT assay	NT50 pV-NT assay	S1 Reactive T cells (ELISpot)
IL-10	-0.01	0.25	-0.05	-0.08
IL-1β	-0.27	-0.27	-0.29	-0.18
IL-6	-0.09	-0.13	-0.25	-0.16
TNFα	-0.25	-0.35	-0.34	-0.14

MONITOCOV-Aging: CONCLUSION

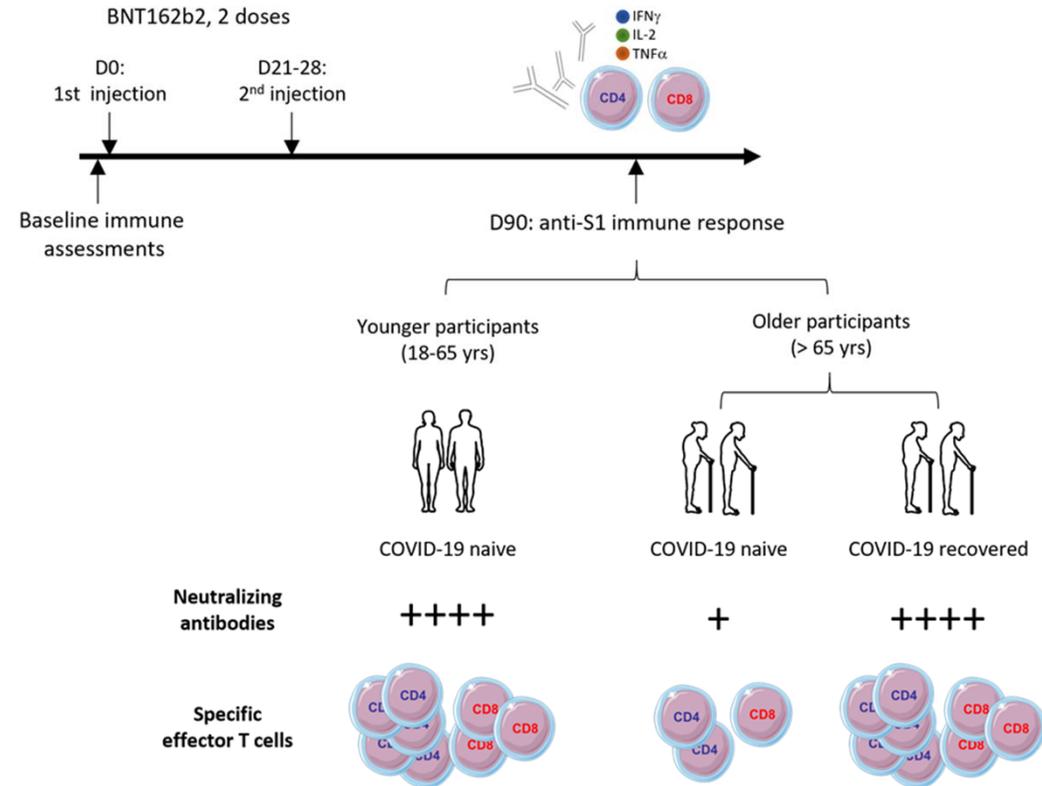
Impaired functional T cell response to SARS-CoV-2 after two doses of BNT162b2 mRNA vaccine in older people

Julie Demaret¹, Bénédicte Corroyer-Simovic², Enagnon Kazali Alidjinou³, Anne Goffard^{4,5}, Jacques Trauet¹, Sophie Miczek⁶, Fanny Vuotto⁷, Arnaud Dendooven¹, Dominique Huvent-Grelle², Juliette Podvin², Daniel Dreuil², Karine Faure⁷, Dominique Deplanque⁸, Laurence Bocket⁹, Alain Duhamel¹⁰, Julien Labreuche¹⁰, Annie Sobaszek¹¹, Michael Hisbergues¹², Francois Puisieux², Myriam Labalette^{1†}, Guillaume Lefèvre^{1†*}

1. Les sujets (très) âgés & vaccins ARNm anti-SARS-CoV-2 ≈ immunodéprimés !??

2. Schémas vaccinaux adaptés = absolument justifiés

Demaret, .., Lefèvre. *in revision*



Remerciements

Service de Maladies Infectieuses :

- Dr Fanny Vuotto
- Prof Karine Faure
- Équipe de la CAMI (Séverine et Marie)

Laboratoire de Virologie :

- Dr Enagnon Kazali Alidjinou
- Dr Brigitte Prevost
- Dr Laurence Bocket

Bateliers:

- Dr Corroyer-Simovic
- Pr François Puisieux

CIIL: Pr Anne Goffard

Institut d'immunologie :

- Prof Myriam Labalette
- Dr Julie Demaret
- Jacques Trauet (ingé)
- Dr Pauline Varlet
- Arnaud Dendooven (ingé)



Merci de votre attention

guillaume.lefevre@univ-lille.fr



**MINISTÈRE
DES SOLIDARITÉS
ET DE LA SANTÉ**

*Liberté
Égalité
Fraternité*