

Résultats préliminaires de l'évaluation de l'immunogénicité du vaccin anti-SARS-CoV2 BNT162b2 comparée à l'immunogénicité naturelle post-COVID-19 chez le sujet âgé

Etude MONITOCOV-AGING : G.Lefevre¹, M.Labalette¹, J.Demaret¹, B.Corroyer-Simovic², F.Puisieux², E. Alidjinou³, A. Goffard⁴, S.Miczek⁵, A. Sobaszek⁵, F. Vuotto⁶, K. Faure⁶

1: CHU Lille, Institut d'Immunologie, U1286-INFINITE-Institute for Translational Research in Inflammation Inserm Univ. Lille ; 2 : CHU Lille, Pôle de Gériatrie RID-AGEU1167 Inserm Institut Pasteur de Lille Univ. Lille 3 : CHU Lille, Laboratoire de Virologie URL3610 Univ Lille ; 4 : CHU Lille, CNRS, Inserm, CMU Institut Pasteur Lille, U1019- UMR8204-Centre d'Infection et d'Immunité de Lille U1019, Univ Lille 5 : CHU Lille Médecine et Santé Travail URL 4483, IMPECS, Univ Lille ; 6: CHU Lille, Equipe OpInFLD Centre Infection et Inflammation Inserm U1019 CNRS UMR9017 Univ. Lille

Les informations ci-après sont fournies pour un usage médical et scientifique uniquement, et sont destinées exclusivement aux participants de cette manifestation scientifique

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : Corroyer-Simovic Bénédicte

Titre : Résultats préliminaires de l'évaluation de l'immunogénicité du vaccin anti-SARS-CoV2 BNT162b2 comparée à l'immunogénicité naturelle post-COVID-19 chez le sujet âgé

L'orateur ne souhaite pas répondre

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

OUI NON

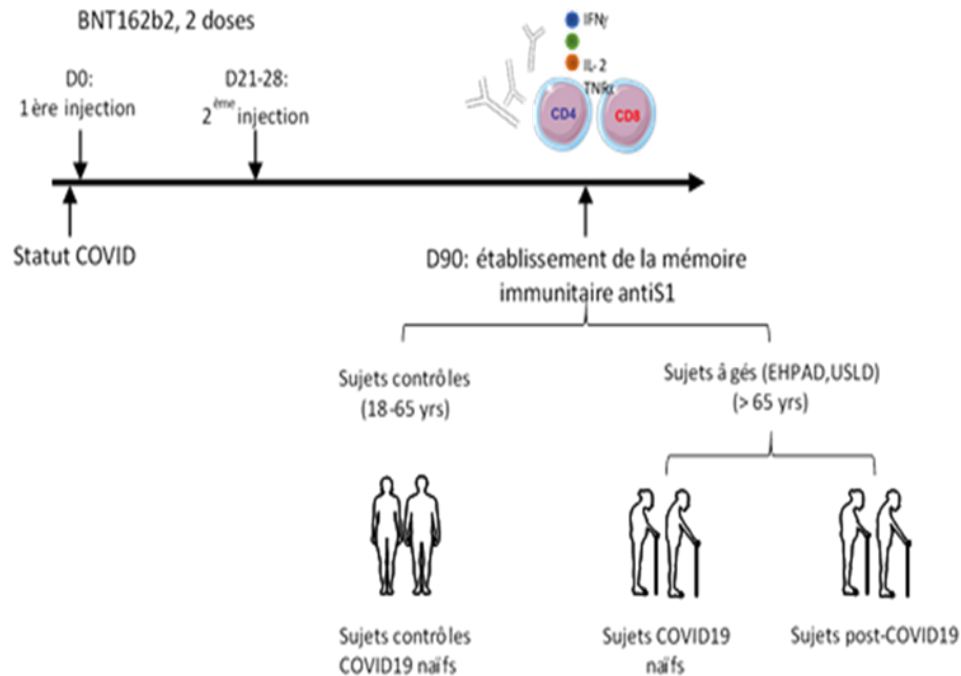
OUI NON

OUI NON

OUI NON

MONITOCOV-AGING : Méthodes

- Etude observationnelle prospective monocentrique
- Cohorte de résidents > 65 ans (CHU Lille)
- Vaccination par BNT162b2 COMIRNATY : 2 doses (21 j intervalle)
- Comparaison des 2 groupes « âgés » à un groupe contrôle de soignants < 65 ans



MONITOCOV-AGING : Méthodes

- Critères d'inclusion :
 - Consentement à la vaccination anti SARS-CoV-2 et à l'étude MONITOCOV AGING
 - Résidents d'EHPAD ou d'USLD de plus de 65 ans
 - Professionnels des secteurs de la santé et du médico-social âgés de 18 à 65 ans
- Critères de non inclusion :
 - Pathologie infectieuse évolutive,
 - Pathologie néoplasique évolutive (ou en rémission de moins de 5 ans)
 - Traitement par corticoïdes au long cours ou immunosuppresseurs
 - Absence de consentement à l'étude
- Critères d'arrêt prématuré:
 - Décès

Objectifs de l'étude

- **Objectif principal :**

Evaluer l'amplitude de la réponse lymphocytaire T spécifique anti-S à 3 mois chez les sujets âgés résidant en EHPAD/USLD comparée à une population d'adultes immunocompétents âgés de 18 à 65 ans.

- **Objectifs secondaires :**

1. évaluer les amplitudes respectives des réponses lymphocytaires T CD4+ et T CD8+ spécifique anti-S à 3 mois et 9 mois chez les sujets âgés résidant en EHPAD/USLD, par comparaison à une population d'adultes immunocompétents(18 à 65 ans)
2. évaluer l'amplitude et la fonctionnalité des réponses humorales spécifiques anti-S à 3 et 9 mois chez les sujets âgés résidant en EHPAD/USLD, par comparaison à une population d'adultes immunocompétents (18 à 65 ans)

Objectifs de l'étude

- **Objectifs secondaires:**

3 : comparer la qualité et l'amplitude de la réponse immunitaire post vaccinale à 3 et 9 mois selon le statut COVID prévaccinal (COVID+ : patient ayant déjà fait une infection à SARS-CoV-2 démontrée par PCR+ et/ou présence anticorps spécifiques. COVID- : patient sans notion d'infection et absence d'anticorps spécifiques), chez les sujets âgés résidant en EHPAD/USLD

4 : comparer la réponse immunitaire spécifique « naturelle » après COVID-19 , et la réponse immunitaire « vaccinale » 3 mois après vaccination chez les sujets âgés résidant en EHPAD/USLD

5 : comparer la qualité de la réponse immunitaire post-vaccinale en fonction de l'état nutritionnel des sujets âgés résidant en EHPAD/USLD.

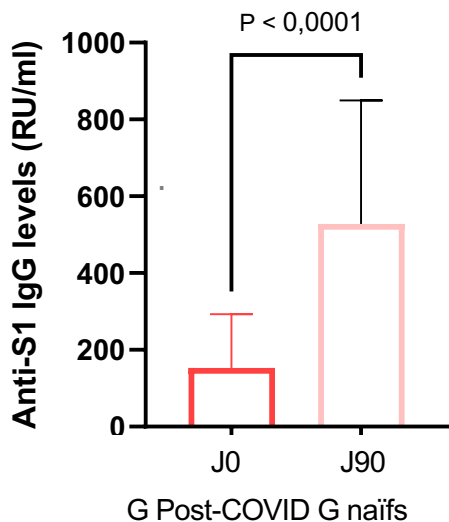
6 : comparer la qualité de la réponse immunitaire post-vaccinale en fonction des indicateurs d'immunosénescence sur l'immunité adaptative chez les résidents d' EHPAD/USLD.

Caractéristiques des patients

Caractéristiques	Résidents «naïfs» (n=51)	Résidents post-covid (n=63)				
Femmes , n (%)	31 (60,8)	46 (73)	Formes cliniques COVID-19, n (%)	63 (55,4)		
Âge moyen (ans),Médiane	84 (86)	85,5 (86,5)			Asymptomatique	13(20,6)
Comorbidités , n (%)					Mineure(sans oxygène)	30 (47,6)
HTA	40 (78,4)	45 (71,4)			Modérée (oxygénothérapie)	10 (15,9)
ATCD cardiovasculaires	38 (73)	46 (83,4)			Sévère (O ² haut débit, IVM)	3 (4,7)
Diabète	13 (22,2)	14 (25,5)				
Insuffisance rénale chronique	15 (29,4)	17 (27)				
Insuffisance respiratoire chronique	11 (21,6)	17(27)			Délai entre infection et 1 ^{ère} injection BNT162b2 (mois), [IQR]	4,2 [3,3-8,3]
Troubles cognitifs	48(94,1)	59(93,1)				
Evaluation gériatrique (médiane)						
Autonomie (GIR)	2,34 (2)	2,19 (2)	Absence de différence significative entre les 2 groupes			
Score de Fried	3,61(4)	3,67 (4)				
Echelle de Rockwood	6,98 (7)	7,17 (7)				
Statut nutritionnel (médiane)						
Préalbumine (g/L)	0,19 (0,19)	0,20(0,20)				
Albumine (g/L)	33,9(33)	34,7(34)				
Geriatric Nutritional Risk Index	90,4 (91)	91 (91)				
IMC kg/m ²	25,5(24)	23,8(23,5)				
25OH vit D (µg/L)	30,1 (30)	31,4 (32)				

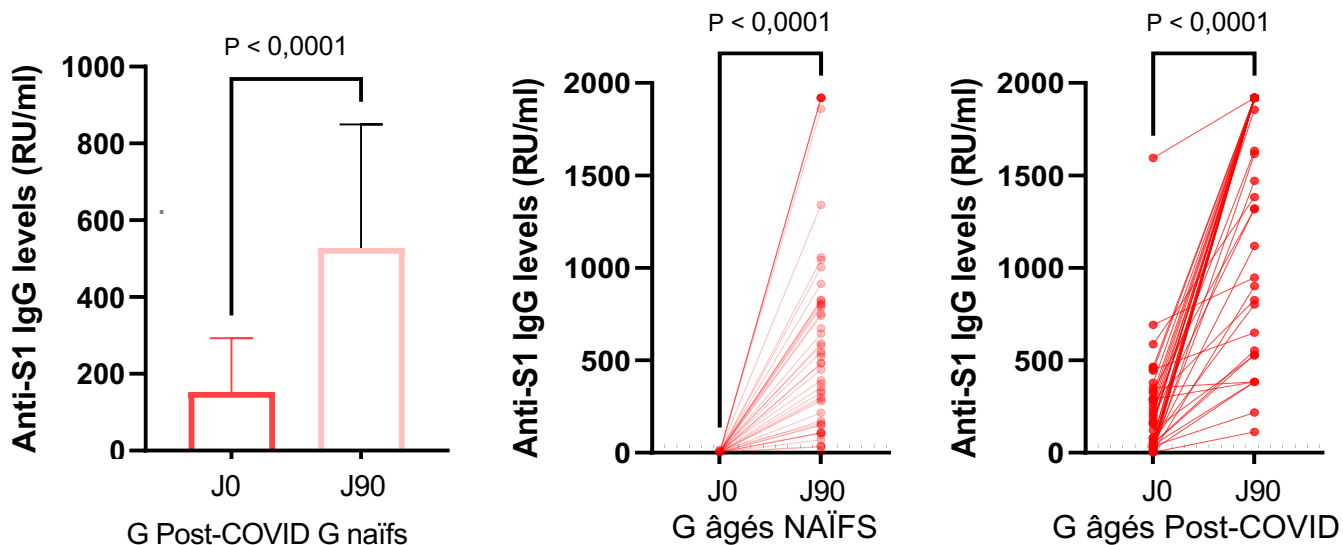
Tests de Kruskal-Wallis(avec post-hoc Dunn) ont été utilisés pour les comparaisons multiples .
Valeurs de P *<0,05 ; **<0,01; ***<0,001; ****<0,0001; ns :non significatif

Résultats : IgG anti-S1 par Elisa



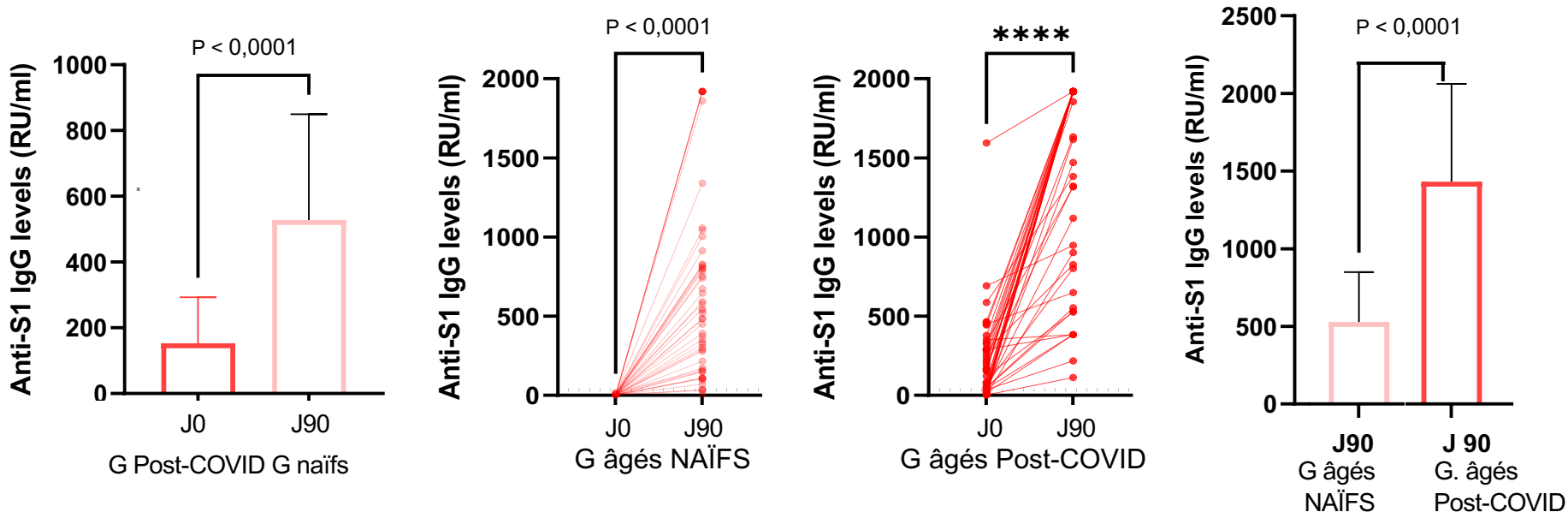
1 Taux d'IgG anti-S1 de base chez les post-COVID significativement inférieurs aux taux d'IgG post vaccinales à 3 mois chez les résidents naïfs

Résultats : IgG anti S1 par Elisa



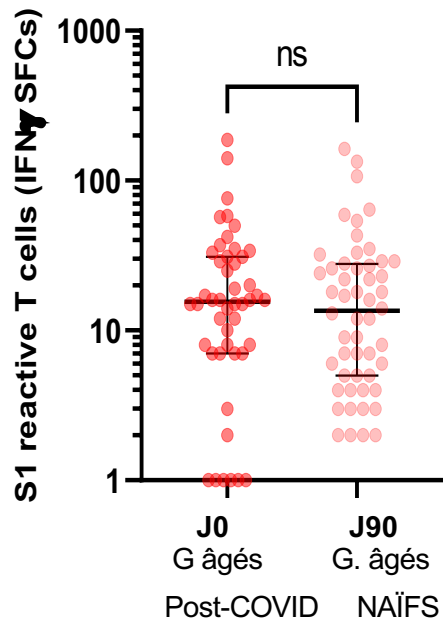
- 1 Taux d'IgG anti S1 de base chez les post-COVID significativement inférieurs aux taux d'IgG post vaccinales à 3 mois chez les résidents naïfs
- 2,3 IgG anti S1 détectées chez 97,2% des résidents à 3 mois

Résultats : IgG anti-S1 par Elisa



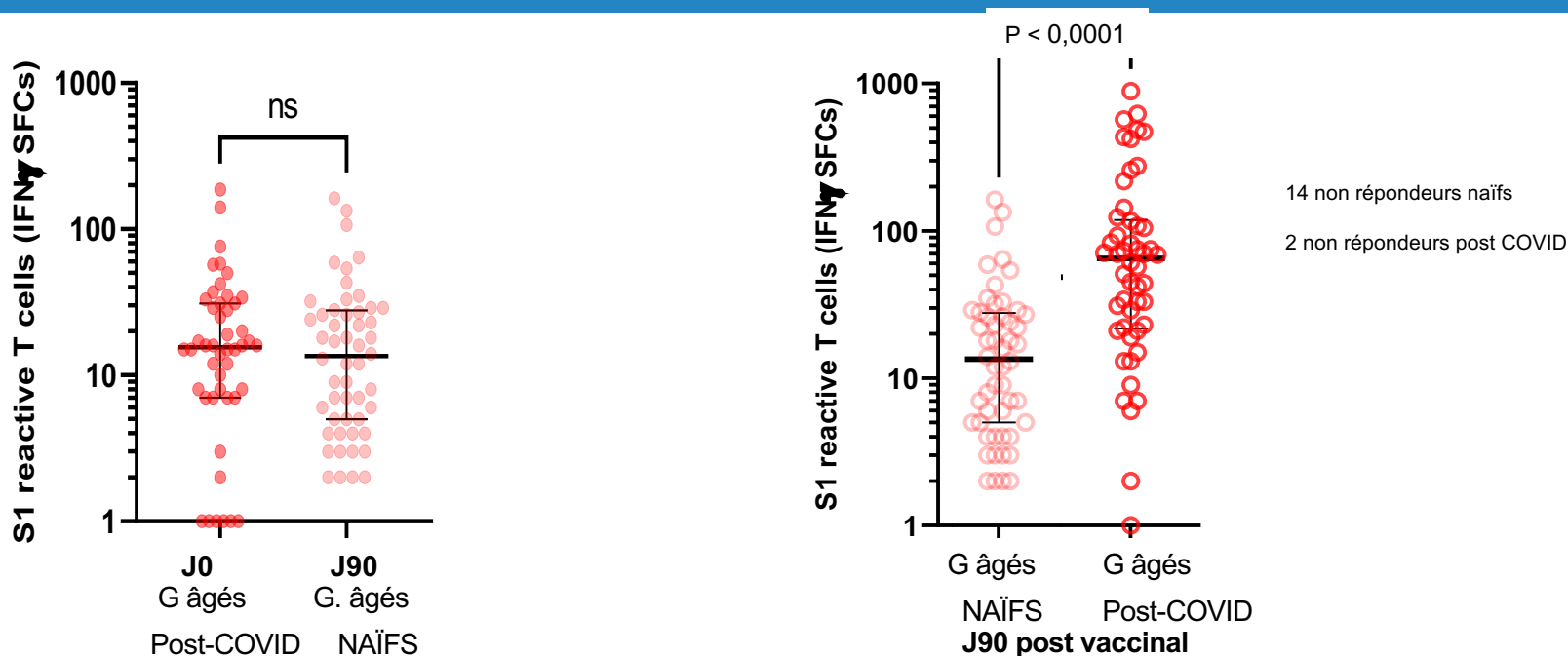
- 1 Taux d'IgG antiS1de base chez les post-COVID significativement inférieurs aux taux d'IgG post vaccinales à 3 mois chez les résidents naïfs
- 2, 3 IgG anti S1 détectées chez 97,2% des résidents à 3 mois
- 4 Augmentation significativement plus importante du taux des IgG anti S1 post vaccinale chez les post-COVID

Résultats : Lymphocytes T spécifiques S1 par ELISpot



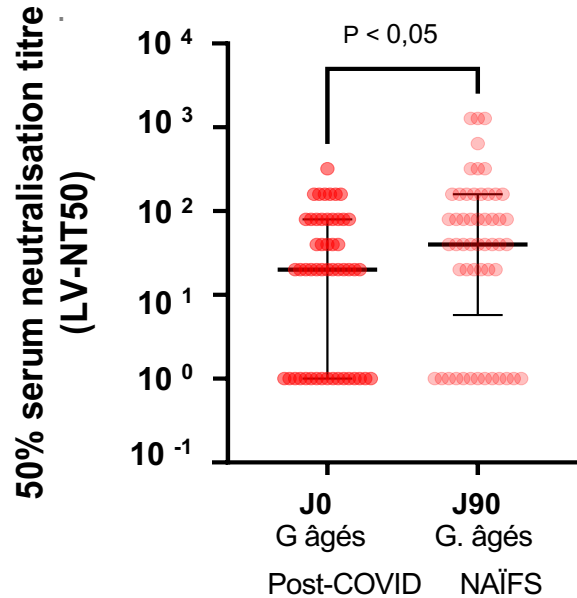
Pas de différence significative entre les taux de base de Lc T S1 sécréteurs IFN γ des résidents post Covid et les taux post vaccinaux des résidents naïfs

Résultats: Lymphocytes T spécifiques S1 par ELISpot



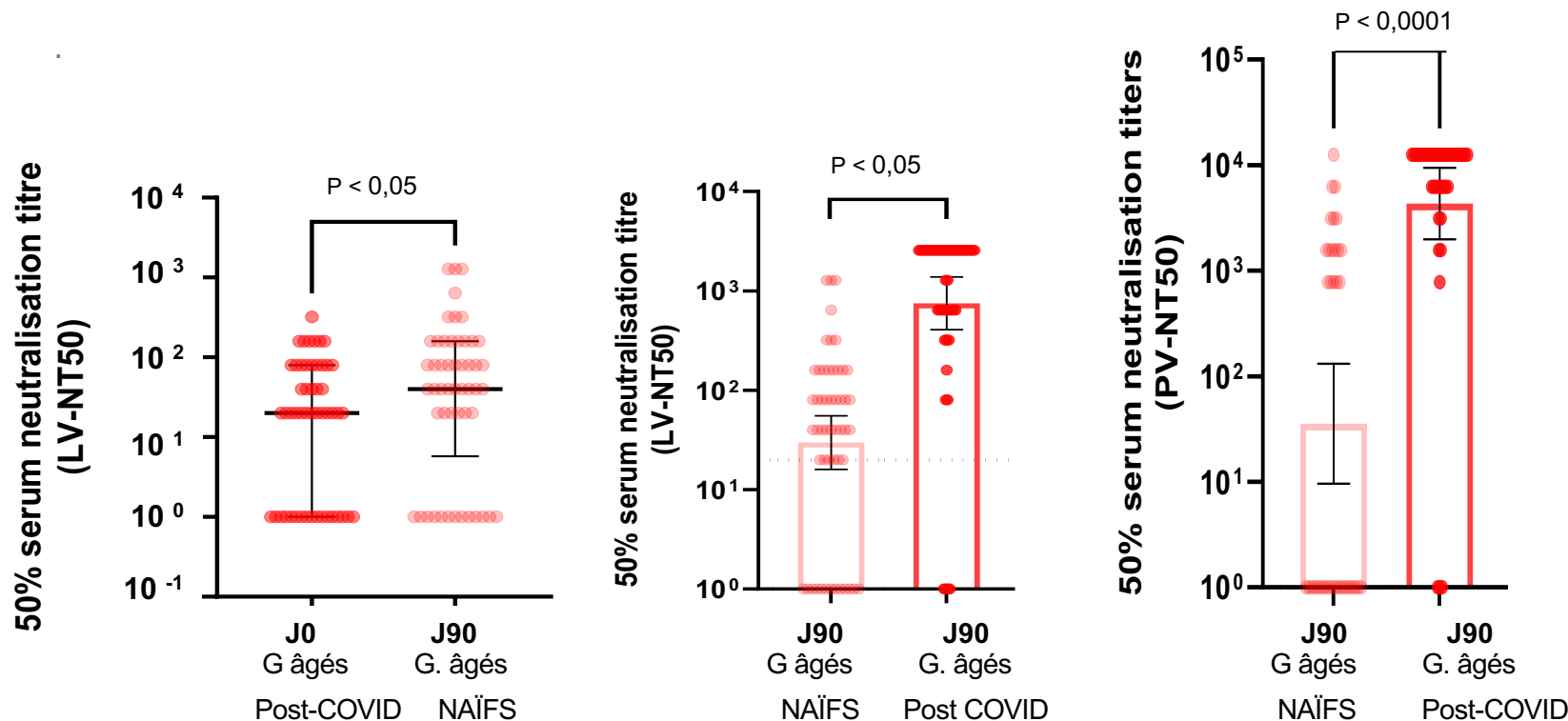
En ELISpot le taux des lymphocytes T sécréteurs IFN γ médian multiplié d'un facteur 4 chez les résidents post-COVID par rapport aux résidents naïfs

Résultats: anticorps neutralisants sur virus vivant et sur pseudoparticules virales



Taux d'anticorps neutralisants sur virus vivant ou pseudoparticules virales chez les sujets post-COVID significativement inférieurs à ceux des résidents naïfs à J90 de la vaccination

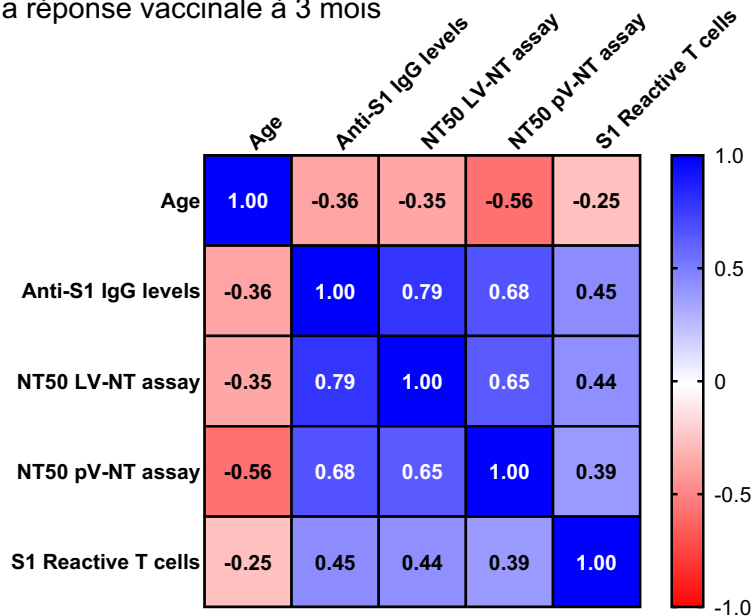
Résultats : anticorps neutralisants sur virus vivant et pseudoparticules virales



76,5% des résidents naïfs anticorps neutralisants LV ou PV –NT50,
92,2% chez les résidents post COVID

Résultats : qualité de la réponse immunitaire post vaccinale

Coefficient de corrélation de Spearman entre l'âge et les paramètres de la réponse vaccinale à 3 mois

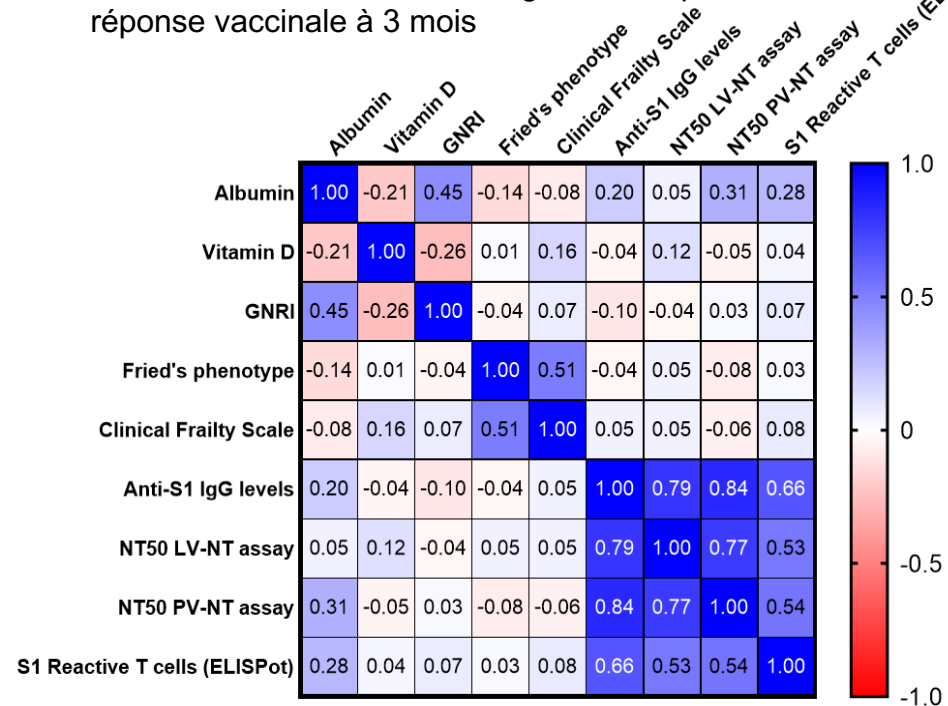
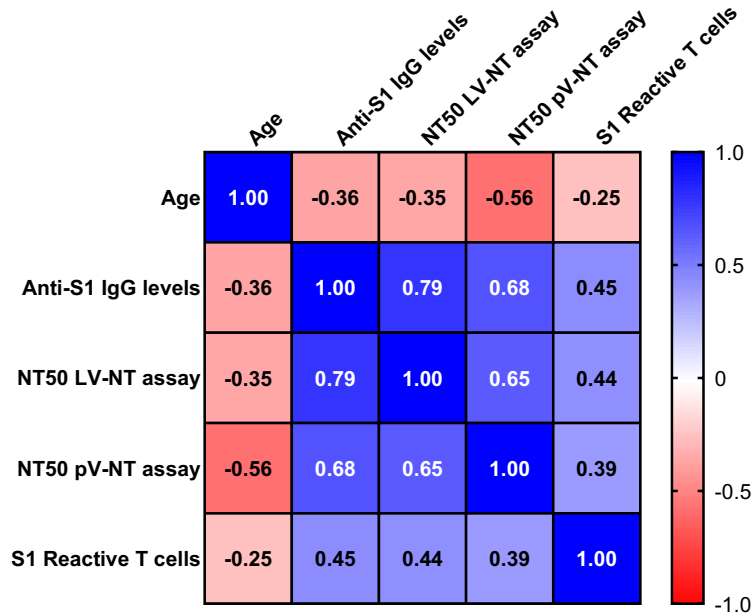


L'âge est négativement corrélé aux taux d'IgG anti S1, aux titres d'anticorps neutralisants et au nombre de Lymphocytes T sécrétants de l'IFN G

Résultats : qualité de la réponse immunitaire post vaccinale

Coefficient de corrélation de Spearman entre l'âge et les paramètres de la réponse vaccinale à 3 mois

Coefficient de corrélation de Spearman entre le statut nutritionnel, les échelles de fragilité et les paramètres de la réponse vaccinale à 3 mois



Pas de corrélation entre la réponse vaccinale et la fragilité ni avec l'état nutritionnel sauf pour l'albumine et les titres d'anticorps neutralisants sur pseudo particules virales.

Conclusion

- Résidents du groupe post-Covid avaient des taux d'IgG anti S1 de base ($p < 0,0001$) et des anticorps neutralisants ($p = 0,04$) inférieurs aux taux des résidents naïfs après 2 doses de BNT162b2 par contre par de différence significative pour le nombre de lymphocytes T en ELISpot
- Réponse anticorps meilleure post vaccinale que l'immunisation naturelle (phase 2)
- Augmentation des taux d'IgG anti S1, d'anticorps neutralisants et du nombre de lymphocytes T sécrétant IFN γ après 2 doses de vaccin plus importante chez les résidents post-Covid
- 92,2% des résidents post-Covid ont produit des anticorps neutralisants détectables contre 76,5% chez les résidents naïfs
- Vaccination serait donc bien efficace pour stimuler l'immunité mémoire préexistante
- Réponse vaccinale à J90 reflète plus la réponse établie et il est à prévoir une baisse de l'immunité avec le temps (observée chez les résidents post-COVID19)

Limites et perspectives

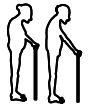
- Résidents ont reçu 2 doses quelque soit le statut COVID, pas de données sur la monodose post-COVID
- Tests de séroneutralisation réalisés sur le variant alpha
- Préscreening tests séroneutralisation variant delta taux diminués d'un facteur 4

Limites et perspectives

- Résidents ont reçu 2 doses quelque soit le statut COVID, pas de données sur monodose post-COVID
- Tests de séroneutralisation réalisés sur le variant alpha
- Préscreening tests séroneutralisation variant delta taux diminués d'un facteur 4
- Tests de séroneutralisation seront réalisés sur le variant delta M3 et M9
- Rappel vaccinal est indiscutable chez les résidents naïfs avec la circulation du variant delta, la question pourrait se poser pour les post COVID



Sujets COVID-19 naïfs âgés
N=50



Sujets post-COVID-19 âgés
N= 61

Anticorps neutralisants M3

+

+++

Lymphocytes T spécifiques M3

+

+++

M9 ???

Début des prtvs semaine prochaine

Rappel vaccinal ???

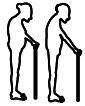
Avenant pour le rappel vaccinal validé par le CPP

Limites et perspectives

- Résidents ont reçu 2 doses quelque soit le statut COVID, pas de données sur monodose post-COVID
- Tests de séroneutralisation réalisés sur le variant alpha
- Préscreening tests séroneutralisation variant delta taux diminués d'un facteur 4
- Tests de séroneutralisation seront réalisés sur le variant delta M3 et M9
- Rappel vaccinal est indiscutable chez les résidents naïfs avec la circulation du variant delta, la question pourrait se poser pour les post COVID
- Problématique gériatrique : échecs vaccinaux des sujets d'EHPAD conduisent à des formes asymptomatiques ou des formes symptomatiques non graves mais compliquées de décompensation et de cascade gériatrique pouvant conduire au décès.
- Impact notable possible sur les SAU et les CSG



Sujets COVID-19 naïfs âgés
N=50



Sujets post-COVID-19 âgés
N= 61

Anticorps neutralisants M3

+

+++

Lymphocytes T spécifiques M3

+

+++

M9 ???

Début des prtvs semaine prochaine

Rappel vaccinal ???

Avenant pour le rappel vaccinal validé par le CPP

Remerciements



*Med
travail*

Myriam Labalette
Guillaume Lefèvre
Julie Demaret
Immuno



*Camip
Mal inf*



*Viro-CHU et
Pasteur*

