

Persistance et protection des anticorps neutralisants 12 mois après l'infection par le SARS-COV-2 chez les sujets âgés

Rocco Collarino
APHP - CHU Paul-Brousse,
VILLEJUIF

Autres auteurs : Christelle Vauloup-Fellous, Aude Allemang-Trivalle, Lina Mouna, Razazian Mehdi, Anne-Marie Roque, Christophe Trivalle

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

Intervenant : Collarino Rocco

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

Epidémiologie COVID-19 : évolution par vagues

Dans le monde 209 876 613 cas confirmés

4 400 284 cas de décès

En France > 6 602 000 cas confirmés en France

113 328 cas de décès

Sujets âgés décès

73% de décès ont plus de 75 ans

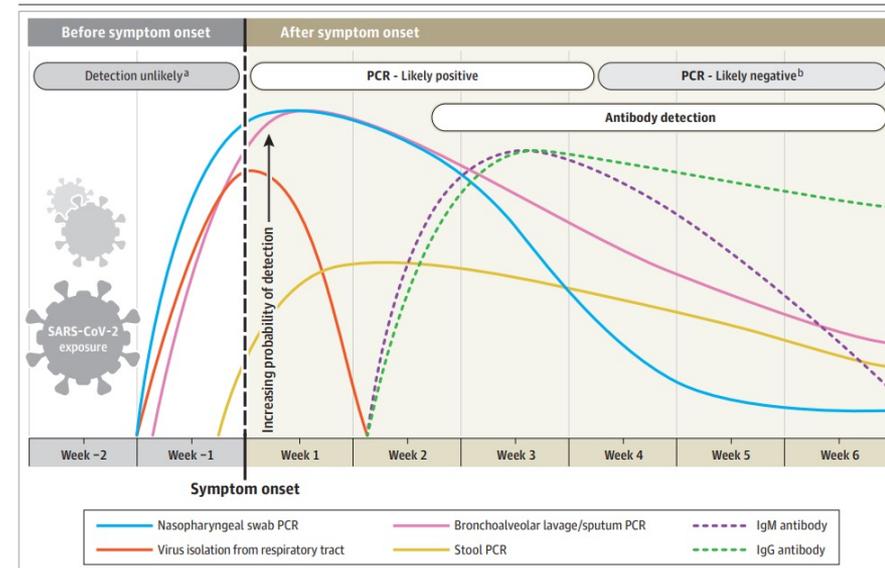
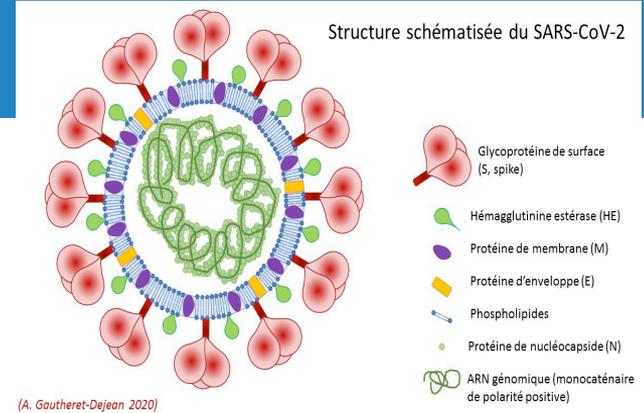
Mais diminution d'incidence depuis la large campagne vaccinale

Couverture vaccinale :

79,9% de schéma complet chez > 80 ans, 84 % pour les résidents en EHPAD ou USLD

Réponse immunitaire COVID-19

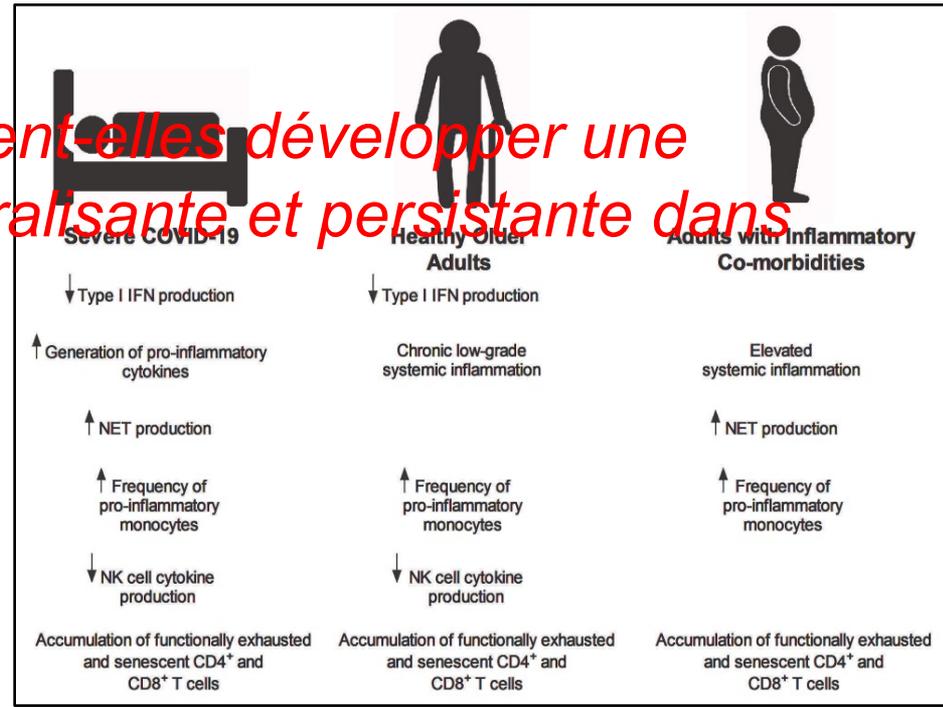
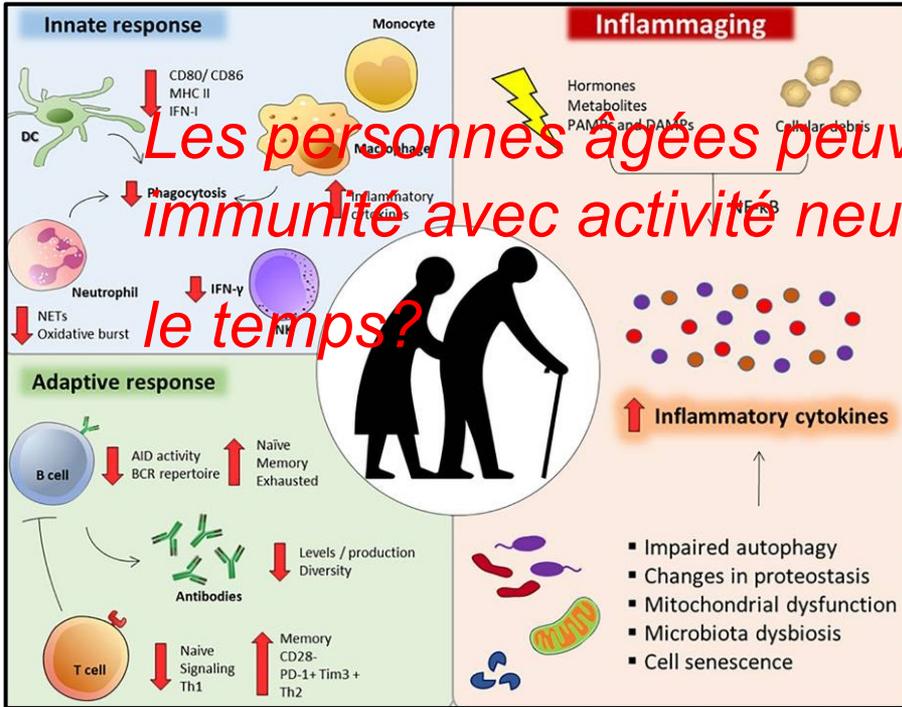
- Réponse humorale de type IgA et IgG, IgM (variable)
- Réponse neutralisante dirigée principalement contre protéine-S
 - Tous les patients ont des AcN après 3 semaines
- Réponse cellulaire T CD4 et CD8
 - CD4 prédominant dans les formes sévères
 - Th1 protective, Th17 stade hyperinflammatoire
 - INF I et III déficiente
 - Cytokines (IL6,IL1) et chimiokines normales ou augmentée
- Séroconversion et taux d'anticorps corrélés à sévérité de la maladie, l'âge et le sexe masculin



Sethuraman N. et al. JAMA 2020

Immunosénescence : facteur de risque pour COVID-19 sévère?

Les personnes âgées peuvent-elles développer une immunité avec activité neutralisante et persistante dans le temps?



Objectifs de l'étude

- **Objectif principal :**

Évaluer la cinétique et persistance des anticorps neutralisants (AcN) contre la protéine S chez des sujets âgés fragiles

- **Objectifs secondaires**

Décrire les caractéristiques cliniques de ces patients

Déterminer le taux de réinfection lors de la deuxième/troisième vague

Matériel et méthode

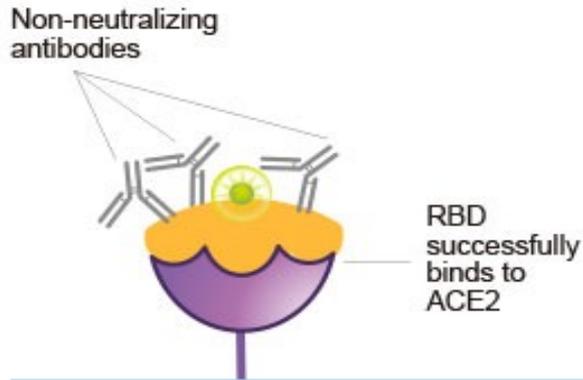
- Etude CovImOld APHP, rétrospective, monocentrique
- Patients âgés fragiles hospitalisés dans 5 les USLD du CHU Paul Brousse
- Hospitalisés pendant la 1^{ère}(Mars-Mai 2020), 2^{ème}(Octobre-Décembre) 3^{ème}(Janvier-Mars2021) vague
- Patients symptomatiques dépistés par NP RT-PCR
- Sérologies à visée diagnostique (pour asymptomatiques ou PCR négative) et pour organisation des services
- Suivi sérologique effectué chez tous les patients ayant eu une COVID à 3, 6, 9 et 12 mois
- Suivi clinique des patients afin de déterminer une réinfection
- Analyse rétrospective des données sérologiques et cliniques des patients
- Données extraites des dossiers médicaux informatisés Orbis

Matériel et méthode

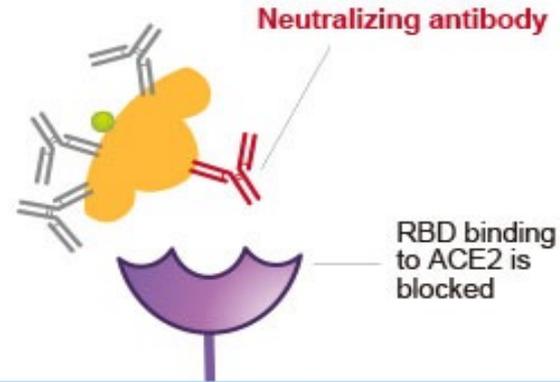
- **Test sérologique : Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 - Roche**
 - Test immunologique par électrochimiluminescence
 - Utilise une protéine recombinante représentant l'antigène de la nucléocapside (N)
 - Détermination qualitative et quantitative anticorps IgG anti-S et anti-N
 - Cut-off > 0,8 UA/ml
- **Test de neutralisation : GenScript cPass technology**
 - Permet de différencier les anticorps antiS neutralisants des non-neutralisants
 - Cut-off cPass > 30% titre protecteur établi par le laboratoire

Matériel et méthode

cPass™ Negative Test



cPass™ Positive Test



Neutralizing antibody



Secondary antibody



Non-Neutralizing antib

RBD domain



ACE2 protein

cPass™ SARS CoV-2 Neutralization Antibody Detection Kit

Résultats

178 patients hospitalisés en USLD en mars 2020

131 (73.6%) diagnostiqués pour COVID-19 par PCR ou sérologie entre mars et mai 2020

40 (30%) patients décédés lors de la première vague

91 survivants à la première vague, ayant au moins une sérologie positive entre mai et Décembre 2020 (deuxième vague)

Aucun des 91 patients ne s'est réinfecté pendant la deuxième vague

9 patients vaccinés dont 7 avec AntiS <50 UA/mL
9 décédés (non COVID-19)
2 transférés en EHPAD, perdus de vue

71 (78%) patients ont eu un suivi sérologique jusqu'à mars 2021 et aucune réinfection

Résultats : caractéristiques cliniques et biologiques

Caractéristiques	Total N = 91	Caractéristiques	Total N = 91
Age (moy ± ET)	86 ± 7	Cancers	3 (3%)
Sexe féminin	62 (68%)	Maladies immunologiques	2 (2%)
Charlson score (médiane [IQR])	7 [6.0 ; 8.0]	Immunosuppresseurs/ corticoïdes	1 (1%)
Nbre médicaments (median [IQR])	8 [6.0 ; 10.5]	Oxygénothérapie	25 (28%)
ADL	1.0 ± 1.0	Symptômes de COVID-19	77 (85%)
IMC, Kg/m ² (moy ± ET)	24 ± 5	Lymphocytes, cells/mm ³ (moy ± ET)	1397 ± 716
Hypertension artérielle	61 (67%)	CPR, mg/L (moy ± ET)	32 ± 42
Diabète	25 (22%)	Albumine, g/L (moy ± ET)	33 ± 4
Coronaropathie	12 (13%)	SARS CoV2 PCR Positive	74 (81%)

Résultats : titres AntiS dans le temps

Titre IgG Anti-S Elecsys®	Moy ± ET
IgG anti-S titre, M2-M4	206 ± 85 UA/mL,
IgG anti-S, M5-M7	187 ± 91 UA/mL,
IgG anti-S, M8-M9	181 ± 93 UA/mL,
IgG anti-S, M12	202 ± 84 UA/mL,

Patients AntiS négatifs :

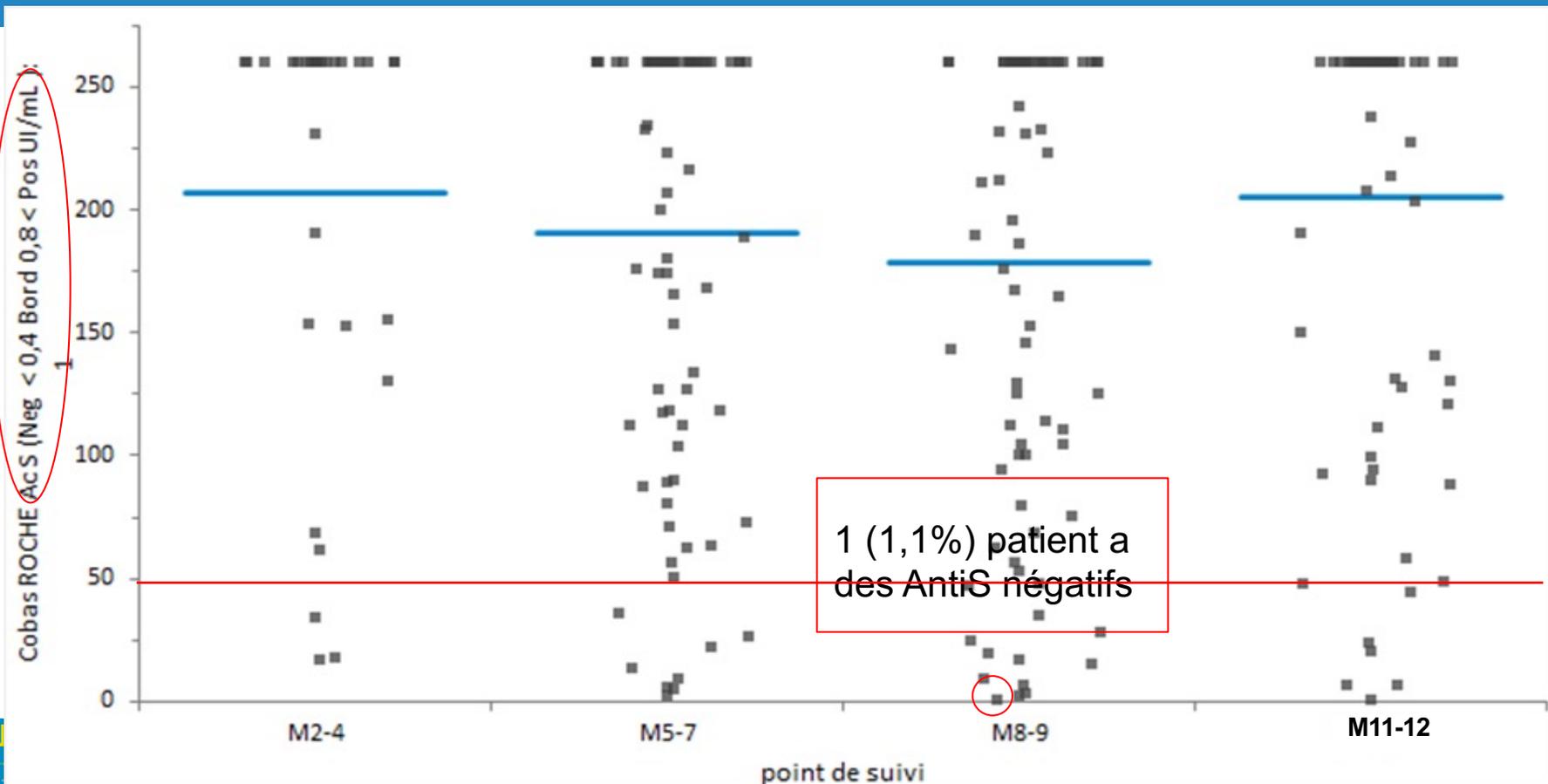
- M9 : 1/91 (1,1%)
- M12 : 0/71 (%)

Patients AntiS < 50 UA/mL :

- M9 : 12/91 (13,2%)
- M12 : 6/71 (8,5%) (dont 5 déjà <50UA/mL)

91,5% des patients a des AntiS protecteurs

Résultats : titres AntiS

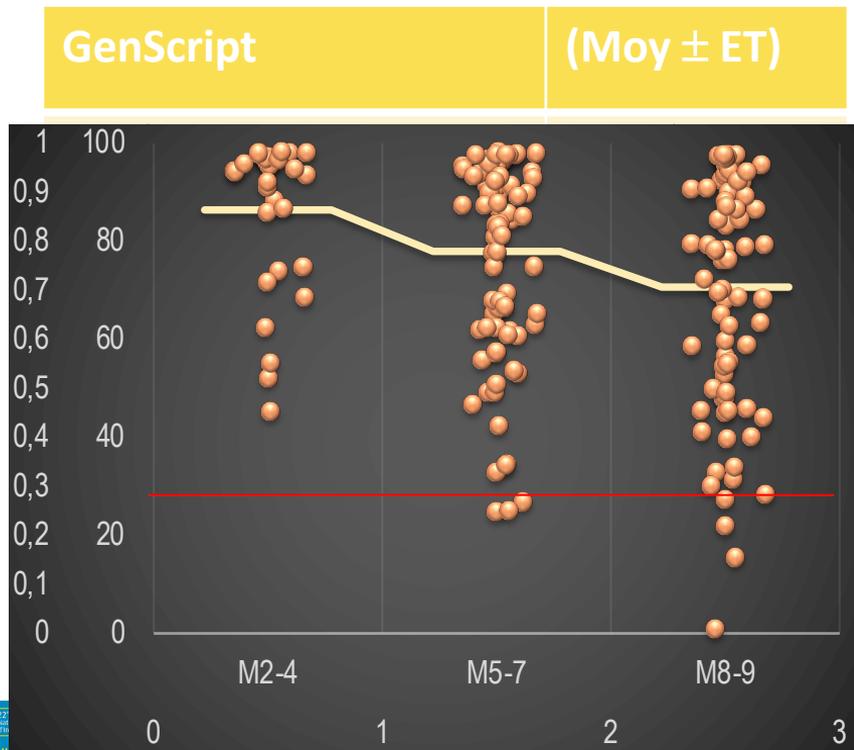


Résultats : taux d'anticorps neutralisants

GenScript	(Moy ± ET)
cPass % , M2-M4	79 ± 20 %
cPass % , M5-M7	73 ± 24 %
cPass % , M8-M9	75 ± 22 %
cPass % , M 12	Non réalisé devant la bonne corrélation AcS > 50UA/mL et AcN

- Tous les patients ont eu des Ac neutralisants avec cPass > 30% à 3M
- **Décroissance des AcN après 5-6M :**
 - 6M : 3/91 patients (3,3%)
 - M9 : 6/91 (6,5%) = 3 supplémentaires
 - M12 : 6 /71 (8.5%) (en théorie car 1 supplémentaire Anti S < 50UA/ml)

Résultats : taux d'activité neutralisante des AntiS



- Tous les patients ont eu des Ac neutralisants avec cPass > 30% à 3M

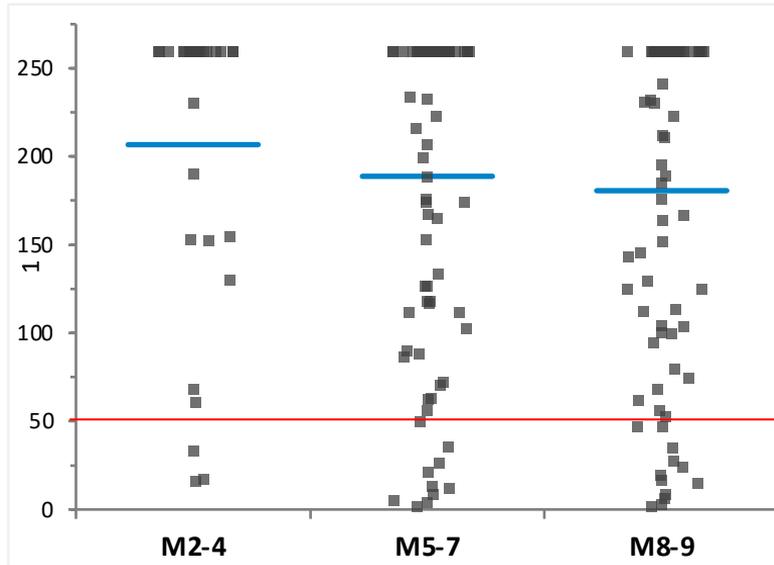
- Décroissance des AcN après 5-6M :

- 6M : 3/91 patients (3,3%)
- M9 : 6/91 (6,5%) = 3 supplémentaires
- M12 : 6 /71 (8.5%) (en théorie car 1 supplémentaire Anti S < 50UA/ml)

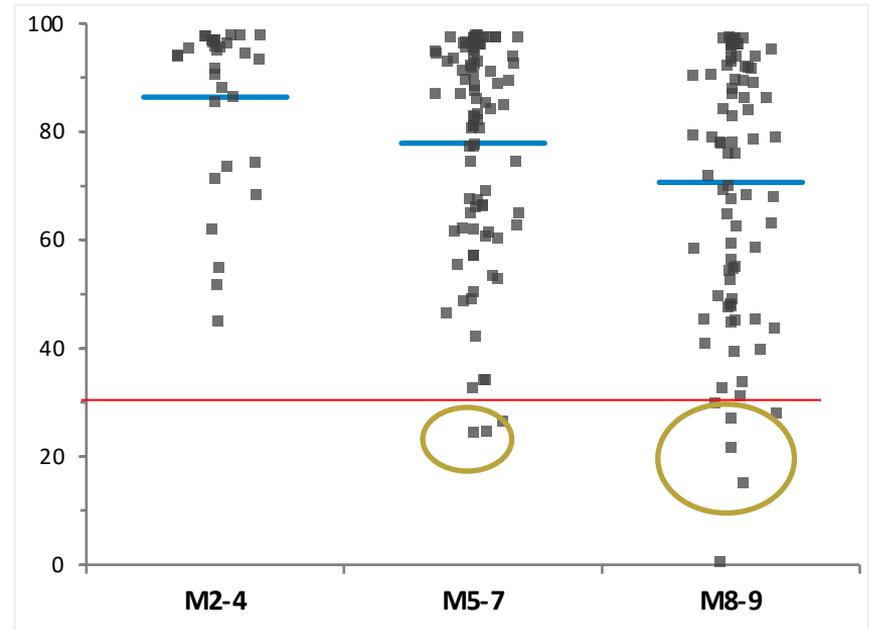
Elecsys Roche (cut-off > 0,8 UI/ml)	GenScript (cut-off > 30% = pos)	Microneutralization test (MNT)	
		Inhibition dilution	Neutralizing activity (>1:8)
1,6	21.80	1:2	NON
27.73	28.10	1:2	NON
<0.04	0.7750	0	NON
NA	26.67	1:8	NON
16.63	27.14	1:4	NON
35	15.26	1:2	NON

Résultats : corrélation AntiS > 50 UA/ml et cPass >30%

Cobas ROCHE Ac anti-S
(Neg < 0,4 Eq 0,8 < Pos UI/mL)



GenScript
(cut-off > 30% = pos) : 1



P=0,0007

Discussion/conclusion

- Les sujets âgés malgré l'immunosénescence ont une bonne réponse anticorps après une COVID-19
- Les AcN persistent dans plus de 90% au moins jusqu'à 12 mois
- Ces AcN sont protecteurs contre une réinfection
- Très bonne corrélation entre IgG AntiS (Elecsys) > 50UA/ml et AcN (GenScript) >30% permettant de prédire d' une activité protectrice
- Devant la bonne réponse à l'infection, les SA aux antécédents de COVID-19 devraient bénéficier d'une seule dose de vaccin
- Un suivi sérologique en routine pourrait être proposé à 6 – 9 mois afin de déterminer les patients devant être revaccinés

Discussion/conclusion

- L'immunité naturelle semble plus durable de l'immunité vaccinale
- L'immunité du virus sauvage semble protéger aussi contre les variants circulant en France dont le variant delta
- Est-ce l'immunité conférée par les nouveaux variants est aussi immunisante et durable?

Sivan Gazit et al. Aout 2021. Preprint MedRxiv

Merci de votre attention

- **Remerciements aux autres auteurs :**

- Christelle Vauloup-fellous
- Aude Allemang-Trivalle
- Lina Mouna
- Mehdi Razazian
- Emmanuelle Duron
- Marie Neiss
- Zeynab Triखा
- Magalie Guichardon
- Anne-Marie Roque
- Christophe Trivalle