

Immunité humorale jusqu'à 24 mois après la primo-vaccination chez les populations particulières Résultats de la cohorte ANRS0001s COV-POPART

Présentation journées I-REIVAC

Alexis FRANÇOIS – Biostatisticien
Pr Linda WITTKOP – Méthodologiste
Pr Odile LAUNAY, Pr Paul LOUBET, Pr Linda WITTKOP – Investigateurs
coordonnateurs
Pr Eric TARTOUR – Immunologie
Pr Xavier DE LAMBALLERIE – Virologie médicale

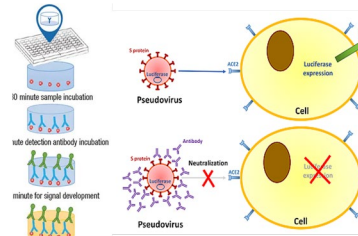
1. Introduction: La cohorte ANRS0001s COV-POPART

14 sous-populations vaccinées



Étude de cohorte nationale multicentrique de populations particulières vaccinées contre la Covid-19 avec relevés prospectifs de données cliniques (eCRF) et biologiques

Tests sérologiques (ELISA Euroimmun) et séroneutralisation contre la souche originale et variants du SARS-CoV-2 réalisés en centralisé



Sous-étude Immunologie et virologie approfondies

Protocole v11.0 du 02/04/2024
NCT04824651

→ 11 populations particulières

- Cancer solide
- Transplantés d'organes solides
- Allogreffés de cellules souches hématopoïétiques
- Insuffisants rénaux chroniques dialysés ou non
- Maladies inflammatoires systémiques et auto-immunes
- Rhumatismes inflammatoires chroniques
- SEP/NMOSD
- Hypogammaglobulinémie
- Diabétiques obèses ou non
- Obèses non diabétiques
- Personnes vivant avec le VIH

→ 3 groupes contrôles

- Participants âgés de 18 à 74 ans
- Participants âgés 75+ ans
- Sujet non atteints d'une des conditions chroniques d'intérêt avec une 1ère injection de vaccine AZD1222 qui seront vaccinés avec une 2ème injection de vaccine ARNm BNT162b2

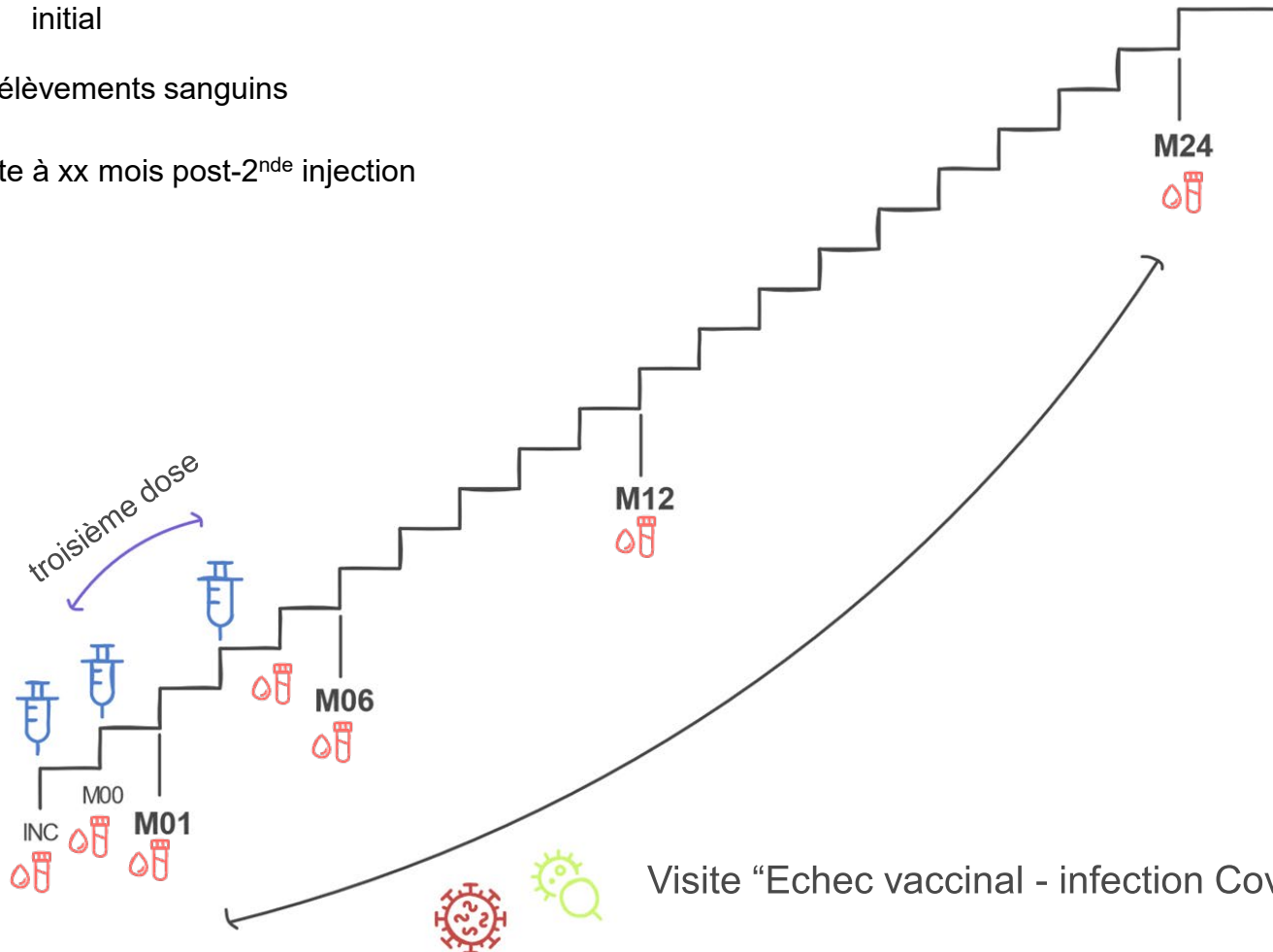


Schéma vaccinal initial



Prélèvements sanguins

Mxx Visite à xx mois post-2nde injection






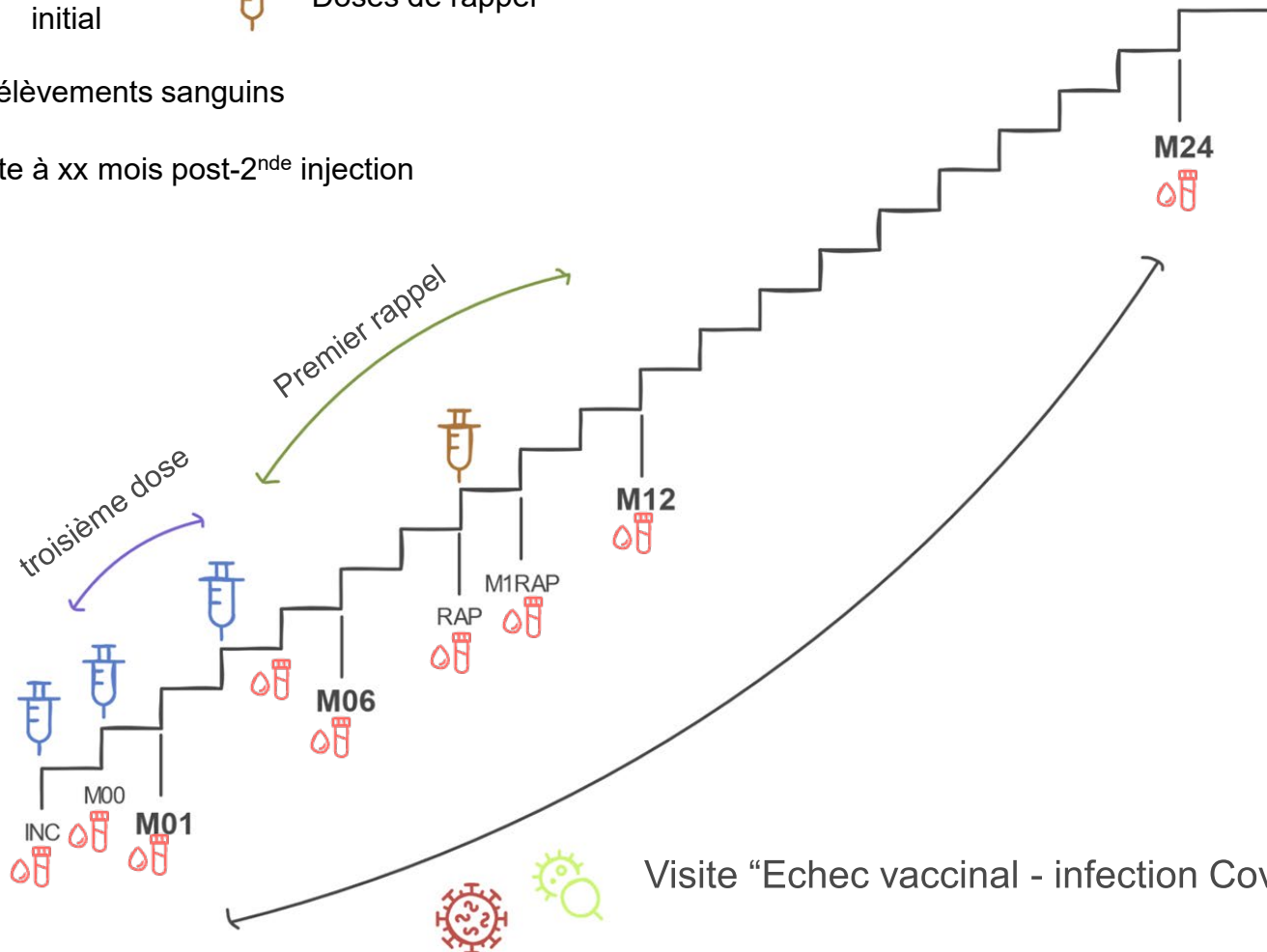
Période inclusion:

21/03/2021




31/12/2021

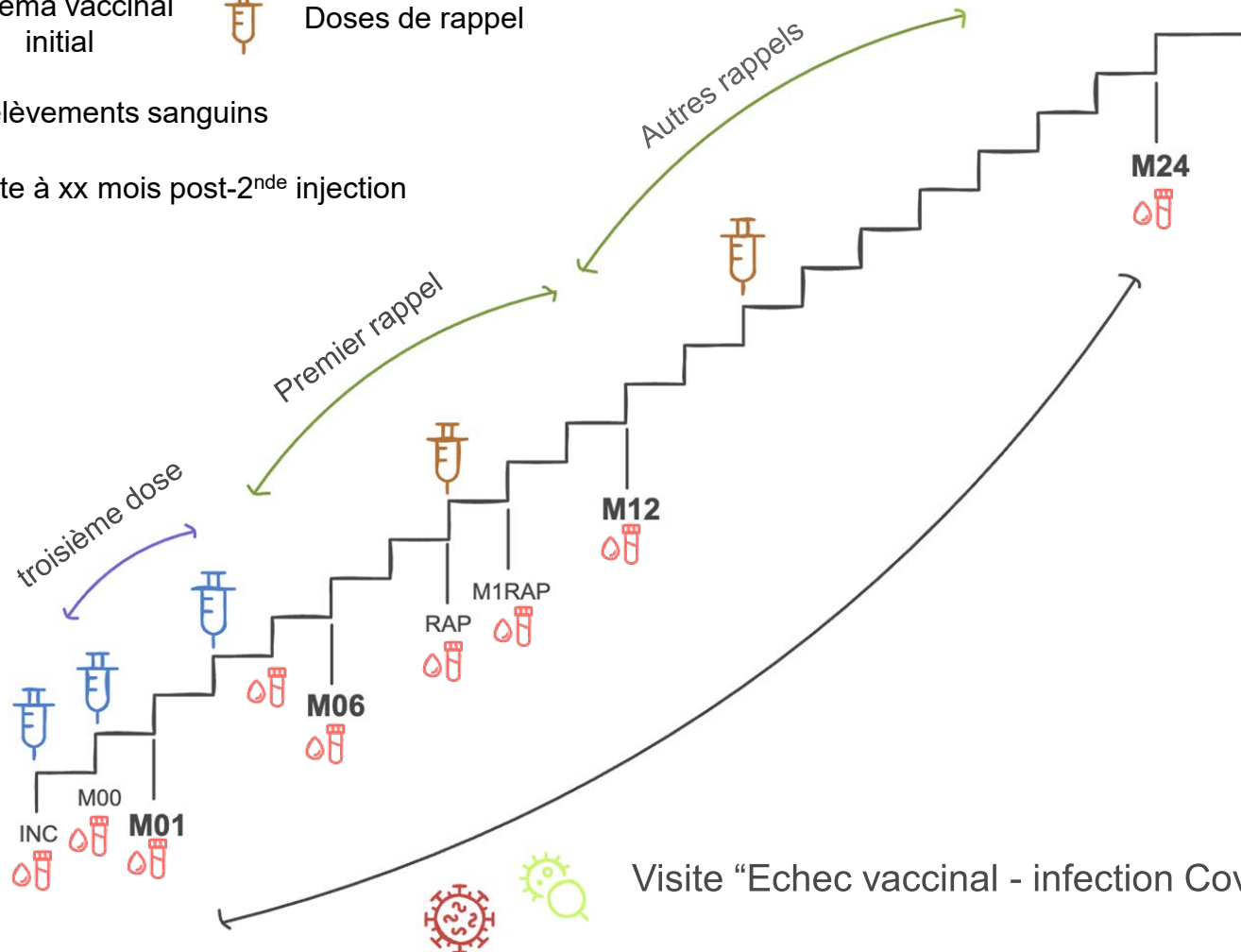
Visite "Echec vaccinal - infection Covid-19"

-  Schéma vaccinal initial
-  Doses de rappel
-  Prélèvements sanguins
- Mxx** Visite à xx mois post-2nde injection



Période inclusion:
21/03/2021
31/12/2021

-  Schéma vaccinal initial
-  Doses de rappel
-  Prélèvements sanguins
- Mxx** Visite à xx mois post-2nde injection



Période inclusion:
21/03/2021
31/12/2021

Objectif principal commun à toutes les sous-populations

Évaluer de manière standardisée dans chaque sous-population **la réponse immunitaire humorale** à la vaccination Covid-19 au moment de la deuxième injection, puis à 1, 6, 12 et 24 mois **après la deuxième injection du vaccin**

Objectifs secondaires

Décrire la réponse immunitaire humorale de chaque **sous-population** avec un groupe de **sujets indemnes** des conditions chroniques étudiées

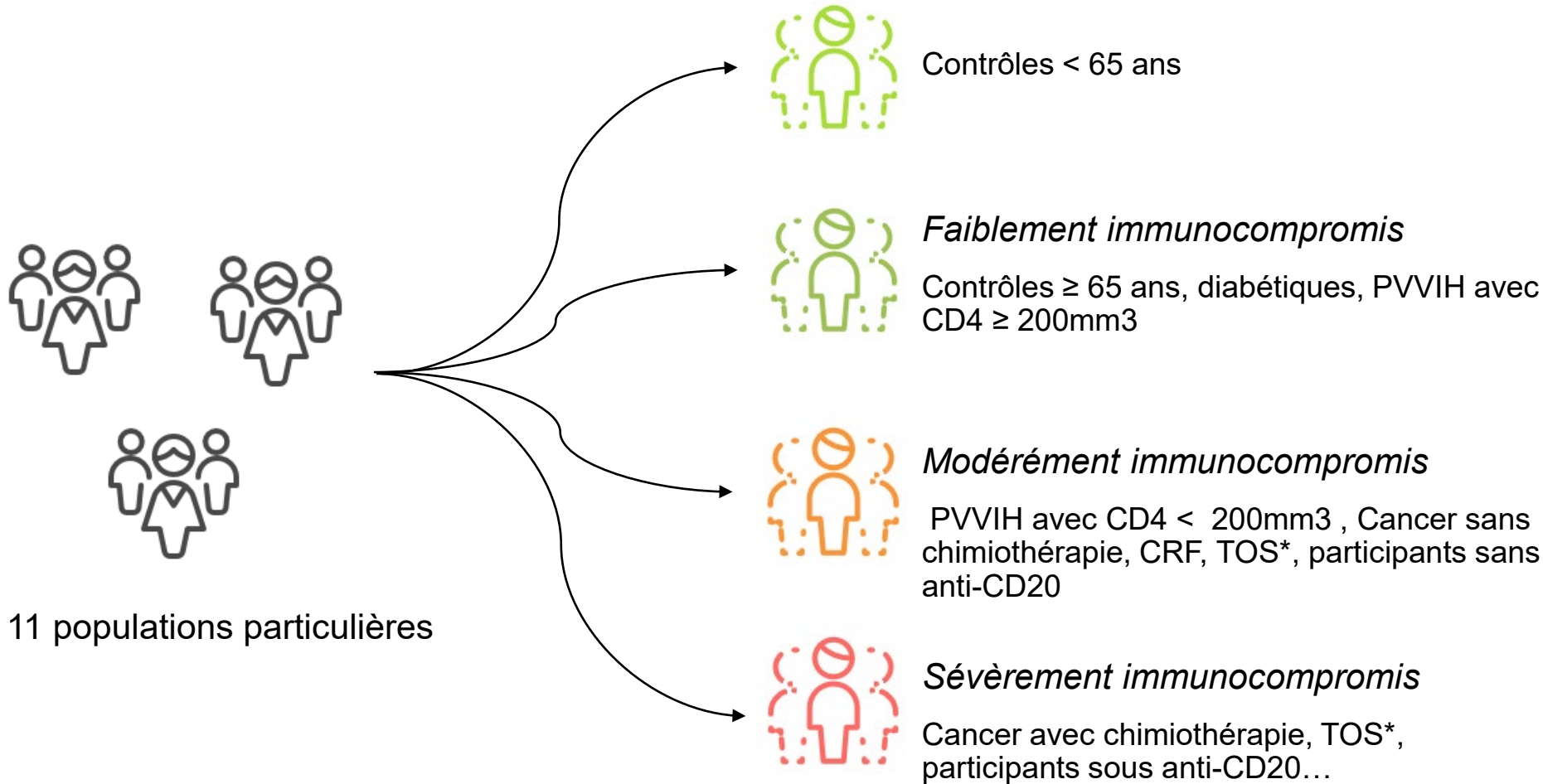
Décrire immuno-virologiquement les **échecs vaccinaux**

Modéliser l'évolution de la réponse immunitaire humorale **au cours du temps**

2. Méthodes

- Participants de la cohorte COV-POPART avec
 - Schéma initial comportant au moins deux doses de vaccin à ARNm
 - Données sérologiques disponibles au cours du suivi selon les fenêtres du protocole
 - Pas d'infection SARS-CoV-2 documentée ou séroconversion des anticorps anti-NCP
 - Pas d'administration d'Ac monoclonaux avant la 2^{ème} dose du schéma vaccinal initial
 - Données socio-démographiques disponibles (âge, sexe, IMC)

- Pour la modélisation, les données ont été censurées
 - Au moment de l'infection (si test confirmé +) ou séroconversion des Ac anti-NCP
 - À la date d'administration des Ac monoclonaux (si applicable)



Co-inclusions : pathologie la plus sévère

*dépendant de la prise d'anti-CD20 et/ou temps depuis transplantation

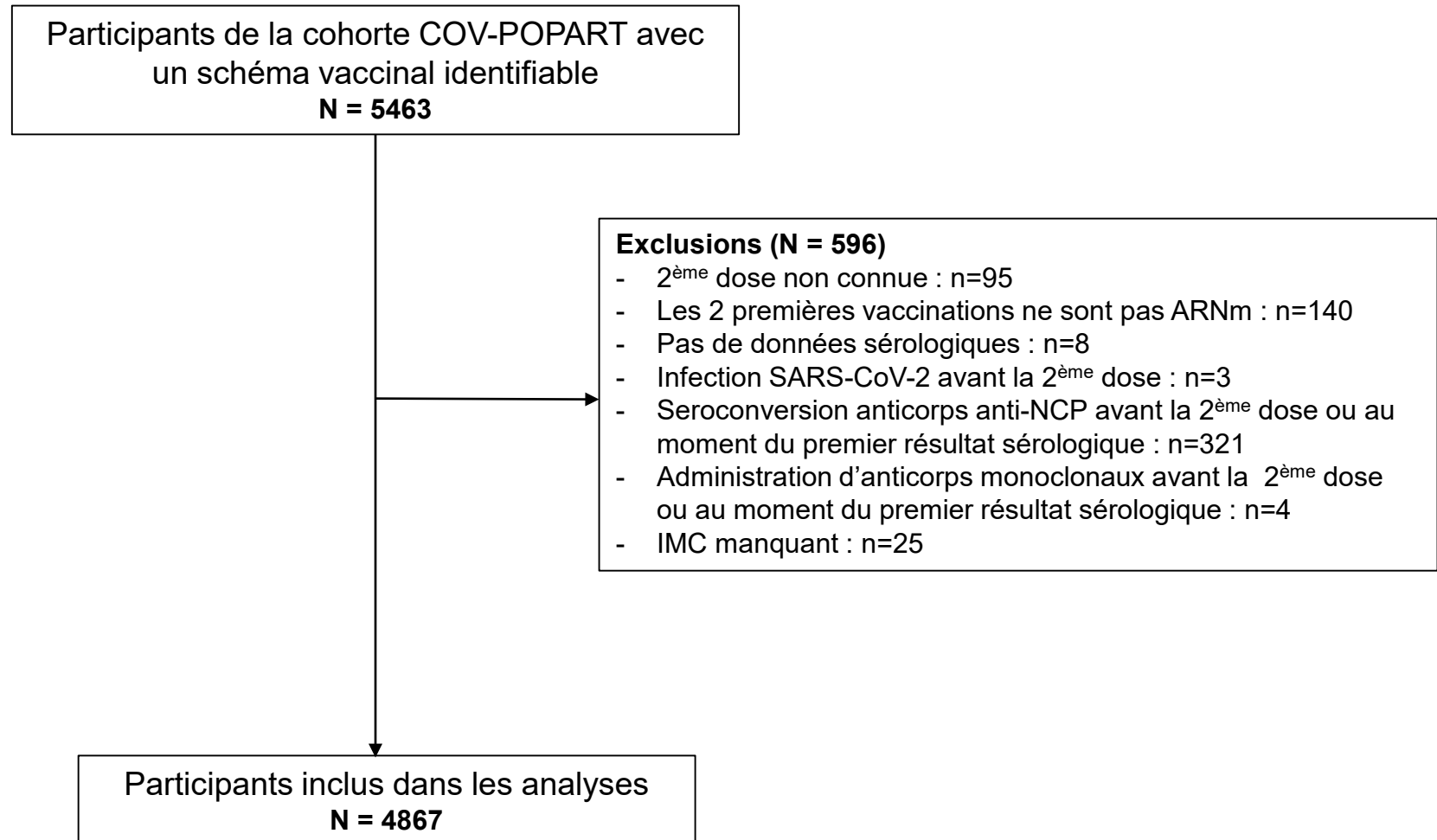
❑ Analyses descriptives

- ❑ Distribution des anticorps anti-Spike dans les sous-populations SEP, TOS, PVVIH, contrôles 18-64 ans
 - ❑ *globalement et selon le statut infectieux*
- ❑ Probabilité cumulée d'infection SARS-CoV-2, estimateur Aalen-Johansen

❑ Modélisation

- ❑ Modèle mécaniste → introduction d'un modèle à deux populations de cellules
- ❑ Trajectoires individuelles prédites par le modèle
- ❑ Simulations par sous-population et type de schéma vaccinal initial

3. Résultats

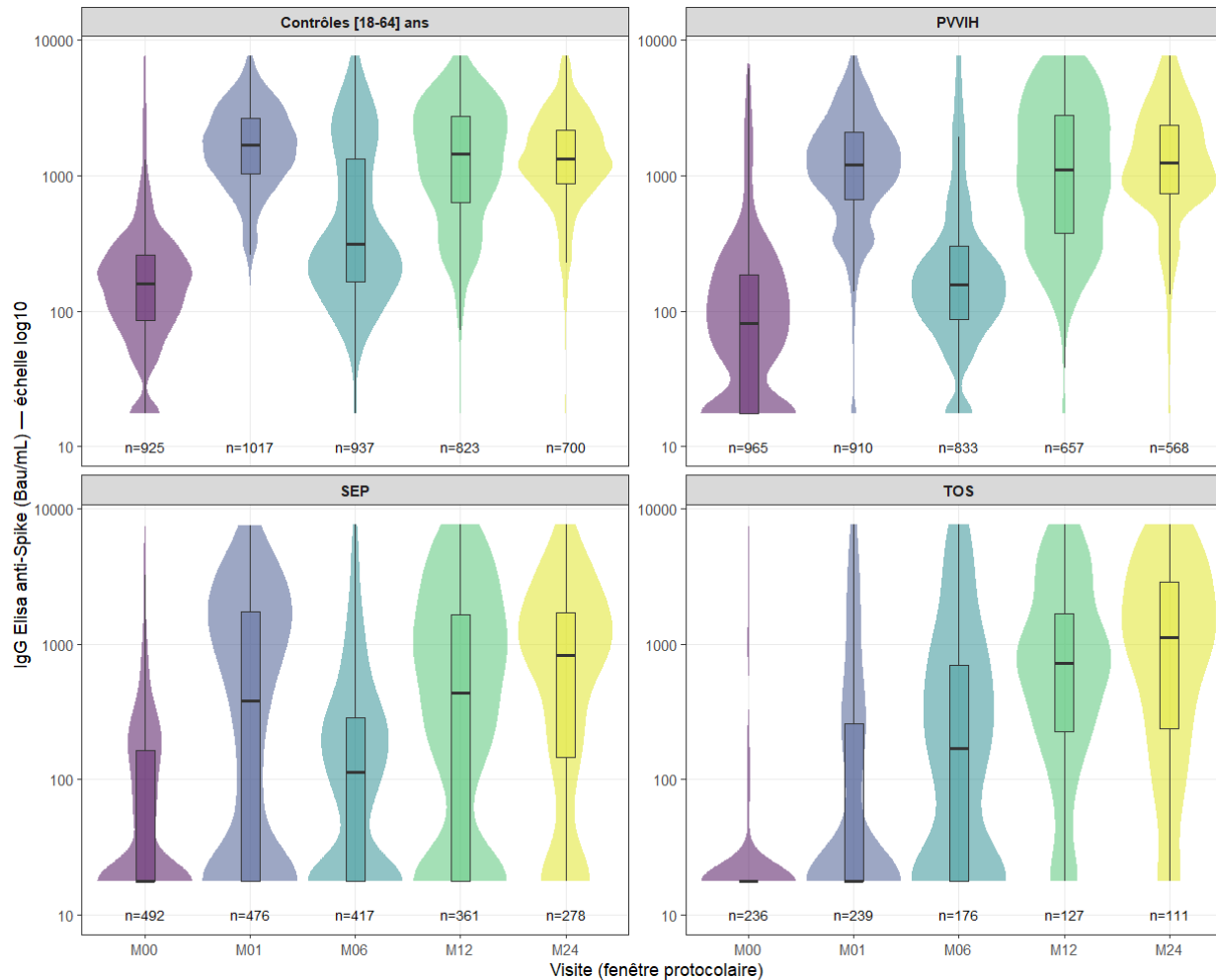


3.1. | Analyses descriptives

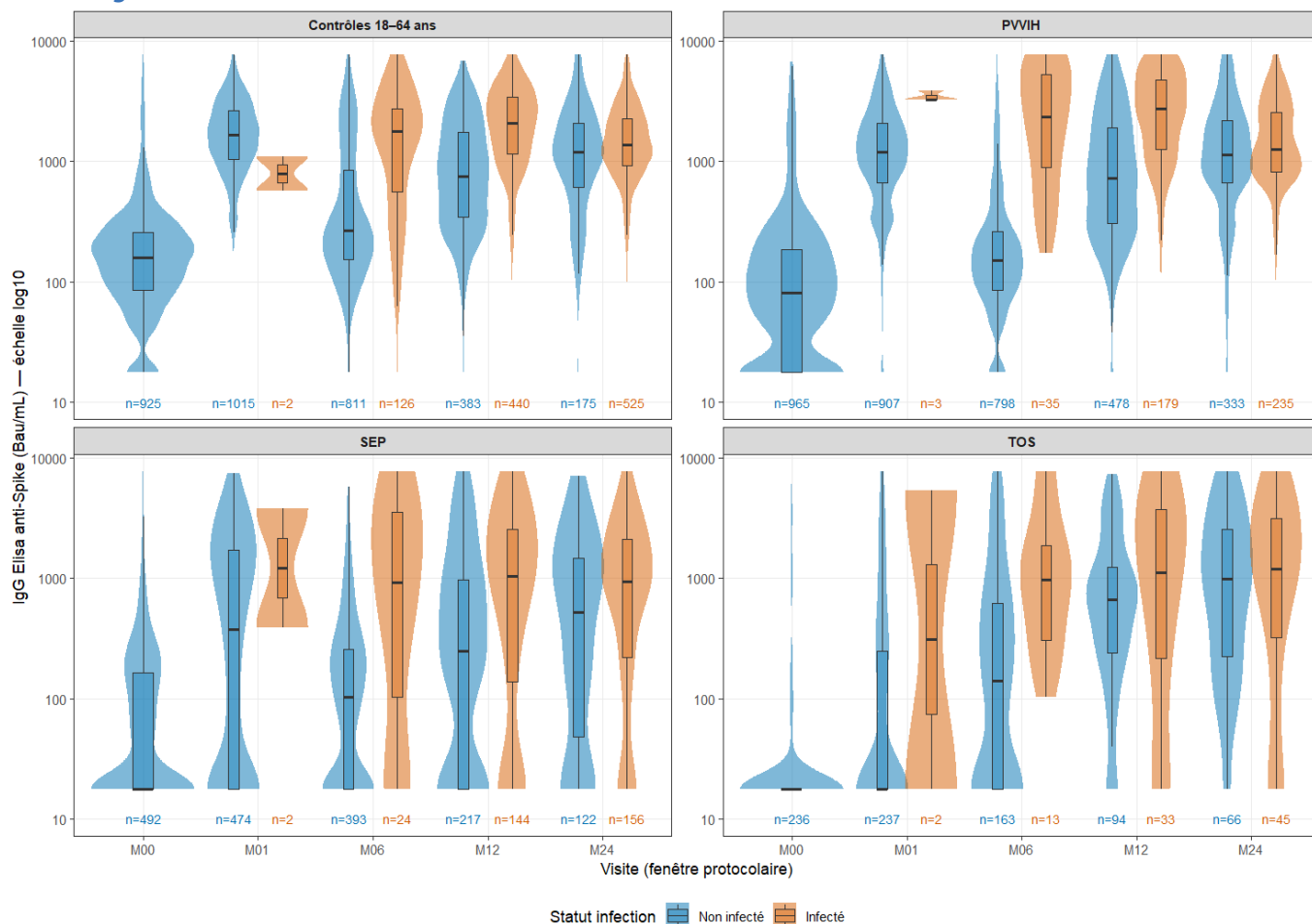
Caractéristiques à l'inclusion des participants de l'analyse

		Population d'analyse N=4867
Sexe, n (%)		
	femme	2427 (50%)
Âge à l'inclusion, médiane (IQR)		51 (40-60)
IMC, n (%)		
	maigreur	193 (4%)
	normal	2312 (47%)
	surpoids	1359 (28%)
	obésité	1003 (21%)
Catégorisation sous-population, n (%)		
	contrôles 18-64 ans	1053 (22%)
	faiblement immunocompromis	2068 (42%)
	modérément immunocompromis	1026 (21%)
	fortement immunocompromis	720 (15%)
Schéma vaccinal complet [initial], n (%)		
	[BNT162b2 + BNT162b2] + BNT162b2	2053 (42%)
	[BNT162b2 + BNT162b2]	993 (20%)
	[BNT162b2 + BNT162b2] + mRNA-1273	587 (12%)
	[BNT162b2 + BNT162b2 + BNT162b2]	290 (6%)
	Autre	944 (20%)

IgG Elisa anti-spike par visite jusqu'à 24 mois post-2nd injection



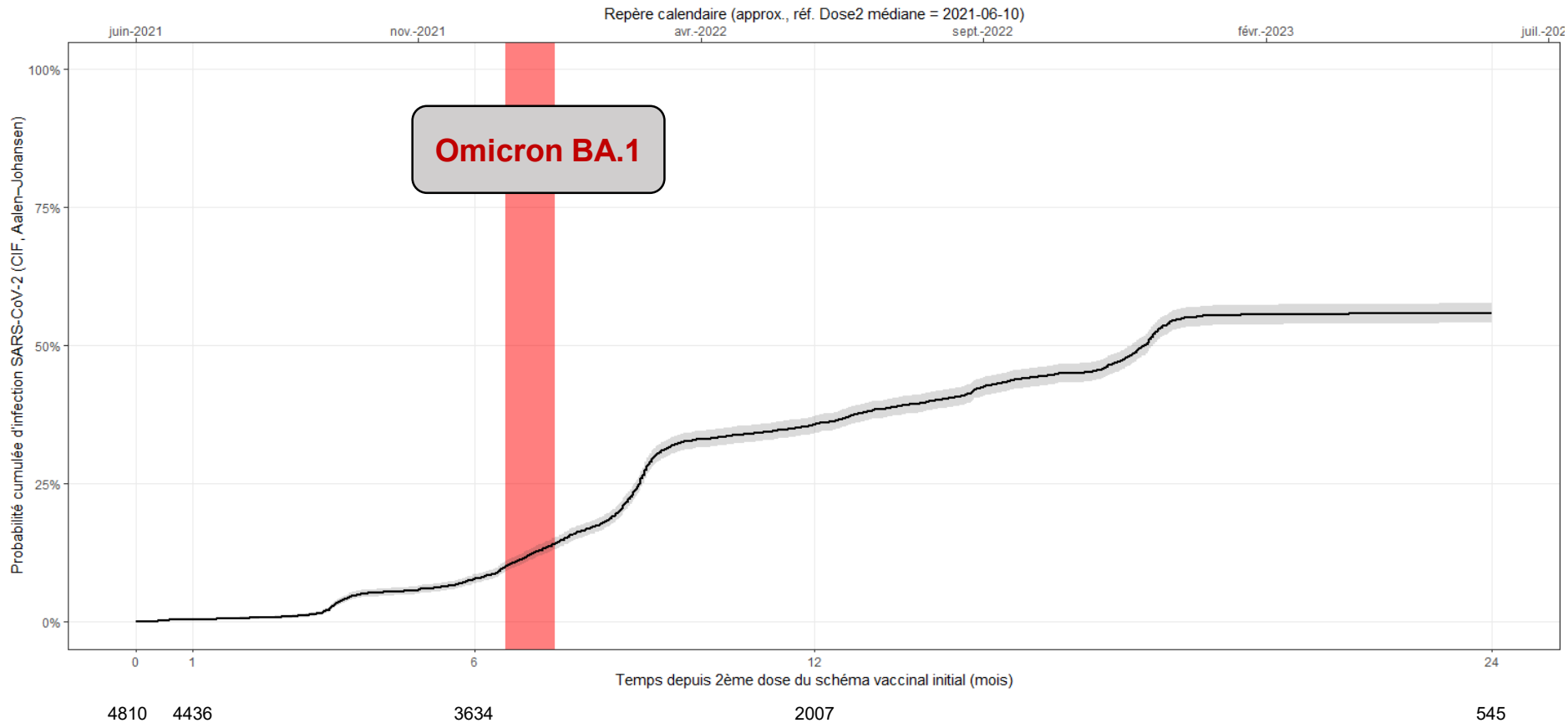
IgG Elisa anti-spike par visite selon le statut de l'infection jusqu'à 24 mois post-2nd injection



Note : les infections SARS-CoV-2 sont matérialisées par i) test PCR/antigénique positif et/ou ii) séroconversion Ac anti-NCP

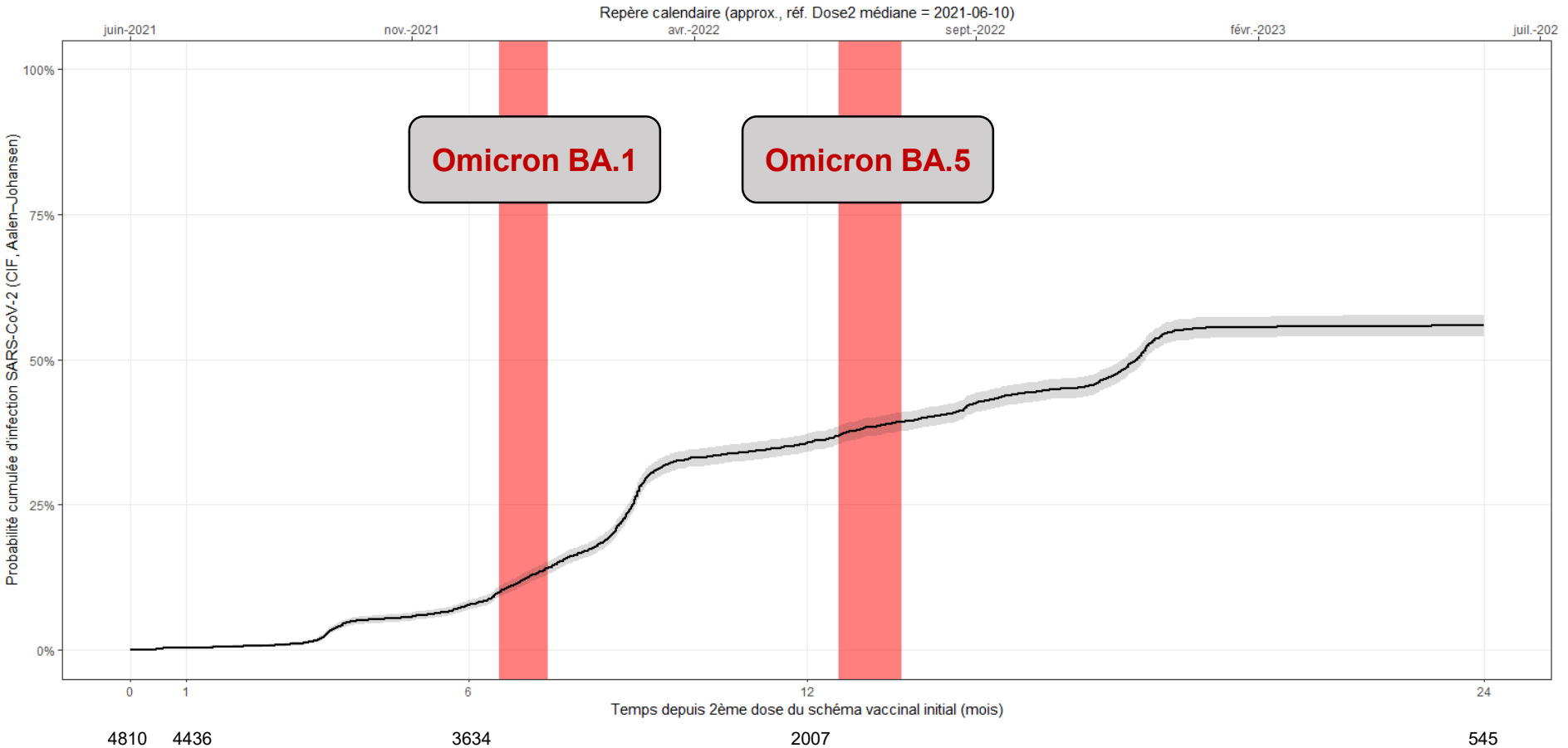
Probabilités cumulées d'infection au SARS-CoV-2 dans la cohorte - Estimateur Aalen-Johansen

Infection = min(PCR/Ag post-Dose2, midpoint NCP NEG→POS). Décès = risque compétitif.



Probabilités cumulées d'infection au SARS-CoV-2 dans la cohorte - Estimateur Aalen-Johansen

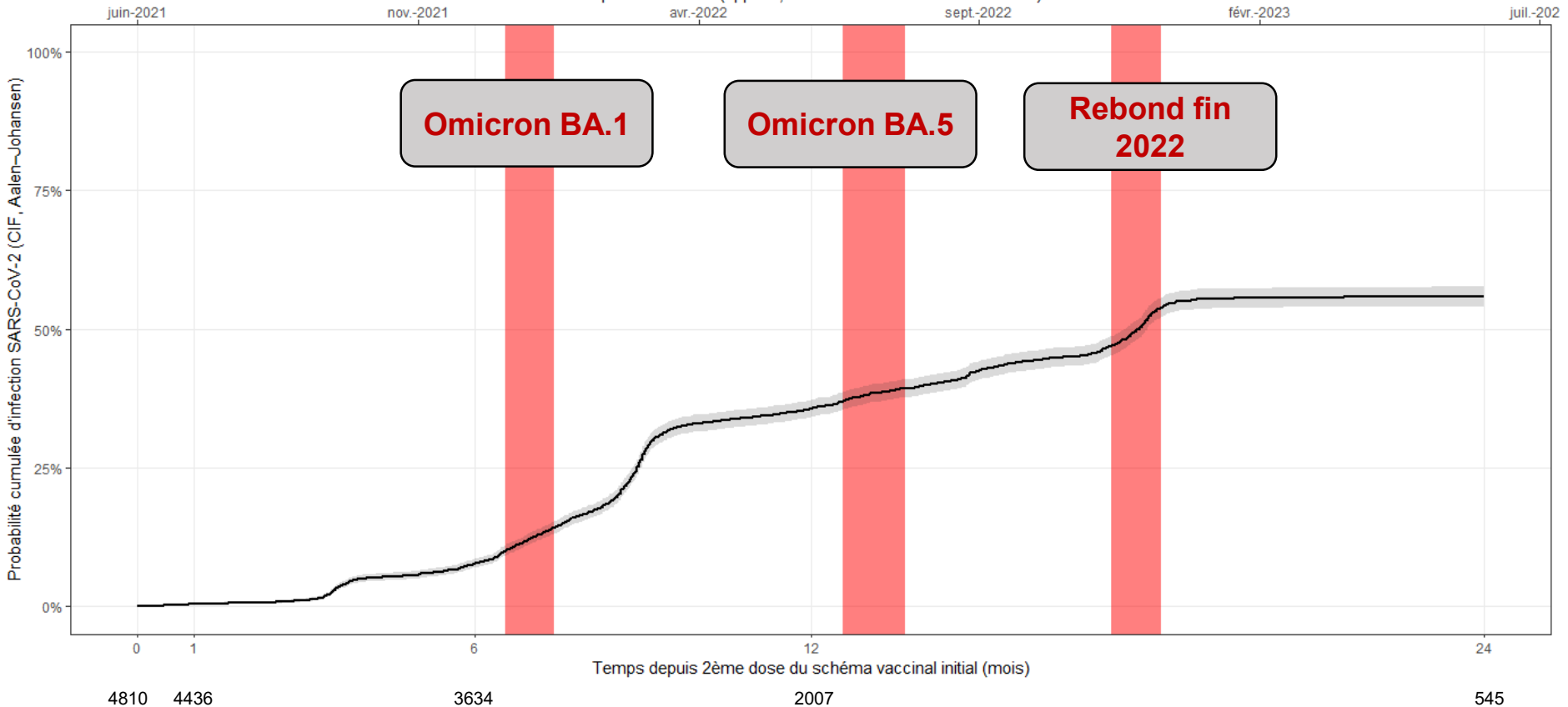
Infection = min(PCR/Ag post-Dose2, midpoint NCP NEG→POS). Décès = risque compétitif.



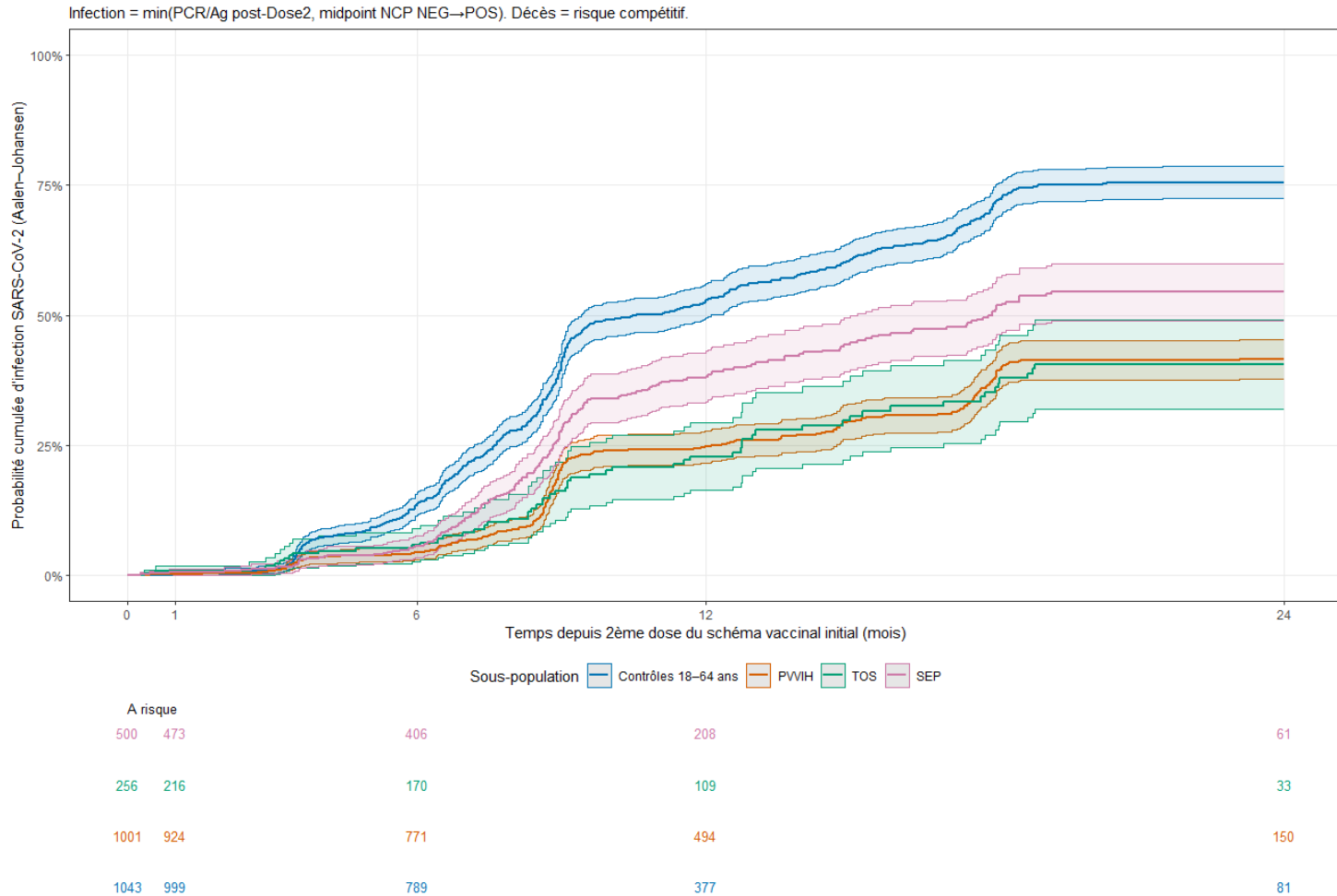
Probabilités cumulées d'infection au SARS-CoV-2 dans la cohorte - Estimateur Aalen-Johansen

Infection = min(PCR/Ag post-Dose2, midpoint NCP NEG→POS). Décès = risque compétitif.

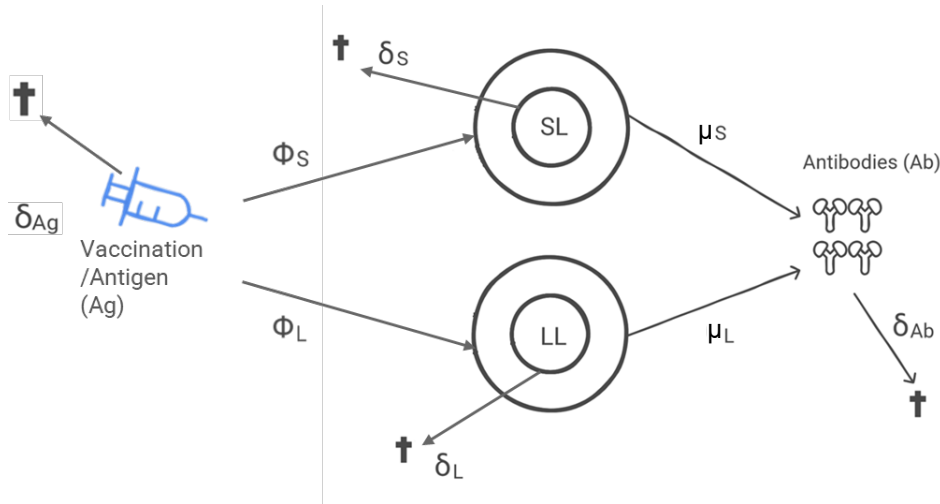
Repère calendaire (approx., réf. Dose2 médiane = 2021-06-10)



Probabilités cumulées d'infection au SARS-CoV-2 dans la cohorte – populations particulières et contrôles – Estimateur Aalen-Johansen



3.2. Modélisation



Prediction of long-term humoral response induced by the two-dose heterologous Ad26.ZEBOV, MVA-BN-Filo vaccine against Ebola

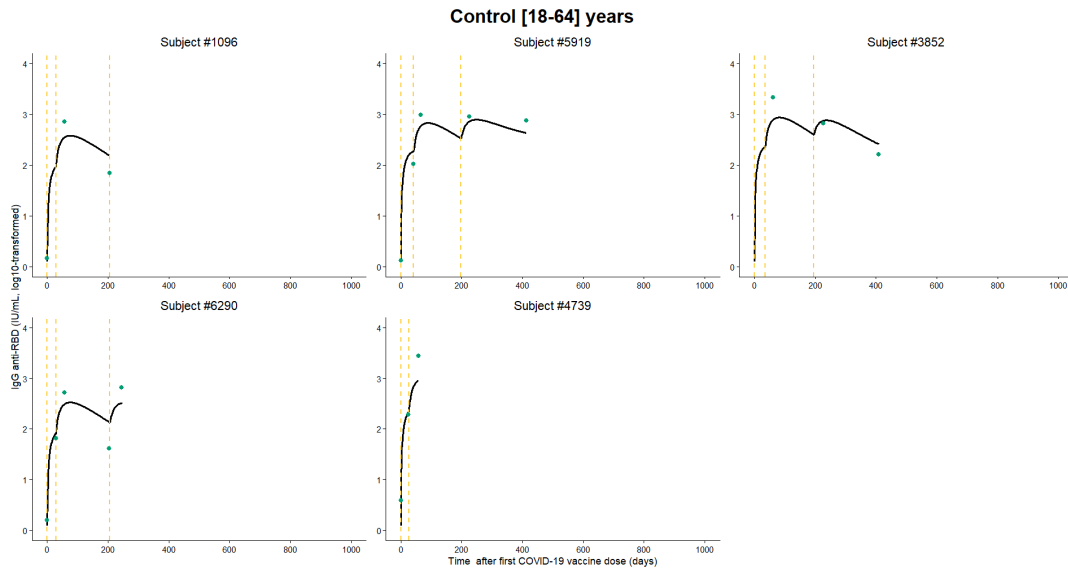
Marie Alexandre^{1,2}, Mélanie Prague^{1,2,8}, Chelsea McLean³, Viki Bockstal^{3,6}, Macaya Douoguih³, Rodolphe Thiébaud^{1,2,8,9} and for the EBOVAC 1 and EBOVAC 2 Consortia⁹

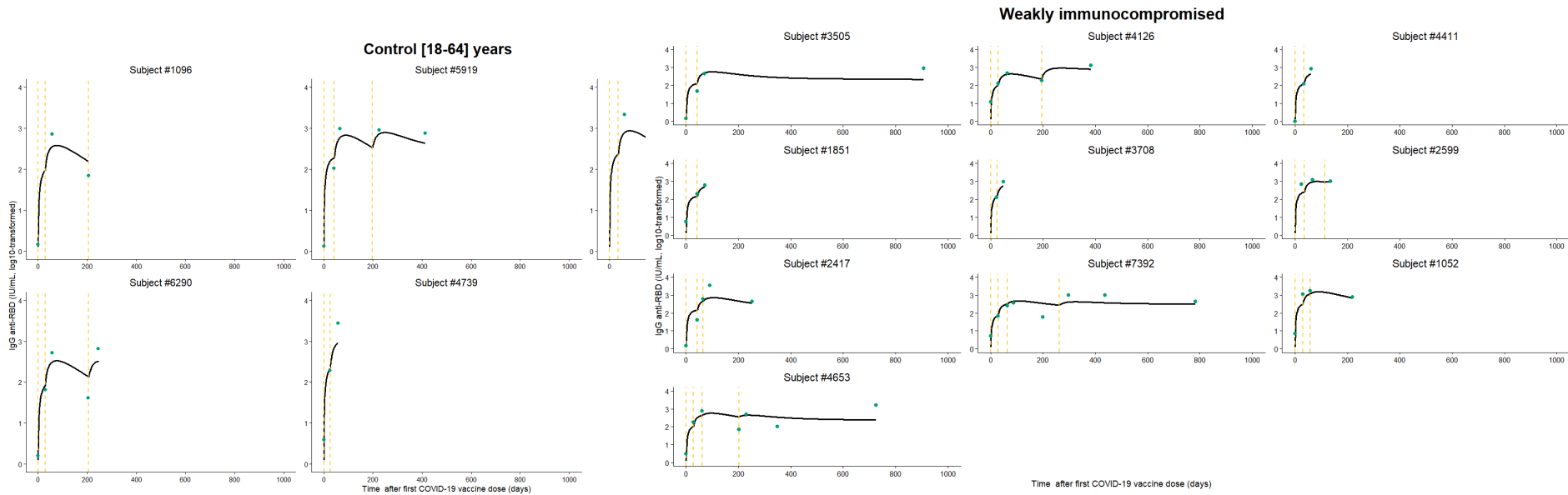
Modeling the kinetics of the neutralizing antibody response against SARS-CoV-2 variants after several administrations of Bnt162b2

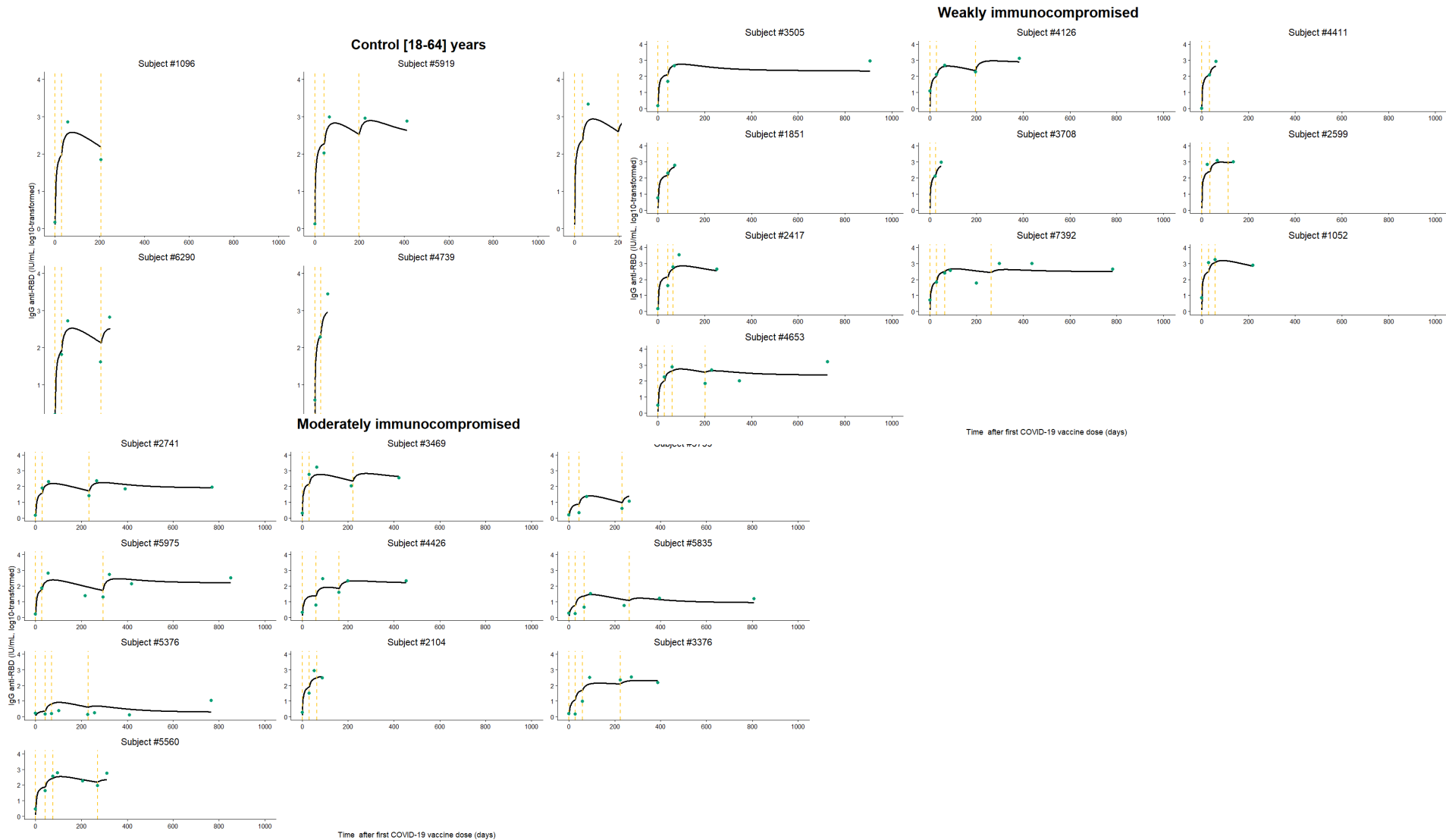
Quentin Clairon^{1,2,3,9}, Mélanie Prague^{1,2,3,9}, Delphine Planas^{3,4}, Timothée Bruei^{3,4}, Laurent Hocqueloux⁵, Thierry Prazuck⁵, Olivier Schwartz^{3,4}, Rodolphe Thiébaud^{1,2,3}, Jérémie Guedj⁶

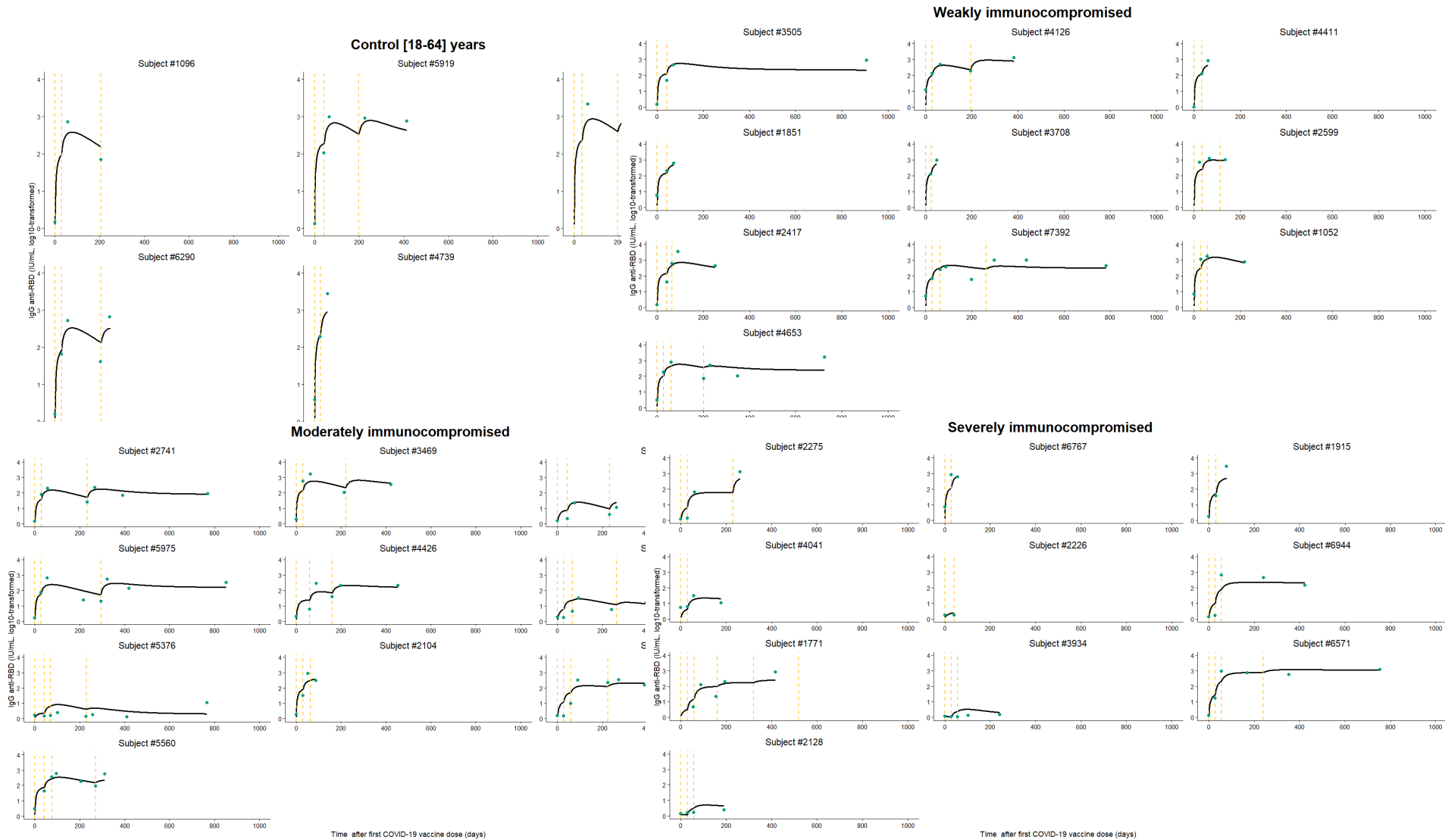
1 Université de Bordeaux, Inria Bordeaux Sud-Ouest, Bordeaux, France, 2 Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, SISTM Team, UMR1219, Bordeaux, France, 3 Vaccine Research Institute, Créteil, France, 4 Virus and Immunity Unit, Institut Pasteur, Université de Paris Cité, CNRS UMR3569, Paris, France, 5 Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Centre Hospitalier Régional, Orléans, France, 6 Université Paris Cité, IAME, Inserm, Paris, France

- ❑ Cellules sécrétrices d'anticorps (ASCs) divisées en cellules à courtes (SL) et longue (LL) durée de vie
- ❑ Trois processus biologiques représentés :
 - ❑ Production de SL et LL par les ASCs à des taux Φ_S , Φ_L puis dégradation au cours du temps à des taux δ_S , δ_L ;
 - ❑ Production d'anticorps par les SL et LL à des taux μ_S et μ_L
 - ❑ Dégradation des anticorps au cours du temps à un taux δ_{Ab}

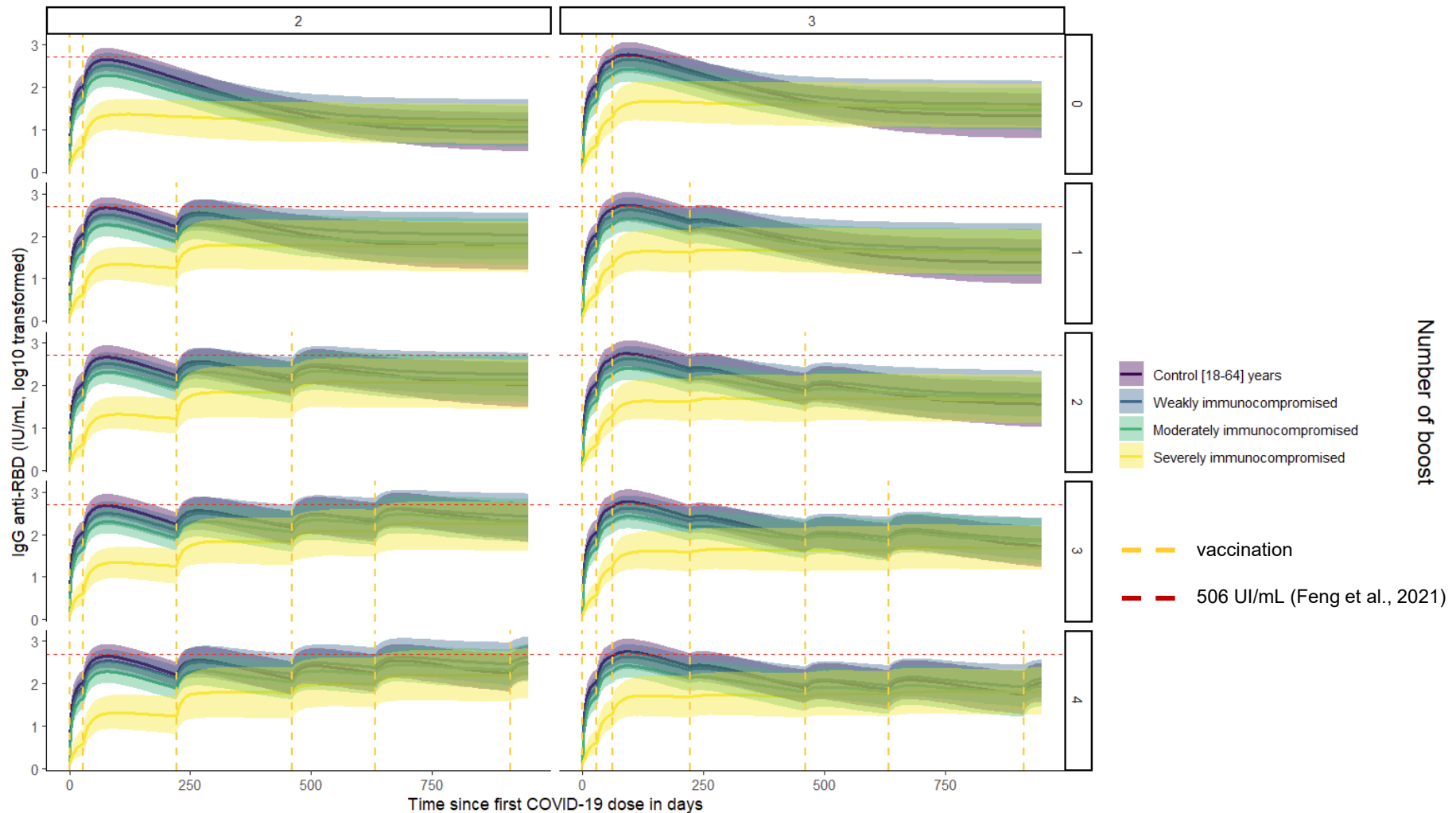









Number of primary dose in the vaccine regimen



4. Discussion & Conclusion

- Production d'anticorps hétérogène selon les sous-populations durant le schéma vaccinal initial
- Rattrapage post-rappel observé dans toutes les sous-populations
 - Limites : pas de censure à l'infection et nombre de boosts reçus différents entre chaque individu
 -  Meilleure production d'anticorps post-infection (immunité hybride)
 - Augmentation croissante des infections à 1 an de suivi
- Application d'un modèle mécaniste adéquat à ce type de données
 - Vérification des résultats précédents en tenant compte de la censure liée aux infections et administration d'anticorps monoclonaux
 - Importance des doses de rappel : stabilisation des anticorps jusqu'à M24
 - Production de contre-factuelles pour différentes catégories de populations immunodéprimées
 - Modèles en cours de validation*
 - Basé sur de nombreuses hypothèses*

Remerciements

Promoteur

- Inserm – ANRS | MIE

Coordination

- Investigateurs coordonnateurs : Odile Launay, Paul Loubet, Linda Wittkop
- Coordination immunologique : Eric Tartour (HEGP, Paris)
- Coordination virologique : Xavier de Lamballerie (UVE, Marseille)

Financement

- La cohorte ANRS0001S COV-POPART est conduite avec le soutien de l'ANRS | MIE et est financée par les ministères français : Ministère des Solidarités et de la Santé et Ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation

Méthodologie et Coordination

- Pour la cohorte adulte : UMS 54 MART - Bordeaux
- Pour la cohorte pédiatrie : URC Robert Debré - Paris

Inserm US19/SC10

- Coordination du circuit biobanque

Participants de la cohorte ANRS0001S COV-POPART

Groupe ANRS0001S COV-POPART (Centres investigateurs et CRB)

- + 200 services cliniques impliqués dans 32 centres Covireivac + 4 centres de lutte contre le cancer
- + 1000 collaborateurs

Comité scientifique

- O Launay, P Loubet, L Wittkop, X de Lamballerie, E Tartour, M Gharib, C Combot, JY Blay, JP Spano, E Epailly, S Nguyen-Quoc/A Thiebaut, M Hourmant/F Vrtovsnik, B Terrier, D Laplaud, J Morel, M Laville, JF Viillard, JD Lelievre, B Laviolle, X Roblin/E Bothelo-Nevers, S Guilmin-Crepon, R Basmaci, A Yacoubi, K Ami, J Toubiana, F Kaguelidou, A de Guerra/R Slama, D Deplanque/P Rossignol, A Barquin/A Bénard, C Gilbert, V Petrov-Sanchez, C Madelaine, A Diallo/S Lancrey-Javal, L Meyer/P Vanhems. Associations de patients: JM Charrel, E Buleux, E Plassart, AS Joly, JF Thebaut, A Huet/N André, L Vallet

Unité de coordination clinique – UMS 54 MART

- Chefs de projet : Aude Barquin, Anne Bénard ; Attachés de recherche clinique coordonnateurs : Leila Abbad, Paul Balin, Alexia François, Stéphanie Gillet ; Data managers : Marlène Legrand, Laurence Merchadou ; Statisticiens : Alexis François, Camille Gilbert, Lydia Wilson

We would like to thank all participants, the dedicated staff of the local centres and their respective biological resource centres, who continuously participate with enthusiasm in the cohort and render this research possible.

Without their ongoing participation, a cohort of this magnitude would not be possible.

We thank the UMS 54 MART (Methods and Applied Research for Trials) Univ. Bordeaux, Inserm, for the methodology, statistical analysis, data management, data monitoring and ANRS0001S COV-POPART cohort management.

We thank as well the ANRS SC10 US109 INSERM Biobank for its huge ongoing contribution in this project, the Steering Committee, the Scientific Steering Committee, the Emerging Viral Diseases team (UVE), the Biological Immunology Service (HEGP APHP), the ANRS0001S COV-POPART Study Group and the F-CRIN I-Reivac Network team for their support.

The study is sponsored by Inserm - ANRS MIE and has been labelled as National Research Priority by the National Orientation Committee for Therapeutic Trials and other researches on Covid-19 (CAPNET). The investigators would like to acknowledge ANRS Emerging infectious diseases for their scientific support, the French Ministry of Health and Prevention and the French Ministry of Higher Education, Research and Innovation for their funding and support.

Wittkop Linda

*Univ. Bordeaux, INSERM, MART, Bordeaux, France,
INRIA SISTM Team, Talence, France,
CHU de Bordeaux, Service d'information médicale, INSERM,
Bordeaux, France*

Wilson Lydia

Univ. Bordeaux, INSERM, MART, Bordeaux, France

Prague Mélanie

*INRIA SISTM Team, Talence, France,
Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, SISTM
Team, UMR1219, Bordeaux, France*

Ruiz Anne-Andrée

*Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, SISTM
Team, UMR1219, Bordeaux, France*

*Et toute le reste de l'équipe MART impliqué dans la cohorte
(ARCs, DMs, CDPs)...*



Ressources supplémentaires

- Année 2021

Loubet P, Wittkop L, Tartour E, Parfait B, Barrou B, Blay JY, Hourmant M, Lachâtre M, Laplaud DA, Laville M, Laviolle B, Lelievre JD, Morel J, Nguyen S, Spano JP, Terrier B, Thiebaut A, Viallard JF, Vrtovsniak F, de Lamballerie X, Launay O.

A French cohort for assessing COVID-19 vaccine responses in specific populations.

Nat Med. 2021 Aug;27(8):1319-1321. doi: 10.1038/s41591-021-01435-1. PMID: 34253930.

- Année 2022

Loubet P, Wittkop L, Ninove L, Chalouni M, Barrou B, Blay JY, Hourmant M, Thouvenot E, Laville M, Laviolle B, Lelievre JD, Morel J, Quoc SN, Spano JP, Terrier B, Thiebaut A, Viallard JF, Vrtovsniak F, Circosta S, Esterle L, Levier A, Vanhems P, Tartour E, Parfait B, de Lamballerie X, Launay O; ANRS0001S COV-POPART study group.

One-month humoral response following two or three doses of messenger RNA coronavirus disease 2019 vaccines as primary vaccination in specific populations in France: first results from the Agence Nationale Recherche contre le Sida (ANRS)0001S COV-POPART cohort.

Clin Microbiol Infect. 2023 Mar;29(3):388.e1-388.e8. doi: 10.1016/j.cmi.2022.10.009. Epub 2022 Oct 14. PMID: 36252789; PMCID: PMC9562615.

- Année 2023

Gaborit B, Fernandes S, Loubet P, Ninove L, Dutour A, Cariou B, Coupaye M, Clement K, Czernichow S, Carette C, Resseguier N, Esterle L, Kali S, Houssays M, de Lamballerie X, Wittkop L, Launay O, Laville M; ANRS0001S COV-POPART study group.

Early humoral response to COVID-19 vaccination in patients living with obesity and diabetes in France. The COVPOP OBEDIAB study with results from the ANRS0001S COV-POPART cohort.

Metabolism. 2023 May;142:155412. doi: 10.1016/j.metabol.2023.155412. Epub 2023 Jan 31. PMID: 36731720; PMCID: PMC9886395.

- Année 2024

Paul Loubet, Jean-Daniel Lelievre, Alexis François, Elisabeth Botelho-Nevers, Christian Chidiac, David Chirio, Vincent Dubee, Bertrand Dussol, Florence Galtier, Mojgan Hessamfar, Enkelejda Hodaj, Sylvain Jaffuel, Karine Lacombe, Fabrice Laine, Maeva Lefebvre, Zoha Maakaroun-Vermesse, Alain Makinson, Aurelie Portefaix, Valerie Pourcher, David Rey, David Zucman, Julie Longobardi, Mathilde Bertheau, Eric Tartour, Xavier de Lamballerie, Odile Launay, Linda Wittkop for the ANRS0001s COV-POPART study group

Humoral response after mRNA COVID-19 primary vaccination and single booster dose in people living with HIV compared to controls: a French nationwide multicenter cohort study – ANRS0001S COV-POPART

Int J Infect Dis. 2024 May 31;146:107110. doi: 10.1016/j.ijid.2024.107110. Epub ahead of print. PMID: 38825164.

- Année 2024 (suite)

Mathieu Chalouni, Paul Loubet, Edouard Lhomme, Laetitia Ninove, Benoit Barrou, Jean-Yves Blay, Maryvonne Hourmant, Jérôme de Seze, Martine Laville, Bruno Laviolle, Jean-Daniel Lelièvre, Jacques Morel, Stéphanie Nguyen Quoc, Jean-Philippe Spano, Benjamin Terrier, Anne Thiebaut, Jean-Francois Viillard, François Vrtovsniak, Sophie Circosta, Mariam Gharib, Aude Barquin, Eric Tartour, Béatrice Parfait, Rodolphe Thiébaud, Laurence Meyer, Xavier de Lamballerie, Odile Launay, Linda Wittkop for the ANRS0001S COV-POPART study group

Association between humoral serological markers and risk of SARS-CoV-2 infection after Covid-19 primo-vaccination among ANRS0001S COV-POPART cohort participants

BMC Infect Dis. 2024 Sep 27;24(1):1049. doi: 10.1186/s12879-024-09861-5. PMID: 39333909; PMCID: PMC11429529.

Année 2025

Liem Binh Luong Nguyen*, Lyvia Magloire, Alexis François, David Billard, Frank Priou, Jennifer Arrondeau, Claude Linassier, Ines Ben Ghezala, Marine Gross-Goupil, Julie Charles, Nadine Dohollou, Philippe Vanhems, Claire Cracowski, Anne Marie Leroi, Fabrice Lainé, Florence Galtier, Karine Barthelemy, Stéphane Priet, Mariam Gharib, Mathieu Chalouni, Aude Barquin, Paul Loubet, Xavier de Lamballerie, Odile Launay, Linda Wittkop, Jean-Yves Blay, Jean-Philippe Spano, on behalf of the ANRS0001S COV-POPART cohort study group

Humoral immune response to Covid-19 vaccination in patients with cancer – Results from the ANRS0001S COV-POPART study

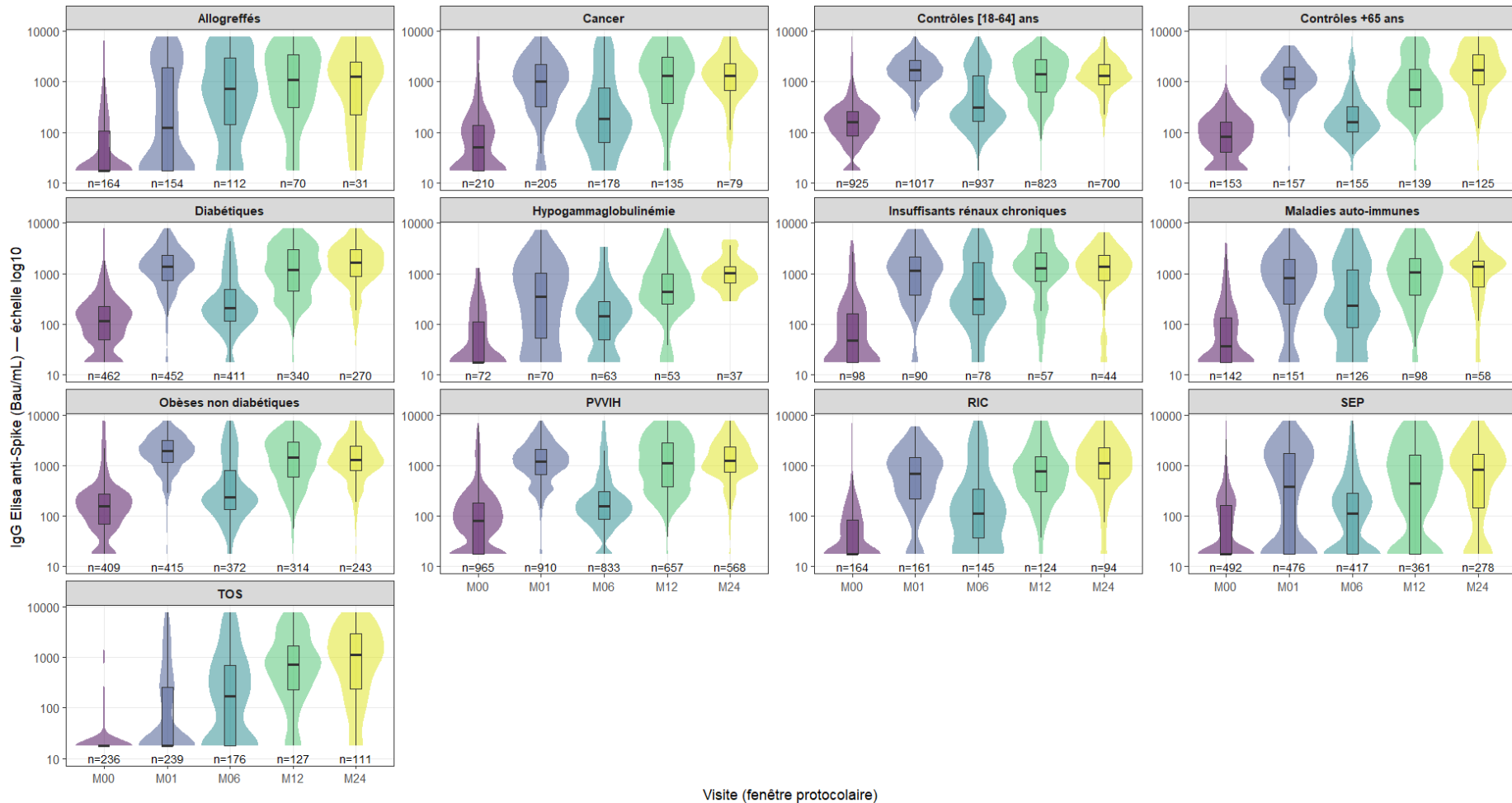
Vaccine. 2025 Sep 17;63:127633. doi: 10.1016/j.vaccine.2025.127633. Epub 2025 Aug 22. PMID: 40848673.

Valorisations en cours

- ✓ **Population Astra-Zeneca/Pfizer – collaboration Covicompare-P**
- ✓ **Immunité humorale sous-population SEP – en cours de rédaction**
- ✓ **TOS et allogreffés – manuscrit soumis à la revue Vaccine**
- ✓ **Prédiction des infections – en cours de finalisation**
- ✓ **Etat immunitaire M24 – en cours de rédaction**
- ✓ **Challenges de mise en place d'une cohorte en temps de crise – en cours de rédaction**



IgG Elisa anti-spike par visite jusqu'à 24 mois post-2nd injection – ensemble des sous-populations de la cohorte



Visite (fenêtre protocolaire)