

[COVID Information Commons \(CIC\) Research Lightning Talk](#)

Transcript of a Presentation by Rebecca Powell (Icahn School of Medicine, Mt. Sinai), January 31, 2023



[Title:Évaluation complète des anticorps réactifs au SRAS-CoV-2 dans le lait maternel pour déterminer leur potentiel en tant que traitement contre le COVID-19 et comme moyen de prévenir l'infection des bébés allaités](#)

[Rebecca Powell CIC Database Profile](#)

[NSF Award #: 5R01AI158214-02](#)

[YouTube Recording with Slides](#)

[January 2023 CIC Webinar Information](#)

Transcript Editor: Lauren Close

---

Transcript

*Slide 1*

Je suis immunologiste spécialiste du lait humain au Mount Sinai, à New York. Aujourd'hui, je vais vous parler de nos travaux sur la réponse immunitaire du lait humain à l'infection par le SRAS-CoV2.

*Slide 2*

Comme tout le monde n'a pas les mêmes antécédents, je vais vous donner quelques informations sur les anticorps et d'autres éléments du système immunitaire en général. Les anticorps sont des protéines protectrices produites par les cellules B en réponse à la présence d'une substance étrangère. Ils reconnaissent la substance étrangère et s'y accrochent afin de l'éliminer de l'organisme. Lorsque cette substance étrangère pénètre dans l'organisme, le système immunitaire la reconnaît parce que ses protéines diffèrent de celles du soi et que les anticorps qui pourraient réagir avec le soi ne sont, du moins en théorie, pas présents et sont éliminés dans le cadre du développement du système immunitaire. Les protéines d'un élément étranger, comme un virus, sont donc très différentes de nos propres protéines. Un anticorps a deux faces. Il a un côté variable où l'on voit le Vs ici. C'est elle qui entre en contact avec l'agent pathogène, comme le SARS-CoV2 ou le COVID-19. Ces éléments sont différents pour chaque anticorps - ils sont un peu différents. C'est la région variable et c'est ainsi qu'ils reconnaissent

une protéine étrangère. L'autre côté est la région constante ou la région FC et c'est ce qui va médier d'autres activités antivirales et se lier à des récepteurs sur certaines cellules de notre système immunitaire.

### *Slide 3*

Il existe donc différents types d'anticorps. Je vais surtout parler des IgA aujourd'hui, car les IgA représentent environ 90 % des anticorps dans le lait. Mais dans le sérum - c'est-à-dire dans le sang - on entend surtout parler des IgG, qui dominent dans le sérum. Il existe d'autres types d'anticorps que je n'aborderai pas aujourd'hui, mais sachez qu'il existe de nombreux types d'anticorps différents et qu'il n'est pas si simple de dire "anticorps" et d'en finir. Il en existe de nombreux types.

### *Slide 4*

Dans le lait humain, les anticorps, comme je l'ai dit, sont constitués à environ 90 % d'IgA. La plupart du temps, il s'agit d'un dimère, c'est-à-dire de deux IgA liées ensemble. La plupart de ces anticorps se présentent sous forme sécrétoire. Les anticorps sécrétoires sont polymériques, ce qui signifie qu'ils combinent différents types de protéines. Dans ce cas, il s'agit d'un dimère, ce qui est généralement le cas des IgA dans le lait. Il sera lié à une autre protéine appelée chaîne j, fabriquée par les cellules B, puis enveloppé dans un composant sécrétoire.

### *Slide 5*

J'ajoute qu'il s'agit d'un petit dessin humoristique. Il existe deux types d'IgA - je ne vais pas m'étendre sur le sujet aujourd'hui - mais leur structure est légèrement différente et l'IgA-1 est dominante. Vous voyez donc ici un dimère qui est complexé par la chaîne j fabriquée par les cellules B et c'est principalement ce que l'on trouve dans le lait en termes de composition totale. Il est ensuite enveloppé dans le cadre de sa sécrétion dans le lait dans ce composant sécrétoire. Le composant sécrétoire est donc essentiel pour la protection contre la dégradation et les environnements muqueux difficiles comme le lait, la cavité buccale et nasale des bébés et surtout le tractus gastro-intestinal. Nous évoluons donc pour avoir cette forme d'anticorps hautement protégée dans nos fluides muqueux parce qu'ils sont relativement agressifs par rapport au sérum. Ce qui est intéressant, c'est qu'une chose que nous explorons dans mon laboratoire, c'est que l'IgA sécrétoire dérivée du lait - parce que vous pouvez obtenir du lait en grandes quantités - en tant que classe thérapeutique d'anticorps contre COVID ou d'autres pathogènes peut être très efficace lorsque vous avez besoin de ces anticorps pour être durables dans ces environnements muqueux difficiles comme les voies respiratoires ou le tractus gastro-intestinal.

### *Slide 6*

Anticorps sécrétoires - Il n'est pas nécessaire de s'attarder sur ce diagramme, mais comme je l'ai dit et pour ceux que cela intéresse, la façon dont ils obtiennent leur composante sécrétoire est que lorsque les cellules B transitent vers la glande mammaire et qu'elles sécrètent ce dimère

d'IgA pendant qu'il est pompé dans le lait, un morceau du récepteur qui pompe l'IgA dans le lait se détache et c'est ce que l'on appelle la chaîne sécrétoire. C'est ce qui enveloppe l'IgA. Le lait contient également des IgG et d'autres formes. L'IgT représente environ 2 % du total et provient généralement du sérum, de manière relativement passive. Les cellules B qui produisent finalement l'IgA sécrétoire du lait proviennent principalement de l'intestin - du tissu lymphatique associé à l'intestin. C'est ce que l'on appelle le lien entéro-mammaire et vous pouvez imaginer qu'il s'agit d'un mécanisme évolué très important pour aider les bébés à survivre dans un environnement. Au cours de notre évolution, ou dans les milieux défavorisés d'aujourd'hui où la médecine moderne n'est pas disponible, et quel que soit l'agent pathogène respiré ou ingéré par la personne qui allaite, une réponse immunitaire est déclenchée dans l'intestin principalement, puis les cellules B de l'intestin transitent par les lymphatiques jusqu'à la glande mammaire et fabriquent ainsi des anticorps qui sont très durables dans le lait. Ces anticorps protègent le bébé contre ces mêmes agents pathogènes et l'empêchent d'en mourir.

#### *Slide 7*

Qu'est-ce que l'immunisation passive ? Lorsqu'un bébé ou un enfant reçoit du lait humain, ce n'est pas comme s'il était vacciné, ce n'est pas comme s'il était infecté lui-même, mais c'est ce que nous appelons l'immunisation passive. Cette protection passive agit en recouvrant les muqueuses de la bouche, des voies respiratoires supérieures et du tube digestif du bébé. Elle fournit une couche de protection qui peut empêcher les cellules de ces zones d'être infectées si le bébé est exposé au virus. Il peut également atténuer l'infection, en ralentissant la réplication virale. Cet effet est temporaire et les anticorps devraient être dégradés ou éliminés en quelques heures. Les anticorps doivent être reconstitués à chaque tétée. Les bébés reçoivent leur lait très fréquemment, ce qui ne devrait pas poser de problème, mais l'effet dépendra de la dose. Ainsi, un bébé nourri exclusivement au sein, qui ne reçoit aucune autre nourriture ou liquide, aura le plus long manteau d'anticorps du lait. Pour un enfant en bas âge qui mange des aliments solides, l'effet ne sera pas aussi important, en termes relatifs. Ces anticorps du lait ne passent pas par le système digestif du bébé dans la circulation sanguine. Ils ne sont pas détectables dans le sang. Ils recouvrent les muqueuses.

#### *Slide 8*

Nos études COVID-19 - nous en avons deux. J'ai reçu des NIH un financement R01 pour notre étude sur l'infection en 2020 dans le cadre du financement d'urgence. Nous avons également une étude sur les vaccins que je vais mentionner à la fin de ma présentation. Pour notre étude sur l'infection, les participants avaient une infection SARS-CoV2 confirmée par PCR. Pour notre étude sur le vaccin, ils ont été vaccinés, mais il s'agit d'une étude distincte. Nous avons demandé environ 30 ml ou 1 oz de lait par échantillon en utilisant les pompes que les participantes avaient chez elles et avec lesquelles elles étaient à l'aise.

### *Slide 9*

Le lait a été pompé à la maison selon le calendrier que nous avons demandé. Il était étiqueté et congelé à la maison, puis récupéré, d'abord par moi, pendant l'arrêt de l'étude, puis plus tard par courrier ou expédition par Milk Stork - une société de transport de lait. L'étude a été conçue comme une étude longitudinale. Le lait a donc été prélevé trois à six semaines après l'infection, puis nous avons demandé aux participantes de continuer à prélever des échantillons mensuels aussi longtemps qu'elles le pouvaient.

### *Slide 10*

Au départ, pour vous montrer les résultats de notre étude sur l'infection par COVID, dans un sous-ensemble d'échantillons, nous avons beaucoup d'échantillons et des centaines et des centaines de participantes. Dans cette partie de l'étude, nous avons analysé du lait transformé non dilué. Nous centrifugeons le lait pour en retirer la graisse et les cellules et nous conservons la fraction de lait écrémé, qui est celle que nous testons. Nous avons examiné 75 participants ayant contracté le COVID-19 et nous avons également utilisé 20 échantillons de lait pré-pandémique provenant d'autres études pour établir un seuil positif en termes d'anticorps contre le COVID-19. Nous utilisons un test ELISA, qui est une méthode très éprouvée pour étudier la réponse des anticorps dans une solution de n'importe quel liquide contre une protéine d'intérêt. Nous obtenons une protéine recombinante, nous la codons sur une plaque d'essai en plastique et nous examinons essentiellement la réponse du lait contre cette protéine. Nous pouvons quantifier la quantité d'anticorps présente.

En examinant 75 personnes - cette ligne en pointillé étant notre seuil positif basé sur les niveaux de fond de notre contrôle pré-pandémique dans cet ELISA - nous avons constaté qu'environ 90 % des échantillons de lait obtenus à partir de ces donneurs récupérés du COVID-19 présentaient des niveaux significatifs d'IgA spécifiques du SRAS-CoV-2. Il s'agit d'un seuil positif absolu, donc si vous disposez d'échantillons prélevés avant une infection, ce qui n'était pas le cas à l'époque pour ce sous-ensemble, et que vous pouvez comparer l'augmentation relative pour des individus particuliers, c'est en fait plutôt cent pour cent des personnes qui ont une réponse après l'infection. Notre seuil absolu est assez strict, de sorte qu'en ce sens, il s'agit d'un dépassement d'environ 90 % du seuil absolu de positivité.

### *Slide 11*

Ce dépistage initial 40 des échantillons positifs ont été titrés, c'est-à-dire dilués en série pour trouver le titre du point final de liaison, c'est-à-dire une évaluation de l'affinité de l'anticorps ou de la quantité. Il s'agit donc d'une évaluation de l'affinité de l'anticorps ou de sa quantité. La façon de procéder est de regarder quelle dilution de lait donne une valeur de densité optique de un, c'est-à-dire la quantité de lumière dans ce test ELISA. Vous pouvez ensuite voir la courbe de dilution de chacun de ces échantillons. Vous pouvez voir que chaque échantillon de lait, bien que positif, est très différent parce que la qualité de la réponse diffère. Ce que nous avons constaté, c'est que sur ces 40 échantillons positifs à l'écran, 95 % avaient un titre positif, ce qui

signifie qu'ils étaient de haute qualité. Environ la moitié d'entre eux avaient ce que nous considérons comme un titre élevé, c'est-à-dire une qualité ou une quantité élevée d'anticorps dans l'échantillon, ce qui correspond à environ cinq fois le seuil du titre final.

#### *Slide 12*

Environ 95 % des échantillons contenaient également des anticorps sécrétoires spécifiques aux pics, qui nous intéressent bien sûr beaucoup car il s'agit de la classe d'anticorps la plus durable dans le lait. Lorsque nous effectuons notre test ELISA pour les anticorps sécrétoires, nous recherchons des anticorps. Nous recherchons des composants sécrétoires, qui peuvent donc se trouver sur l'IgA, l'IgM, qui a également une forme sécrétoire, ou d'autres artefacts étranges. Il pourrait s'agir d'un autre artefact étrange, comme un composant sécrétoire flottant, mais c'est beaucoup moins probable. Mais ce n'est pas parce que nous mesurons les IgA que nous savons qu'il s'agit d'IgA sécrétoires, tant que nous n'avons pas mesuré les anticorps sécrétoires et comparé ces données. Nous avons également constaté qu'environ 75 % de ces échantillons contenaient des IgG spécifiques de l'épi, qui sont la forme dominante dans le sérum, mais qui peuvent également être détectées dans le lait. Ce taux était très faible et, comme vous pouvez le voir, il ne dépassait que d'une unité notre seuil de titre élevé, et il s'agissait généralement d'une réponse IgG à faible titre. Mais il est difficile de détecter les IgG dans le lait parce que, dans l'ensemble, il y en a très peu dans le lait.

#### *Slide 13*

Nous avons constaté que les titres d'IgA et d'anticorps sécrétoires étaient fortement corrélés, ce qui suggère fortement que la plupart ou la quasi-totalité des IgA étaient sous forme sécrétoire. Ceci est très important pour la protection potentielle du bébé. Nous réalisons également des tests de neutralisation qui examinent la capacité de ces anticorps à bloquer l'infection par le SARS-CoV-2. Pour ce faire, nous avons utilisé un pseudovirus, c'est-à-dire un virus inoffensif auquel a été attaché le pic du SRAS-CoV-2, ce qui nous a permis de mesurer la capacité des anticorps à bloquer l'infection. Nous avons constaté que l'activité neutralisante de COVID était puissante et fortement corrélée à la quantité d'IgA sécrétoire dans l'échantillon.

#### *Slide 14*

Enfin, ce que nous avons découvert plus récemment et qui est très important, c'est que la réponse à l'infection par les IgA sécrétoires du lait est très durable dans le temps. Lorsque nous disposons de points dans le temps jusqu'à 12 mois après l'infection, vous pouvez constater qu'il n'y a pratiquement pas de changement significatif chez la vingtaine de personnes que nous avons étudiées jusqu'à présent. L'analyse statistique montre qu'il n'y a aucun changement entre ces groupes, quel que soit le moment, en ce qui concerne le titre d'IgA sécrétoire. Il s'agit d'une réponse très durable dans le temps après l'infection.

### *Slide 15*

En résumé, la réponse à l'infection post-COVID-19 est dominée par les IgA sécrétoires, ce qui est vraiment une réponse classique à l'infection des muqueuses. Les IgA sécrétoires sont neutralisantes et durent très longtemps. Je ne vous ai pas montré, mais je vous dirai simplement que la réponse vaccinale post-Covid-19 est en fait dominée par les IgG. Il s'agit d'une réponse classique par injection intramusculaire qui ne suit pas du tout la voie muqueuse. Les vaccins à base d'adénobase comme ceux de J&J et d'AstraZeneca ont en fait eu de très faibles réponses dans le lait. Des titres très faibles et des anticorps sécrétoires très faibles ont été trouvés pour tous les types de vaccins et leur durabilité dans le temps était très limitée. Ainsi, contrairement à la réponse à l'infection des muqueuses, la réponse à l'injection intramusculaire était vraiment différente et ne durait pas très longtemps. Ce que cela nous apprend, c'est que les vaccins qui provoquent une puissante réponse IgA sécrétoire, comme la réponse classique à l'infection des muqueuses, sont vraiment nécessaires. C'est l'un des principaux objectifs de mon laboratoire : concevoir ces vaccins en tenant compte de la population allaitante. Nous menons actuellement des études animales préliminaires dans ce sens.

### *Slide 16*

J'aimerais remercier tous les membres de mon laboratoire, le Kramer Lab pour la protéine spike, Medela pour avoir pris en charge les frais d'expédition du lait par Milk Stork. Je bénéficie du soutien des NIH et, bien sûr, de nos donateurs de lait. Je vous remercie.