



Les Biologistes
Médicaux

BIO MED  **2021**

LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA BIOLOGIE MÉDICALE

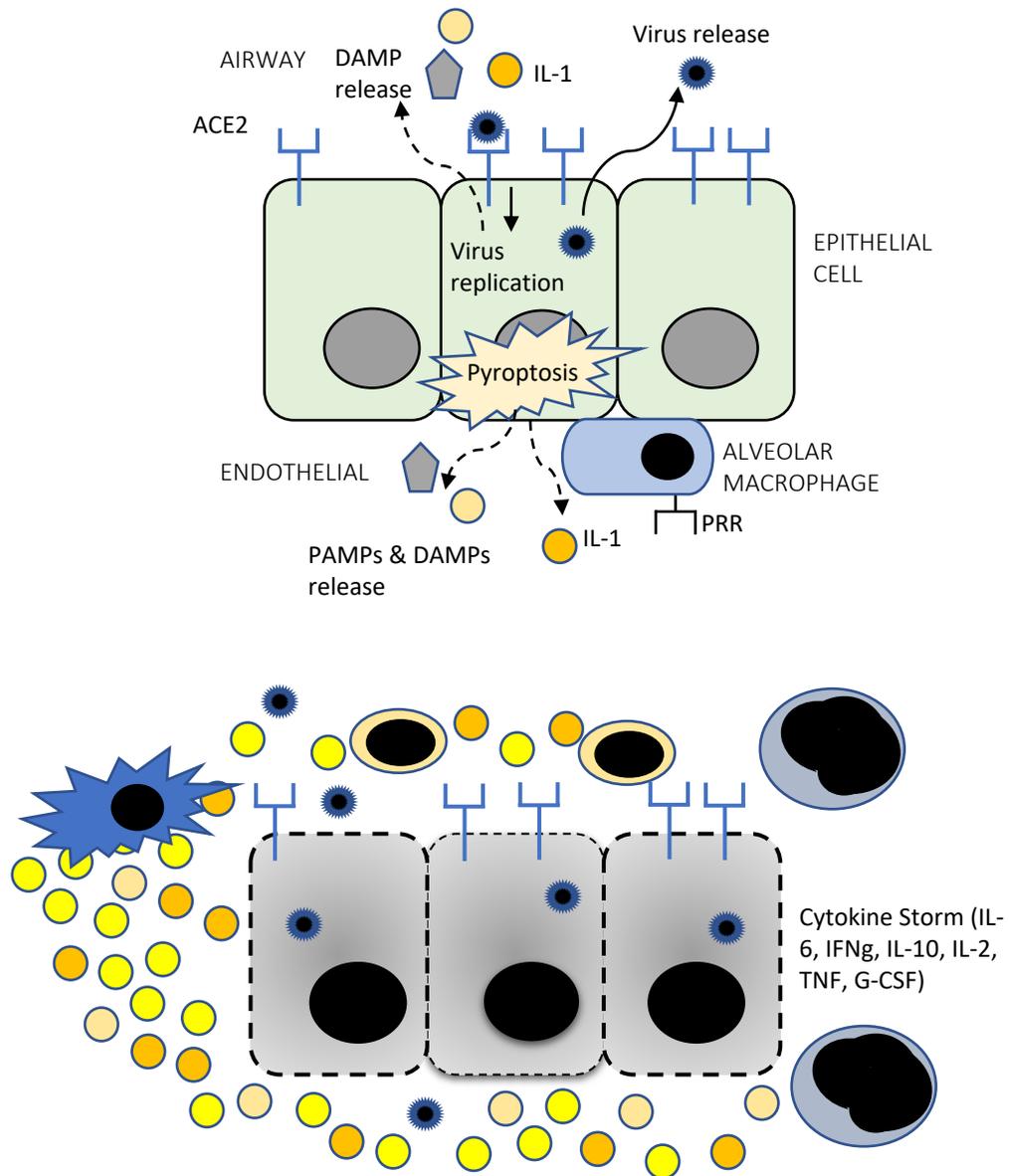
16 & 17 septembre - ASIEM, Paris

www.congres-biomedj.fr



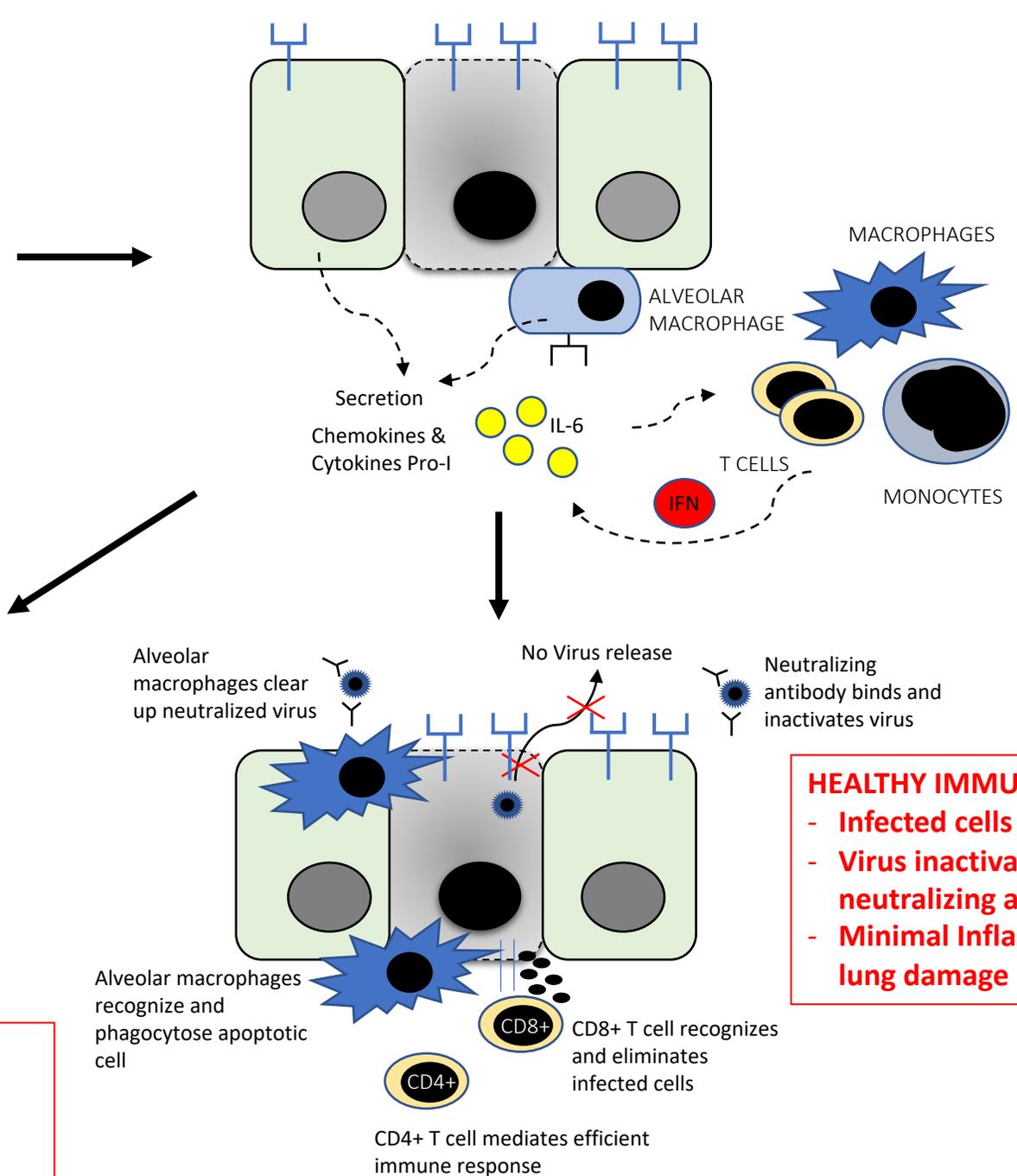
Etude de la répartition des sous-populations myéloïdes circulantes pour dépister précocement les formes graves de COVID-19

Dr Nicolas Chapuis



DYSFUNCTIONAL IMMUNE RESPONSE

- Excessive infiltration of monocytes, macrophages and T Cells
- Cytokine Storm
- Widespread Inflammation and multi-organ damages



HEALTHY IMMUNE RESPONSE

- Infected cells rapidly cleared
- Virus inactivated by neutralizing antibodies
- Minimal Inflammation and lung damage

Forme sévères : patients âgés avec comorbidités (diabète, obésité) mais pas uniquement

Paramètres biologiques corrélés avec la sévérité de la maladie

- CRP, ferritine, D-Dimères,
- Cytokines Inflammatoires : IL-6, IL-7, TNF,
- LBA enrichis en CCL2 et CCL7 (attraction des monocytes)
- Lymphopénie (T CD8+)

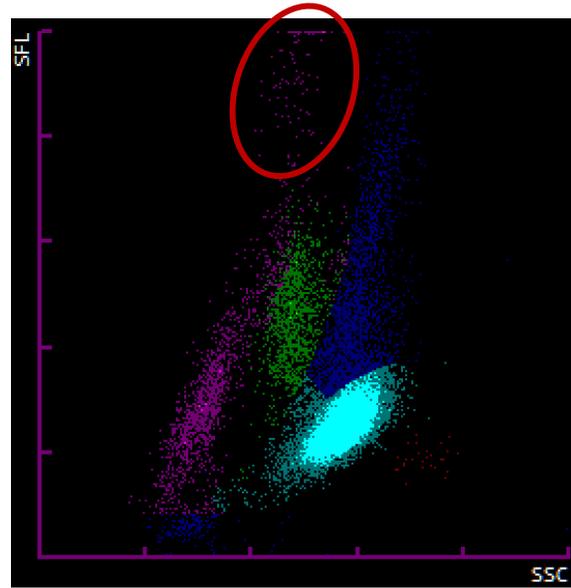
Réponse immunosuppressive dans les formes sévères ?

→ Etude des cellules myéloïdes circulantes chez patients COVID-19

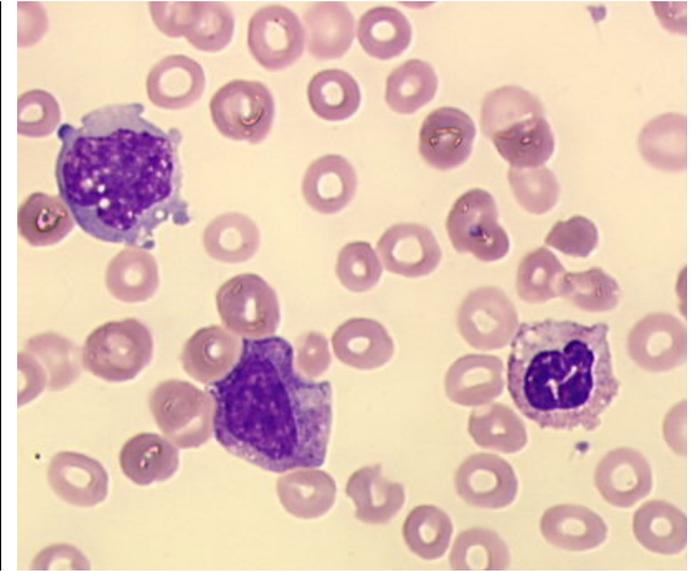
**Homme 75 ans,
diabète, HTA
J12 début des symptômes
(fièvre, toux, dyspnée)
J4 hospitalisation en USI**

Hb 8,8 g/dL
Plq 737 G/L
GB 19,8 G/L
PNN 16,5 G/L
Mo 1,33 G/L
Ly 0,34 G/L
IG 7,5%
HFLC 3,2%

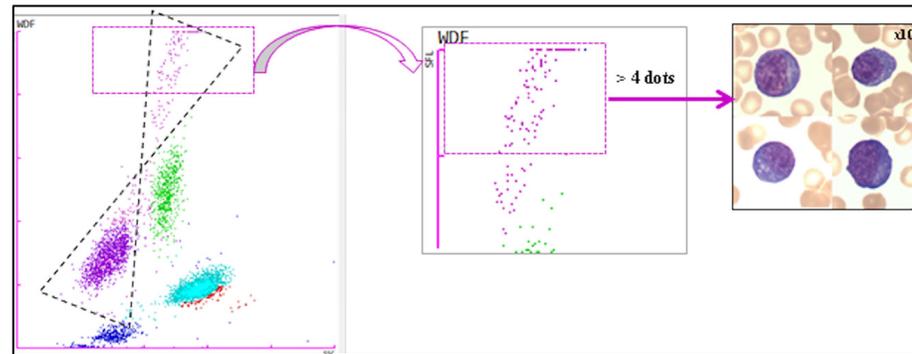
Fibrinogène : 8 g/L
D-dimères: 2514 ng/mL
CRP : 156 mg/L
IL-6: 116pg/mL (N<7.5)
Ferritine : 5322 µg/mL



XN-9000 (Sysmex)



DM96 (Sysmex)

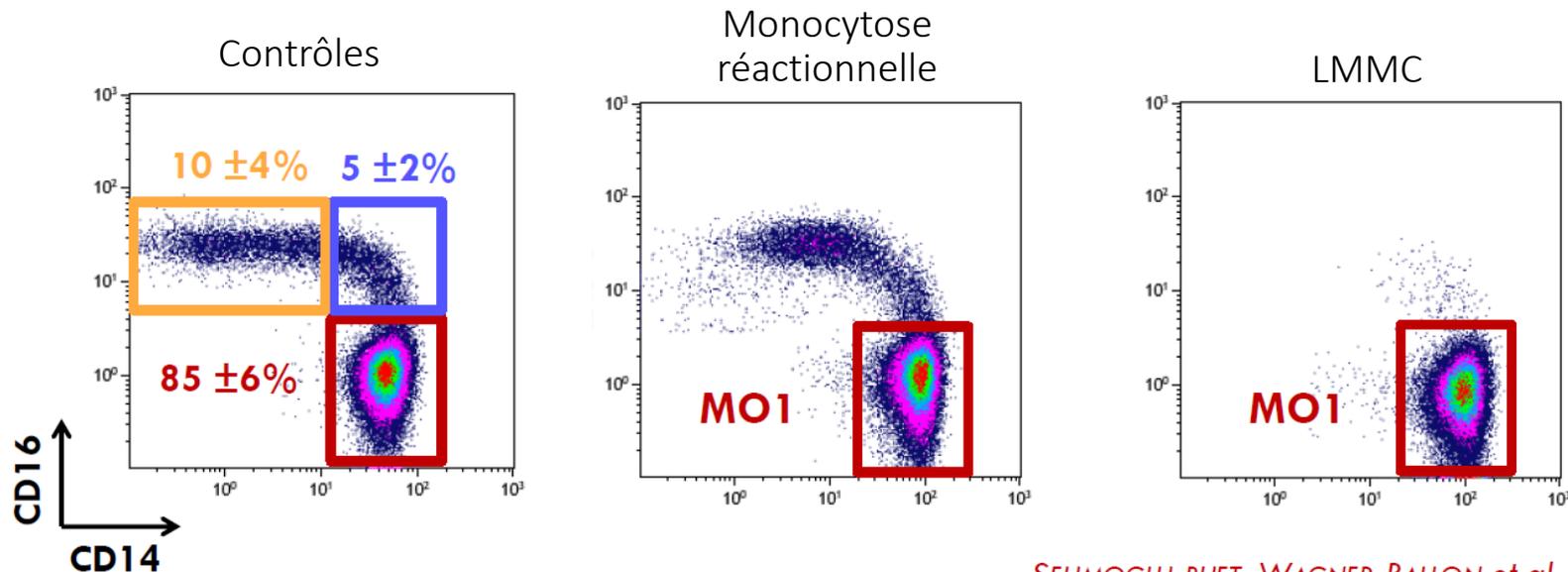
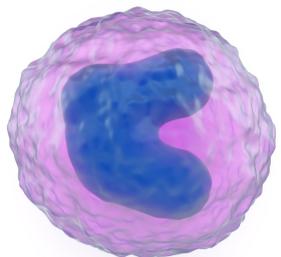


bjh short report

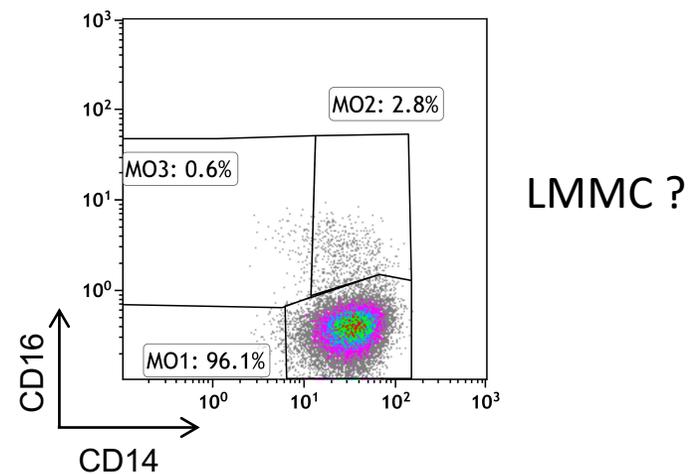
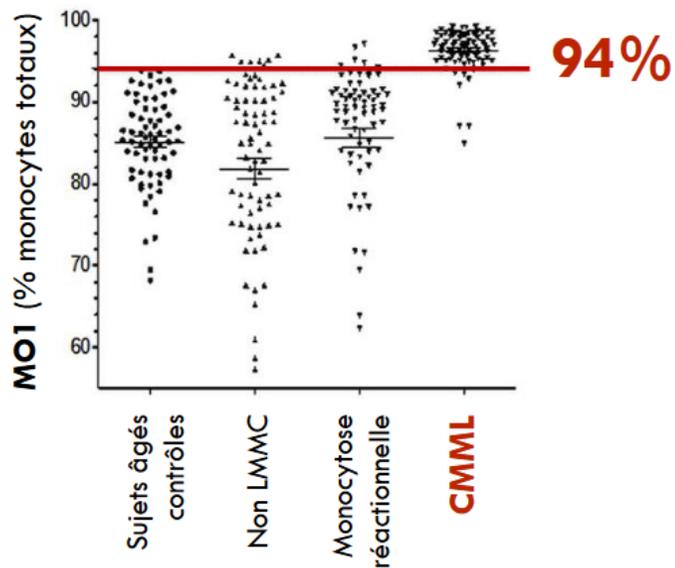
Rapid screening of COVID-19 patients using white blood cell scattergrams, a study on 381 patients Osman J *et al* BJH, 2020

Etude multicentrique GFHC en cours

1- Etude des sous-populations monocytaires (classiques / intermédiaires / non-classiques)



SELIMOGLU-BUET, WAGNER-BALLON et al, Blood 2015



1- Etude des sous-populations monocytaires (classiques / intermédiaires / non-classiques)

Etude prospective sur 98 patients (Hôpital Cochin)

SARS-CoV-2- (n =56)

- Avec ou sans symptômes
- RT-PCR négative

SARS-CoV-2+ (n= 42)

Mild (n=16)

- Pas ou peu de symptômes
- Pas d'hospitalisation
- Pas de CT-scan thoracique

Moderate (n=10)

- CT-scan thoracique +
- hospitalisation < 9L/min O₂

Severe (n=16)

- Détresse respiratoire
- Admission en SI

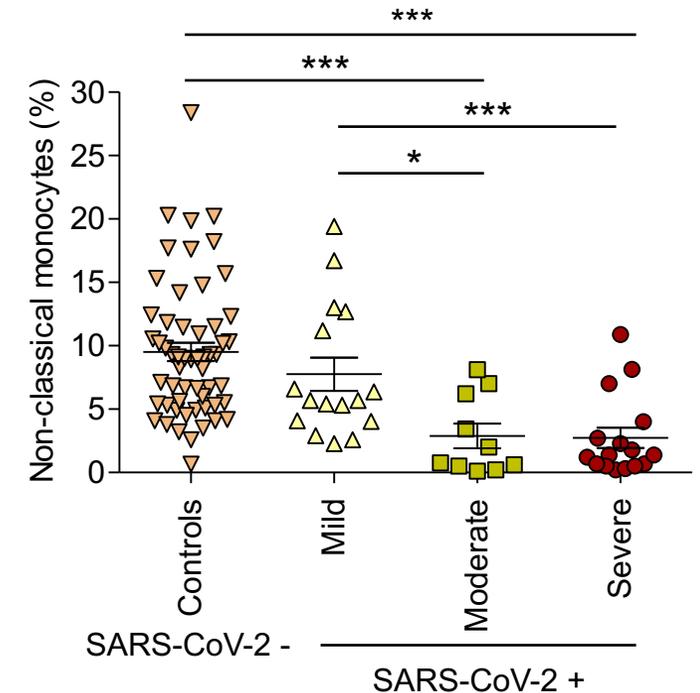
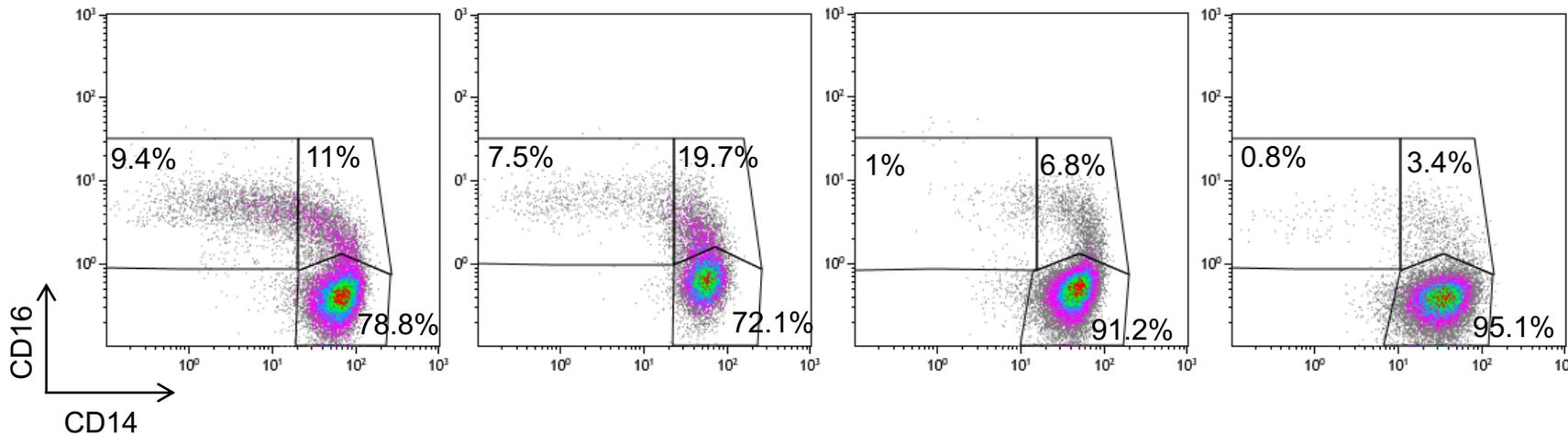
SARS-CoV-2 -

SARS-CoV-2 +

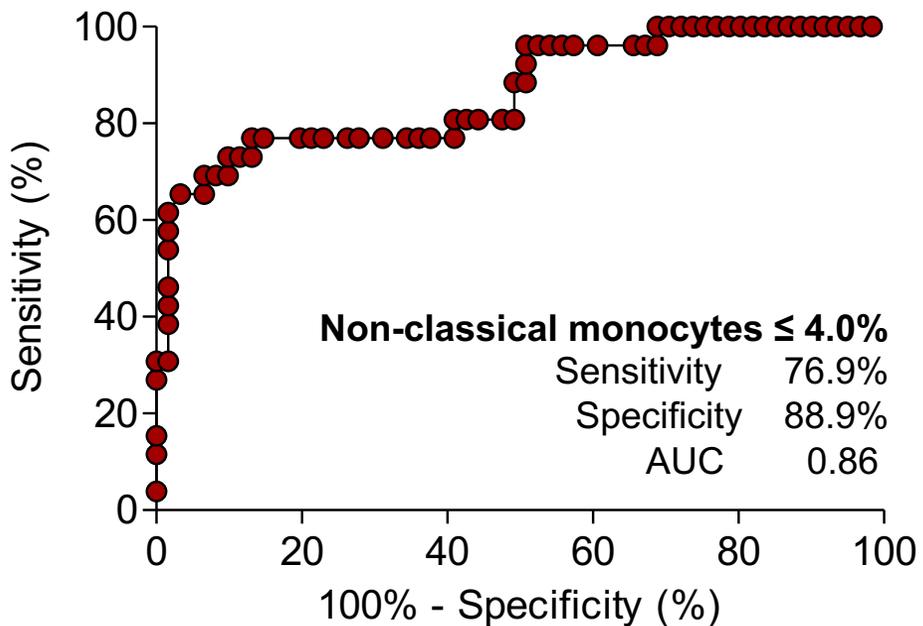
Mild

Moderate

Severe



1- Etude des sous-populations monocytaires (classiques / intermédiaires / non-classiques)



Cohorte de validation

SARS-CoV-2⁻ (n = 10)

SARS-CoV-2⁺ (n = 14)

Mild (n=3)

Moderate (n=4)

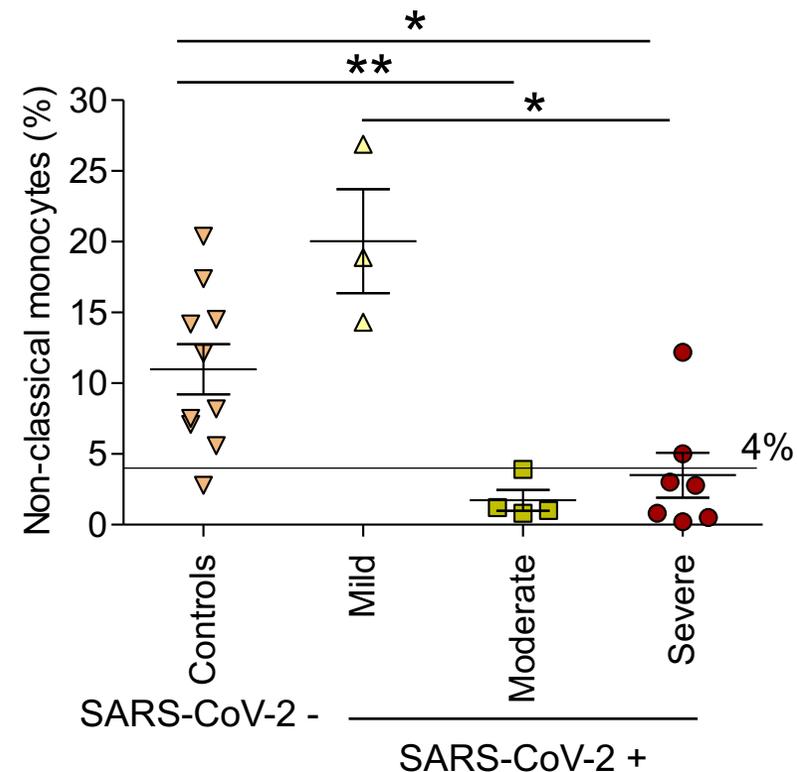
Severe (n=7)

Dr Véronique Saada
(Institut Gustave Roussy)

Non-classical monocytes $\leq 4.0\%$

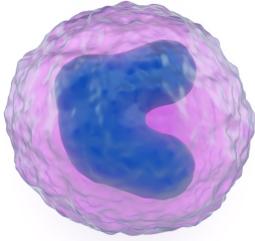
Sensitivity 81.8%

Specificity 92.3%

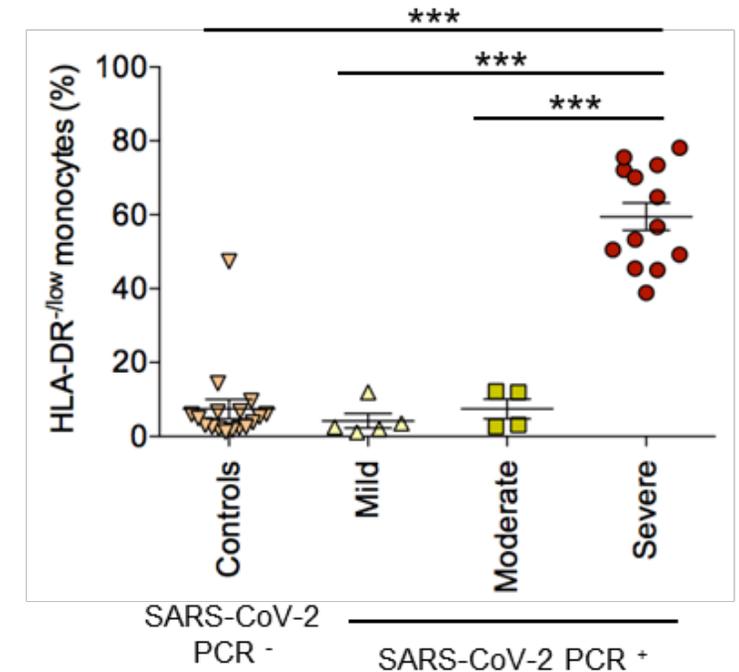
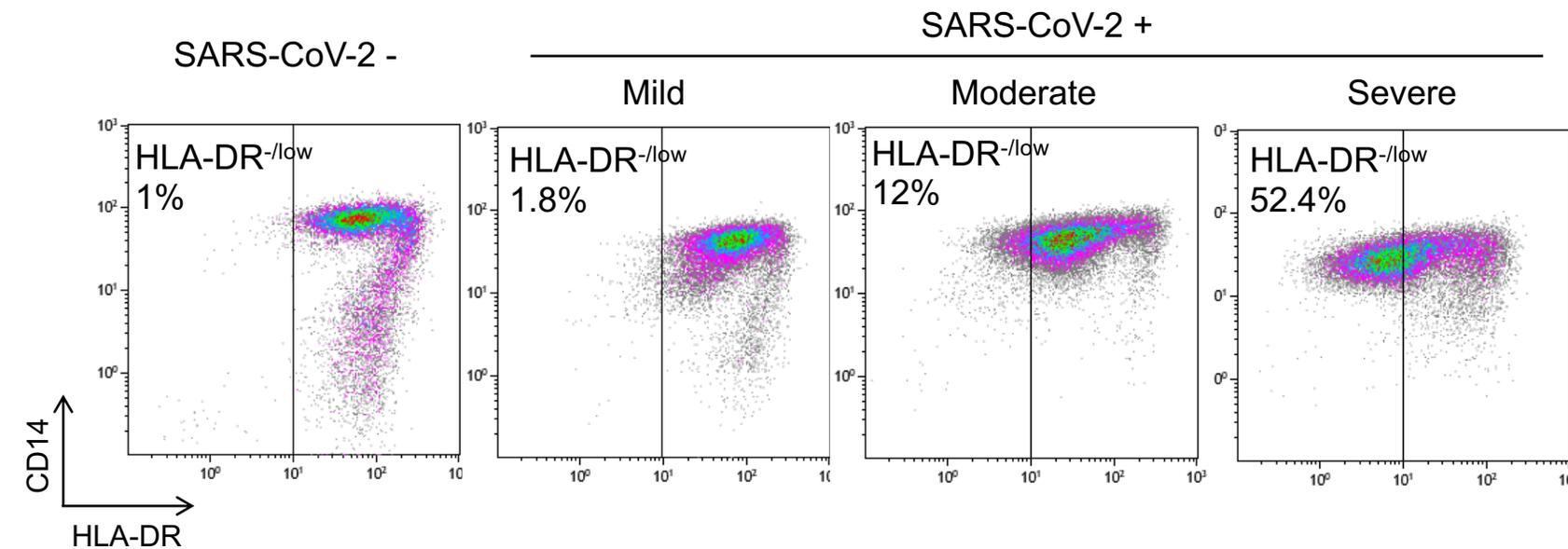


Perte des monocytes non-classiques CD14⁻/low CD16⁺ est associée à la sévérité de la COVID-19.

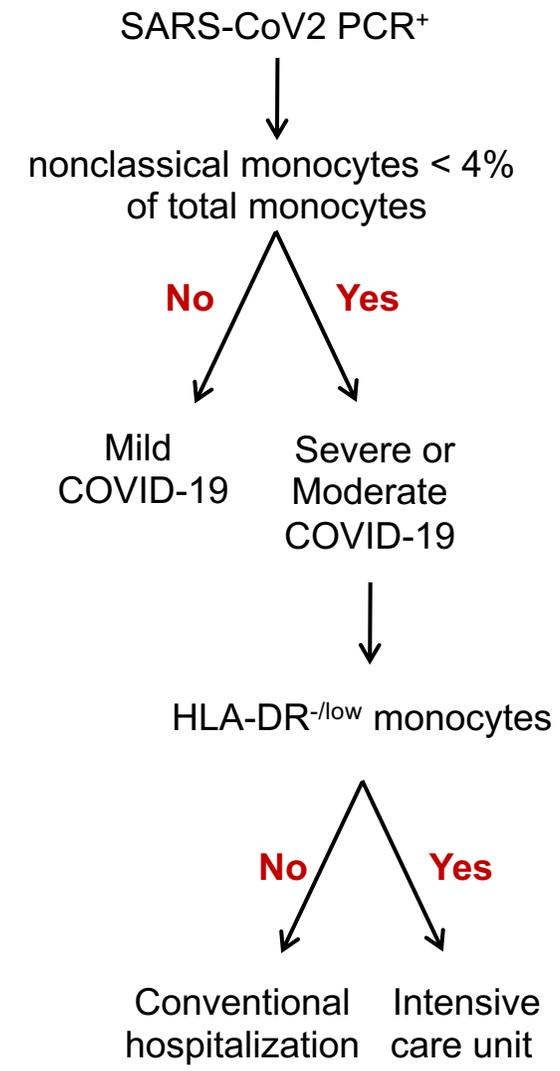
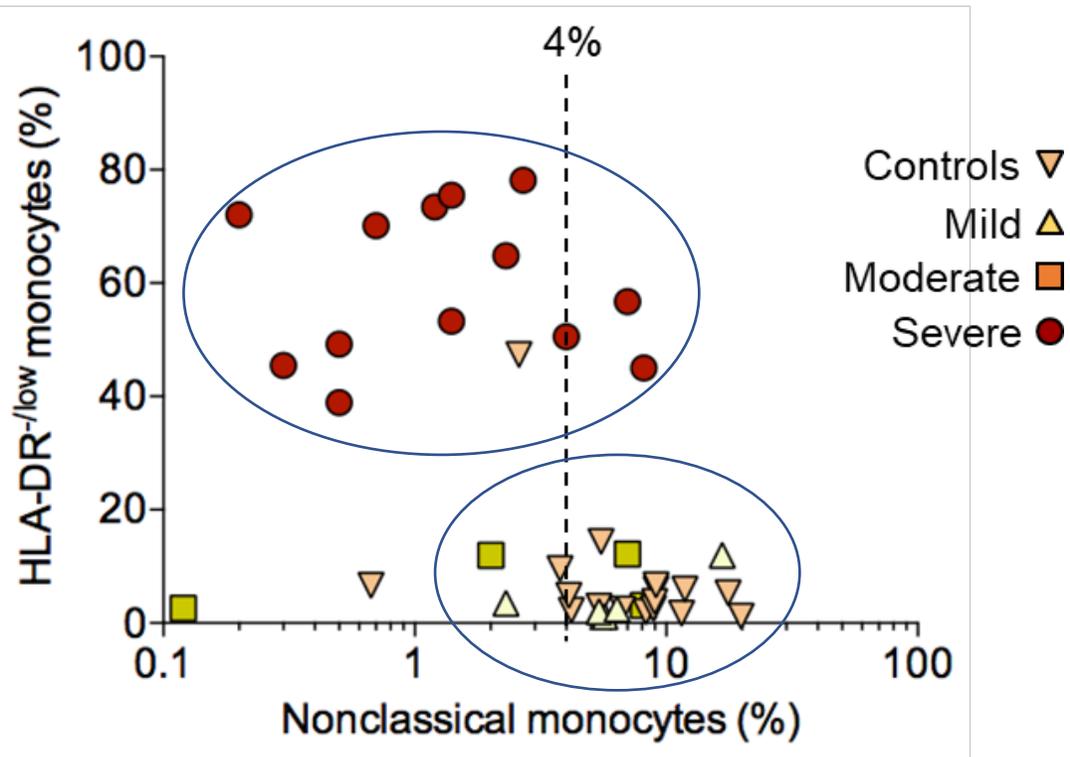
2- Etude des cellules monocytaires immunosuppressives HLA-DR-/low



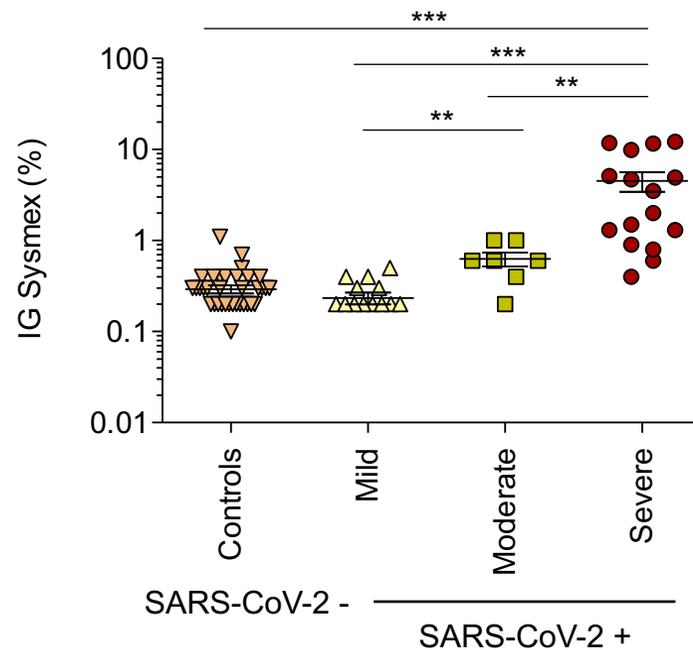
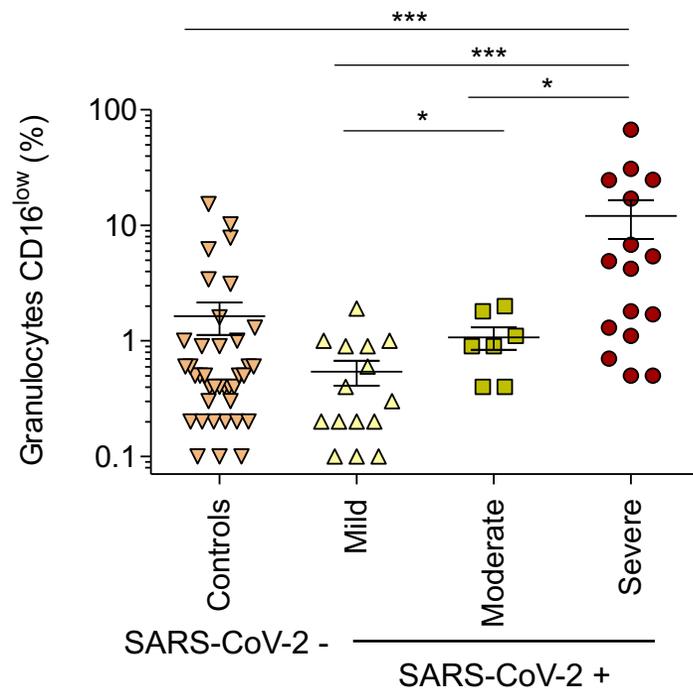
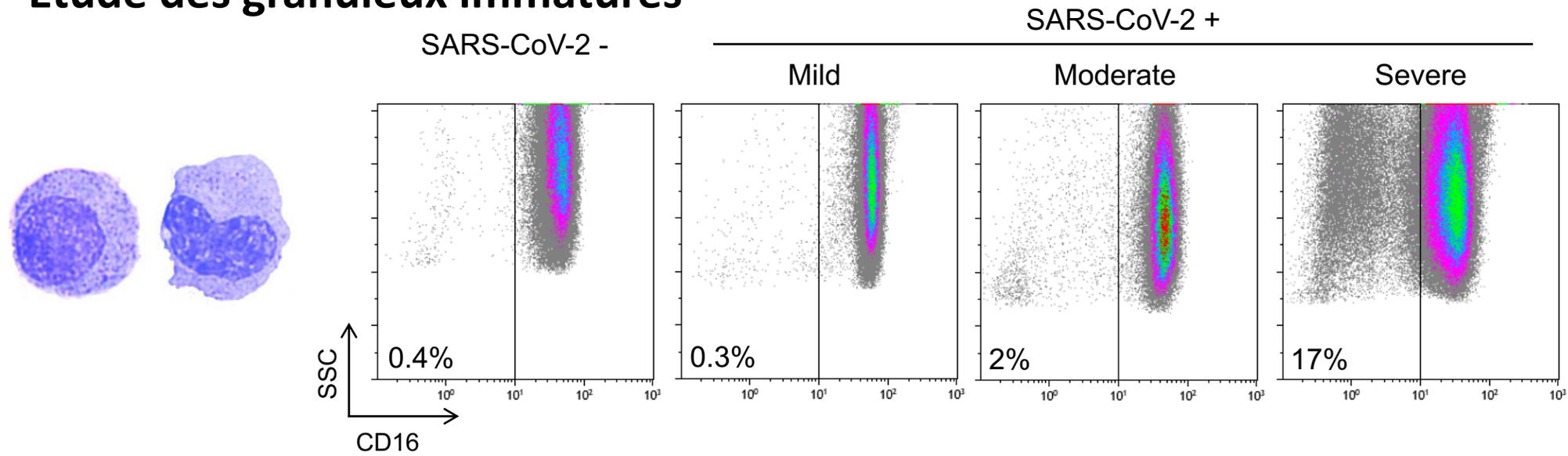
- activité pro ou anti-inflammatoire reflétée par le niveau d'expression du HLA-DR
- Monocytes HLA-DR-/low augmentés dans le sepsis et le cancer



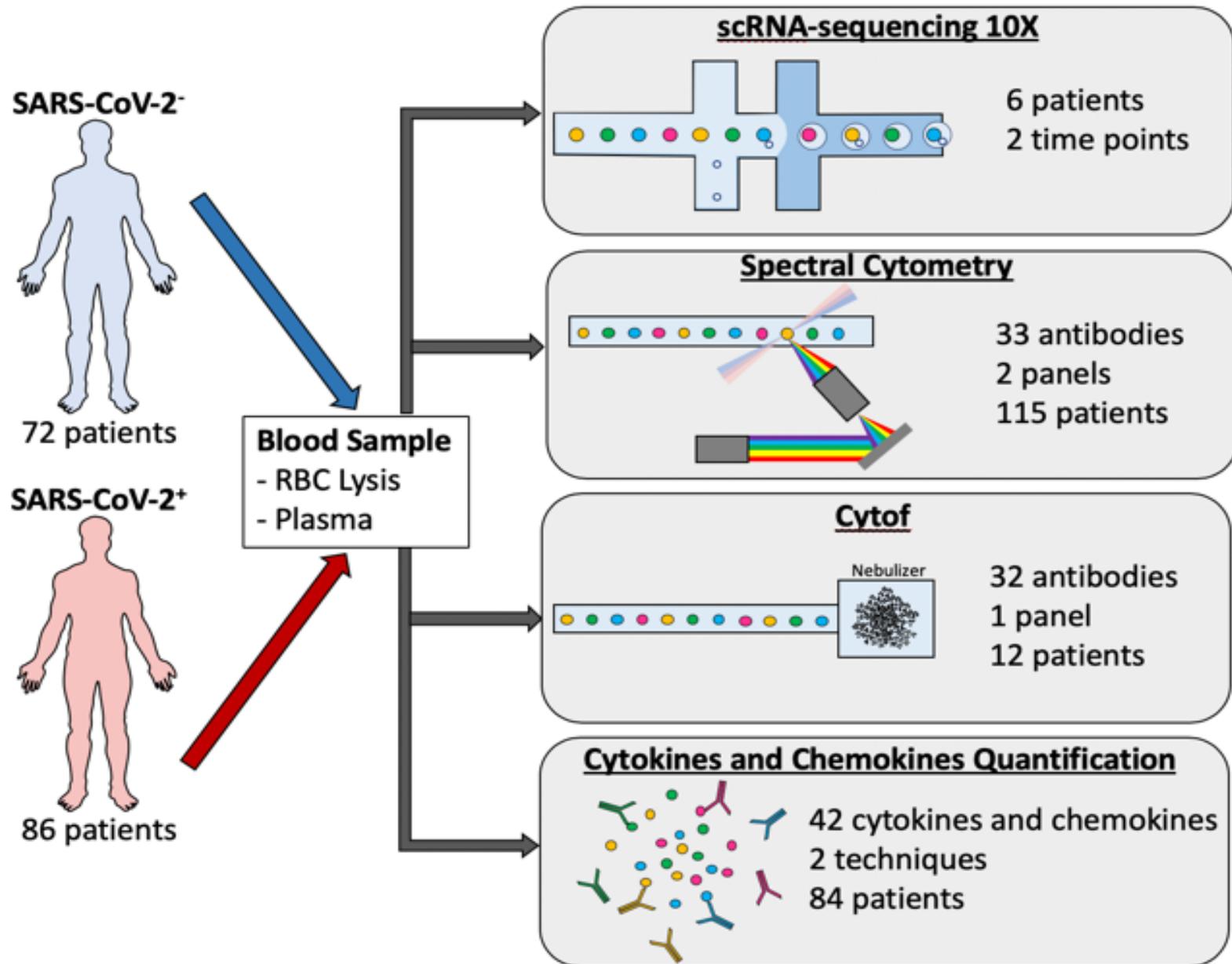
L'augmentation des monocytes HLA-DR-/low est associée à la sévérité de la COVID-19.



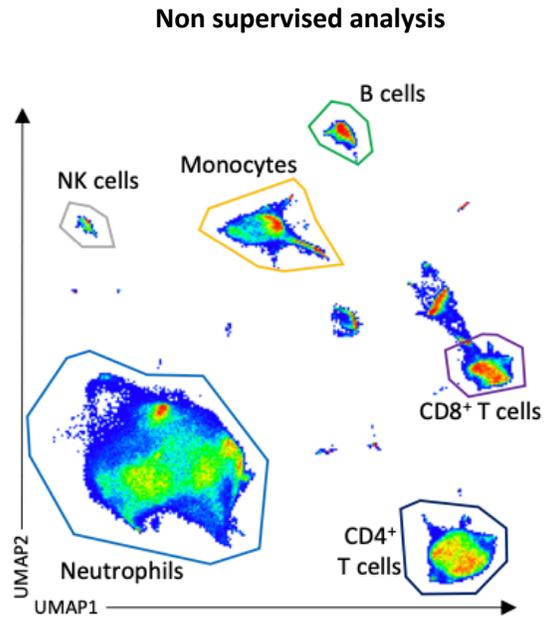
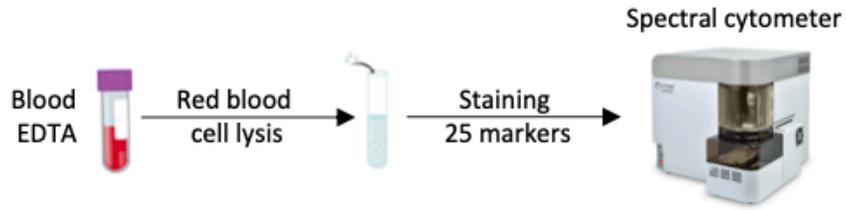
3- Etude des granuleux immatures



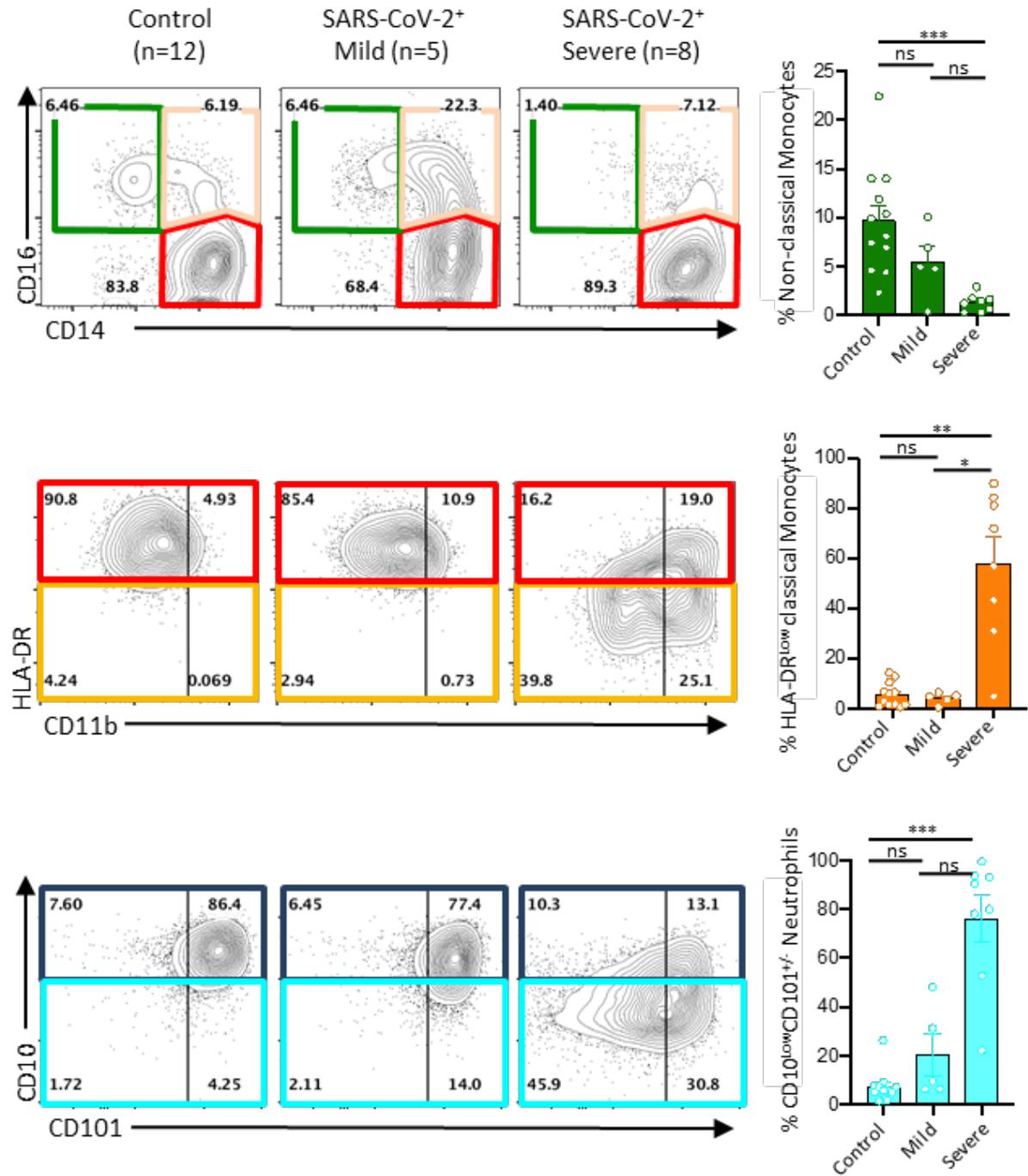
L'augmentation des granuleux immatures CD16-/low est associée à la sévérité de la COVID-19.



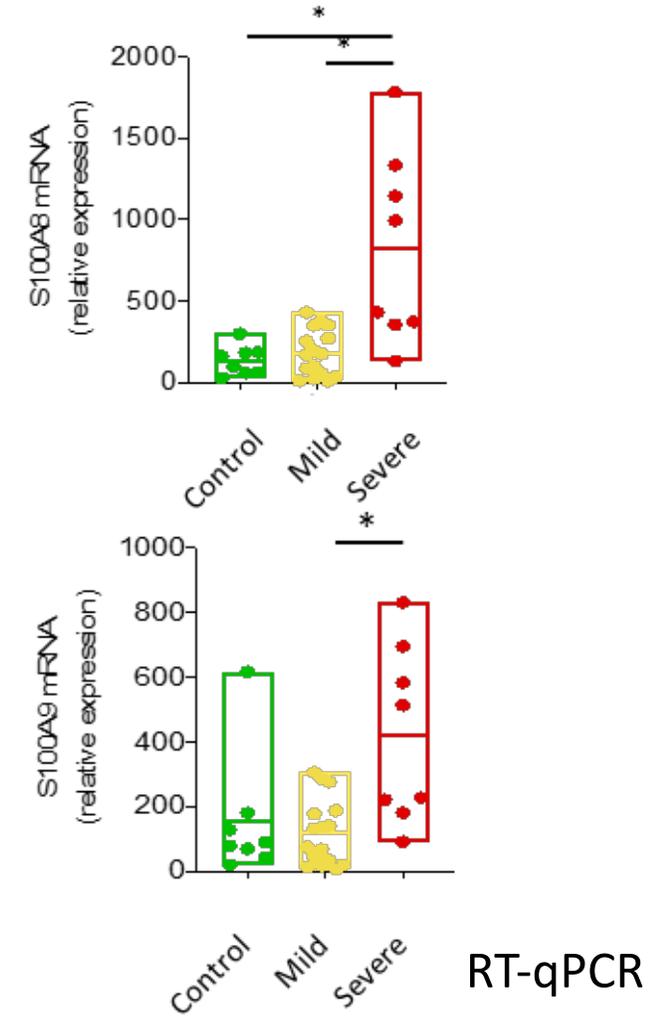
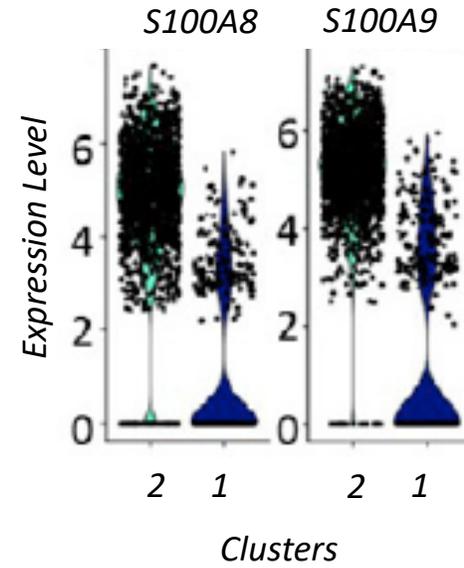
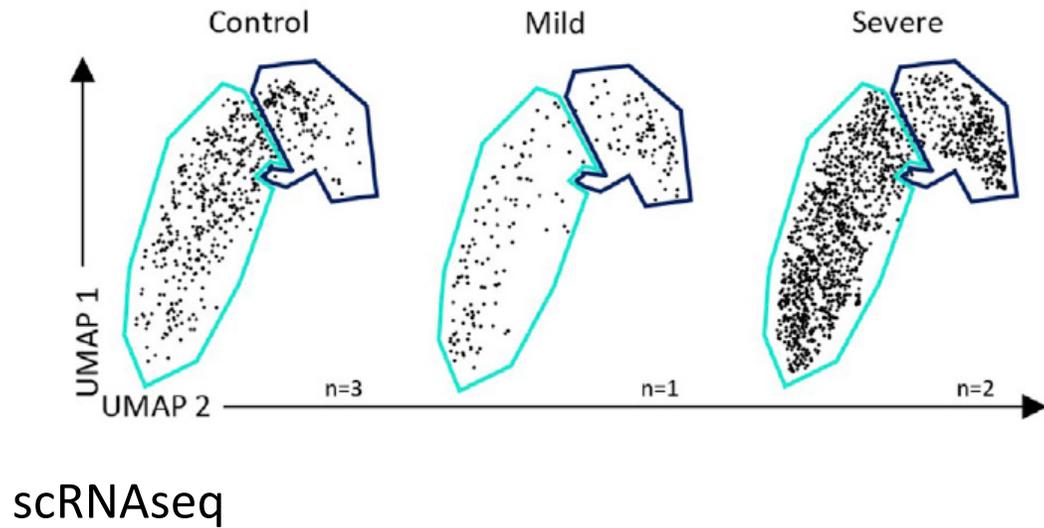
Cohorte de 25 patients analysée par cytométrie sépectrale



Aymeric Silvin (Institut Gustave Roussy)



Les gènes codant pour les alarmines *S100A8* et *S100A9* sont fortement exprimés dans les neutrophiles des patients avec une forme sévère de COVID-19





Induction of myelodysplasia by myeloid-derived suppressor cells

Xianghong Chen,¹ Erika A. Eksioglu,¹ Junmin Zhou,¹ Ling Zhang,¹ Julie Djeu,¹ Nicole Fortenbery,¹ Pearlie Epling-Burnette,¹ Sandra Van Bijnen,² Harry Dolstra,² John Cannon,³ Je-in Youn,¹ Sarah S. Donatelli,¹ Dahui Qin,¹ Theo De Witte,² Jianguo Tao,¹ Huaquan Wang,⁴ Pingyan Cheng,¹ Dmitry I. Gabrilovich,¹ Alan List,¹ and Sheng Wei^{1,4}

¹H. Lee Moffitt Cancer Center, Tampa, Florida, USA. ²Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands. ³Department of Pediatrics, Children's Research Institute, University of South Florida, Tampa, Florida, USA. ⁴Tianjin Medical University Cancer Hospital, Tianjin, China.

Rps14 haploinsufficiency causes a block in erythroid differentiation mediated by S100A8 and S100A9

Rebekka K Schneider^{1,2}, Monica Schenone³, Monica Ventura Ferreira², Rafael Kramann⁴, Cailin E Joyce⁵, Christina Hartigan³, Fabian Beier², Tim H Brümmendorf², Ulrich Germing⁶, Uwe Platzbecker⁷, Guntram Büsche⁸, Ruth Knüchel⁹, Michelle C Chen¹, Christopher S Waters¹, Edwin Chen¹, Lisa P Chu¹, Carl D Novina⁵, R Coleman Lindsley^{1,5}, Steven A Carr² & Benjamin L Ebert^{1,3}

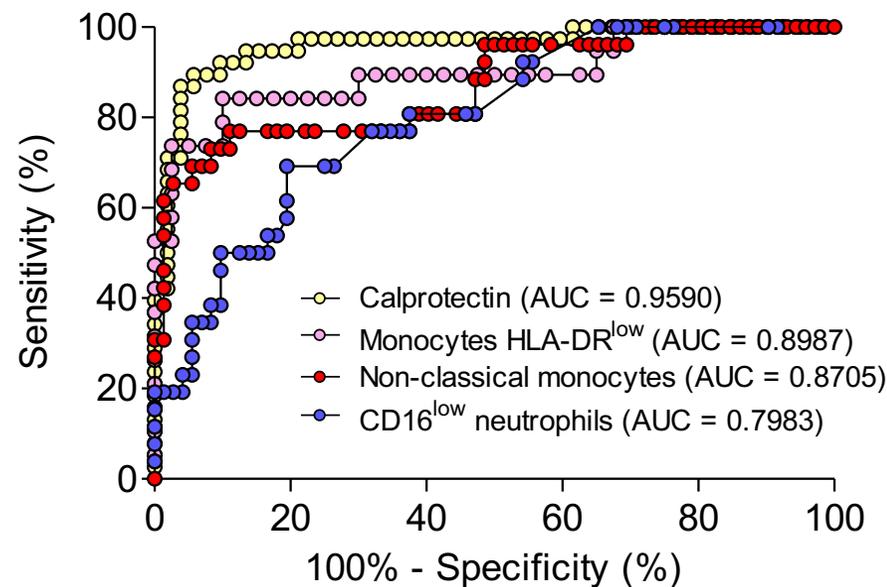
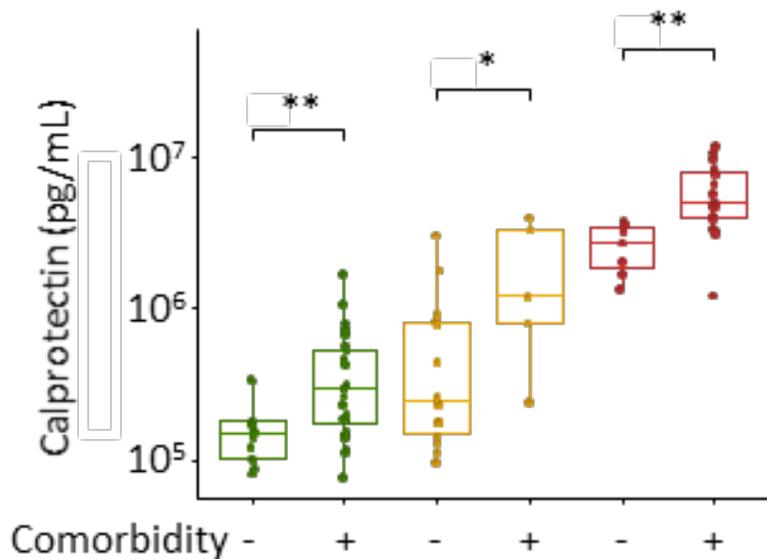
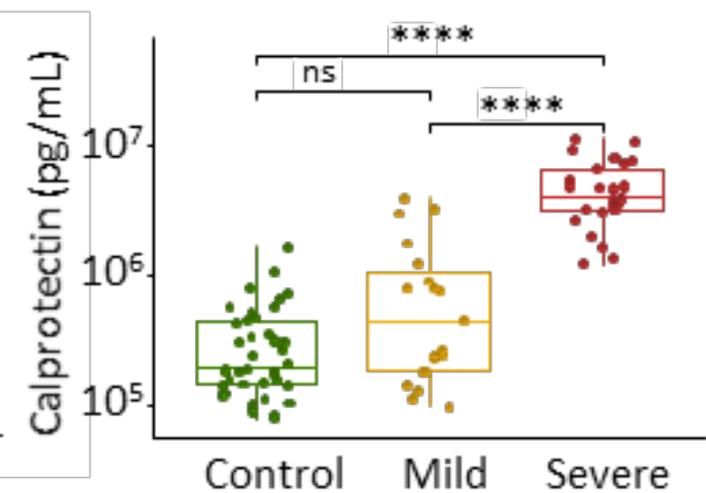
**nature
medicine**

JCI, 2016

Rôle de la **calprotectine (hétérodimère S100A8/S100A9)** dans la genèse des ces sous-populations anormales de cellules myéloïdes ?

Le niveau de Calprotectine circulante permet identifier les formes peu sévères et sévères de COVID-19

Corrélation avec les neutrophiles, le fibrinogène et les D-dimères



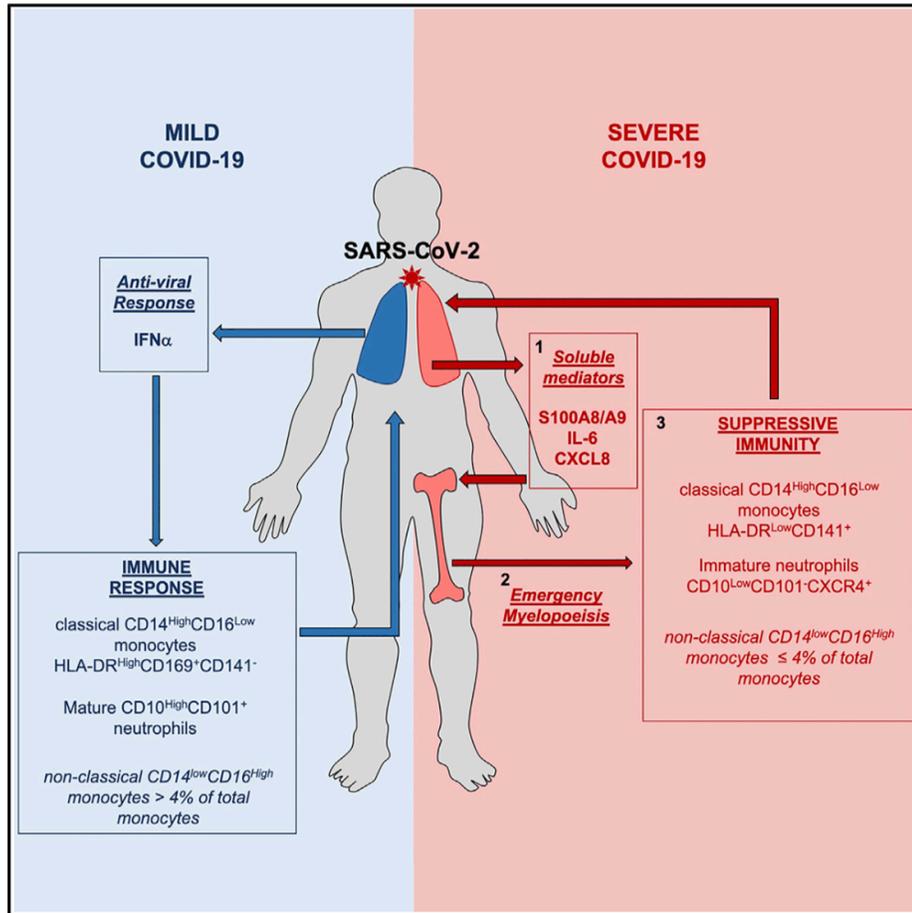
Elevated Calprotectin and Abnormal Myeloid Cell Subsets Discriminate Severe from Mild COVID-19

Authors

Aymeric Silvin, Nicolas Chapuis,
Garett Dunsmore, ..., Florent Ginhoux,
Michaela Fontenay, Eric Solary

Highlights

- Patients with severe COVID-19 accumulate HLA-DR^{Low} monocytes and immature neutrophils in blood/lungs
- Calprotectin level positively correlates with neutrophil count and disease severity
- Loss of non-classical monocytes could identify high risk of severe COVID-19

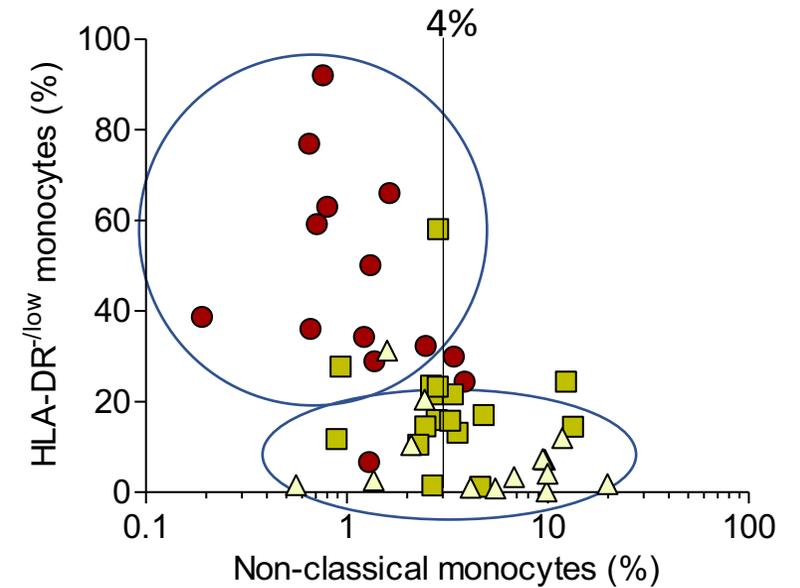
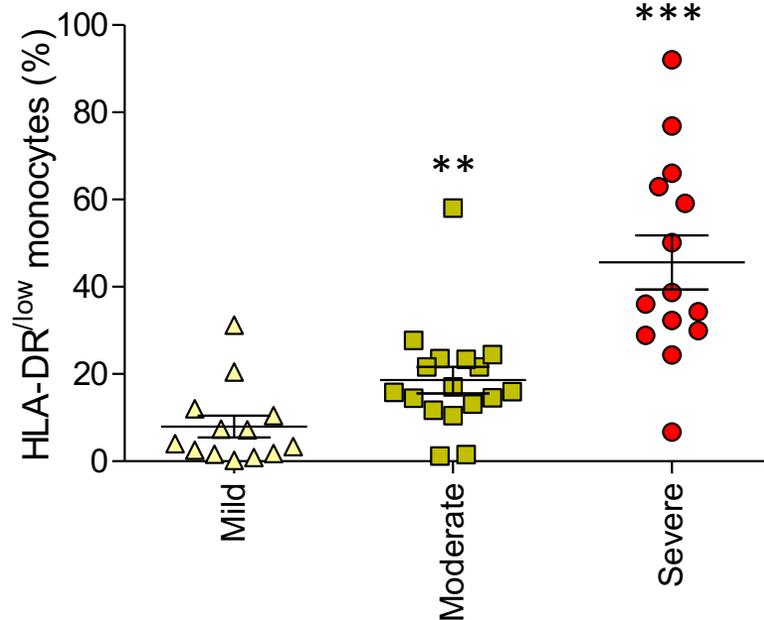
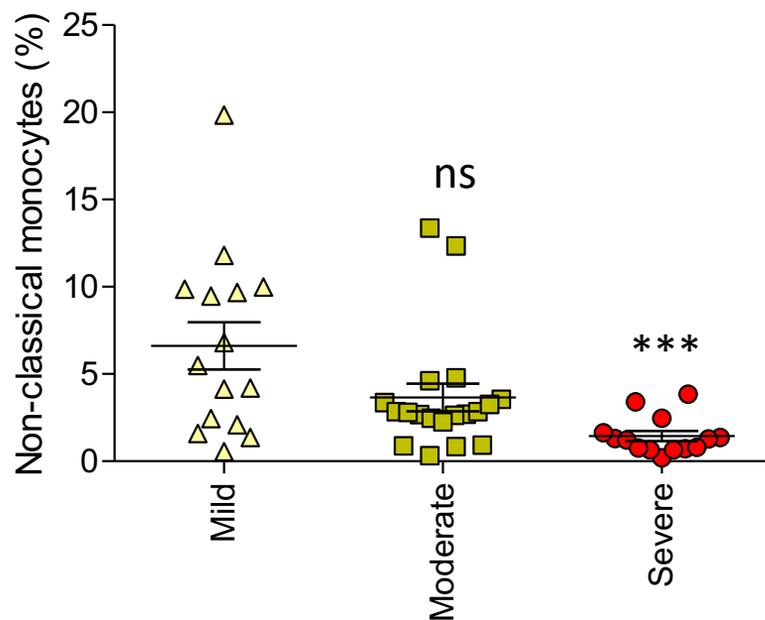


2^{ème} /3^{ème} vague COVID-19 : étudier la valeur prédictive des taux de

- monocytes non classiques
- monocytes HLA-DR-/low
- granuleux immatures
- calprotectine

SARS-CoV-2⁺ (n= 48)
Mild (n=15)
Moderate (n=19)
Severe (n=14)

Médiane Hospitalisation: 0j jours
(min-max : 0-4 jours)
Médiane début symptômes: 7 jours
(min-max : 0-16 j)



Evaluation de la réponse IFN-1

Forte signature IFN-1 chez le patient « Mild »

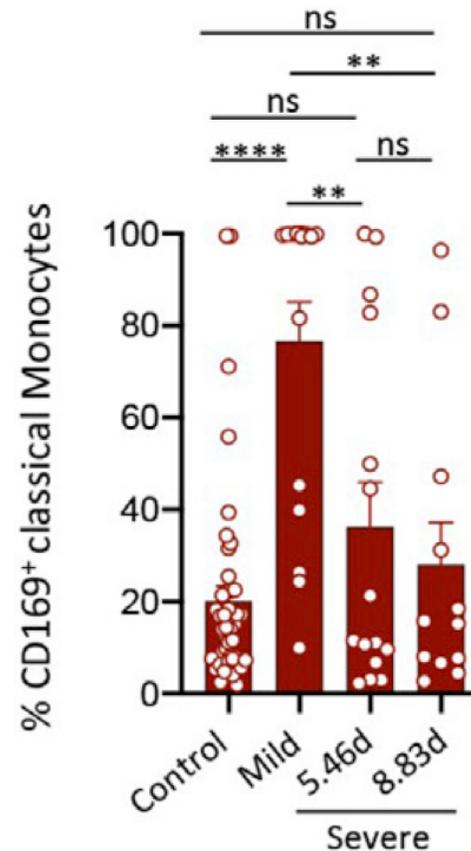
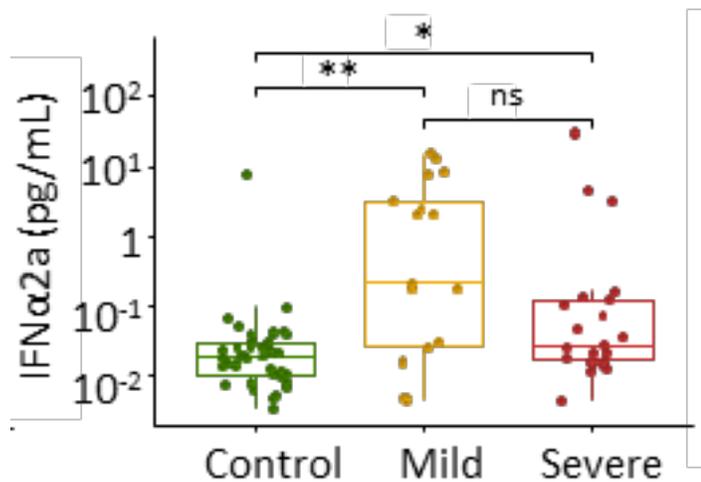
- monocytes (SIGLEC-1/CD169)
- neutrophiles

Signature IFN-I faible ou absente chez les patients avec atteinte sévère



CD169/SIGLEC1 is expressed on circulating monocytes in COVID-19 and expression levels are associated with disease severity

Doehn J-M *et al*, 2021



Conclusions : QUEL BILAN EN ROUTINE ?

Bilan d'entrée (SAU / médecine)

- **Quantification des monocytes non-classiques**
- **Quantification des monocytes HLA-DR-/low**
- **Dosage Calprotectine**

Aymeric Silvin,
Garett Dunsmore,
Anne-Gaëlle Goubet,
Agathe Dubuisson,
Lisa Derosa,
Carole Almire,
Clémence Hénon,
Olivier Kosmider,
Nathalie Droin,
Philippe Rameau,

Cyril Catelain,
Alexia Alfaro,
Charles Dussiau,
Chloé Friedrich,
Elise Sourdeau,
Nathalie Marin,
Tali-Anne Szwebel,
Delphine Cantin,
Luc Mouthon,
Didier Borderie,
Marc Deloger,

Delphine Bredel,
Severine Mouraud,
Damien Drubay,
Muriel Andrieu,
Anne-Sophie Lhonneur,
Véronique Saada,
Annabelle Stoclin,
Christophe Willekens,
Fanny Pommeret,
Frank Griscelli,
Lai Guan Ng,

Zheng Zhang,
Pierre Bost,
Ido Amit,
Fabrice Barlesi,
Aurélien Marabelle,
Frédéric Pène,
Bertrand Gachot,
Fabrice André,
Laurence Zitvogel,
Florent Ginhoux,
Michaela Fontenay,
Eric Solary

