

# SARS-CoV-2 : corrélats de protection et vaccination

## SARS-CoV-2: correlates of protection and vaccination

MARTIN C.

Service des Maladies infectieuses, CHU Saint-Pierre, Bruxelles

### RÉSUMÉ

Les corrélats de protection sont essentiels pour mesurer l'efficacité des vaccins, mais il est important de connaître l'historique et les limites de ces valeurs. Les vaccins, comme les infections naturelles, peuvent protéger par de multiples mécanismes. Presque tous les vaccins actuels agissent entre autres par le biais d'anticorps mais ceux-ci ne sont pas toujours synonymes de protection. Les anticorps se liant au domaine de liaison au récepteur (RBD) de la glycoprotéine S du SARS-CoV-2 ont été identifiés comme les plus neutralisants et protecteurs, ils confèrent une immunité stérilisante (empêchent l'infection) mais leur taux diminue avec le temps. De plus, la protection contre certains nouveaux variants nécessite un taux plus important d'anticorps neutralisants.

Les réponses immunitaires cellulaires protègent contre les infections sévères et semblent persister plusieurs mois après la vaccination/l'infection, mais décroître aussi avec le temps et/ou avec l'émergence de nouveaux variants. Lors de l'administration de rappels des vaccins de première génération actuellement disponibles, la protection contre l'infection symptomatique et contre l'infection sévère est restaurée au moins pendant quelques semaines à quelques mois.

Rev Med Brux 2022 ; 43 : 366-369

### ABSTRACT

Correlates of protection are essential for measuring vaccine efficacy, but it is important to know the history and limitations of these values. Vaccines, like natural infections, can protect through multiple mechanisms. Almost all current vaccines work through antibodies, among other mechanisms, but antibodies do not always mean protection. Antibodies binding to the receptor binding domain (RBD) of the SARS-CoV-2 S-glycoprotein have been identified as the most neutralizing and protective, conferring sterilizing immunity (preventing infection), but their levels decline over time. In addition, protection against some new variants requires higher levels of neutralizing antibodies.

Cellular immune responses protect against severe infections and appear to persist for several months after vaccination/infection but also decline with time and/or with the emergence of new variants. When boosters of currently available first-generation vaccines are administered, protection against symptomatic infection and severe infection is restored for at least a few weeks to months.

Rev Med Brux 2022 ; 43 : 366-369

**Key words :** neutralizing antibody, cellular immunity, severe disease, COVID-19, sterilizing immunity

### DÉFINITION DES CORRÉLATS DE PROTECTION

À ce jour, la vaccination est le moyen le plus efficace pour combattre les maladies infectieuses. Les corrélats de protection sont essentiels pour mesurer l'efficacité des vaccins, mais il est important de connaître l'historique et les limites de ces valeurs. Un corrélat d'immunité doit être défini individuellement pour chaque vaccin et varie en fonction des caractéristiques de la maladie étudiée. Quoiqu'il en soit, les vaccins doivent démontrer leur efficacité clinique pour être approuvés par les autorités régulatrices (FDA, EMA)<sup>1</sup>.

Le système immunitaire a évolué pour être redondant et les vaccins, comme les infections naturelles, peuvent protéger par de multiples mécanismes. Cependant, presque tous les vaccins actuels agissent entre autres par le biais d'anticorps présents dans le sérum ou sur les muqueuses qui bloquent l'infection, la bactériémie/

virémie, et fournissent ainsi un corrélat de protection. L'anticorps peut être fortement corrélé à la protection ou synergique avec d'autres fonctions. Les caractéristiques fonctionnelles des anticorps, ainsi que leur quantité, sont importantes.

La mémoire immunitaire est aussi un élément essentiel : mémoire effectrice pour les maladies à incubation courte et mémoire centrale pour les maladies à incubation longue. L'immunité cellulaire agit pour tuer ou supprimer les pathogènes intracellulaires et peut également être en synergie avec les anticorps<sup>2</sup>. Bien que la perte d'anticorps après la vaccination puisse rendre les vaccinés à nouveau sensibles à certaines infections, la mémoire centrale cellulaire établie par la vaccination est parfois suffisante pour conférer une protection, selon que l'objectif soit de prévenir une infection (immunité « stérilisante »), une maladie symptomatique ou une maladie grave<sup>2</sup>.

## CORRÉLATS DE PROTECTION CONTRE LE SARS-COV-2

L'immunité adaptative contre le SARS-CoV-2 est constituée de réponses immunitaires humorales et cellulaires.

### Réponse immunitaire humorale

Les anticorps se liant au domaine de liaison au récepteur (RBD) de la glycoprotéine S du SARS-CoV-2 ont été identifiés comme les plus neutralisants et protecteurs. Il y a une bonne corrélation entre les anticorps mesurés par les tests sérologiques commerciaux (IgG anti-RBD) et leur activité neutralisante<sup>3</sup>.

Le caractère protecteur des anticorps neutralisants du SARS-CoV-2 a été démontré dans des modèles animaux : le transfert d'IgG purifiées provenant de macaques convalescents protège les macaques rhésus naïfs contre le SARS-CoV-2 de manière dose-dépendante<sup>4</sup> et cela a également été démontré chez l'homme<sup>3</sup>. Cependant, un titre seuil (*cut-off*) consensuel d'anticorps neutralisants pour prédire la protection n'a pas encore été défini et de toutes façons, celui-ci sera probablement différent en fonction du variant circulant (cf. *infra* l'Effet « Omicron »).

Chez les personnes avec une infection naturelle, les anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2 peuvent être détectés 12 à 15 jours en moyenne après l'apparition des symptômes et pratiquement toutes les personnes immunocompétentes infectées par le SARS-CoV-2 font une séroconversion dans les 15 à 39 jours<sup>5</sup>. Les données indiquent que les anticorps développés en réponse à l'infection par le SARS-CoV-2 persistent dans la grande majorité des cas pendant au moins 6 mois et de façon corrélée, que la réinfection par le SARS-CoV-2 était rare et plus modérée jusqu'à 6 mois après la primo-infection<sup>6</sup>. Par ailleurs, les taux d'anticorps nécessaires pour prévenir une infection sévère sont inférieurs à ceux nécessaires pour prévenir une infection des voies respiratoires supérieures<sup>7</sup>.

La séroréversion est la perte d'un taux protecteur d'anticorps. La séroréversion est plus rapide quand le taux d'anticorps est plus faible au départ ou que la protection nécessite un taux plus important (nouveau variant avec évasion immunitaire avec immunité humorale moins efficace à taux égaux d'anticorps) ou encore que la décroissance du taux d'anticorps est plus rapide (âge avancé, immunodépression). Plusieurs études font aussi état d'une diminution plus rapide des taux d'anticorps chez les personnes infectées n'ayant pas ou peu présenté de symptômes<sup>6</sup>.

### Réponse immunitaire cellulaire

Les anticorps sont le seul composant capable de fournir une immunité véritablement stérilisante et en cela de prévenir l'infection de l'hôte. Au-delà de l'immunité stérilisante, les réponses immunitaires mémoires médiées par les cellules T CD4+ mémoire, les cellules T CD8+ mémoire et les cellules B mémoire spécifiques produisant des anticorps neutralisants anamnétiques, pourraient permettre de limiter l'infection du SARS-CoV-2 à l'appareil respiratoire supérieur et de limiter alors la gravité du COVID-19 à celle d'un rhume ou

d'une maladie asymptomatique (objectif principal des essais cliniques avec les vaccins COVID-19). Dans les modèles animaux, la déplétion des lymphocytes T CD8+ chez les animaux convalescents a partiellement annulé l'efficacité protectrice de l'immunité naturelle contre une nouvelle infection par le SARS-CoV-2, ce qui suggère l'importance de l'immunité cellulaire dans un contexte d'anticorps décroissants ou à faibles taux<sup>4</sup>.

Les lymphocytes B mémoire spécifiques de la protéine Spike ou RBD ont été détectés dans presque tous les cas de COVID-19, sans déclin apparent 5 à 8 mois après l'infection. Le développement des lymphocytes B mémoire pour le SARS-CoV-2 est donc robuste et est probablement durable. Les lymphocytes T CD8+ (probablement associés à une protection contre les maladies graves chez l'homme) et CD4+ mémoire du SARS-CoV-2 déclinent par contre avec le temps, mais avec une phase de décroissance plus lente au-delà des 8 premiers mois post-infection<sup>7</sup>. Si une augmentation des titres d'anticorps et une augmentation des cellules B à mémoire ont été observées parmi les cas de Covid-19 les plus graves, indiquant que les deux compartiments de l'immunité humorale à long terme contre le SARS-CoV-2 sont plus élevés chez les personnes qui ont connu une évolution plus grave de la maladie COVID-19, les lymphocytes T mémoire ne suivent pas le même schéma, ce qui est cohérent avec les observations selon lesquelles les cas graves de COVID-19 peuvent être associés à de moins bonnes réponses des lymphocytes T dans la phase aiguë<sup>7</sup>.

De façon générale, la protection immunologique varie en fonction de la cinétique des différentes réponses de la mémoire immunitaire et aussi de celle de l'infection (temps d'incubation). Par exemple, le développement d'une hépatite clinique après une infection par le virus de l'hépatite B est prévenue par une mémoire immunitaire post-vaccinale, même en l'absence d'anticorps circulants, en raison de son temps d'incubation assez long<sup>8</sup>. Cependant, le temps d'incubation des symptômes du COVID-19 est court (2 à 6 jours). Même si l'évolution du COVID-19 sévère chez l'homme est plus lente avec une médiane de 19 jours après l'apparition des symptômes pour les cas mortels et que cela suggère que les cellules T mémoire et les cellules B mémoire circulantes, qui peuvent prendre plusieurs jours pour se réactiver, auraient le temps de jouer un rôle protecteur, ce n'est pas encore clair si une réponse anamnétique plus rapide ne permettrait pas de contrôler la virémie initiale et par là de limiter la sévérité subséquente de la maladie.

L'hétérogénéité est une caractéristique centrale de la mémoire immunitaire contre ce virus.

Étant donné que les mesures sérologiques sont les mesures les plus simples de la mémoire immunitaire à l'échelle d'une population, il est intéressant de savoir si les mesures sérologiques peuvent servir de corrélats d'autres composants de la mémoire immunitaire du SARS-CoV-2 au fil du temps. Malheureusement, le pouvoir prédictif des IgG anti-RBD circulantes pour évaluer la mémoire des lymphocytes T est très faible en raison de l'hétérogénéité entre les individus<sup>7</sup> et ne

peut donc pas être utilisé pour mesurer l'immunité cellulaire résiduelle d'une personne.

## EFFET « OMICRON » OU L'IMPACT DE L'ÉCHAPPEMENT IMMUNITAIRE

Le variant Omicron du SARS-CoV-2 a été identifié pour la première fois en novembre 2021 au Botswana et en Afrique du Sud. Par rapport à la souche ancestrale Wuhan-Hu-1, Omicron contient plus de 30 mutations dans sa protéine Spike, dont 15 sont situées dans le domaine de liaison du récepteur (RBD), l'une des principales cibles des anticorps neutralisants. Certaines de ces mutations confèrent une liaison plus étroite à l'ACE2 humaine, tandis que d'autres mutations entraînent une évasion immunitaire. Parmi les variants actuellement connus, l'Omicron présente l'échappement immunitaire humoral le plus prononcé<sup>9</sup>.

Quand on évalue les titres de neutralisation de la souche ancestrale et des 2 souches Omicron BA.1 et BA.2, les souches BA.1 et BA.2 nécessitent des taux d'anticorps plus élevés pour être neutralisés<sup>10</sup>. Les personnes bénéficiant des taux bas d'anticorps neutralisants ne sont donc pas protégées contre le variant Omicron : à titre d'exemple, les sérums des personnes vaccinées, prélevés cinq mois après la vaccination complète (Pfizer ou AstraZeneca), inhibaient à peine le variant Omicron. Les sérums des patients convalescents d'un COVID-19, prélevés 6 ou 12 mois après les symptômes, présentaient une activité neutralisante faible ou nulle contre Omicron<sup>11,12</sup>.

## IMPLICATIONS VACCINALES

Une revue systématique, effectuée au moment de la circulation du variant Delta, montrait une efficacité de la vaccination contre l'infection et la maladie symptomatique qui diminuait d'environ 20 à 30 % au bout de 6 mois. Par contre, l'efficacité de la vaccination contre la maladie grave restait élevée, bien qu'elle ait quelque peu diminué 6 mois après la vaccination complète<sup>13</sup>. Plusieurs études ont démontré que l'administration d'une vaccination de rappel ainsi que la vaccination d'individus précédemment infectés ont généré une réponse neutralisante anti-Omicron, avec cependant des titres 6 à 23 fois inférieurs contre Omicron par rapport à ceux contre Delta<sup>10,11</sup>.

De façon concordante, Sciensano a récemment publié (pre-print) une étude incluant 1.433.135 personnes, calculant l'efficacité vaccinale (VE) contre l'infection à SARS-CoV-2 (VEi) et contre l'hospitalisation due au Covid-19 (VEh)<sup>9</sup>. Ils rapportent une évasion immunitaire significative par Omicron : cependant, la VEh (l'efficacité vaccinale contre l'hospitalisation) était moins affectée que la VEi (l'efficacité vaccinale contre l'infection à SARS-CoV-2) et était relativement rétablie par la vaccination de rappel, même si le temps réduisait aussi les VEi et VEh. Cette étude observait que la VEi contre l'infection à Delta était passée d'environ 81 % (IC [intervalle de confiance] 95 % 80-82) à 56 % (IC 95 % 56-57) 3 à 5 mois après la primo-vaccination. La vaccination de rappel augmentait

par contre la VEi initiale à 84 % (IC 95 % 83-85). Contre l'infection à variant Omicron, la VEi initiale de seulement 37 % (IC 95 % 34-40) passait à 18 % (IC 95 % 17-20) 3 à 5 mois après la primo-vaccination mais la vaccination de rappel augmentait la VEi à 52 % (IC 95 % 51-53), qui rediminuait à 25 % (IC 95 % 24-27) 3 à 5 mois après la vaccination de rappel. La VEh après la vaccination de rappel passait de 93 % (IC 95 % 93-94) contre Delta à 87 % (IC 95 % 85-89) contre Omicron et tombait à 66 % (IC 95 % 63-70) 3-5 mois après la vaccination de rappel. La protection contre les formes sévères est donc relativement conservée.

L'immunité acquise par une infection à SARS-CoV-2 (avant ou après vaccination, ce qu'on appelle l'immunité « hybride ») offrait une protection supplémentaire contre l'infection symptomatique chez les personnes vaccinées, pendant au moins un an. La protection conférée par une infection antérieure chez des personnes non vaccinées contre les infections symptomatiques par Omicron diminuait fortement avec le temps.

La proportion de maladies graves (sévérité intrinsèque) est probablement plus faible pour le variant Omicron par rapport au variant Delta dans la plupart des groupes d'âge<sup>14</sup>. Cependant, cette étude de Sciensano met quand même en évidence un déclin de l'efficacité vaccinale contre l'hospitalisation après la primo-vaccination et après la vaccination de rappel, même s'il est plus lent que le déclin de celle contre l'infection. D'autres études avec un follow-up adéquat après la vaccination de rappel ont également fait cette observation : des études américaines ont rapporté une diminution de 91 % à 78 % et de 85 % à 55 % au quatrième mois après la troisième dose de vaccin<sup>15</sup>. Les données sérologiques disponibles décrivent cependant une stabilisation des titres d'anticorps six à neuf mois après la vaccination<sup>16</sup> mais les données manquent à plus long terme.

En Israël où une quatrième dose (deuxième rappel vaccinal) a été administrée à des patients âgés de 60 ans ou plus pendant une période où le variant B.1.1.529 (Omicron) du SARS-CoV-2 était prédominant, les données montrent que les taux d'infection confirmée par le SARS-CoV-2 et de Covid-19 grave étaient plus faibles après une quatrième dose de vaccin BNT162b2 qu'après trois doses seulement. La protection contre l'infection confirmée a semblé de courte durée, tandis que la protection contre la maladie grave n'a pas faibli pendant la période d'étude (8 semaines)<sup>17</sup>.

## ET LES FUTURS VARIANTS ?

Qui sait quel variant de SARS-CoV-2 le futur nous réserve ? Le phénomène d'échappement immunitaire finira-t-il par avoir raison des vaccins de première génération, même avec des rappels ? La circulation de variants moins dangereux participera-t-elle à la construction de notre immunité collective, renforcée par une couverture vaccinale plus ou moins large ? Les vaccins de deuxième, troisième génération auront-ils la capacité de neutraliser seulement le prochain variant ou bien tous ceux qui apparaîtront dans un futur proche ?

## CONCLUSION

Les messages-clés à retenir sont les suivants :

- Les anticorps neutralisants circulants confèrent une immunité stérilisante (protection contre l'infection) mais diminuent rapidement avec le temps ;
- Les sérums provenant d'individus convalescents ou primo-vaccinés contiennent des niveaux très faibles à indétectables d'anticorps neutralisants contre Omicron ;
- Un rappel avec une troisième dose de vaccin (même si ceux-ci codent pour la protéine Spike ancestrale) semble restaurer l'activité neutralisante, potentiellement en élargissant l'immunité humorale et la réactivité croisée aux variants ;
- L'immunité hybride (primo-vaccination + infection naturelle) semble comporter des niveaux accrus et potentiellement protecteurs d'anticorps neutralisants ;
- Les réponses immunitaires cellulaires protègent contre les infections sévères et semblent persister plusieurs mois après la vaccination/l'infection, mais décroître aussi avec le temps et/ou peut-être avec l'émergence de nouveaux variants ;
- Lors de l'administration de rappels des vaccins de première génération actuellement disponibles, la protection contre l'infection symptomatique et contre l'infection sévère est restaurée au moins pendant quelques semaines à quelques mois.

**Conflits d'intérêt : néant.**

## BIBLIOGRAPHIE

1. Amanna IJ, Messaoudi I, Slifka MK. Protective immunity following vaccination: how is it defined? *Hum Vaccin.* 2008;4(4):316-9.
2. Plotkin SA. Correlates of Protection Induced by Vaccination. *Clin Vaccine Immunol.* 2010;17(7):1055-65.
3. Montesinos I, Dahma H, Wolff F, Dauby N, Delaunoy S, Wuyts M *et al.* Neutralizing antibody responses following natural SARS-CoV-2 infection: Dynamics and correlation with commercial serologic tests. *J Clin Virol.* 2021;144:104988.
4. McMahan K, Yu J, Mercado NB, Loos C, Tostanoski LH, Chandrashekar A *et al.* Correlates of protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature.* 2020;1-8.
5. Manners C, Larios Bautista E, Sidoti H, Lopez OJ. Protective Adaptive Immunity Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronaviruses 2 (SARS-CoV-2) and Implications for Vaccines. *Cureus.* 2020;12(6):e8399.
6. Iversen K, Kristensen JH, Hasselbalch RB, Pries-Heje M, Nielsen PB, Knudsen AD *et al.* Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies and reduced risk of reinfection through 6 months: a Danish observational cohort study of 44 000 healthcare workers. *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(5):710-7.
7. Corbett KS, Nason MC, Flach B, Gagne M, O'Connell S, Johnston TS *et al.* Immune correlates of protection by mRNA-1273 vaccine against SARS-CoV-2 in nonhuman primates. *Science.* 2021;373(6561):eabj0299 Epub 2021 Sep 17. PMID: 34529476
8. Rosado MM, Scarsella M, Pandolfi E, Cascioli S, Giorda E, Chionne P *et al.* Switched memory B cells maintain specific memory independently of serum antibodies: the hepatitis B example. *Eur J Immunol.* 2011;41(6):1800-8.
9. Braeye T, van Loenhout J, Brondeel R, Stouten V, Hubin P, Billuart M *et al.* COVID-19 Vaccine effectiveness against symptomatic infection and hospitalization in Belgium, July 2021-APRIL 2022 [Internet]. *Epidemiology; 2022 mai* [cité 5 juin 2022]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2022.05.09.22274623>
10. Pedersen RM, Bang LL, Madsen LW, Sydenham TV, Johansen IS, Jensen TG *et al.* Serum Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron BA.1 and BA.2 after BNT162b2 Booster Vaccination - Volume 28, Number 6-June 2022 - *Emerging Infectious Diseases journal - CDC.* [cité 5 juin 2022]; Disponible sur: [https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/28/6/22-0503\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/28/6/22-0503_article)
11. Planas D, Saunders N, Maes P, Guivel-Benhassine F, Planchais C, Buchrieser J *et al.* Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization. *Nature.* 2022;602(7898):671-5.
12. Flemming A. Omicron, the great escape artist. *Nat Rev Immunol.* 2022;22(2):75.
13. Feikin DR, Higdon MM, Abu-Raddad LJ, Andrews N, Araos R, Goldberg Y *et al.* Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease: results of a systematic review and meta-regression. *Lancet Lond Engl.* 2022;399(10328):924-44.
14. Nyberg T, Ferguson NM, Nash SG, Webster HH, Flaxman S, Andrews N *et al.* Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study. *Lancet Lond Engl.* 2022;399(10332):1303-12.
15. Tartof SY, Slezak JM, Puzniak L, Hong V, Xie F, Ackerson BK *et al.* Durability of BNT162b2 vaccine against hospital and emergency department admissions due to the omicron and delta variants in a large health system in the USA: a test-negative case-control study. *Lancet Respir Med.* 2022;S2213-2600(22)00101-1.
16. Goel RR, Painter MM, Lundgreen KA, Apostolidis SA, Baxter AE, Giles JR *et al.* Efficient recall of Omicron-reactive B cell memory after a third dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. *BioRxiv Prepr Serv Biol.* 2022;2022.02.20.481163.
17. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Amir O, Freedman L *et al.* Protection by a Fourth Dose of BNT162b2 against Omicron in Israel. *N Engl J Med.* 2022;386(18):1712-20.

Travail reçu le 6 juin 2022 ; accepté dans sa version définitive le 24 juin 2022.

CORRESPONDANCE :

C. MARTIN

CHU Saint-Pierre

Service des Maladies Infectieuses

1000 Bruxelles

E-mail : [charlotte.martin@stpierre-bru.be](mailto:charlotte.martin@stpierre-bru.be)