



Note de recherche scientifique CS-2021-DR-002

COVID-19 : efficacité de la mémoire immunitaire après infection ou vaccination

Résumé

- Les vaccins et l'infection naturelle offrent une bonne protection contre la Covid-19.
- Les lymphocytes B, producteurs d'anticorps et les lymphocytes T, tueurs de cellules infectées, contribuent à nous protéger.
- Chaque exposition au virus ou bien au vaccin permet au système immunitaire de s'entraîner face au virus et d'améliorer la protection.
- La protection dure au moins six mois, mais varie considérablement d'une personne à l'autre. Elle est souvent plus faible chez les personnes âgées et immunodéprimées.
- La période de suivi des personnes convalescentes ou vaccinées n'est pas encore suffisamment longue pour que la conclusion quant à la durée de la protection soit définitive.
- L'émergence de variants viraux avec une transmissibilité, une sévérité et un potentiel d'échappement immunitaire accrus soulignent la nécessité de maintenir une immunité collective élevée.
- Une dose de rappel du vaccin permet d'augmenter le taux d'anticorps et donc la protection.
- Les chercheurs continuent d'approfondir leurs études afin de mieux comprendre la réponse immunitaire face au virus et l'efficacité d'une vaccination au long terme.

Dans sa fonction de service de recherche et d'expertise, la Cellule scientifique établit des documents de recherche destinés à l'usage parlementaire. Ces documents sont protégés par le droit d'auteur. Toutes les données à caractère personnel ou professionnel sont collectées et traitées conformément aux dispositions du Règlement n°2016/679 du 27 avril 2016 (RGPD). Les informations contenues dans ces documents sont estimées exactes et ont été obtenues à partir de sources considérées fiables. Le caractère exhaustif des données et informations ne pourra être exigé. L'utilisation d'extraits n'est autorisée que si la source est indiquée.

Les acteurs de la réponse immunitaire

En cas d'infection par le SARS-CoV-2, les cellules immunitaires, nommées lymphocytes B et T, sont les principaux acteurs de défense. Pour se reproduire, le virus doit pénétrer dans nos cellules. Les lymphocytes B produisent des anticorps capables d'inhiber l'entrée du virus dans les cellules de manière spécifique. Les cellules infectées présentent certaines parties du virus à leur surface ce qui permet aux lymphocytes T cytotoxiques de les reconnaître et de les détruire.

Ces cellules immunitaires disparaissent à l'issue de l'infection, mais un groupe de lymphocytes B et T mémoires persiste. En cas de nouvelle infection, ils seront immédiatement réactivés et conduiront à une réponse spécifique, rapide et efficace. Le système immunitaire réagit de la même manière lors d'une vaccination (Figure 1).

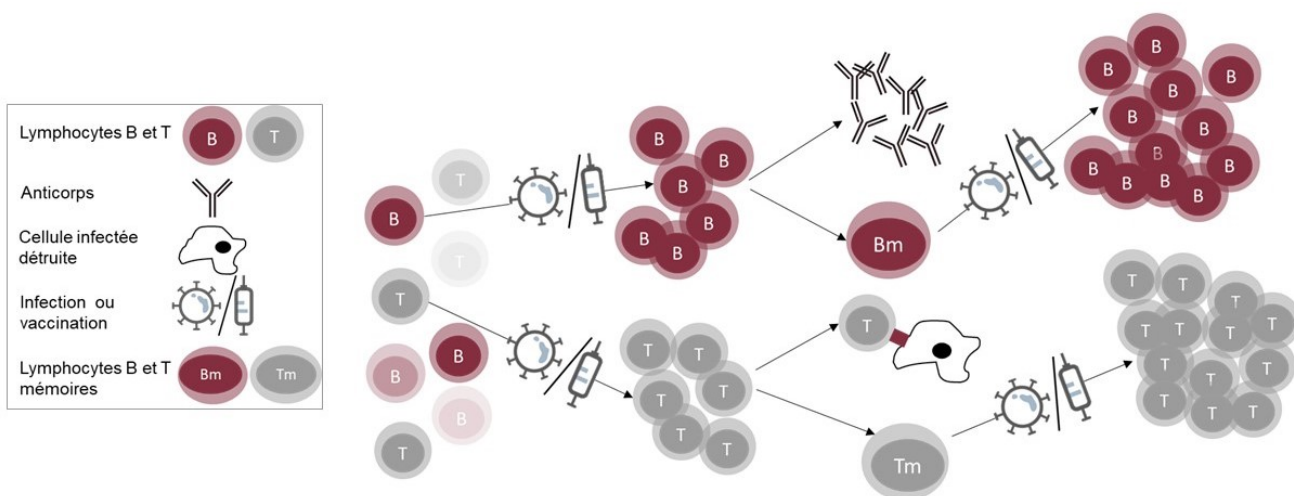


Figure 1 Réponse immunitaire

Des expositions répétées au virus ou bien au vaccin, permettent aux lymphocytes B de produire des anticorps d'affinité croissante pour le virus (Figure 2). Les lymphocytes B mémoire acquièrent des mutations génétiques au fil du temps. Les lymphocytes qui produisent les anticorps se lient le plus étroitement au SARS-CoV-2 sont sélectionnés. On parle de la maturation d'affinité. Observé chez les vaccinés et les convalescents, ce processus évolutif renforce et affine la capacité du système immunitaire à lutter contre des variants du virus^{1,2}. Ceci explique pourquoi le fait d'espacer dans le temps les deux doses d'un vaccin pourrait être pertinent³.

personnes convalescentes ou vaccinées ce qui augmente potentiellement le risque de réinfection. Cependant, les cellules mémoire persistent pendant des mois⁴. Ces cellules n'empêchent pas une réinfection, mais peuvent limiter la réplication du virus et ainsi prévenir une maladie grave.

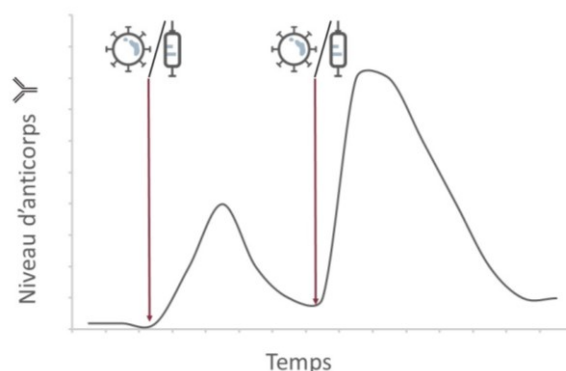


Figure 2 Evolution du taux d'anticorps

Le taux d'anticorps anti-SARS-CoV-2 diminue avec le temps chez les

Evolution de l'immunité et efficacité des vaccins

L'efficacité des vaccins diminue avec le temps surtout en présence de nouveaux variants viraux, comme démontré par un taux de réinfection et d'hospitalisations croissant depuis la circulation du variant Delta⁵. Après une vaccination, les taux d'anticorps diminuent progressivement indépendamment du sexe, de l'âge, de la vulnérabilité clinique et du type de vaccin^{6,7}. La protection conférée par BNT162b2 (tozinameran, Pfizer–BioNTech) contre une infection symptomatique de Covid-19 sept jours après la deuxième dose est supérieure à 90 %^{8,9}. Cette protection diminue avec le temps. Alors que l'efficacité du vaccin contre une infection du variant Delta est élevée au cours du premier mois après la vaccination complète (environ 90%), elle diminue à environ 50% quatre mois plus tard. L'efficacité du vaccin contre les admissions à l'hôpital pour des infections du variant Delta reste par contre élevée (approx.90 %) ¹⁰. Des chercheurs ont estimé le risque de réinfection en tenant compte des coronavirus circulant dans la population humaine depuis longtemps et apparentés au SARS-CoV-2. Ces analyses comparatives suggèrent que la protection contre SARS-CoV-2 n'est pas durable^{11,12}.

Effectivité vaccinale au Luxembourg

Entre le 28 décembre 2020 et la 15 juin 2021, l'effectivité vaccinale contre l'infection au SARS-CoV-2 chez les personnes de 70 ans et plus, pour tous types de vaccins confondus a été estimée à 78%¹³. On peut déduire des données statistiques actuelles du Luxembourg¹⁴ que l'effectivité vaccinale contre l'infection est actuellement d'environ 64 %. L'efficacité vaccinale contre une hospitalisation est d'environ 88%.

Différents vaccins offrent différents niveaux de protection. Après vaccination complète avec un vaccin à ARNm, les cellules B et T mémoire persistent pendant au moins 6 mois¹⁷. La durabilité de la protection pour les autres vaccins est moins bien étudiée. Il est très probable que les vaccins inactivés (p.ex. CoronaVac-

Sinovac Biotech) génèrent des taux d'anticorps plus faibles, qui chutent rapidement avec le temps¹⁸. Une dose de rappel permet de prolonger considérablement la durée de protection¹⁹. Les personnes qui reçoivent deux vaccins COVID-19 différents génèrent en général des réponses immunitaires plus puissantes que les régimes de vaccination standards²⁰⁻²².

Les données scientifiques ne permettent pas encore de savoir combien de temps l'immunité contre ce virus persiste après une infection ou une vaccination. Jusqu'à présent, la fréquence de réinfection (résultats PCR positifs pour SARS-CoV-2 parmi vaccinés ou convalescents) est le seul moyen pour évaluer la durée de l'immunité. L'efficacité d'un vaccin peut seulement être évaluée durant un essai clinique. L'effectivité vaccinale prend en compte le niveau de protection conféré par le vaccin utilisé sur le terrain. L'effectivité d'un vaccin est évaluée grâce au nombre d'hospitalisations, de maladies sévères et de décès. A l'heure actuelle, les chercheurs examinent quel niveau d'anticorps permet d'empêcher une réinfection¹⁵. Il n'est pas certain qu'une diminution des niveaux d'anticorps considérée de manière isolée entraîne une diminution de la protection étant donné que les lymphocytes mémoires persistent.

Plusieurs études ont montré que l'immunité chez les convalescents est durable (5-12 mois)²³⁻²⁷, sauf dans la population âgée²⁸. Une vaccination après infection réduit encore davantage le risque de réinfection²⁹ et est importante puisque la réponse immunitaire varie d'une personne à une autre³⁰. Les personnes convalescentes qui reçoivent un vaccin ARNm produisent des anticorps plus efficaces contre les variants du SARS-CoV-2 que les personnes vaccinées qui n'ont jamais été infectées^{24,31,32}.

Principes de l'immunité collective

L'immunité collective correspond au pourcentage d'immunité d'une population à partir duquel un sujet infecté va infecter moins d'une personne en moyenne (Figure 3). Lorsqu'une population atteint un niveau d'immunité élevé contre un certain pathogène, une personne infectée avec ce pathogène rencontre majoritairement des personnes protégées. Le pathogène ne pouvant plus circuler, l'épidémie est amenée à l'extinction. L'immunité collective peut être obtenue par infection naturelle ou vaccination.

Le pourcentage de sujets immunisés nécessaire pour obtenir l'immunité collective contre le SARS-CoV-2 est autour de 80% et dépend du variant viral, du mode de vie, etc. La vaccination d'un grand nombre de personnes est l'intervention la plus efficace pour atteindre l'immunité collective et pour maintenir les taux de transmission à un niveau faible. La réduction des taux d'infection contribue à briser le cycle de la transmission virale, ce qui se traduit à terme par une diminution des cas graves de COVID-19 et des décès. Ceci est d'autant plus important dans la mesure que des variants viraux plus transmissibles ou plus pathogènes sont susceptibles d'apparaître lorsque la transmission virale n'est pas contrôlée.

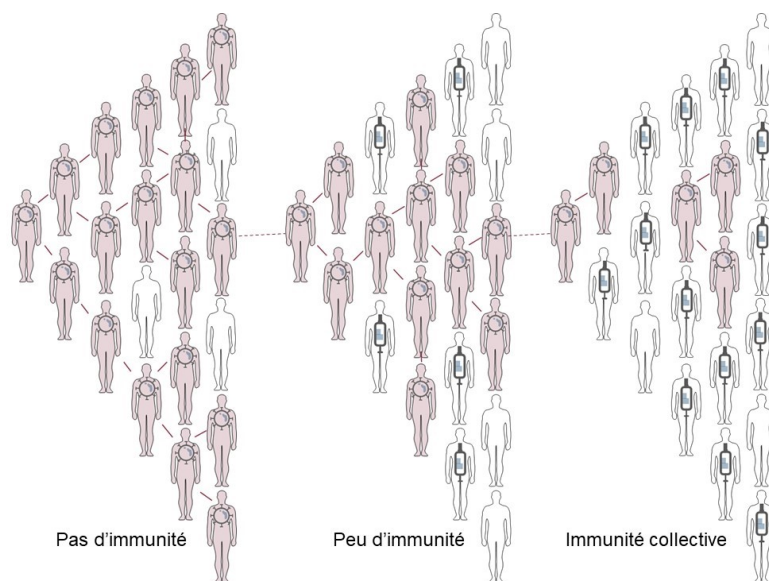


Figure 3 Immunité collective

Immunité collective au Luxembourg

En date du 3 novembre 2021, 76,5% de la population vaccinable (donc la population de plus de douze ans) présente un schéma vaccinal complet¹⁴. Pour savoir si l'immunité collective a été atteinte, il faudrait, pour éviter un double comptage, connaître non seulement le taux de vaccination et d'infection, mais aussi le taux de personnes convalescentes et vaccinées. En effet, il est probable qu'une bonne partie des convalescents ait reçu au moins une dose de vaccin.

Suite en partie au déclin des cellules immunitaires, la protection contre des maladies infectieuses comme la COVID-19 diminue avec l'âge. De plus, la population âgée a souvent un taux élevé en molécules favorisant l'inflammation. Ceci peut entraîner une forme sévère de la COVID-19 étant donné que la réponse immunitaire est dérégulée. Cette diminution de la production et de la différenciation des lymphocytes B et T explique aussi la moindre efficacité des vaccins dans la population âgée^{6,33,34}.

Avantages et désavantages des doses de rappel et additionnelles

Une dose de rappel « Booster » réactive les lymphocytes B mémoires, provoque leur multiplication et élève le niveau d'anticorps dirigés contre le SARS. Même si, avec le temps, le niveau d'anticorps diminue à nouveau, le pool de lymphocytes mémoire B sera plus grand qu'au départ. Ceci entraîne une réponse immunitaire plus rapide et plus forte lors d'expositions virales futures. Les boosters favorisent également le processus appelé maturation d'affinité. Des doses de rappel sont couramment utilisées pour protéger contre d'autres maladies, telles que le tétanos ou la rougeole.

Il faut distinguer entre les doses de rappel pour les personnes qui ont répondu de manière adéquate à un régime de vaccination standard et les doses additionnelles pour les personnes avec un système immunitaire affaibli. Les doses Booster sont administrées aux personnes dont la protection s'est affaiblie pour rétablir la protection. Les doses additionnelles sont prévues pour des personnes qui risquent de ne pas obtenir un niveau de protection adéquat après le régime de vaccination standard.

Dose de rappel ou additionnelles au Luxembourg

Le Conseil Supérieur des Maladies Infectieuses recommande une dose additionnelle aux personnes immunodéprimées et dialysées, ainsi qu'aux personnes âgées de plus de 65 et aux professionnels de la santé. Une dose de rappel est recommandée aux personnes vaccinées par le COVID-19 Vaccine Janssen³⁵.

Même s'il est probable qu'une dose Booster permette d'augmenter la durée de la protection³, il ne faut pas oublier dans ce contexte la question de disponibilité des vaccins et d'équité vaccinale partout dans le monde.

Inconnues à ce jour

Il existe un besoin de disposer de données scientifiques plus solides sur

- la gravité de la maladie lorsqu'une personne est réinfectée ;
- la gravité de la maladie lorsqu'une personne est infectée après vaccination ;
- la durée de protection au-delà de la période de 6 mois après l'infection ;
- le niveau d'anticorps nécessaire pour assurer la protection immunitaire contre une (ré)infection et évaluer le niveau d'immunité de la population ;
- la durée de protection de personnes par tranche d'âge et présentant des risques différents ;
- la durée de protection au-delà de la période de 6 mois après vaccination avec différents types de vaccins (surtout les vaccins autres que les vaccins ARNm), différents programmes de vaccination et différents intervalles de temps entre les doses successives ;
- le taux de réinfection au niveau de l'ensemble de la population, mais aussi de différents groupes, en considérant la répartition démographique et sociale par exemple ;
- les variants émergents et leur capacité à échapper à la réponse immunitaire générée par une infection naturelle ou bien une vaccination au SARS-CoV-2.

Lectures complémentaires

<https://covid19.public.lu/dam-assets/covid-19/vaccinations/Rapport-2-effectivite-vaccinale-au-Luxembourg-VFinale-18102021-AN.pdf>

<https://science.lu/fr/meilleure-protection-immunitaire/quand-est-mieux-protège-contre-covid-19-apres-le-vaccin-ou-apres-une-infection-naturelle>

<https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/immune-responses>

https://dsb.lu/wp-content/uploads/sites/7/Semper/semper125_cahier.pdf

Bibliographie

- 1 Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JCC et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature*. 2021;591(7851):639–644.
- 2 Turner JS, O'Halloran JA, Kalaidina E et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccines induce persistent human germinal centre responses. *Nature*. 2021;596(7870):109–113.
- 3 Flaxman A, Marchevsky N, Jenkin D et al. Tolerability and Immunogenicity After a Late Second Dose or a Third Dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222). *Social Science Research Network: Rochester, NY*, 2021 doi:10.2139/ssrn.3873839.
- 4 Rodda LB, Netland J, Shehata L et al. Functional SARS-CoV-2-Specific Immune Memory Persists after Mild COVID-19. *Cell*. 2021;184(1):169-183.e17.
- 5 Pouwels KB, Pritchard E, Matthews PC et al. Impact of Delta on viral burden and vaccine effectiveness against new SARS-CoV-2 infections in the UK. *medRxiv preprint*. 2021;:2021.08.18.21262237.
- 6 Shrotri M, Krutikov M, Palmer T et al. Vaccine effectiveness of the first dose of ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2 against SARS-CoV-2 infection in residents of long-term care facilities in England (VIVALDI): a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2021;:S1473-3099(21)00289–9.
- 7 Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM et al. Waning Immunity after the BNT162b2 Vaccine in Israel. *New England Journal of Medicine*. 2021;0(0):null.
- 8 Chung H, He S, Nasreen S et al. Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 covid-19 vaccines against symptomatic SARS-CoV-2 infection and severe covid-19 outcomes in Ontario, Canada: test negative design study. *BMJ*. 2021;374:n1943.
- 9 Dagan N, Barda N, Kepten E et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(15):1412–1423.
- 10 Tartof SY, Slezak JM, Fischer H et al. Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2021;398(10309):1407–1416.
- 11 Townsend JP, Hassler HB, Wang Z et al. The durability of immunity against reinfection by SARS-CoV-2: a comparative evolutionary study. *Lancet Microbe*. 2021. doi:10.1016/S2666-5247(21)00219-6.
- 12 Edridge AWD, Kaczorowska J, Hoste ACR et al. Seasonal coronavirus protective immunity is short-lasting. *Nat Med*. 2020;26(11):1691–1693.
- 13 Direction de la Santé. Rapport sur l'effectivité vaccinale contre la COVID-19 au Luxembourg. 2021. <https://covid19.public.lu/dam-assets/covid-19/vaccinations/Rapport-2-effectivite-vaccinale-au-Luxembourg-VFinale-18102021-AN.pdf> (accessed 5 Nov2021).
- 14 Le Gouvernement du Grand-Duché du Luxembourg. L'actualité de la COVID-19. <http://covid19.public.lu/fr/actualite-covid-19.html> (accessed 2 Nov2021).
- 15 Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2021;27(7):1205–1211.
- 16 Puranik A, Lenehan PJ, Silvert E et al. Comparison of two highly-effective mRNA vaccines for COVID-19 during periods of Alpha and Delta variant prevalence. *medRxiv*. 2021;:2021.08.06.21261707.

Note de recherche scientifique CS-2021-DR-002

- 17 Goel RR, Painter MM, Apostolidis SA et al. mRNA vaccines induce durable immune memory to SARS-CoV-2 and variants of concern. *Science*.;0(0):eabm0829.
- 18 Mok CKP, Cohen CA, Cheng SMS et al. Comparison of the Immunogenicity of BNT162b2 and CoronaVac COVID-19 Vaccines in Hong Kong: An Observational Cohort Study. *Social Science Research Network: Rochester, NY, 2021* doi:10.2139/ssrn.3884943.
- 19 Liu Y, Zeng Q, Deng C et al. Robust induction of B cell and T cell responses by a third dose of inactivated SARS-CoV-2 vaccine. 2021.
- 20 Nordström P, Ballin M, Nordström A. Effectiveness of heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and mRNA prime-boost vaccination against symptomatic Covid-19 infection in Sweden: A nationwide cohort study. *The Lancet Regional Health - Europe*. 2021;:100249.
- 21 Pozzetto B, Legros V, Djebali S et al. Immunogenicity and efficacy of heterologous ChadOx1/BNT162b2 vaccination. *Nature*. 2021;:1–9.
- 22 Borobia AM, Carcas AJ, Pérez-Olmeda M et al. Immunogenicity and reactogenicity of BNT162b2 booster in ChAdOx1-S-primed participants (CombiVacS): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet*. 2021;398(10295):121–130.
- 23 Dan JM, Mateus J, Kato Y et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science*. 2021;371(6529):eabf4063.
- 24 Wang Z, Muecksch F, Schaefer-Babajew D et al. Naturally enhanced neutralizing breadth against SARS-CoV-2 one year after infection. *Nature*. 2021;595(7867):426–431.
- 25 Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE et al. Antibody Status and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(6):533–540.
- 26 Hall VJ, Foulkes S, Charlett A et al. SARS-CoV-2 infection rates of antibody-positive compared with antibody-negative health-care workers in England: a large, multicentre, prospective cohort study (SIREN). *The Lancet*. 2021;397(10283):1459–1469.
- 27 Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Coyle P et al. SARS-CoV-2 reinfection in a cohort of 43,000 antibody-positive individuals followed for up to 35 weeks. 2021;:2021.01.15.21249731.
- 28 Hansen CH, Michlmayr D, Gubbels SM, Mølbak K, Ethelberg S. Assessment of protection against reinfection with SARS-CoV-2 among 4 million PCR-tested individuals in Denmark in 2020: a population-level observational study. *The Lancet*. 2021;397(10280):1204–1212.
- 29 Cavanaugh AM, Spicer KB, Thoroughman D, Glick C, Winter K. Reduced Risk of Reinfection with SARS-CoV-2 After COVID-19 Vaccination — Kentucky, May–June 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(32):1081–1083.
- 30 Chia WN, Zhu F, Ong SWX et al. Dynamics of SARS-CoV-2 neutralising antibody responses and duration of immunity: a longitudinal study. *Lancet Microbe*. 2021;2(6):e240–e249.
- 31 Andreano E, Paciello I, Piccini G et al. Hybrid immunity improves B cells and antibodies against SARS-CoV-2 variants. *Nature*. 2021;:1–7.
- 32 Sokal A, Barba-Spaeth G, Fernández I et al. mRNA vaccination of naive and COVID-19-recovered individuals elicits potent memory B cells that recognize SARS-CoV-2 variants. *Immunity*. 2021;:S1074761321003964.
- 33 Bajaj V, Gadi N, Spihlman AP, Wu SC, Choi CH, Moulton VR. Aging, Immunity, and COVID-19: How Age Influences the Host Immune Response to Coronavirus Infections? *Frontiers in Physiology*. 2021;11:1793.
- 34 Bartleson JM, Radenkovic D, Covarrubias AJ, Furman D, Winer DA, Verdin E. SARS-CoV-2, COVID-19 and the aging immune system. *Nat Aging*. 2021;1(9):769–782.
- 35 Conseil supérieur des maladies infectieuses. Recommandations du Conseil supérieur des maladies infectieuses. <https://sante.public.lu/fr/espace-professionnel/recommandations/conseil-maladies-infectieuses/covid-19/index.html> (accessed 11 Nov2021).

Auteur principal: Maude Pauly

Contributeur : Christian Penny

Requérants : Carlo Back et Josée Lorsché

Luxembourg, le 9 novembre 2021