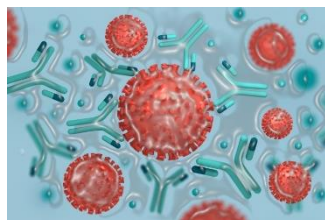


Etude COVID-SéroPRIM

- 1^{ers} résultats -

Séroprévalence des anticorps anti-SARS-CoV-2 et facteurs associés à leur activité neutralisante chez les professionnels de santé de soins primaires six mois après le début de la vaccination en France



Avec la participation de 1612 professionnels de santé

Comité Scientifique

Marie Pouquet et Dorine Decarreaux, Cecile Souty, Ana Vilcu, Toscane Fourié, Paola Mariela Saba Villarroel, Hélène Blanché, Jean-Marc Sebaoun, Jean-François Deleuze, Clément Turbelin, Andréas Werner, Fabienne Kochert, Brigitte Grosogoeat, Pascaline Rabiega, Julien Laupie, Nathalie Abraham, Pol Prévot-Monsacré, Caroline Guerrisi, Harold Noël, Sylvie van der Werf, Fabrice Carrat, Thomas Hanslik, Remi Charrel, Xavier de Lamballerie, Thierry Blanchon et Alessandra Falchi

Responsable scientifique

Alessandra Falchi, Université de Corse

Chargées d'étude

Marie Pouquet, réseau Sentinelles

Dorine Decarreaux, Université de Corse

Etude COVID-SéroPRIM : enjeux et intérêt ?

La vaccination contre la COVID-19 a un rôle majeur pour contrôler la pandémie et limiter ses conséquences sanitaires, sociales et économiques. Moins d'un an après le début de la pandémie, les résultats des essais cliniques de phase 3 des vaccins contre la COVID-19 ont montré une efficacité importante : 70% pour celui du laboratoire Pfizer, 70% pour celui d'AstraZeneca ou encore 94,4% pour celui de Moderna [1-3]. Fin 2020, les vaccins – majoritairement à ARNm - ont été progressivement disponibles pour l'ensemble de la population dans de nombreux pays, y compris en France. Plusieurs stratégies vaccinales ont été développées sur la base des données cliniques et épidémiologiques. Les personnes à risque de formes graves de COVID-19 et/ou celles particulièrement exposées étaient prioritaires.

Face à l'émergence de nouveaux variants et à une diminution de l'efficacité des vaccins constatée quelques mois après la vaccination, le rôle des chercheurs a été d'apporter des données en vie réelle d'efficacité, d'immunogénicité et d'innocuité des vaccins contre la COVID-19 afin de réadapter les stratégies de vaccination [4, 5].

Il est désormais bien connu que l'infection par le SARS-CoV-2 et la vaccination induisent une réponse immunitaire (lire encadré 1 sur les anticorps marqueurs d'infection et/ou de vaccination), notamment la production d'immunoglobulines G (IgG) dirigées contre la protéine Spike(S) du virus, et la production d'anticorps neutralisants (c'est à dire d'anticorps capables de prévenir l'infection en bloquant l'entrée du virus dans les cellules). Même s'il n'existe actuellement pas de corrélat de protection à ce jour (c'est-à-dire qu'on ne sait pas quel taux, ou titre d'anticorps, est nécessaire pour prévenir une infection), la présence d'anticorps neutralisants le SARS-CoV-2 a été associée à une protection contre l'infection [6]. Il y a donc un réel enjeu à

connaître les facteurs qui influencent la présence d'anticorps neutralisants le SARS-CoV-2 dans la population.

C'est dans ce contexte que s'inscrit la première phase de l'étude COVID-SéroPRIM, qui visait à apporter des connaissances sur la présence d'anticorps après la vaccination chez vous, professionnels de santé en soins primaires (PSSP). Vous avez été parmi les premiers à pouvoir bénéficier de la vaccination, étant au contact des patients COVID-19 et donc exposés quotidiennement à un risque accru d'être infectés par le SARS-CoV-2. Mener l'étude COVID-SéroPRIM nous a ainsi permis i) d'avoir des données d'immunogénicité avec un peu de recul depuis la mise en place de la vaccination, ii) d'étudier l'effet de la vaccination au sein d'une population où une partie aura déjà été infectée par le SARS-CoV-2. Alors que les études menées sur le sujet par d'autres chercheurs se focalisent principalement sur les personnes vaccinées au sein de la population générale, du personnel hospitalier, des personnes convalescentes ou immunodéprimés, l'équipe de recherche qui a mené l'étude COVID-SéroPRIM avait la volonté d'apporter des connaissances sur les professionnels de santé en soins primaires, en première ligne pendant la pandémie.

Quels objectifs scientifiques ?

Nous vous présentons ici les résultats des premières analyses réalisées chez les professionnels de santé.

Objectif principal

- Etudier la réponse en IgG dirigées contre les protéines S et la Nucléocapside et le titre d'anticorps neutralisants dirigés contre le SARS-CoV-2 chez les PSSP en France métropolitaine.

Objectif secondaire

- Evaluer association entre l'activité neutralisante des anticorps anti-SARS-CoV-2 et différents facteurs : caractéristiques sociodémographiques, présence de comorbidités, schéma de vaccination, antécédents d'infection, temps écoulé depuis la vaccination.

Encadré 1. Anticorps anti-protéines Spike et Nucléocapside du SARS-CoV-2 : marqueurs d'infection ou de vaccination ?

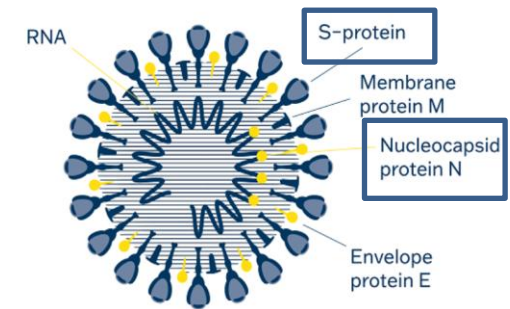
Le virion du SARS-CoV-2 est entouré d'une capsid formée de protéines N (nucléocapsides), et d'une enveloppe lipidique dans laquelle sont enchâssées des glycoprotéines S (Spike). La protéine S joue un rôle capital lors de l'infection par le SARS-CoV-2 : elle interagit avec l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) pour permettre au virus de pénétrer dans la cellule de l'hôte. L'ACE2 est exprimée sur la surface membranaire de nombreuses cellules, notamment celles du poumon, du tube digestif, du foie ou encore du rein, permettant l'entrée du virus dans ces organes.

Plusieurs protéines virales du SARS-CoV-2 peuvent induire une réponse humorale : les **anticorps anti-S et anti-N** ont été principalement étudiés **chez les personnes infectées**. Des **anticorps neutralisants** dirigés contre les protéines de l'enveloppe virale sont également produits.

La protéine S, essentielle pour la pénétration du virus dans la cellule hôte, est la principale cible des vaccins contre la COVID-19. Le but des nouvelles technologies vaccinales dites à « ARNm » est d'utiliser nos cellules comme usine de production de la protéine d'intérêt contre laquelle nous souhaiterions nous immuniser : ici la protéine S. C'est bien différent des vaccins classiques à base de virus entiers inactivés (comme le vaccin chinois Sinovac contre la COVID-19), ou vivants atténués ou purifiés. La protéine S produite suite à la vaccination est ainsi exprimée sur la membrane de nos cellules et provoque une réponse immunitaire. Ainsi, les **anticorps anti-S** sont produits **chez les personnes vaccinées avec un vaccin à ARNm**. Il est important de rappeler que certaines mutations de la protéine S peuvent permettre à des souches virales d'échapper à la neutralisation par les anticorps et mener à une perte d'efficacité de la vaccination.

Ainsi, dans les études de séroprévalence menées au sein d'une population vaccinée avec des vaccins à ARNm, comme l'étude COVID-SéroPRIM :

- Les **anticorps anti-S** et ceux **neutralisant le virus** sont le reflet d'une **exposition au SARS-CoV-2 et/ou à la vaccination**
- Les **anticorps anti-N** sont le reflet d'une **exposition** au SARS-CoV-2 (et non à la vaccination)
- Une **absence d'anticorps ne veut pas dire une absence d'exposition au virus ou à la vaccination, ou une absence de protection car** :
 - Certaines personnes peuvent ne pas produire d'anticorps suite à l'exposition au virus ou à la vaccination
 - La présence d'anticorps peut diminuer dans le temps suite à l'exposition au virus ou à la vaccination
 - Il n'y a pas de corrélat de protection établie à ce jour, et l'immunité cellulaire est une autre composante jouant un rôle dans la protection contre un virus



Quel schéma d'étude ?

Il s'agit d'une étude épidémiologique transversale menée auprès d'un échantillon de médecins généralistes, pédiatres, chirurgiens-dentistes et assistants dentaires, pharmaciens et préparateurs en pharmacie en France métropolitaine.

Comment les participants ont-ils été choisis ?

Les participants ont été recrutés avec la collaboration de quatre réseaux de professionnels de santé en soins primaires : l'AFPA, IQVIA, ReCOL, et le réseau Sentinelles.

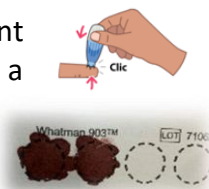


Nous avons essayé d'inclure un maximum de professionnels de santé à l'étude.

Comment les données ont-elles été collectées ?

Chaque participant devait réaliser à son domicile un prélèvement de sang capillaire et remplir un questionnaire. Le questionnaire a permis de collecter des données sur :

- Les caractéristiques sociodémographiques
- Les informations cliniques (antécédents d'infection et de vaccination)

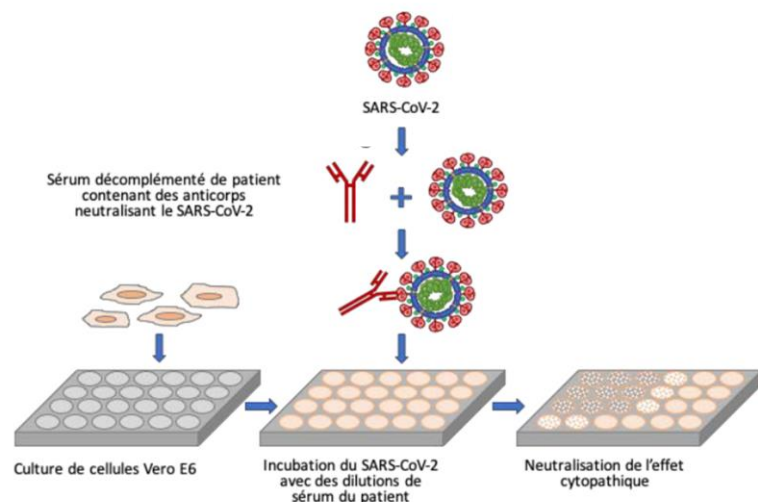


Trois analyses sérologiques ont été réalisées sur les prélèvements :

- Deux tests ELISA pour détecter les anticorps dirigés contre la protéine N et la protéine S du SARS-CoV-2
- Un test de séroneutralisation (lire encadré 2).



Encadré 2. Principes du test de neutralisation avec du SARS-CoV-2 (adapté du rapport de la Haute Autorité de Santé)



A. Gautheret-Dejean 2020

Des particules virales infectieuses de SARS-CoV-2 sont incubées avec des dilutions de sérum de participants (contenant - ou non - des anticorps neutralisants anti-SARS-CoV-2).

Au bout de quelques jours, la neutralisation de l'effet cytopathique est observée au microscope et exprimée comme la plus forte dilution de sérum permettant la neutralisation de 100% de l'effet cytopathique.

Le test de séroneutralisation est considéré comme le test de référence pour doser les anticorps anti-SARS-CoV-2. Cependant, l'utilisation de ce test nécessite de travailler dans des laboratoires à haute sécurité (NSB3) utilisant des virus infectieux. Elle est également onéreuse. C'est pourquoi une alternative consiste à réaliser des tests sérologiques de type ELISA qui portent sur les protéines S ou N du SARS-CoV-2.

Quels sont les *premiers résultats* de l'étude COVID-SéroPRIM ?

Participation à l'étude

Au total, 1612 professionnels de santé ont participé à l'étude entre le 10 mai et le 31 août 2021.



427 médecins généralistes

430 pédiatres



331 chirurgiens-dentistes

50 assistants dentaires

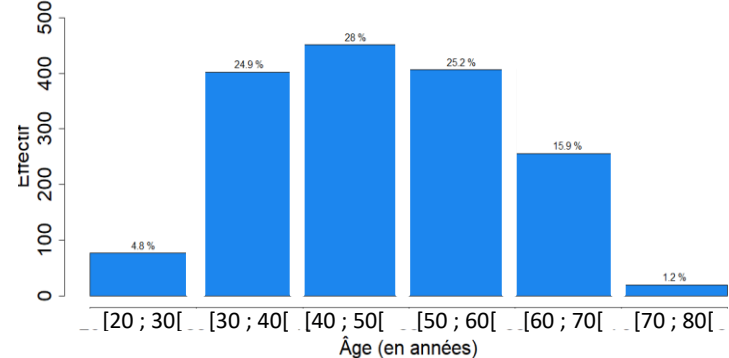


238 pharmaciens

36 préparateurs en pharmacie

Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des participants

➤ Distribution des participants à l'étude COVID-SéroPRIM selon l'âge (n=1612)



➤ **19,2%** avaient une pathologie chronique

Antécédents connus d'infection au SARS-CoV-2

15,7% des participants ont eu un **antécédent de PCR ou test antigénique positif**

- **94,4%** étaient **symptomatiques**
- **80,5%** ont été infectés par la **souche historique**

Schéma vaccinal et/ou infection

80,5% avaient reçus **deux doses** de vaccin

- **3,7%** avaient un antécédent connu de COVID-19

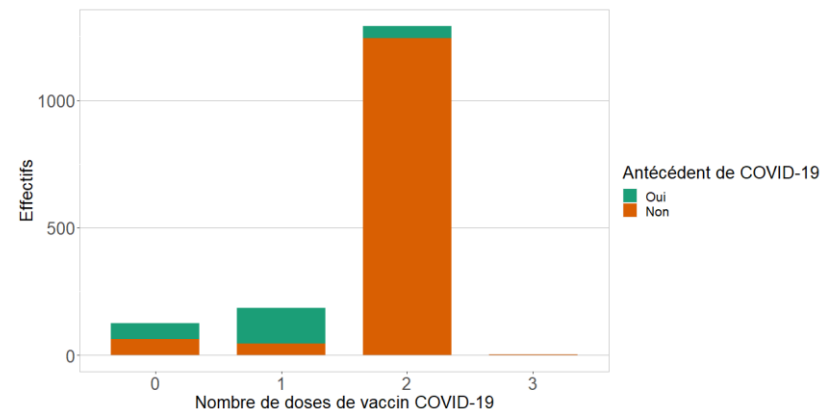
11,6% avaient reçus **une dose** de vaccin

- **75,8%** avaient un antécédent connu de COVID-19

7,7% n'avaient **pas reçu de doses** de vaccin

- **50,0%** avaient un antécédent connu de COVID-19

0,1% avaient reçus **trois doses** de vaccins, sans antécédent connu de COVID-19



Résultats de SEROPREVALENCE et de QUANTIFICATION des anticorps selon le nombre de doses reçues et l'antécédent de COVID-19

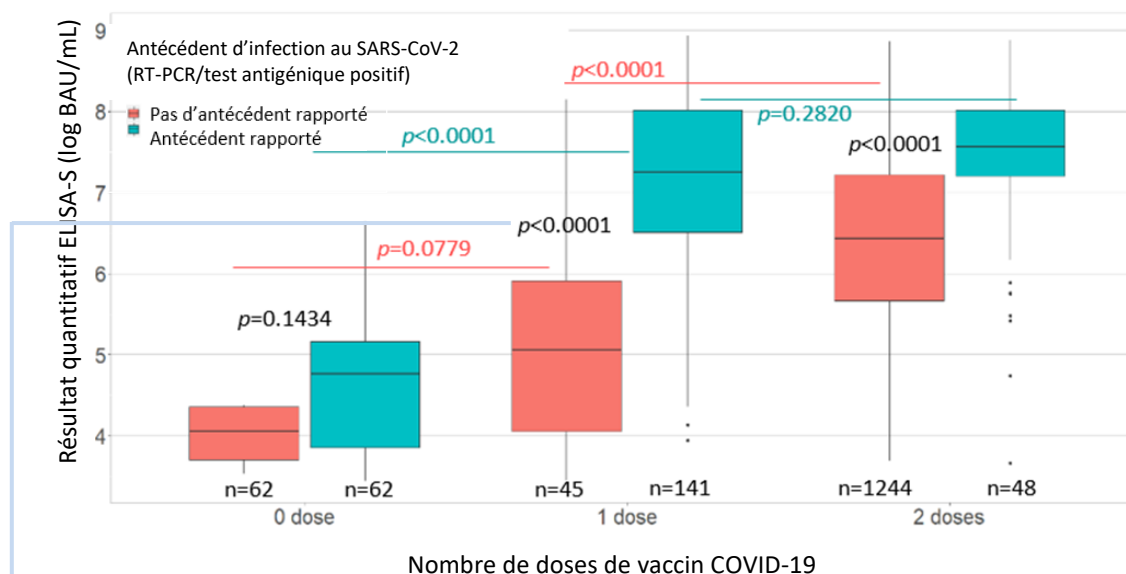
94,7% avaient des **anticorps anti-Spike** (acquis par vaccination et/ou infection)

23,6% avaient des **anticorps anti-N** (acquis par infection)

81,3% avaient des **anticorps neutralisants**

Il y avait une **variation de la quantité d'anticorps** anti-Spike selon le **nombre de doses** de vaccins COVID-19 reçus, et l'**antécédent d'infection** :

- Taux d'anticorps **plus élevé** chez les participants avec un **antécédent connu de COVID-19** comparé à chez ceux n'en ayant eu, **chez les personnes ayant reçues une dose** ($p<0.0001$) **ou deux doses** ($p<0.0001$) ;
- Chez les participants **sans antécédent** connus de COVID-19, taux d'anticorps **plus élevé** chez les participants ayant reçu une **dose supplémentaire** (0 versus 1 dose : $p=0.0779$; 1 versus 2 doses : $p<0.0001$) ;
- Taux d'anticorps **similaire** chez les participants ayant reçu **1 dose avec infection antérieure et chez ceux ayant reçu 2 doses** sans ou avec infection antérieure ($p=0.2820$).

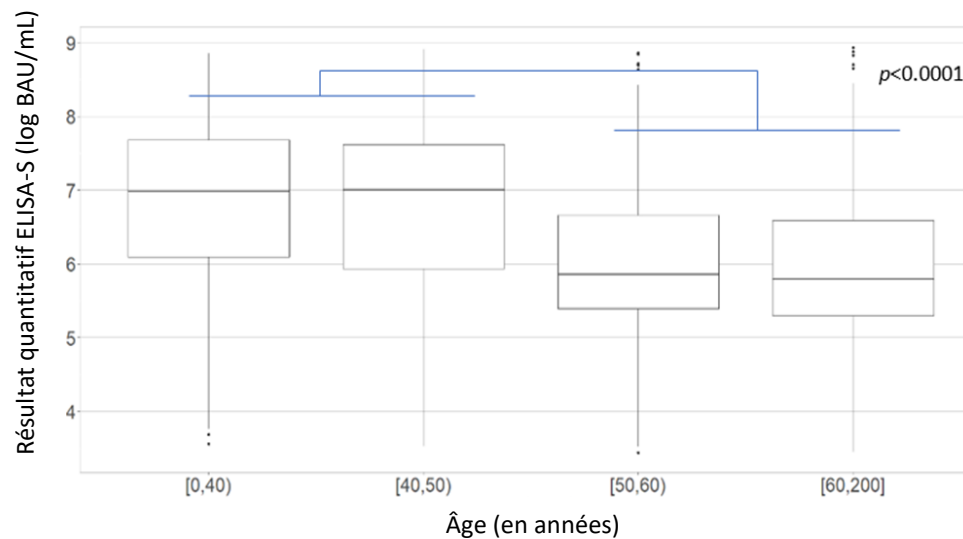
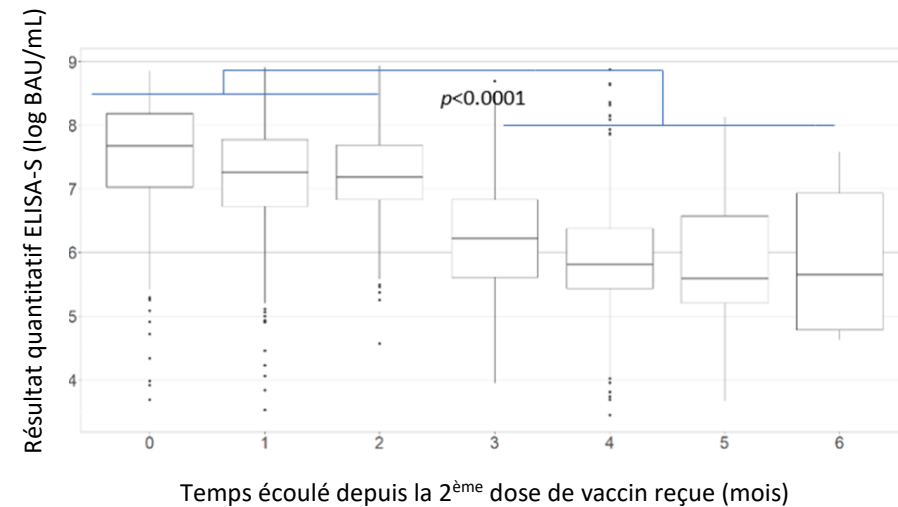


Exemple de lecture : parmi les participants ayant reçu 1 dose, en moyenne, le taux d'anticorps anti-Spike chez les participants ayant un antécédent connu d'infection au SARS-CoV-2 étaient significativement plus élevée que celle chez les participants n'ayant pas d'antécédent ($p<0,0001$). Les moyennes sont considérées significativement différentes quand $p<0,05$.

Résultats de QUANTIFICATION des anticorps chez les participants ayant reçu DEUX doses de vaccin selon le délai depuis la vaccination

Il y avait une **variation de la quantité d'anticorps** anti-Spike

- Selon le **délai écoulé depuis la vaccination** : les participants **vaccinés depuis moins de 3 mois** avaient, en moyenne, un **taux d'anticorps anti-Spike significativement plus élevé** que ceux vaccinés il y a 3 mois et plus ($p < 0,0001$).
- Selon **l'âge** des participants : les participants **de moins de 50 ans** avaient, en moyenne, un **taux d'anticorps anti-Spike significativement plus élevée** que ceux de 50 ans et plus ($p < 0,0001$).



Facteurs associés à la présence d'anticorps neutralisants : résultat de l'analyse multivarié (cf encadré 3)

Variables*	n (% positif en VNT)	Univarié			Multivarié		
		Odds ratio	95% CI	p-value	Odds ratio	95% CI	p-value
Aucune dose de vaccin	124						
Infection antérieure COVID-19				<0.0001			<0.0001
Non	55 (92.7)		Reference			Reference	
Oui	69 (56.5)	16.57	(5.96–59.36)		16.57	(5.96–59.36)	
Une dose de vaccin	186						
Infection antérieure COVID-19				<0.0001			<0.0001
No	35 (29.7)		Reference			Reference	
Yes	149 (94.6)	41.66	(16.05–120.78)		41.66	(16.05–120.78)	
Deux doses de vaccin	1292						
Temps depuis la vaccination (mois)				<0.0001			<0.0001
<3	549 (95.1)	5.28	(3.51–8.23)		5.28	(3.51–8.23)	
≥3	737 (78.6)		Reference			Reference	

Exemple de lecture : parmi les professionnels de santé ayant reçu une dose de vaccin, ceux ayant une infection antérieure au SARS-CoV-2 ont 41,66 fois plus de chance d'avoir des anticorps neutralisants comparés à ceux n'ayant pas d'antécédent d'infection. Cette valeur est une estimation, et elle a 95% de chance de se trouver entre 16,05 et 120,78.

- Parmi les **non vaccinés et ceux qui ont reçu une dose**, la détection d'anticorps neutralisants étaient significativement **plus probable chez ceux qui avaient déjà été infectés par le SARS-CoV-2** que chez ceux qui n'avaient jamais été infectés.
- Parmi les participants qui ont reçu **deux doses de vaccin**, la détection d'anticorps neutralisants était plus probable chez ceux qui avaient reçu leur deuxième dose de vaccin **dans les 3 derniers mois** que ceux ayant été vaccinés il y a plus de 3 mois.
- L'âge, le sexe et les maladies chroniques n'étaient pas statistiquement associés à la détection d'anticorps neutralisants.

Encadré 3. Intérêt d'une analyse multivariée

Comme vous avez pu le lire page 7, nous avons mis en évidence une diminution de la quantité d'anticorps dans le temps après la vaccination ($p < 0,0001$). Or, les personnes les plus âgées ont aussi été les premières vaccinées, et on sait que la réponse immunitaire chez elles peut être plus faible (comme nous l'avons aussi mis en évidence page 7). On peut alors se demander si la diminution du taux d'anticorps mise en évidence est liée à une diminution dans le temps ou avec l'âge (ou les deux).

Pour pouvoir prendre en compte simultanément tous les facteurs qui peuvent influencer le taux d'anticorps, et ainsi répondre à cette interrogation, il existe un outil statistique : l'analyse multivariée. Succinctement, cela consiste à introduire dans le même modèle statistique différentes variables qui pourraient influencer un évènement, pour voir la ou lesquelles sont reliés à l'évènement.

Dans le cadre de l'étude COVID-SéroPRIM, nous avons réalisé des analyses multivariées visant à identifier le ou les facteurs associés à la présence d'anticorps neutralisants le SARS-CoV-2.

Ce que l'on retient des premiers résultats de l'étude COVID-SéroPRIM

Nos résultats sont en cohérences avec ceux d'autres études [7-11], montrant que les personnes immunocompétentes ayant été infectées par le SARS-CoV-2 ont déjà élaboré à l'occasion de l'infection une mémoire immunitaire. Ainsi, les doses de vaccin proposées chez les personnes déjà infectées jouent un rôle de rappel.

La stratégie de vaccination mise en place en France a pris en considération l'antécédent d'infection au SARS-CoV-2 dès février 2021 ([rapport HAS](#)), en ne proposant qu'une seule dose de vaccin chez les personnes ayant été infectées, comme ce fût le cas dans d'autres pays (Allemagne, Grèce, Finlande, etc.).

Chez les personnes ayant reçu deux doses de vaccin dans le cadre d'une primo-vaccination, nous n'avons pas mis en évidence de différence de présence d'anticorps neutralisants selon l'antécédent d'infection au SARS-CoV-2. C'est aussi ce qu'ont trouvé d'autres auteurs [8, 12], appuyant la nécessité d'administrer qu'une seule dose de vaccin chez les personnes ayant été infectées, pour une primo-vaccination complète. En revanche, chez les personnes ayant reçu deux doses de vaccins, nous avons mis en évidence une plus faible probabilité d'avoir des anticorps avec le temps, suggérant l'utilité d'une dose « boost » [13-16].

Rappelons qu'en l'absence de corrélat de protection établi, ces résultats n'ont pas de signification à proprement parler sur le plan clinique. D'autres recherches devraient être menées afin d'étudier le lien entre le niveau d'anticorps et le risque de maladie COVID-19.

Pour conclure, l'étude COVID-SéroPRIM a mis en évidence l'intérêt de considérer l'antécédent d'infection par le SARS-CoV-2 et le temps écoulé depuis la vaccination lors de la planification des doses de rappel et de la conception des stratégies de vaccination contre le COVID-19.

Nous souhaitons sincèrement remercier tous les participants à l'étude COVID-SéroPRIM, professionnels de santé et membres de leur ménage.

Les prochaines analyses dans l'étude COVID-SéroPRIM

Deux autres analyses vont être réalisées à partir des données collectées au sein de l'étude COVID-SéroPRIM :

- Des analyses visant à identifier les facteurs associés à l'infection par le SARS-CoV-2 au sein des différentes populations de professionnels de santé incluses : médecins généralistes, pédiatres, chirurgiens-dentistes, assistants dentaires, pharmaciens et préparateurs en pharmacie.
- Des analyses similaires chez les membres des ménages des professionnels de santé

Références

1. Polack, F.P., et al., *Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine*. New England Journal of Medicine, 2020. **383**(27): p. 2603-2615.
2. Baden, L.R., et al., *Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine*. New England Journal of Medicine, 2020. **384**(5): p. 403-416.
3. Voysey, M., et al., *Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK*. The Lancet, 2021. **397**(10269): p. 99-111.
4. Levine-Tiefenbrun, M., et al., *Viral loads of Delta-variant SARS-CoV-2 breakthrough infections after vaccination and booster with BNT162b2*. Nature Medicine, 2021.
5. Santé Publique France. *Coronavirus : circulation des variants du SARS-CoV-2*. 2022; Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-circulation-des-variants-du-sars-cov-2#block-331390>.
6. Khoury, D.S., et al., *Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection*. Nature Medicine, 2021. **27**(7): p. 1205-1211.
7. Saadat, S., et al., *Binding and Neutralization Antibody Titers After a Single Vaccine Dose in Health Care Workers Previously Infected With SARS-CoV-2*. JAMA, 2021. **325**(14): p. 1467-1469.
8. Moncunill, G., et al., *Determinants of early antibody responses to COVID-19 mRNA vaccines in a cohort of exposed and naïve healthcare workers*. eBioMedicine, 2022. **75**.
9. Ward, H., et al., *Population antibody responses following COVID-19 vaccination in 212,102 individuals*. Nature Communications, 2022. **13**(1): p. 907.
10. Krammer, F., et al., *Antibody Responses in Seropositive Persons after a Single Dose of SARS-CoV-2 mRNA Vaccine*. New England Journal of Medicine, 2021. **384**(14): p. 1372-1374.
11. Ontañón, J., et al., *Influence of past infection with SARS-CoV-2 on the response to the BNT162b2 mRNA vaccine in health care workers: Kinetics and durability of the humoral immune response*. EBioMedicine, 2021. **73**: p. 103656.
12. Vicenti, I., et al., *The second dose of the BNT162b2 mRNA vaccine does not boost SARS-CoV-2 neutralizing antibody response in previously infected subjects*. Infection, 2021: p. 1-3.
13. Seow, J., et al., *Longitudinal observation and decline of neutralizing antibody responses in the three months following SARS-CoV-2 infection in humans*. Nature microbiology, 2020. **5**(12): p. 1598-1607.
14. Mizrahi, B., et al., *Correlation of SARS-CoV-2-breakthrough infections to time-from-vaccine*. Nature Communications, 2021. **12**(1): p. 6379.
15. Jo, D.H., et al., *Rapidly Declining SARS-CoV-2 Antibody Titers within 4 Months after BNT162b2 Vaccination*. Vaccines (Basel), 2021. **9**(10).
16. Abu Jabal, K., et al., *Impact of age, ethnicity, sex and prior infection status on immunogenicity following a single dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: real-world evidence from healthcare workers, Israel, December 2020 to January 2021*. Eurosurveillance, 2021. **26**(6): p. 2100096.