

Vaccin anti SARS-CoV-2

Quelles perspectives d'efficacité à long terme ?

Pr Lelièvre Jean-Daniel

Service d'immunologie clinique et maladies infectieuses

INSERM U955 équipe 16

Vaccine Research Institute - European HIV Vaccine Alliance - Vaccelerate Project

Hôpital Henri Mondor

Faculté de Médecine Créteil

Les vaccins contre la Covid-19 : un état des lieux
Groupe Vaccination et Prévention de la SPILF
4 février 2022

Liens d'intérêt dans les 4 dernières années

Liens d'intérêt financiers avec laboratoires pharmaceutiques

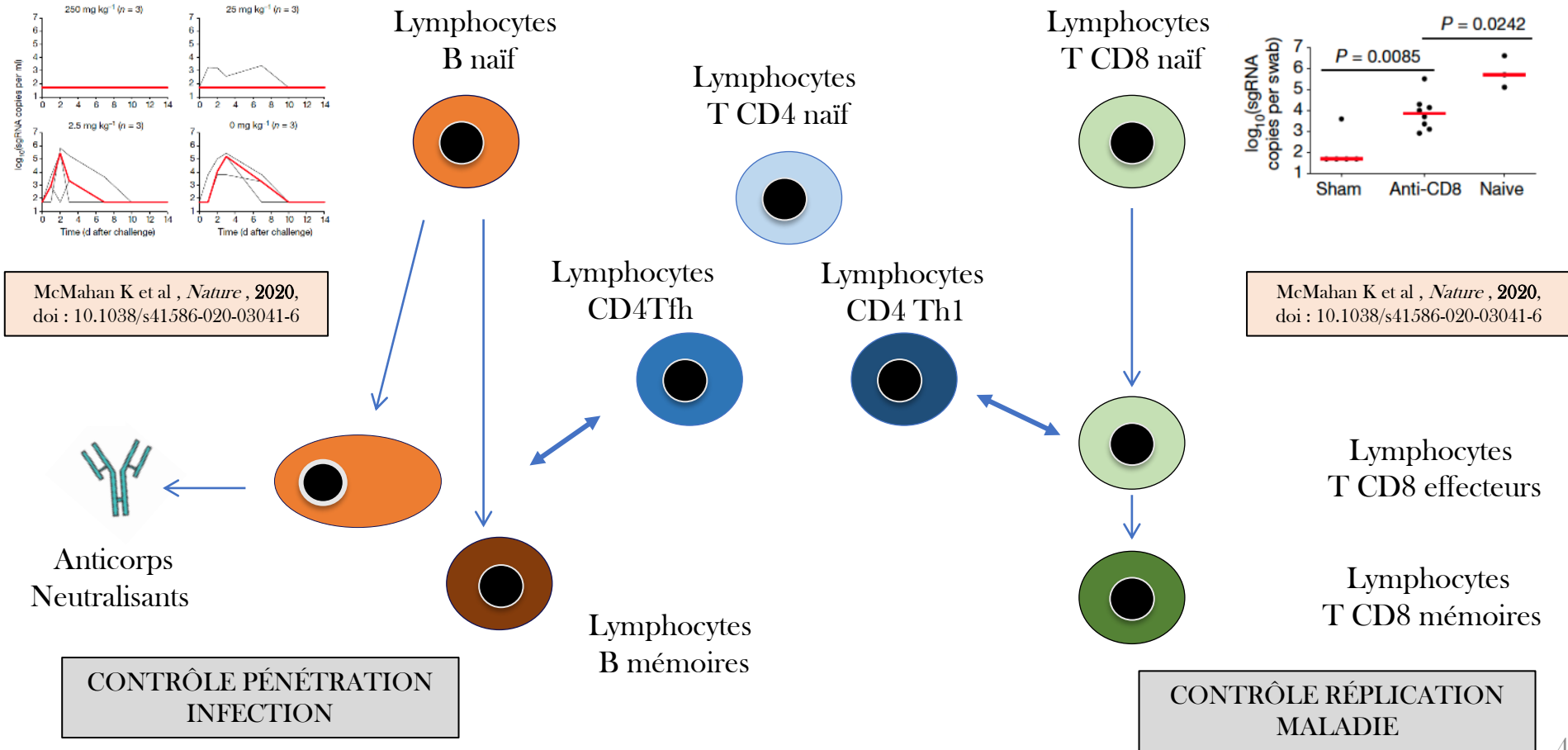
- *Avec bénéfice individuel:* Gilead® : participation board national , préparation cours et article, investigateur clinique → fin en 2019
- *Sans bénéfice individuel:* Jansen® investigateur essai vaccinal vaccin anti Ebola dans le cadre projet européen IMI2 -EBOVAC2 → fin en 2018

Liens d'intérêt non financier en relation avec la vaccination

- *Membre de la Commission Technique des vaccinations de la HAS*
- *Membre de l'IVIR-AC de l'OMS*
- *Membre du SAGE de l'EMA*
- *Expert vaccin Haut Conseil de la Santé Publique*
- *Expert vaccin ANSM*
- *Responsable de la recherche clinique au sein du VRI*
- *Responsable WP projet européen EHVA (vaccin anti VIH)*
- *Responsable WP projet européen VACCELERATE (vaccin anti COVID)*
- *Responsable WP projet européen EU-JAV (couverture vaccinale)*

Les acteurs de la réponse immunitaire anti virales

Réponses immunitaires qui contrôlent l'infection initiale



Réponses immunitaires qui contrôlent la réinfection

Cela dépend de la cinétique d'infection et de la variabilité du virus

Virus identique et cinétique
de réplication rapide



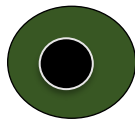
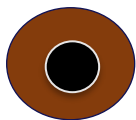
Taux élevés
d'anticorps
Anticorps
Neutralisants

Lymphocytes
T CD8 EM

Augmentation
rapide du taux Ac
neutralisants



Virus identique et cinétique
de réplication lente



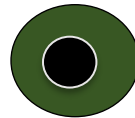
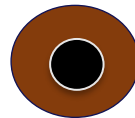
Lymphocytes
B mémoires

Lymphocytes
T CD8 CM

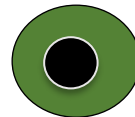


Ac avec plus large
spécificité

Virus différent et cinétique
de réplication lente



Lymphocytes
B mémoires



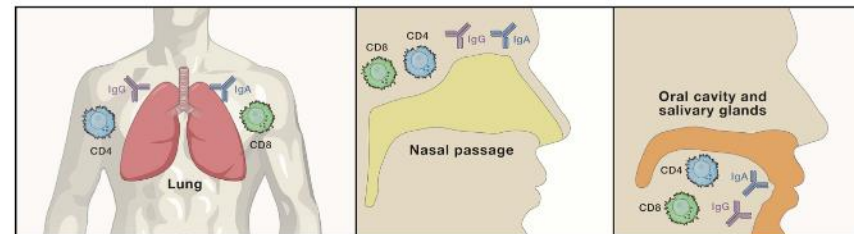
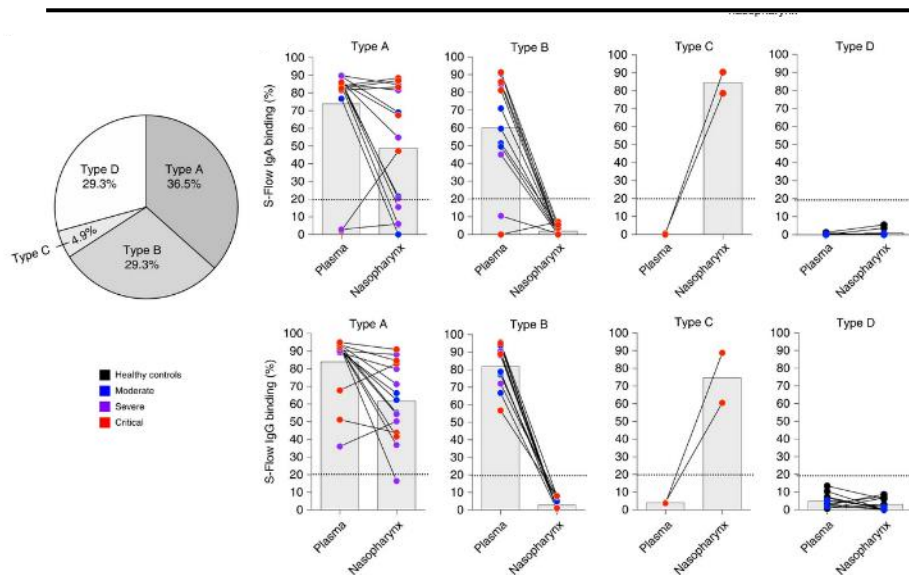
Lymphocytes
T CD8 mémoires



Moins d'impact
des mutations
pour la réponse T
CD8



La réponse muqueuse est également importante



Sette A & Crotty S, *Cell*. 2020
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.007>

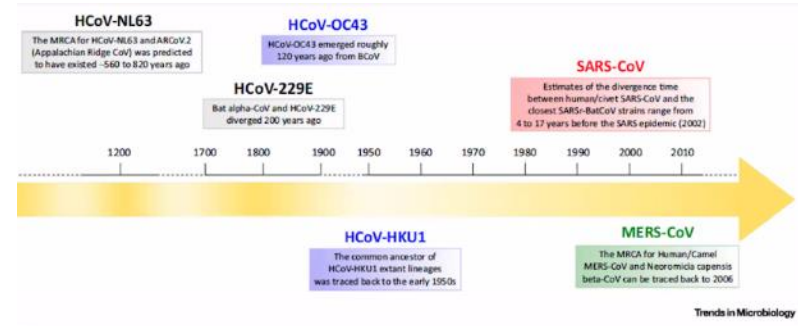
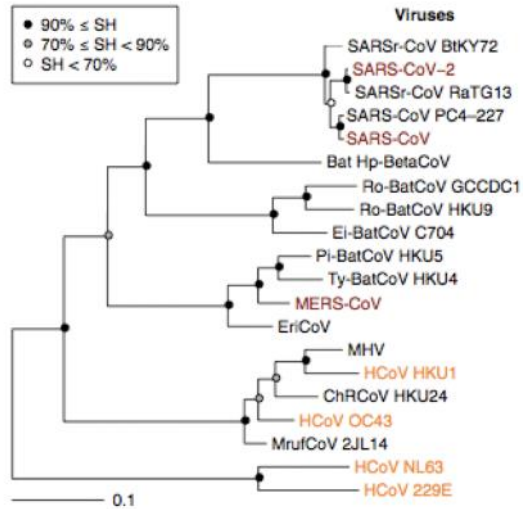
Smith N et al, *Nat Immunol*, 2021
 doi: 10.1038/s41590-021-01028-7

La réponse muqueuse a été beaucoup moins étudiée que la réponse systémique. La présence d'anticorps dans la muqueuse peut résulter d'une diffusion passive à partir du sang.

La réponse muqueuse est variable d'un individu à l'autre, corrélée ou non avec la réponse systémique ou la sévérité des symptômes et dépendante du microbiome local (Smith N et al, *Nat Immunol*, 2021, doi : 10.1038/s41590-021-01028-7)

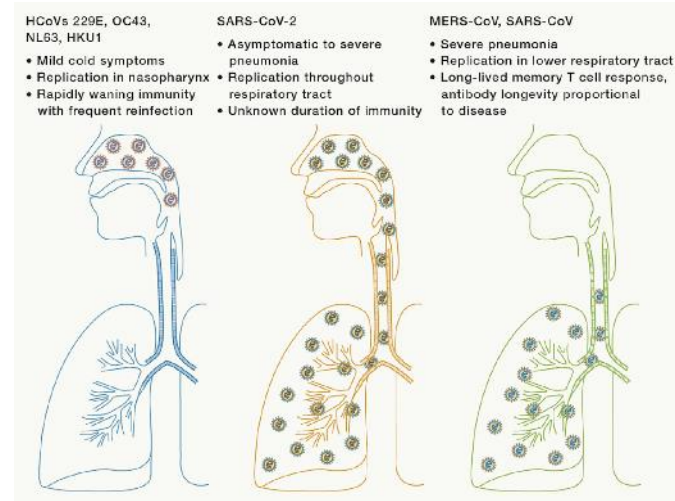
Evolution de la réponse immunitaire et de la protection Coronavirus banals

Les coronavirus

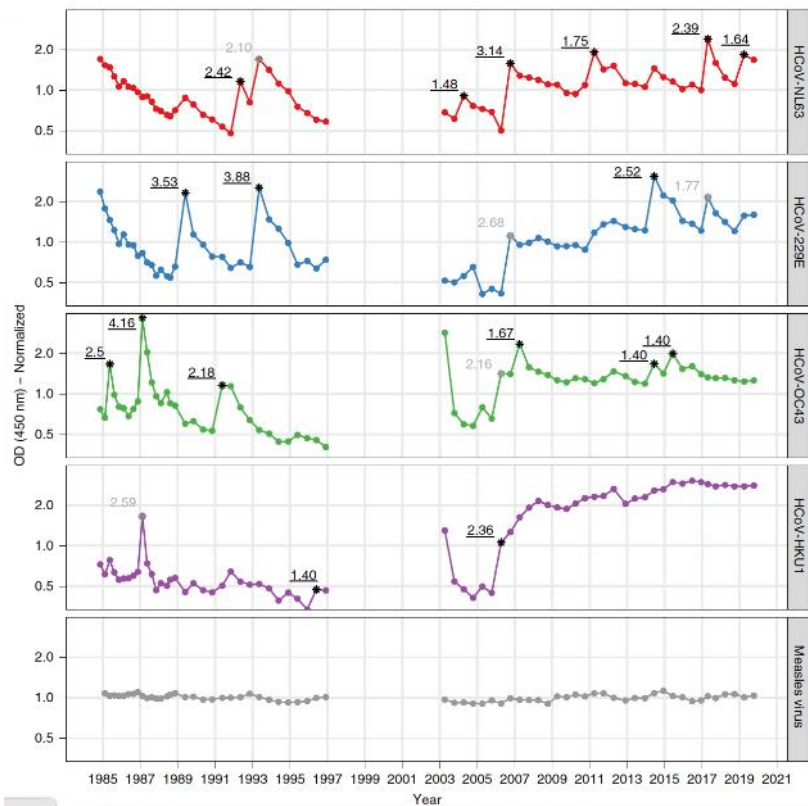


Il existe sept coronavirus susceptibles d'infecter l'Homme :

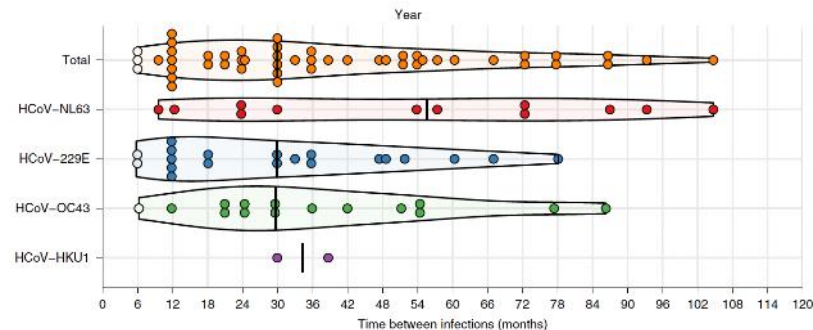
- Certains à l'origine de pathologies bénignes:
 - NL63, 229E (*groupe I, alphacoronavirus*)
 - HKU1, OC43 (*groupe II, betacoronavirus*)
- D'autres à l'origine de pathologies plus graves
 - SARS-CoV
 - MERS-CoV
 - SARS-CoV-2



Evolution de la réponse anticorps et autres coronavirus

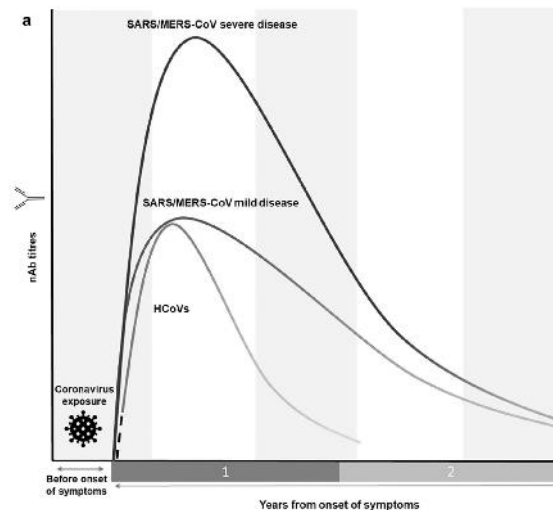


Edridge AWD al , *Nature Medicine*, 2020,
doi: 10.1038/s41591-020-1083-1



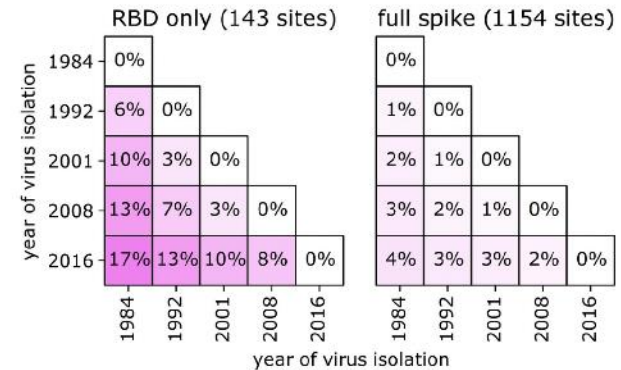
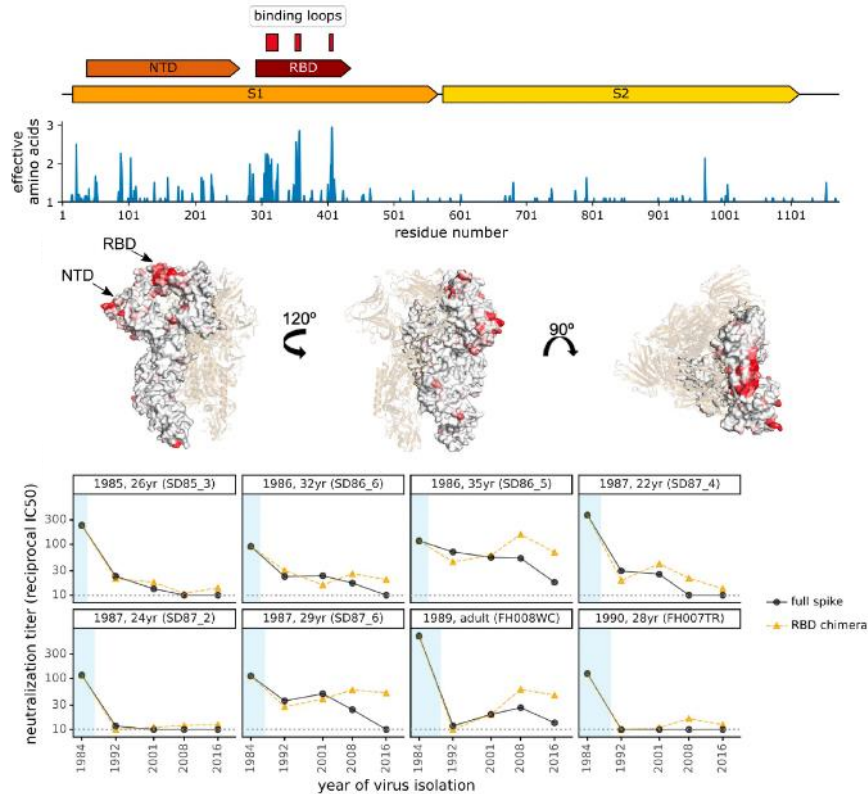
Dix sujets de la cohorte d'Amsterdam *études sur l'infection par le VIH-1 et le SIDA*, intervalles de 3 mois avant 1989 et tous les 6 mois après.

La période cumulée pendant laquelle les dix individus ont été suivies en continu a totalisé plus de 2 473 mois.



Hamadi A al , *Infection*, 2021,
doi: 10.1007/s15010-021-01664-z

Evolution de la réponse anticorps au coronavirus 229-E



Identification de sérums humains des années 1980 et 1990 qui présentent des **titres neutralisants contre le virus contemporain 229-E comparables aux titres anti-SARS-CoV-2** induits par l'infection ou la vaccination par le SRAS-CoV-2.

Dans certains cas, les sérums qui neutralisent les souches virales 229E contemporaines avec des titres > 1:100 **ne neutralisent pas de manière détectable les souches isolées 8 à 17 ans plus tard.**

La diminution de la neutralisation des virus " futurs " est due à **l'évolution antigénique** du virus 229-E en particulier dans le domaine de liaison au récepteur.

Etude de *challenge* humain 229E

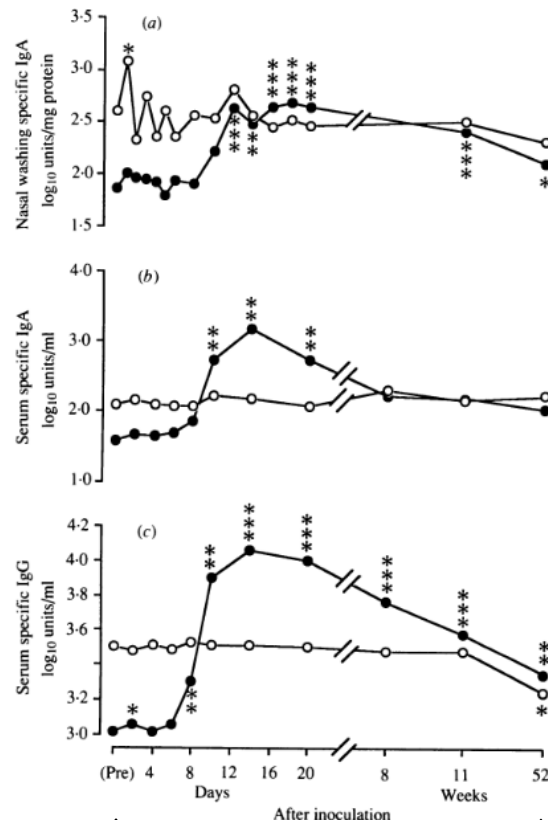
Etude de challenge viral (S0 et S52) menée 1990 sur 15 volontaires souche 229 E

Challenge 1 : S0

- 10 s'infectent dont 8 avec un rhume
- IgG pic à S12 - IgG taux préinfection à S 52
- Ac type neutralisants - Les sujets qui ne se sont pas infectés (n=5) après challenge viral avaient des taux d'anticorps significativement plus élevés que les sujets infectés (sang et muqueuse)

Challenge 2 : S52

- 5/5 non infectés se réinfectent à S52
- 6/9 infectés se réinfectent à S52
- Les sujets qui se réinfectent à S52 ont moins de signe clinique et moins de virus



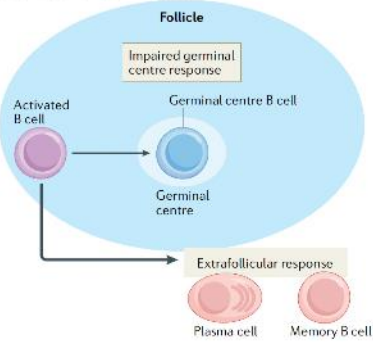
↑ Challenges ↑

Callow KA, *Epidemiol Infect*, 1990
doi: 10.1017/s0950268800048019

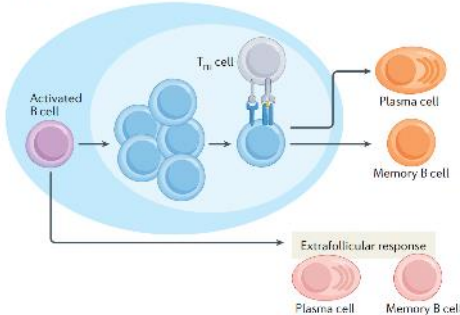
Evolution de la réponse humorale contre le SARS CoV-2

Maturation des centres germinatifs au cours de l'infection SARS CoV2

a Severe SARS-CoV-2 infection



b Mild SARS-CoV-2 infection

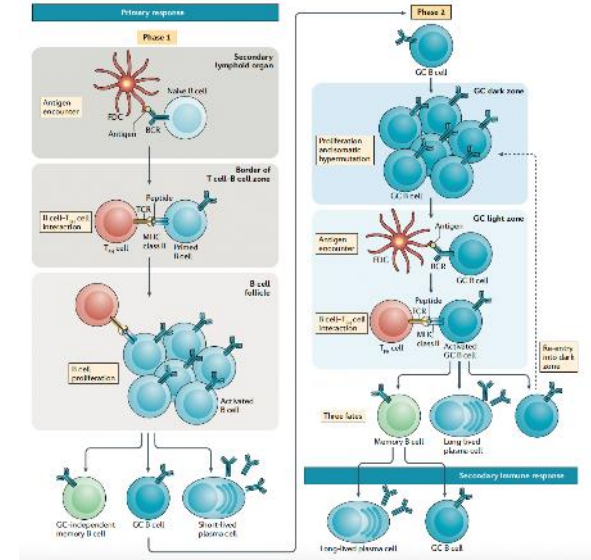
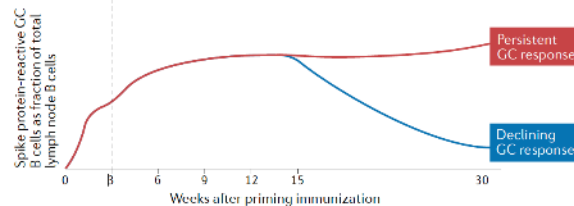


Laidlaw BJ & Ellebedy AH,
Nat Rev Immunol, 2022,
doi : 10.1038/s41577-021-00657-1

La formation et la persistance des CG est un élément clef de la réponse Ac

Les cellules B mémoires vont pouvoir réentrer dans CG et poursuivre leur maturation

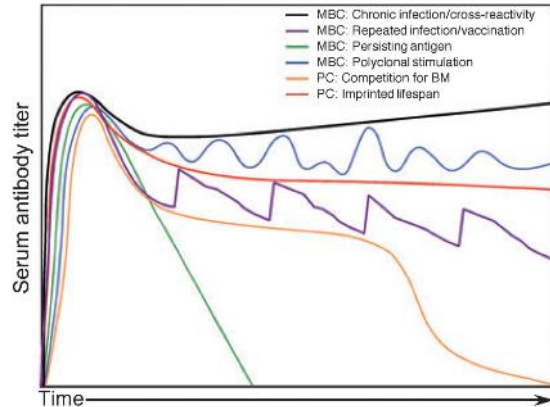
Une réponse cellulaire robuste des GC et TFH qui persiste **jusqu'à 6 mois** a été identifiée chez les humains et les macaques rhésus après une infection par le SRAS-CoV-2 (Poon, M. M. L. et al. *Sci. Immunol*, 2021, doi:10.1126/sciimmunol.abl9105)



Akkaya M et al,
Nat Rev Immunol, 2020,
doi: 10.1038/s41577-019-0244-2

Après vaccination la présence d'un CG peut être observé **jusqu'à 30 semaines** post vaccination mais pas chez tous les sujets vaccinés

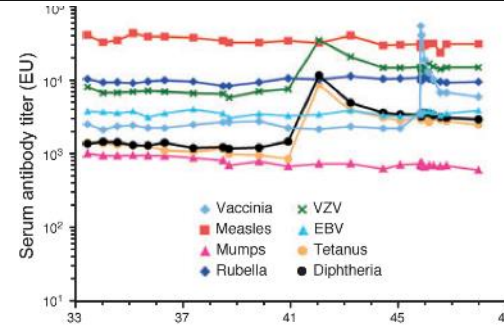
Modèles de persistance de la réponse Ac au long cours



Ammana IJ & Slifka MK et al, *Immunol Rev*, 2010, doi : 10.1111/j.1600-065X.2010.00912.x

Virus/vaccine antigen	Mean antibody half-life (95% confidence interval)
Tetanus	11 (10–14)
Diphtheria	19 (14–33)
Varicella zoster virus	50 (30–153)
Vaccinia	92 (46–∞)
Rubella	114 (48–∞)
Mumps	542 (90–∞)
Measles	3014 (104–∞)
Epstein–Barr virus	11 552 (63–∞)

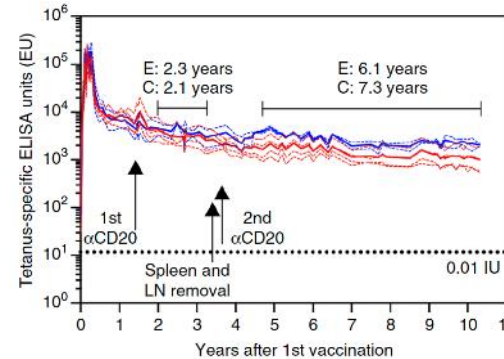
Infection chronique
n'explique pas
VZV < Rougeole



Stimulations répétées

n'explique pas

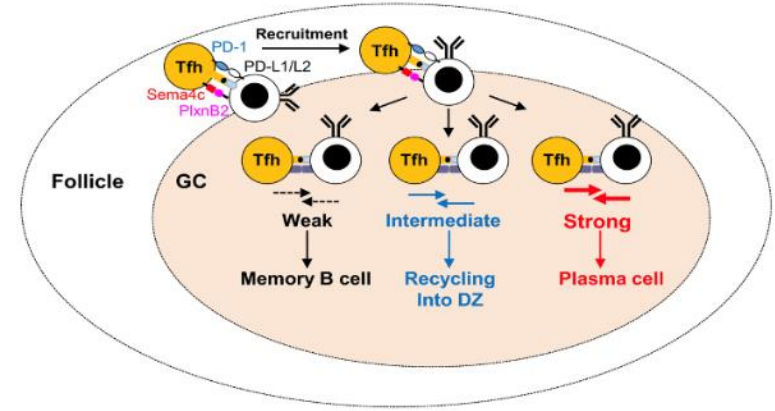
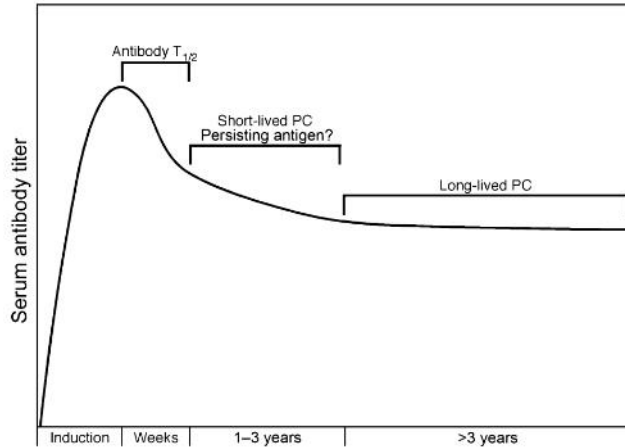
Pas de pic d'Ac au cours du temps



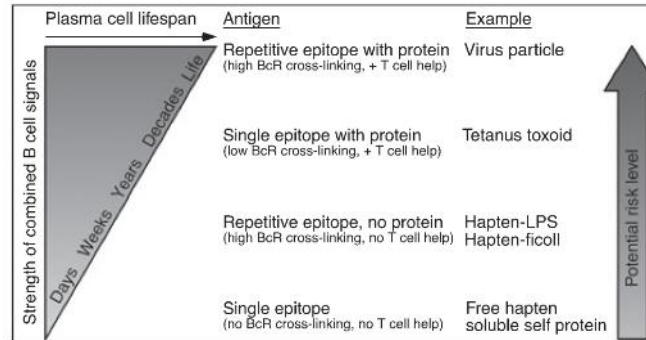
Persistance des plasmocytes

Hammarlund E et al
Nature Communications,
2018
doi: 10.1038/s41467-017-01901-w

Modèles de persistance de la réponse Ac au long cours

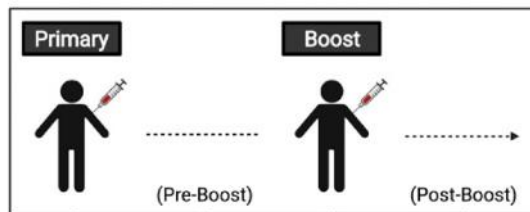


Ammanna IJ & Slifka MK et al ,
Immunol Rev , 2010,
 doi : 10.1111/j.1600-065X.2010.00912.x

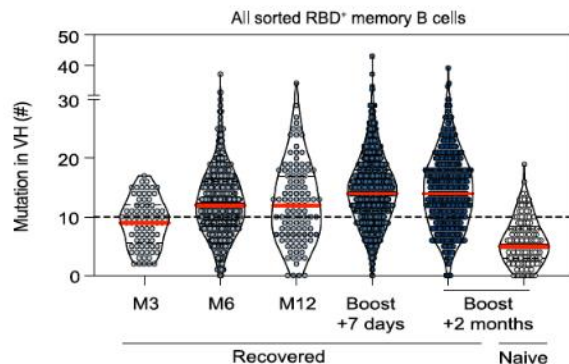


Ise W & Kurosaki T *Immunol Rev* 2019
 DOI: 10.1111/imr.12751

Maturation des cellules B mémoires post infection/vaccination



	SARS-CoV-2 Naïve	SARS-CoV-2 Recovered
N	33	11
Age	37.3 [23-67]	34.7 [23-58]
Sex	15 M (46%) / 18 F (54%)	7 M (64%) / 4 F (36%)



B

Sokal A et al, *Immunity*, 2021
doi:10.1016/j.immuni.2021.09.011

	ID	wt	R683G	R346S	K417N	N440K	A475V	E484K	R683G	Q493R	N501Y	R683G	KEN	Class
1.3 m	C936	12	5	11	1,000	12	152	10	13	1,000	1,000	1,000	1,000	1
12 m	C937	17	3	13	8	16	7	7	16	103	1,000	1,000	1,000	1
1.3 m	C517	11	3	8	1,000	9	7	5	9	9	1,000	1,000	1,000	1
12 m	C1002	23	3	19	8	20	10	3	17	20	11	1,000	1,000	1
1.3 m	C933	20	12	15	24	17	28	1,000	1,000	54	1,000	1,000	1,000	2
12 m	C934	11	5	11	9	9	10	1,000	137	17	1,000	1,000	1,000	2
1.3 m	C129	10	1	8	2	6	6	1,000	25	12	1,000	1,000	1,000	2
12 m	C1003	6	0.3	6	2	4	3	252	4	4	237	1,000	1,000	2
1.3 m	C144	4	1	3	2	2	3	1,000	1,000	3	1,000	1,000	1,000	2
12 m	C871	22	1	21	9	15	9	1,000	6	14	1,000	1,000	1,000	2
1.3 m	C929	12	3	9	10	8	31	4	18	93	232	1,000	1,000	2
12 m	C930	22	2	17	3	16	6	3	13	10	16	1,000	1,000	2
1.3 m	C202	325	210	227	1,000	235	1,000	636	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	3
12 m	C1027	21	2	18	4	18	5	3	10	17	2	1,000	1,000	3
1.3 m	C006	481	167	231	337	289	1,000	723	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	3
12 m	C837	16	0.3	12	3	9	5	1	8	4	20	1,000	1,000	3
1.3 m	C888	88	42	80	47	69	86	1,000	109	88	1,000	1,000	1,000	3
12 m	C889	13	1	11	3	9	4	23	8	9	46	1,000	1,000	3
1.3 m	C153	95	37	92	40	83	454	1,000	232	125	1,000	1,000	1,000	3
12 m	C881	20	0.4	15	6	13	5	1	15	14	1	1,000	1,000	3
1.3 m	C861	507	227	320	165	301	125	1,000	1,000	569	1,000	1,000	1,000	3
12 m	C853	23	1	17	8	17	12	1,000	15	14	1,000	1,000	1,000	3
1.3 m	C1008	667	524	1,000	1,000	929	107	1,000	661	876	1,000	1,000	1,000	3
12 m	C1009	9	2	7	3	6	5	24	6	7	19	1,000	1,000	3
1.3 m	C032	83	14	1,000	23	1,000	39	8	40	98	14	1,000	1,000	3
12 m	C952	12	0.5	7	6	4	7	0.5	8	11	1	1,000	1,000	3
1.3 m	C108	971	217	1,000	248	741	684	372	486	1,000	847	1,000	1,000	3
12 m	C951	15	2	1,000	6	13	9	4	10	15	4	1,000	1,000	3
1.3 m	C581	27	13	1,000	8	23	22	71	26	34	21	1,000	1,000	3
12 m	C908	75	11	65	30	47	42	31	46	81	16	1,000	1,000	3

Wang Z et al, *Nature*, 2021
doi:10.1038/s41586-021-03696-9

C

Augmentation

1. Du nombre des cellules B mémoires au cours du temps **(A)**
2. Des mutations hypersomatiques (MHS) au cours du temps évocatrices de maturation des cellules B mémoires **(B)**
3. De la capacité des anticorps isolés des B mémoires à neutraliser les différents variants au cours du temps **(C)**

Goel et al., *Sci. Immunol.* 2021,
doi: 10.1126/sciimmunol.abi6950

A

Maturation des cellules B mémoires post infection/vaccination

Vaccination

	WT	R683G	R346S	K417N	N440K	A475V	E484K R683G	Q493R	N501Y	KEN R683G	L452R E484Q R683G	L452R T478K R683G
C1332	5	4	8	7	6	5	5	6	5	4	4	5
C2464	12	2	20	42	12	12	2	1	7	1	93	1
C2431	14	12	30	100	25	1	8	4	15	100	13	21
C1207	103	68	121	86	125	19	61	58	26	3	61	61
C1189	113	103	129	6	112	78	5	80	77	73	8	76
C2460	153	110	163	4	158	244	321	321	205	15	239	154
C2394	261	58	5	393	256	296	100	220	278	100	100	1
C1213	101	101	14	178	164	148	52	132	133	48	100	100
C1344	77	13	77	96	66	100	93	50	82	78	78	83
C2409	95	71	100	35	47	82	47	72	70	54	78	81
C2471	32	41	84	65	75	54	46	49	55	61	64	103
C1335	48	79	73	54	68	48	86	64	50	61	141	105
C1333	86	99	97	87	89	84	95	109	93	88	92	114
C1330	84	42	100	45	100	80	98	100	100	100	83	100
C2479	95	96	106	89	100	59	88	106	113	97	106	100
C1334	65	107	173	88	109	82	99	95	66	79	112	111
C1211	115	113	165	109	188	142	122	105	126	125	130	128
C1302	85	21	70	588	64	109	77	97	102	529	78	107
C1187	431	196	134	310	480	126	149	1257	574	186	126	151

Infection

	WT	R683G	R346S	K417N	N440K	A475V	E484K R683G	Q493R	N501Y	KEN R683G	L452R E484Q R683G	L452R T478K R683G
C542	2	4	2	1	2	2	1	2	1	13	1	2
C099	3	1	4	2	3	2	1	5	8	0.4	2	1
C513	16	5	19	9	10	4	15	15	15	5	4	2
C573	1	5	100	1	1	1	2	1	2	1	2	4
C043	18	2.9	17	51	13	4	1	0.3	14	2	1	3
C512	10	2	100	2	25	7	0.3	9	53	0.2	1	2
C055	2	1	2	3	2	1	42	1	1	30	1	100
C080	70	69	3	11	4	35	10	68	71	20	1	1
C549	29	6	62	38	46	44	4	1	15	34	0.1	1
C511	83	45	101	34	71	3	24	10	1	0.2	25	23
C057	47	43	38	35	30	30	89	4	22	100	0.1	31
C095	88	19	121	15	44	57	100	0.3	81	100	100	0.2
C502	154	61	169	136	97	124	100	1	126	100	100	1
C572	148	28	96	60	127	138	100	100	401	144	248	184
C051	295	49	525	293	412	241	52	1	419	100	7	34
C052	48	112	37	50	36	35	192	457	27	100	100	41

Heat Map

concentrations inhibitrices des anticorps clonalement appariés isolés 5 mois après la vaccination ou 6,2 mois après l'infection normalisées par rapport à leur clone partagé isolé 1,3 mois après la vaccination ou après l'infection

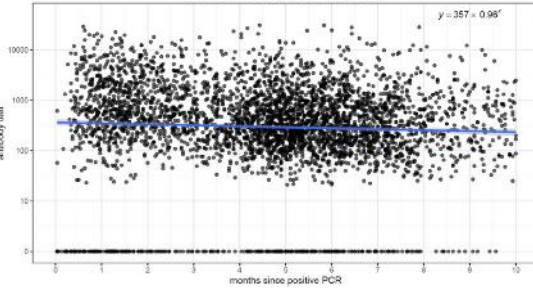
Cho A et al, *Nature*, 2021
doi :10.1038/s41586-021-04060-7

La maturation des cellules B mémoires après deux doses de vaccin est moins importante qu'après infection et nécessite une dose supplémentaire pour que les cellules puissent continuer à maturer

Evolution de la réponse B anti SARS CoV2

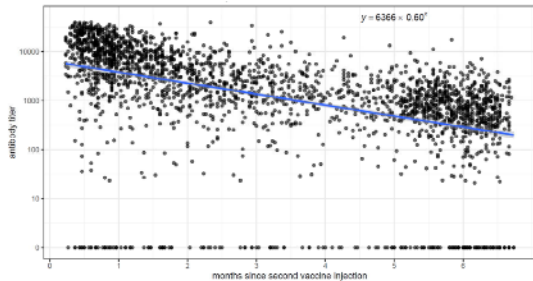
INFECTION

antibody titer after SARS-CoV-2 infection



Laidlaw BJ & Ellebedy AH,
Nat Rev Immunol, 2022,
doi : 10.1038/s41577-021-
00657-1

VACCINATION



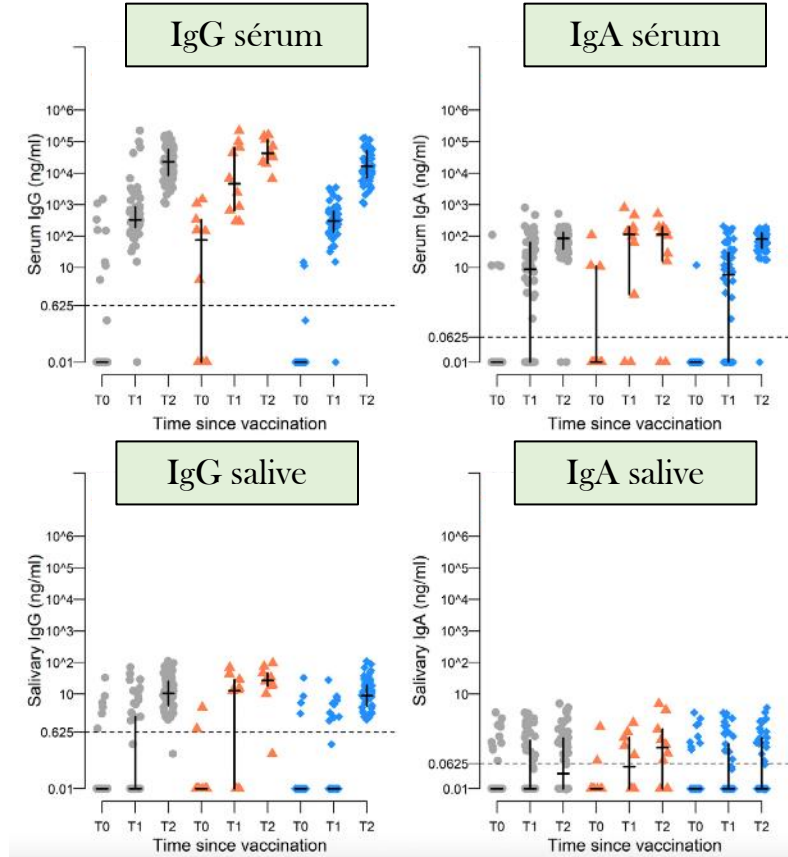
Israel A et al , *medRxiv*, 2021,
doi : 10.1101/2021.08.19.21262111;

Memory B cell response			
Memory B cell number	+	++	+++
Neutralizing activity of memory B cell-derived antibody	+	++	+++
Neutralizing breadth of memory B cell-derived antibody	+	++	+++
Overall antibody response			
Antibody titres	+++	++	+
Neutralizing activity of antibodies	+	++	+++
Neutralizing breadth of antibodies	+	++	+++
Time after mild infection →			

Augmentation du nombre de cellules B mémoire au fil du temps subissant une évolution clonale continue pendant au moins un an. Les B mémoire isolées à des moments ultérieurs présentent des **niveaux accrus d'hypermutation somatique**

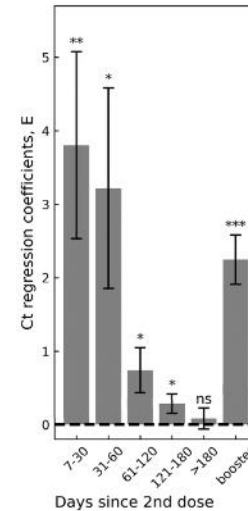
Le titre d'anticorps spécifique du SRAS-CoV-2 diminue au cours des 6 premiers mois suivant l'infection en raison de la **perte des anticorps dérivés des plasmablastes à courte durée de vie**. La perte de protection attribuable à cette diminution du titre d'anticorps est partiellement **compensée par une augmentation du titre et de l'étendue de la neutralisation**, probablement en raison de l'émergence de plasmablastes à évolution clonale.

Evolution de la réponse anticorps muqueuse

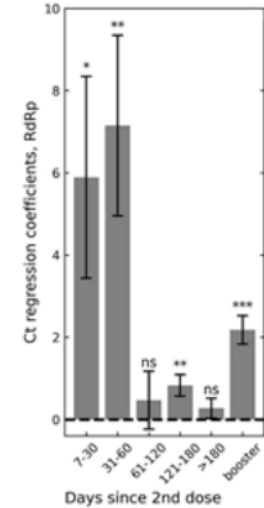


● All subjects
 ▲ Previous SARS-CoV-2 infection (SP)
 ◆ No previous SARS-CoV-2 infection (SN)

Azzi L. et al, *EBioMedicine* 2022;
 doi : 10.1016/j.ebiom.2021.103788



Global



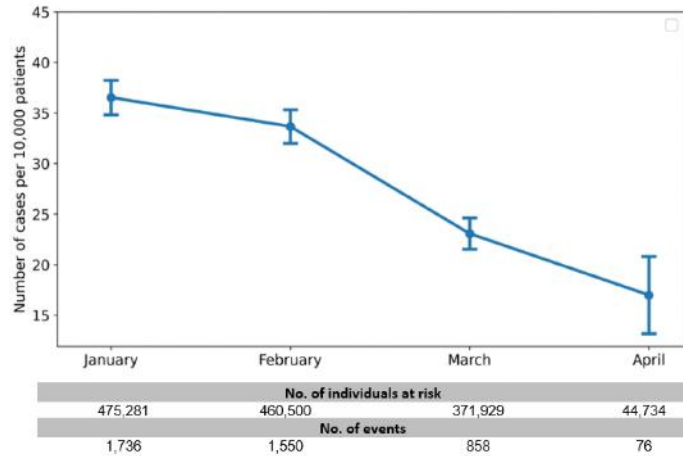
> 50 ans

Levine-Tiefenbrun M et al, *medRxiv*, 2021,
 doi : 10.1101/2021.08.29.21262798

Infections adultes >20 ans entre 28 juin et 24 août.

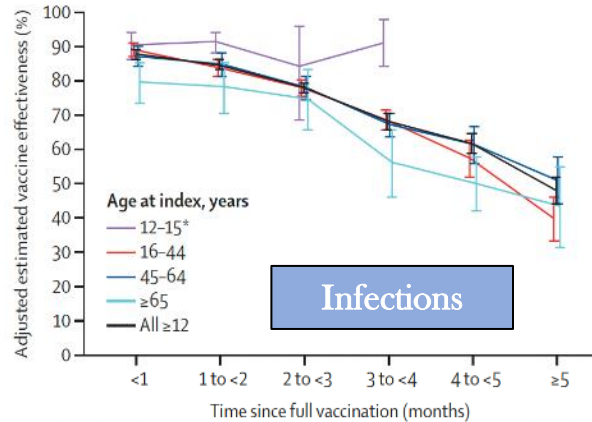
- 1 910 infections de non-vaccinés
- 9 734 de vaccinés à 2 doses
- 245 de vaccinés de rappel

Perte de l'efficacité vaccinale

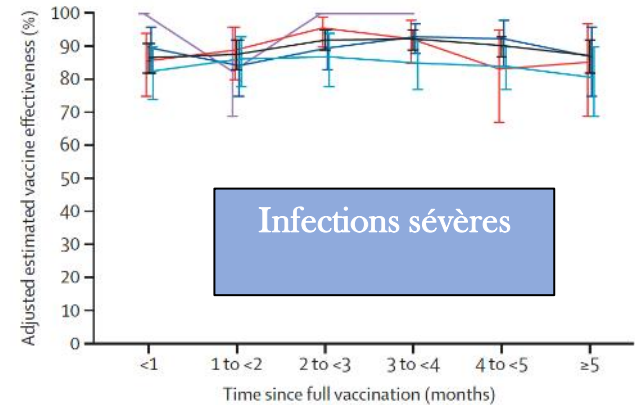
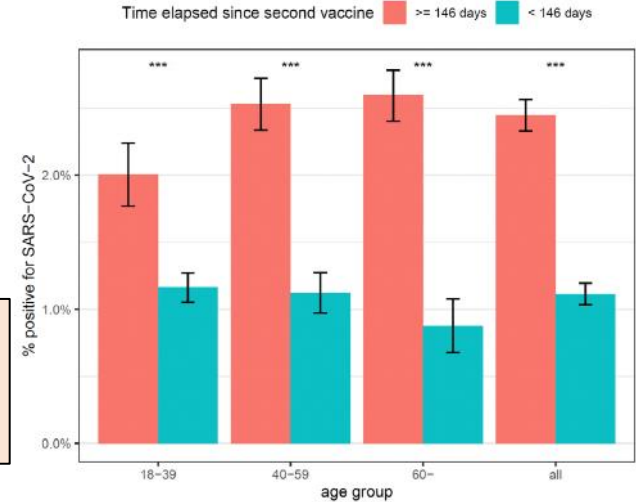


Mizrahi B et al
medRxiv, 2021,
doi :
10.1101/2021.07.
29.21261317

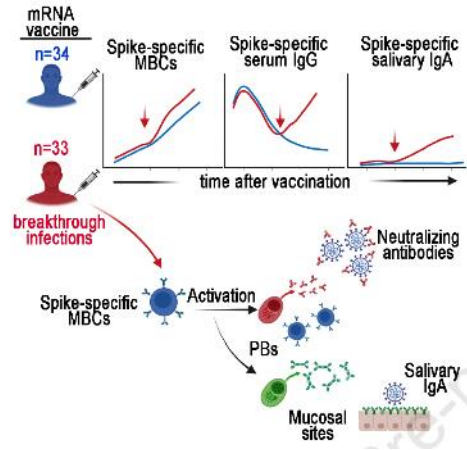
Israël A et al ,
medRxiv, 2021,
doi:
10.1101/2021.08.
03.21261496



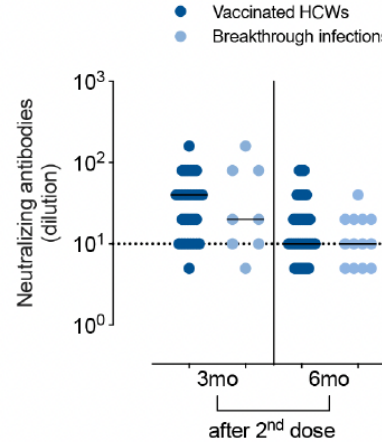
Tartof SY al , *Lancet*, 2021,
doi: 10.1016/ S0140-6736(21)02183-8



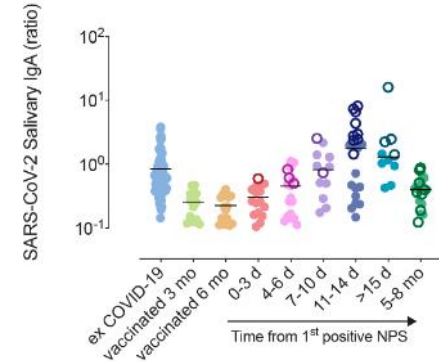
Evolution réponse Ac post infection chez vaccinés



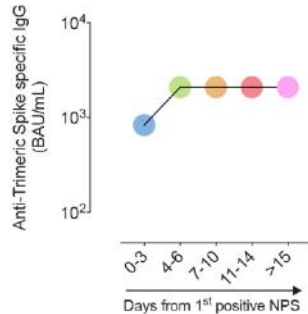
Ac neutralisants(sang)



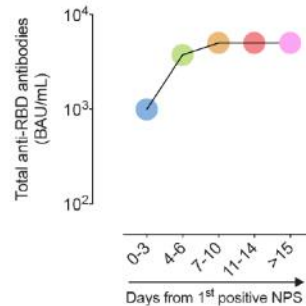
IgA (salive)



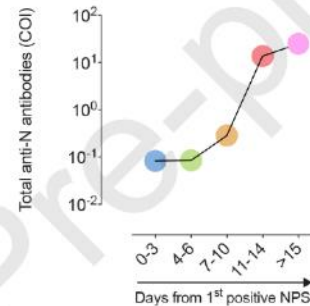
Anti S (sang)



Anti RBD (sang)



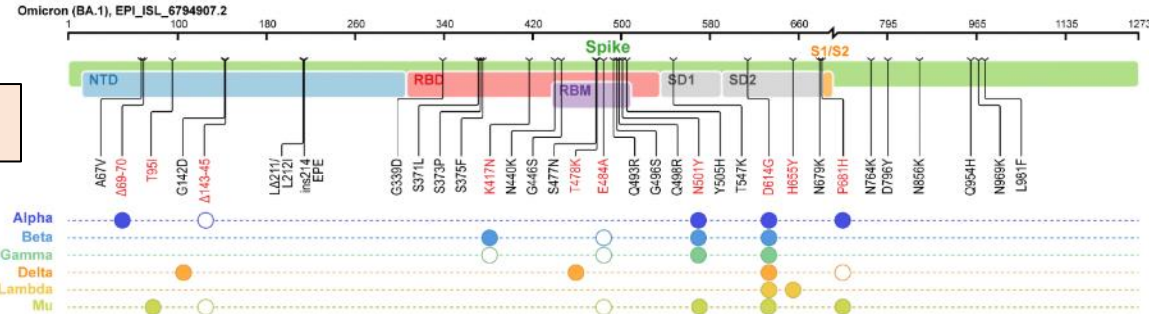
Anti N (sang)



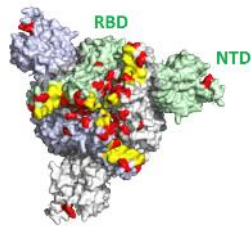
Terri A et al , *Cell Host & Microbe*, 2022
doi : 10.1016/j.chom.2022.01.003

Réponse Ac contre le VOC Omicron

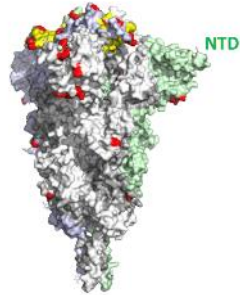
Planas D et al , *bioRxiv*, 2021
doi : 10.1101/2021.12.14.472630



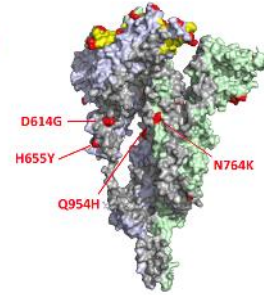
Top view



Side view



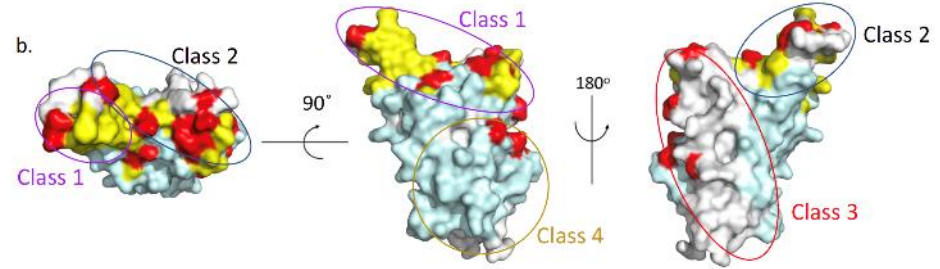
Front subunit removed



Spike

La surface RBD d'interaction avec hACE2 (qui est partiellement occultée dans une pointe fermée) est colorée en jaune. Les différences d'acides aminés dans la spike de la variante Omicron par rapport à la séquence initiale de Wuhan sont marquées en rouge

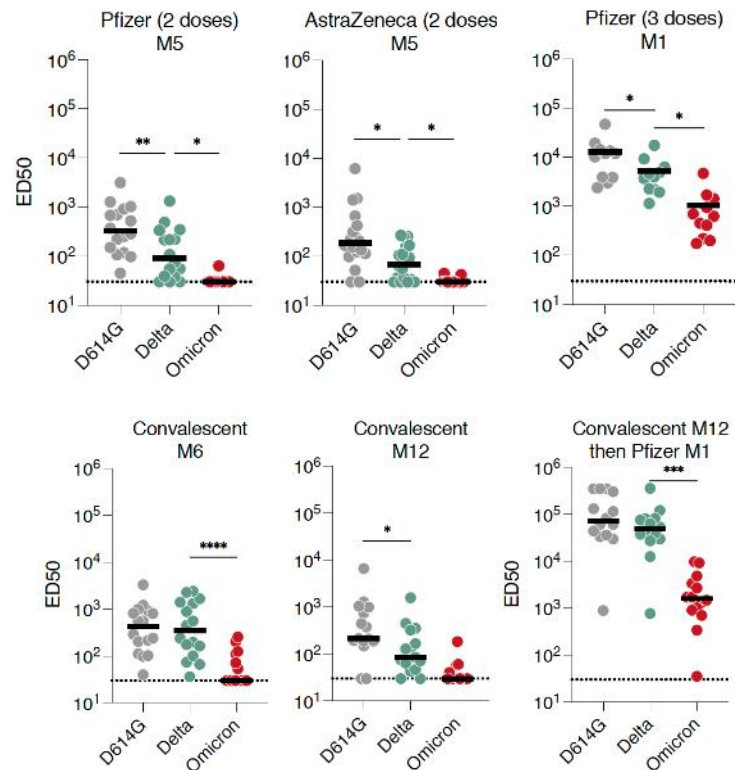
b.



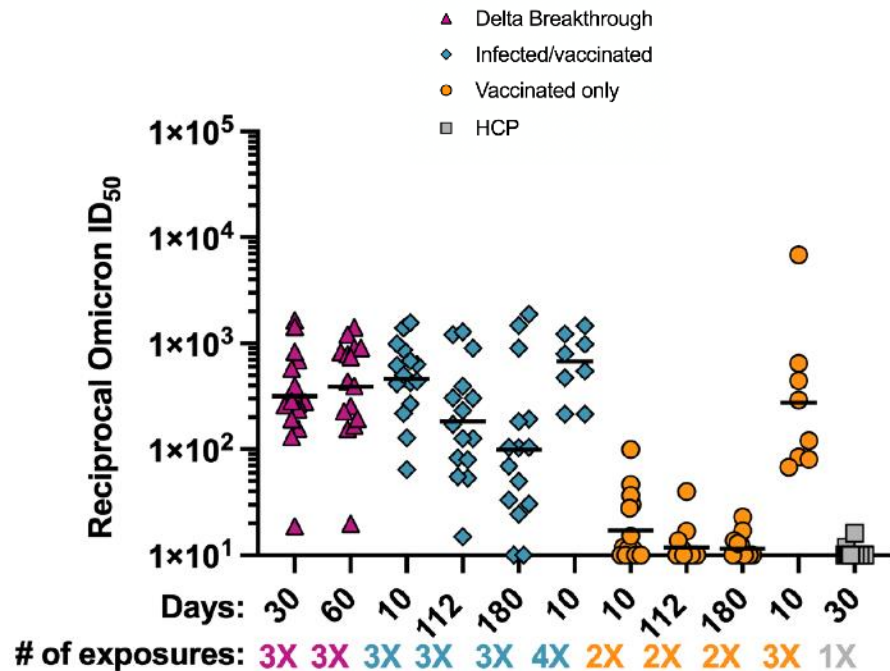
RBD

surface de liaison hACE2 est colorée en jaune et les résidus modifiés dans Omicron sont en rouge. Les surfaces RBD qui sont enterrées et exposées dans une pointe fermée sont colorées en cyan clair et en blanc. Les ovales décrivent la localisation des épitopes des anticorps neutralisants des différentes classes d'AcN

Réponse Ac contre le VOC Omicron



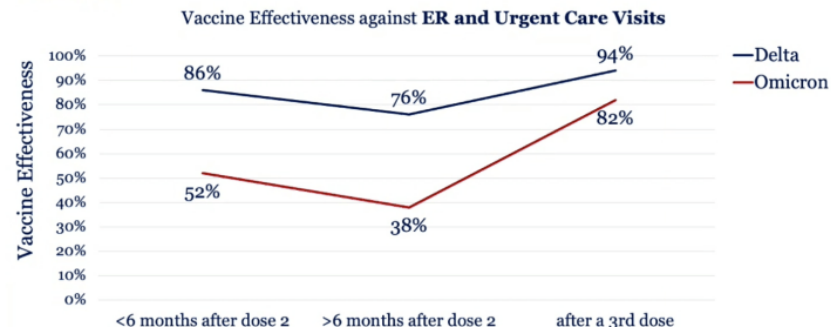
Planas D et al , *bioRxiv*, 2021
doi : 10.1101/2021.12.14.472630



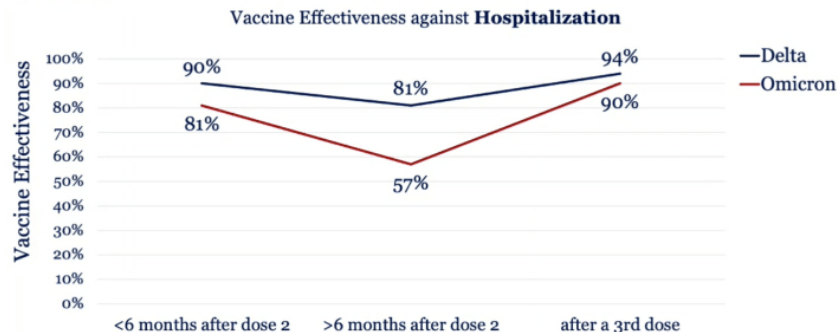
Walls AC et al , *Cell*, 2021
doi : 10.1016/j.cell.2022.01.011

Protection vaccinale contre le VOC Omicron

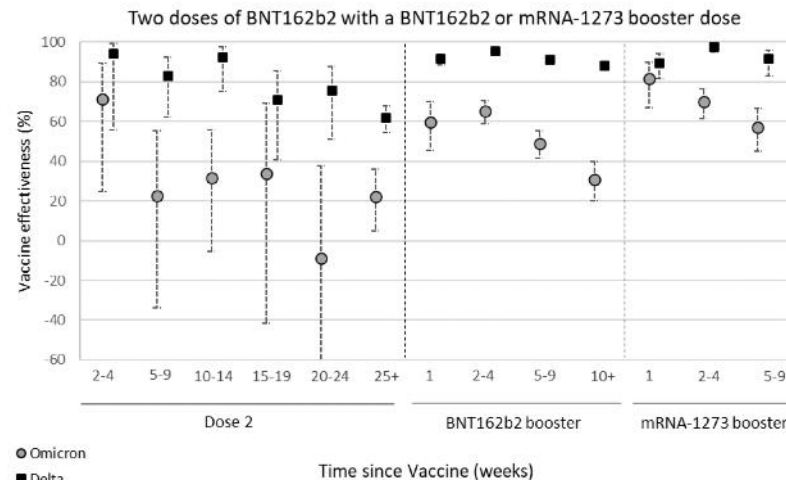
Vaccine effectiveness of 2 vs 3 doses of mRNA vaccines for Delta and Omicron



Vaccine effectiveness of 2 vs 3 doses of mRNA vaccines for Delta and Omicron



Données CDC (US)

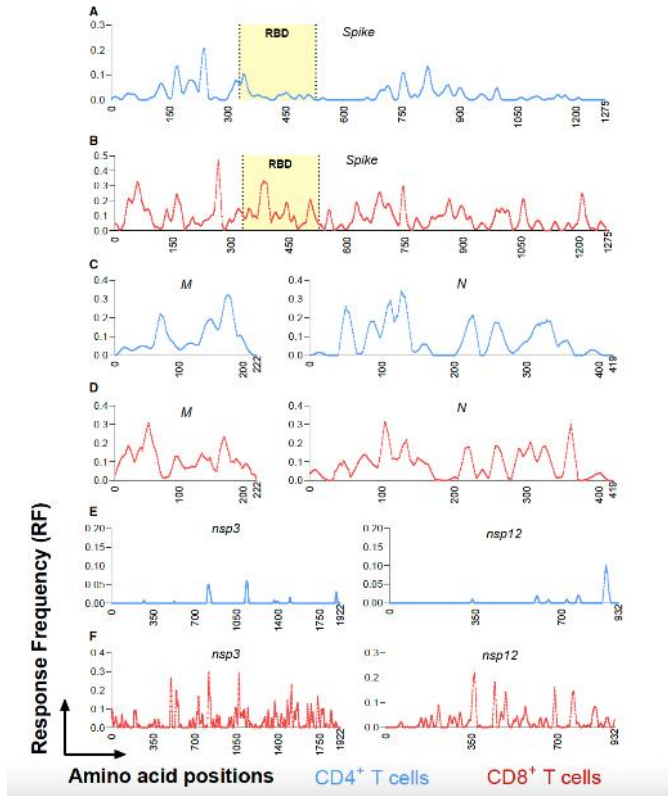


Interval after dose	OR against symptomatic disease (95% CI)	HR against hospitalisation (95% CI)	VE against hospitalisation (95% CI)
2 to 9 weeks	0.51 (0.43-0.6)	0.11 (0.06-0.21)	94% (89-97)
10+ weeks	0.72 (0.61-0.85)	0.15 (0.08-0.27)	89% (80-95)

Données UK Health Security Agency

Evolution de la réponse lymphocytaire T contre le SARS CoV-2

La réponse T anti SARS CoV2 est très large



Grifoni A et al, *Cell Host & Microbes*, 2021
doi : 10.1038/s41586-020-03041-6

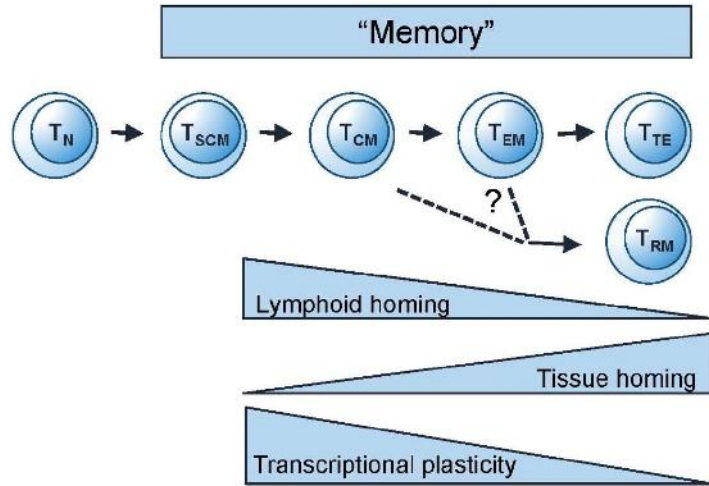


en rouge les régions immunodominantes des cellules T CD4⁺ pour chaque protéine avec une fréquence de réponses positives >20% et **en jaune** les régions immunodominantes des cellules B pour chaque protéine

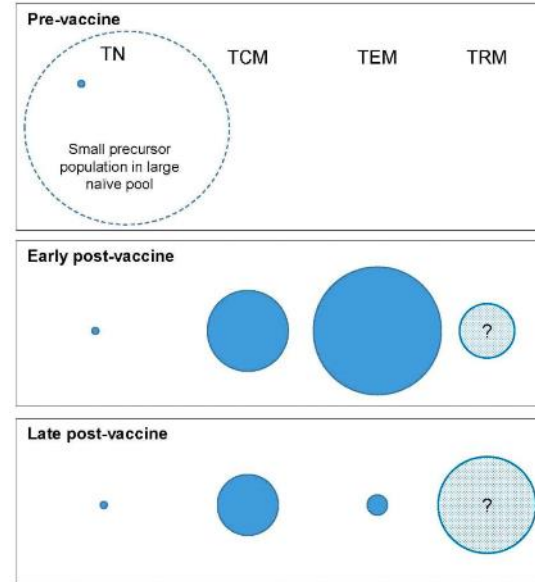
Tarke A et al, *Cell Reports Medicine*, 2021
doi:10.1016/j.xcrm.2021.100204

La réponse T post-infection couvre plus de 1400 épitopes de plusieurs protéines (nsp3, nsp4, nsp6, nsp12, nsp13, S, ORF3a, ORF8, M, et N) (Grifoni A et al, *Cell Host & Microbes*, 2021, doi : 10.1038/s41586-020-03041-6),

Mémoire lymphocytaire T

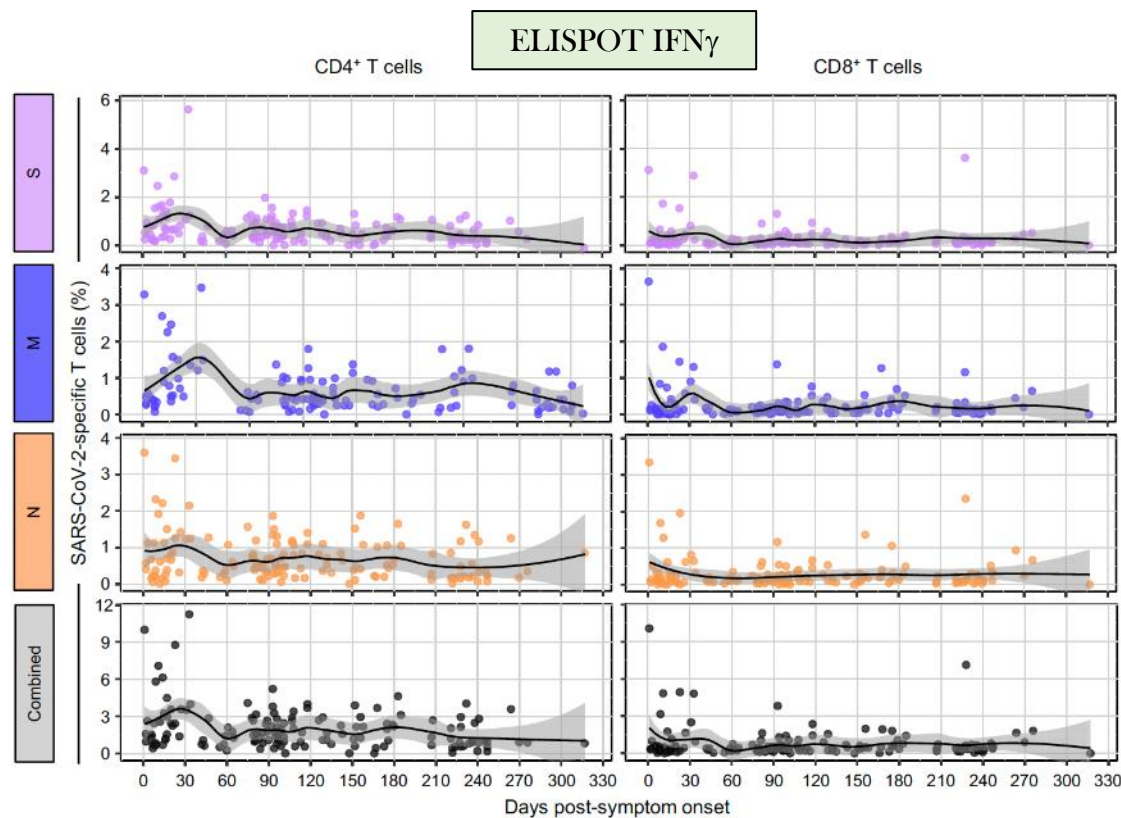


Macallan DC et al, *Vaccines*, 2017
doi: 10.3390/vaccines5010005

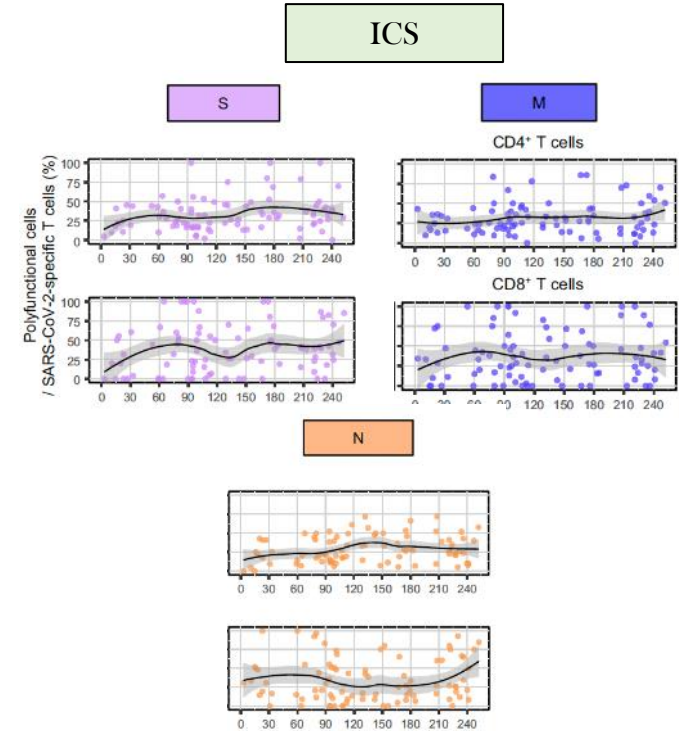


La mémoire T est une mémoire dynamique avec persistance d'une population plus que de cellules individuelles elles-mêmes

Durabilité de la réponse lymphocytaire T anti SARS CoV2

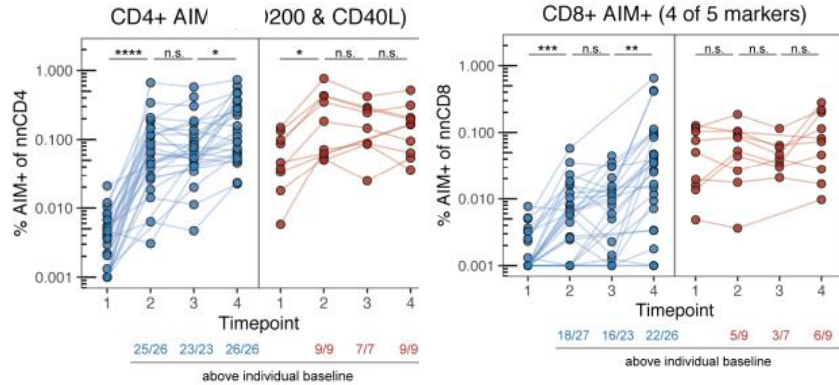


Jung JH A et al , *Nature Com*, 2021,
doi : 10.1038/s41467-021-24377-1 |

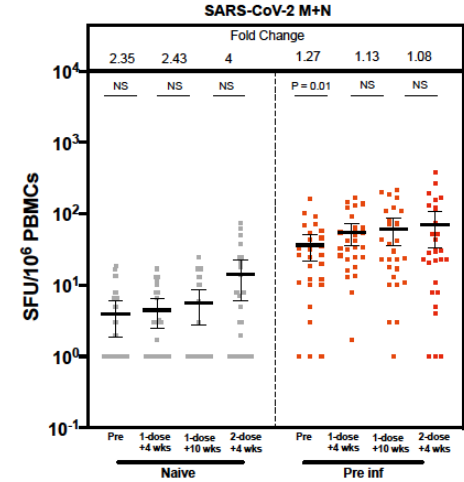
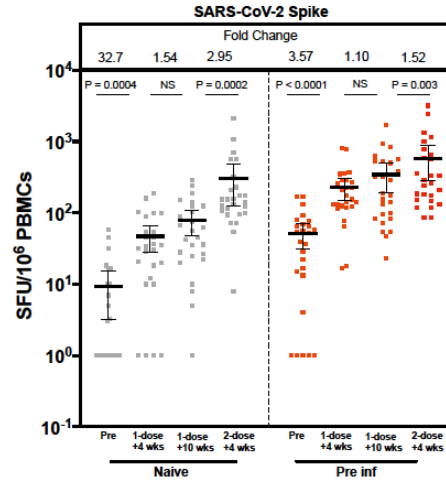


Réponses T CD4⁺ et CD8⁺ spécifiques du SRAS-CoV-2 chez des patients convalescents COVID-19 (n=101) **jusqu'à 317 jours** après l'apparition des symptômes
Proportion de **lymphocytes T mémoire souche (TSCM)** augmente, atteignant un pic à environ 120 DPSO

Evolution réponses lymphocytaires T après vaccination



Painter M et al, *bioRxiv*, 2021
doi: 10.1101/2021.04.21.440862;

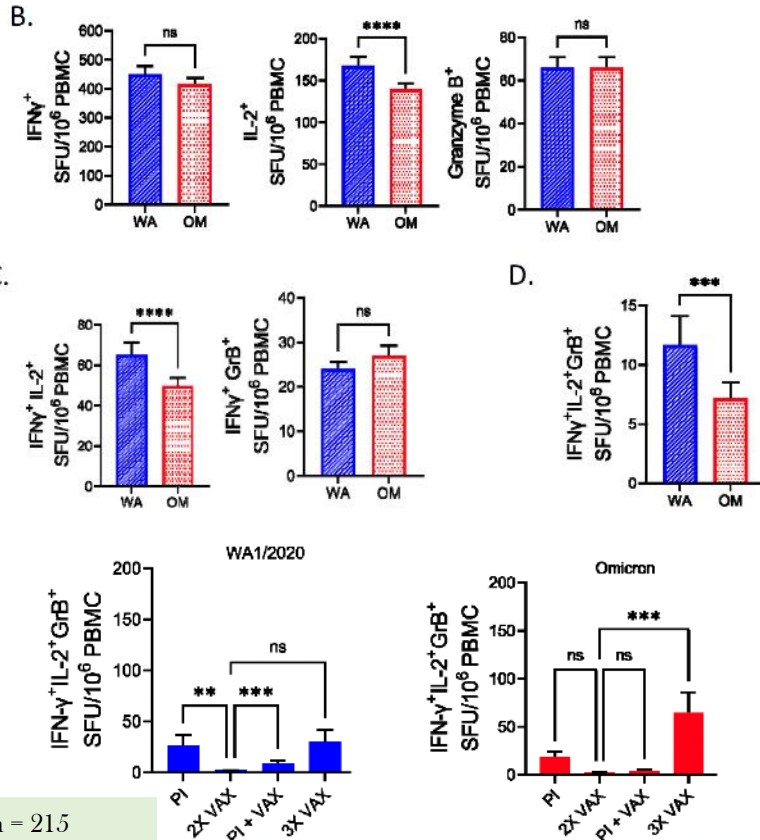
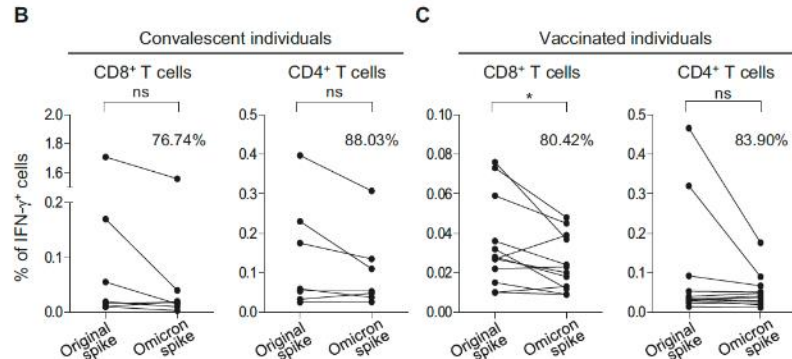
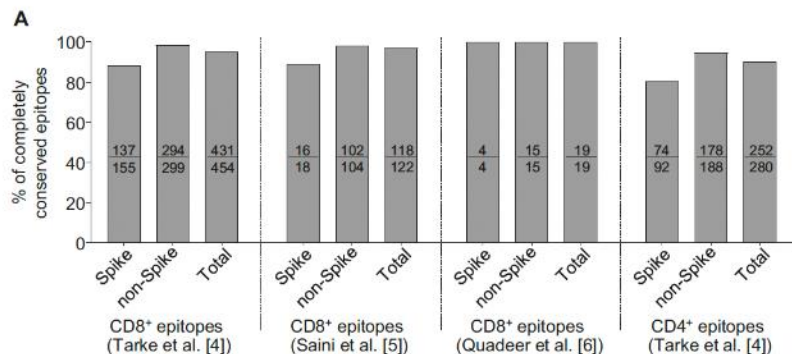


Paine RP et al, *Cell*, 2021
doi: 10.1016/j.cell.2021.10.011;

La vaccination (avec ARNm) induit une réponse T anti spike quantitativement équivalente à l'infection avec toutefois une réponse CD8 plus importante en cas d'infection

Une deuxième dose de vaccin chez les PAI ne modifie pas cette réponse voire la diminue

Réponses lymphocytaires T post vaccinales contre Omicron

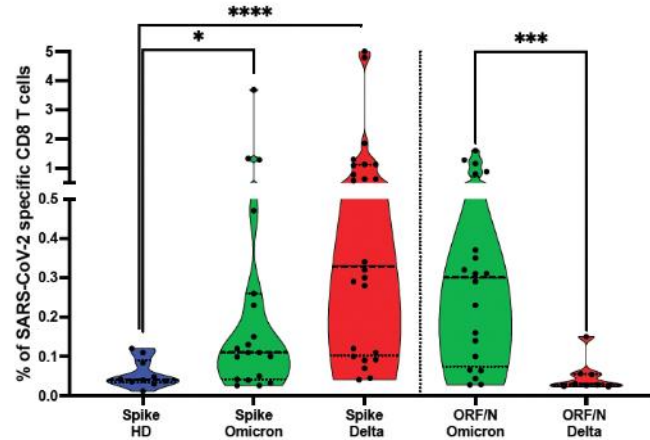


Choi SJ et al, *Cellular & Molecular Immunology*, 2022
doi: 10.1038/s41423-022-00838-5

PI n = 215
2X VAX n = 60
PI + Vax n = 45
3X VAX n = 25

Jergovic M et al, *medRxiv*, 2021
doi: 10.1101/2022.01.16.22269361

Réponses lymphocytaires T après infection Omicron



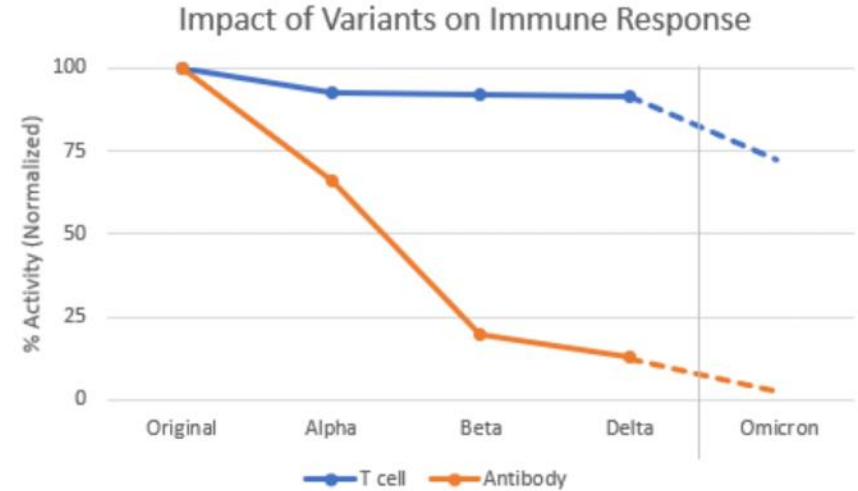
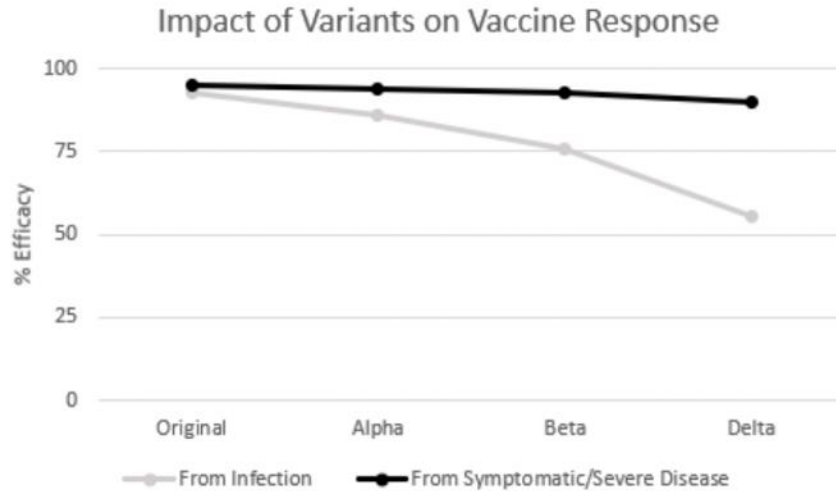
Kared H et al, *medRxiv*; 2022
doi: 10.1101/2022.01.13.22269213;

Comparaison réponses T post delta et post Omicron chez vaccinés.

Augmentation significative après Omicron

- des cellules T cytotoxiques activées spécifiques du SRAS-CoV-2,
- des Tfh
- des réponses de novo à des antigènes viraux non-Spike

Corrélations réponses immunitaires et signes cliniques



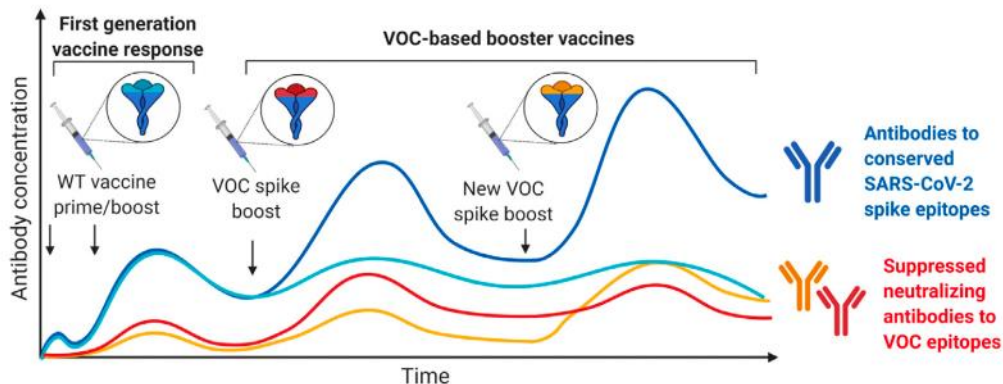
May DH et al 2021
https://www.adaptivebiotech.com/wp-content/uploads/2021/12/omicron_t_cell_impact.pdf

Implications futures

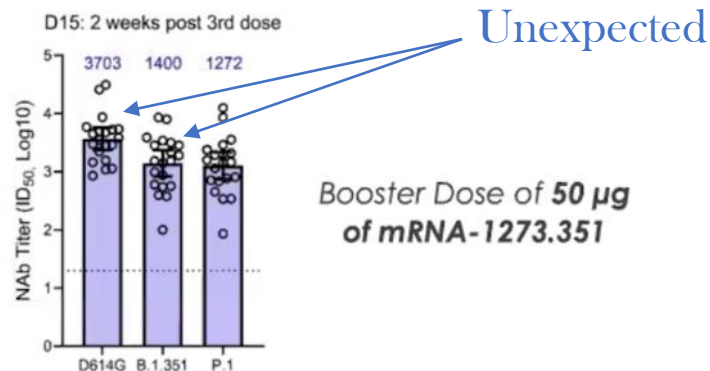
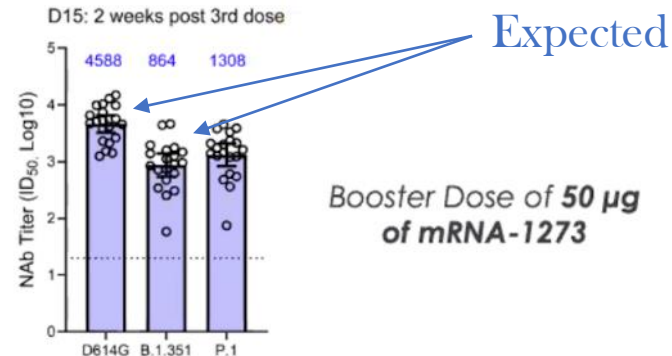
- L'évolution de la pandémie de COVID19 est associée à l'apparition de VOC mutants avec échappement à la réponse Ac mais pas à la réponse T
- La réponse Ac semble associée à la protection contre l'infection, la réponse T contre la sévérité de la maladie
- Les vaccins induisent une réponse T notable, l'infection induit une réponse T plus large (notamment Omicron). Cette réponse T permet probablement d'expliquer la fréquence peu élevée de formes sévères post vaccination/précédente infection.
- La réponse T mémoire contre le SARS CoV persiste jusqu'à 27 ans en post infection

- Pertinence actuelle de répéter des vaccinations (4^{ème} dose) en population générale avec même vaccin (risque *immunological imprinting* et peu d'impact sur diffusion du virus)?
- Nécessité de réfléchir à vaccins pour renforcer réponse T (inclusion autre protéines) vaccins muqueux

Is immunological fingerprint an issue for COVID-19 vaccine?



Updated vaccines against SARS-CoV-2 variants could primarily stimulate "printed" immune responses in conserved regions of the Spike protein at the expense of new neutralizing responses to antigenically modified sites in the new variants. The updated vaccine strategy of the strain may still produce partial efficacy against new variants, especially for vaccines that induce powerful neutralizing responses. However, robust long-term control of COVID-19 may require the development of strategies that primarily avoid stimulating printed immune responses and instead focus on neutralizing antibody immunity on new RBD epitopes evolving in VOC.



Wheatley AK
et al , *Trends Immunol*, 2021,
DOI: 10.1016/j.it.2021.09.001