



# Vaccination anti SARS-CoV-2 Quels corrélats de protection?

**Journée de Formation en Région  
Prévention du risque infectieux chez les immunodéprimés  
Le Mans - 18 Novembre 2021 (9h – 16h30)**

Pr Lelièvre Jean-Daniel  
Service de maladies infectieuses et immunologie clinique  
CHU Henri Mondor  
Vaccine Resarch Institute - IMRB

# Liens d'intérêt dans les 4 dernières années

---

## Liens d'intérêt financiers avec laboratoires pharmaceutiques

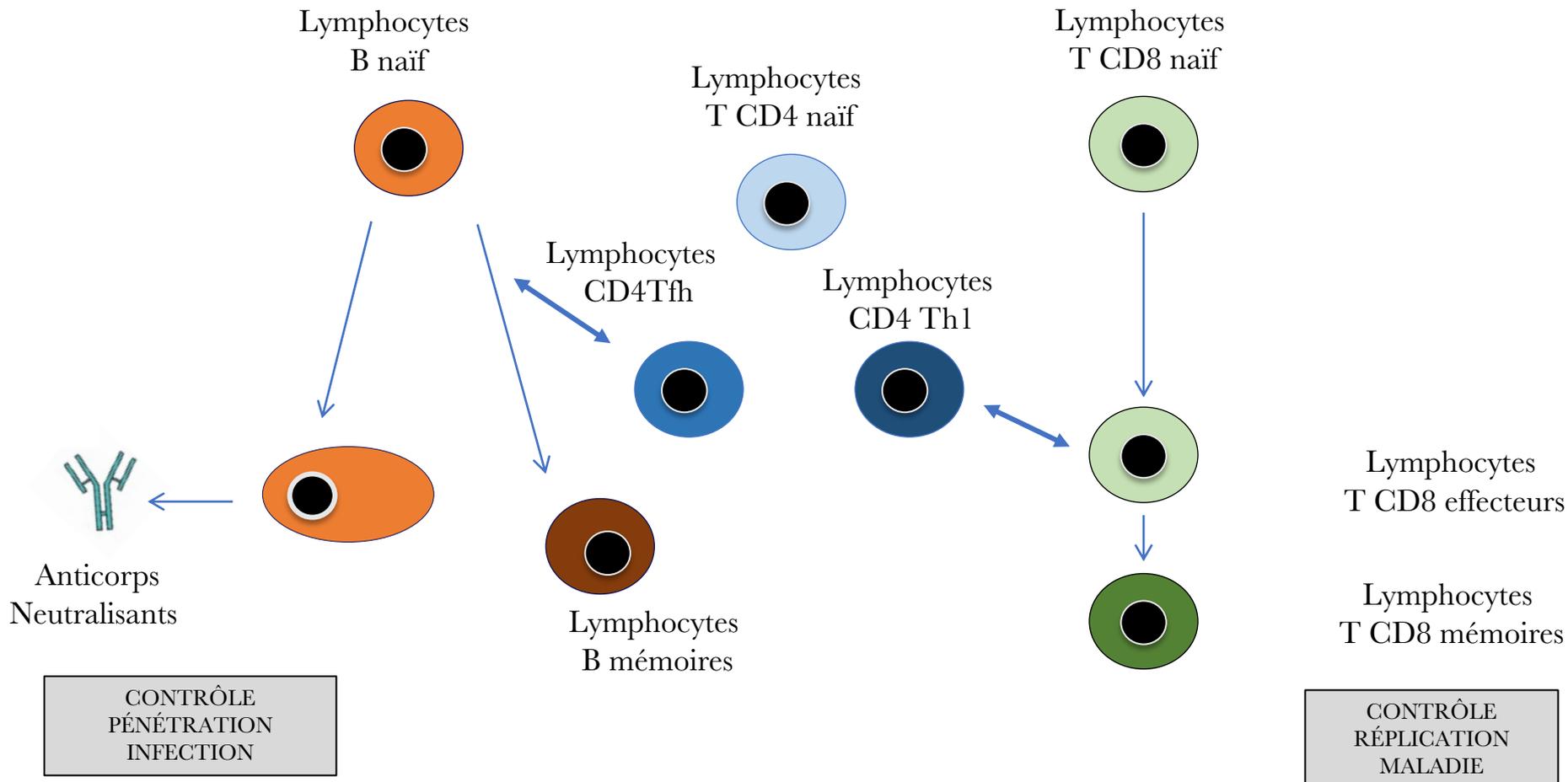
- *Avec bénéfice individuel*: Gilead® : participation board national , préparation cours et article, investigateur clinique → fin en 2019
- *Sans bénéfice individuel*: Jansen® investigateur essai vaccinal vaccin anti Ebola dans le cadre projet européen IMI2 –EBOVAC2 → fin en 2018

## 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*
- *Expert vaccin Haut Conseil de la Santé Publique*
- *Expert vaccin ANSM*
- *Responsable de la recherche clinique au sein du VRI*
- *Membre du réseau Covirevac INSERM*
- *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

Ce qui est essentiel, ce sont les réponses qui contrôleront l'infection ou la réinfection.  
Cela dépend de la cinétique de l'infection et de la variabilité du virus

Virus identique  
cinétique de réplication : rapide

Taux Ac élevé  
Lymphocytes T CD8 EM

Virus : identique  
cinétique de réplication: lente

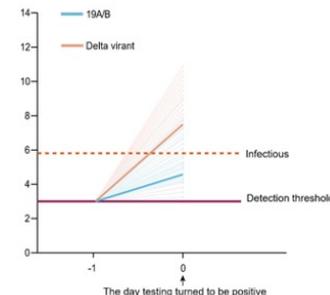
Lymphocytes B mémoires  
Lymphocytes T CD8 CM

Virus : différent

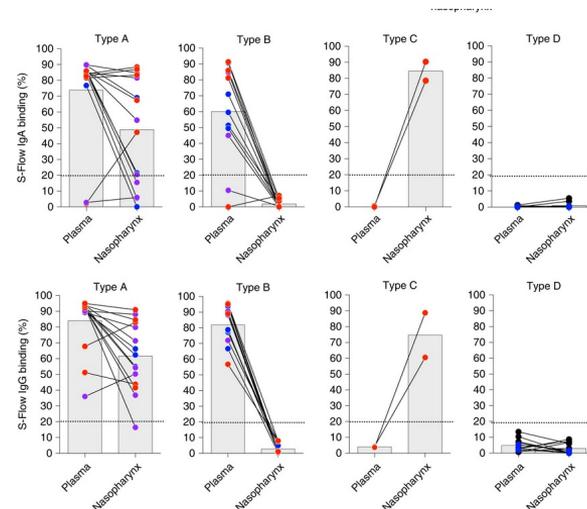
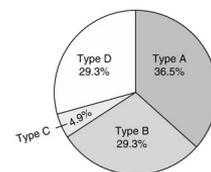
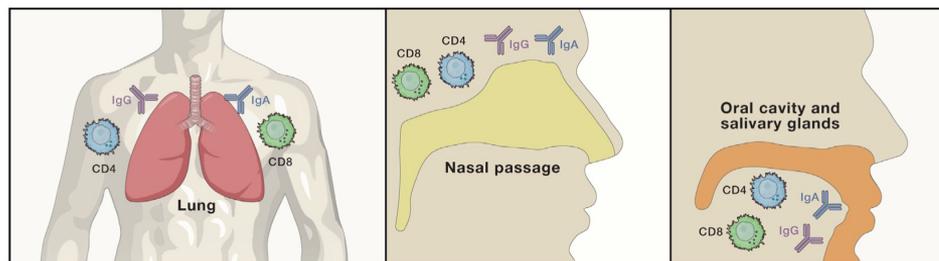
Lymphocytes B mémoires  
Moins impact mutations sur  
TCD8

Dans le contexte de l'infection COVID19, en raison de l'apparition de VOC et de la cinétique de réplication rapide, la protection à long terme nécessite une maturation optimale des populations de mémoire, en particulier des cellules B.

Li B et al ,medRxiv, **2021**,  
doi :  
10.1101/2021.07.07.2126  
0122



# La réponse muqueuse est également importante



Sette A & Crotty S, *Cell*. **2020**;  
doi:10.1016/j.cell.2021.01.007

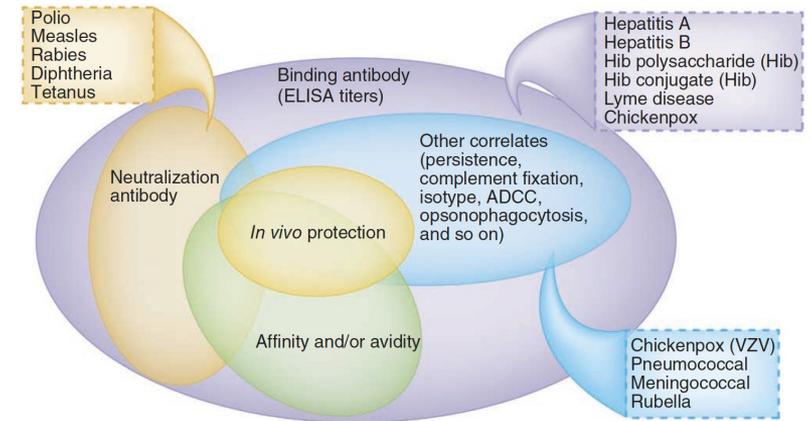
Smith N et al, *Nat Immunol*, **2021**  
doi: 10.1038/s41590-021-01028-7

- 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 du sang
- La réponse muqueuse est variable d'un individu à l'autre, corrélée ou non avec la réponse systémique ou la gravité des symptômes et en fonction du microbiome local (Smith N et al, *Nat Immunol*, **2021**, doi: 10.1038/s41590-021-01028-7)
- Lorsqu'elle est présente, elle semble persister pendant plusieurs mois (Fröberg J et al, *Nat Comm*, **2021**, doi: 10.1038/s41467-021-25949-x)

# Corrélat de protection

# Corrélat protection vaccin

|                              | Infection           | Effets passifs des anticorps                        |
|------------------------------|---------------------|---|
| <b>Toxines bactériennes</b>  | Tétanos             | Prophylaxie post exposition - Mère                  |
|                              | Diphthérie          | Ac passifs protègent intoxication                   |
|                              | Coqueluche          | Ac maternels - Ac protègent pathologie              |
| <b>Bactéries encapsulées</b> | <i>H Influenzae</i> | Effet protecteur chez enfants                       |
| <b>Virus</b>                 | Rougeole            | Ac protègent contre infection et transmission       |
|                              | Rage                | Ac utilisés en association avec vaccin              |
|                              | Variole             | Ac protègent des complications du vaccin            |
|                              | Hépatite A          | Prophylaxie post exposition                         |
|                              | Hépatite B          | Prophylaxie chez transplantés hépatiques            |
|                              | VRS                 | Ac protègent enfants à haut risque (55% efficacité) |
|                              | VZV                 | Ac protègent  |



d'après Lambert PH et al, *Nature Medicine*, **2005**, doi:10.1038/nm1216

Pulendran B, *Nature Immunology*, **2011**, doi: 10.1038/ni.2039

Les anticorps sont souvent associés à la protection contre les vaccins

La détermination du seul titre d'anticorps vaccinaux n'est prédictif de la protection que pour quelques vaccins. A titre d'exemple la protection contre les infections à pneumocoques nécessitent la présence d'anticorps opsonophagocytants

# Corrélat de protection

Les différents types de CdP comprennent

- *un corrélat absolu* (niveau ou seuil spécifique de réponse fortement corrélé à la protection),
- *un corrélat relatif* (niveau de réponse corrélé de façon variable à la protection)
- *un co-corrélat* (un des deux facteurs ou plus qui sont corrélés à la protection de façon alternative, additive ou synergique).

Le CdP peut être

- *mécanistique*, c'est-à-dire que la réponse immunitaire est responsable de la protection,
- *non mécanistique* (« substitut »), c'est-à-dire que la réponse immunitaire se substitue au véritable CdP immunologique, qui peut être inconnu ou difficilement mesurable.

*Dix principes ont été énoncés concernant les CdP :*

1. doit définir la protection contre quoi ? Une infection ? Une maladie ?
2. Le mécanisme de protection contre l'infection n'est pas le même que celui de la guérison de l'infection.
3. Une dose d'infection importante peut vaincre l'immunité, ce qui est une possibilité le VOC Delta.
4. La plupart des vaccins actuels protègent par le biais des anticorps.
5. Les corrélats peuvent être relatifs et ne pas faire de distinction nette entre l'immunité à différents niveaux
6. Les anticorps fonctionnels peuvent être plus efficaces que les anticorps de base.
7. La mémoire peut être un CdP mécanistique,
8. Les réponses des cellules T peuvent également être des corrélats importants, mais ils n'ont pas été bien définis.
9. Les CoP non mécanistiques sont utiles



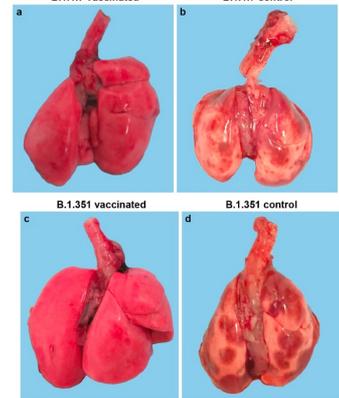
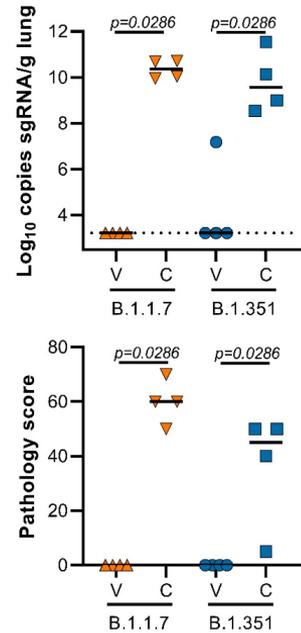
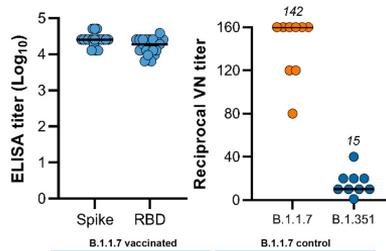
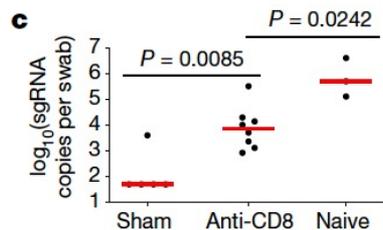
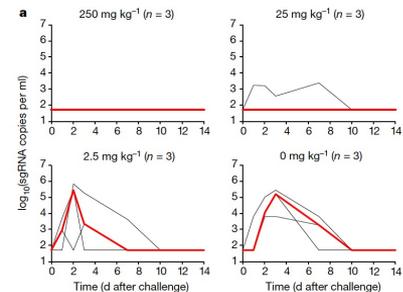
WHO COVID-19 Vaccines Research

**Will emerging data allow increased reliance on vaccine immune responses for public health and regulatory decision-making?**

3 September 2021, virtual consultation  
Geneva, Switzerland

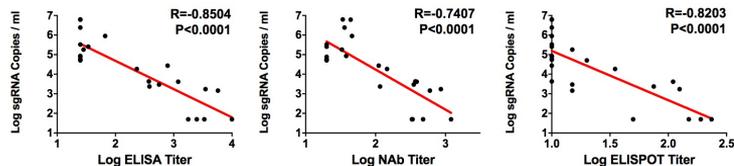
Données chez l'animal

# Rôles de la réponse Ac et de la réponse T CD8



McMahan K et al, *Nature*, 2020,  
doi : 10.1038/s41586-020-03041-6

McMahan K et al, *Nature*, 2020,  
doi : 10.1038/s41586-020-03041-6



Yu J et al, *Nature*, 2021,  
doi : 10.1038/s41586-021-03732-8

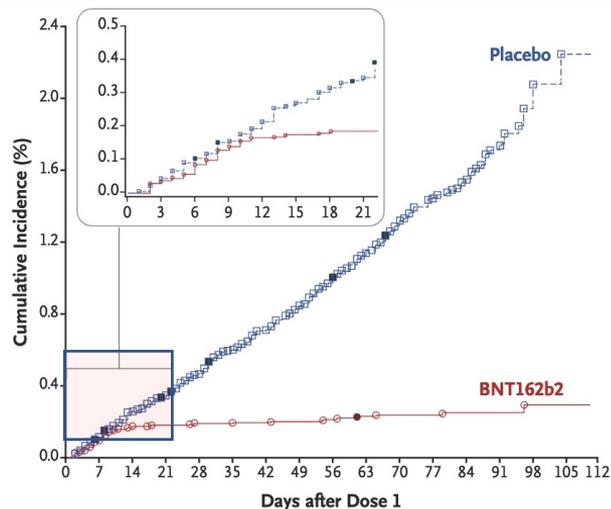
La réponse anticorps est importante mais les lymphocytes T CD8 interviennent également notamment lorsque le taux d'anticorps baisse dans le sang

Des hamsters syriens (n=10 par groupe) ont été vaccinés par voie intramusculaire avec la protéine fluorescente verte (GFP) ChAdOx1 nCoV-50 19 ou ChAdOx1, (2,5 x 10<sup>8</sup> UI/hamster) 30 jours avant une infection intranasale 51 avec les VOC B.1.1.7 ou B.1.351 du SRAS-CoV-2.

Fischer RJ et al, *bioRxiv*, 2021  
doi : 10.1101/2021.03.11.435000

# Réponse humorale

# Une protection clinique est observée alors que les Ac neutralisants ne sont pas encore présents

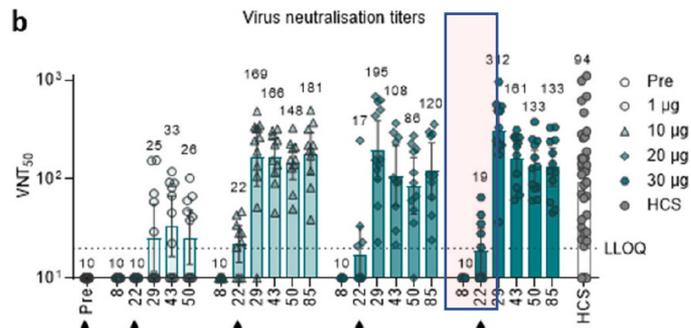
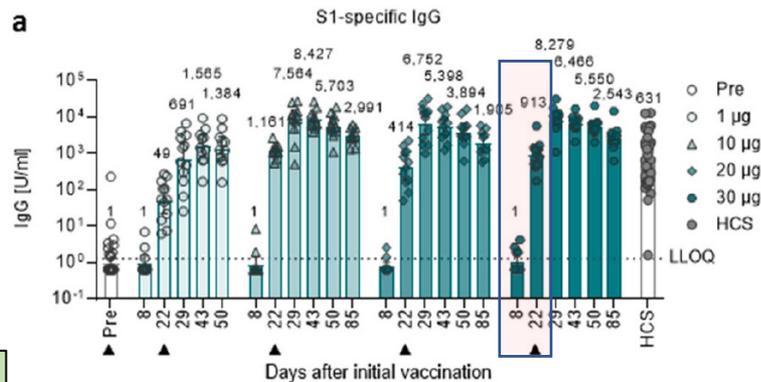


Cominarty®

|                      | BNT162b2 Vaccine | Placebo |
|----------------------|------------------|---------|
| Symptomatic Covid-19 | 8                | 162     |
|                      | N=18198          | N=18325 |
| Severe Covid-19      | 1                | 9       |
|                      | N=21669          | N=21686 |

Vaccine efficacy of 95% (95% credible interval, 90.3–97.6%)

Polack FP et al, N Engl J Med, 2020  
doi: 10.1056/NEJMoa2034577



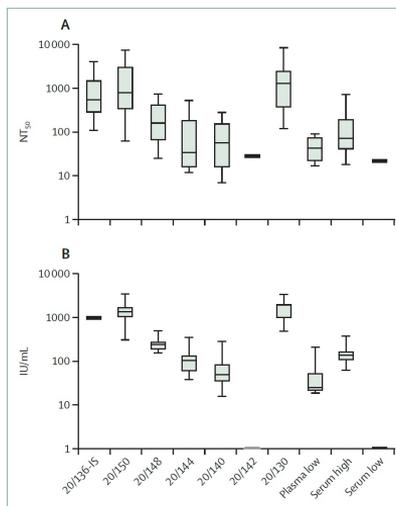
Sahin U et al, medRxiv, 2020  
doi: 10.1101/2020.12.09.20245175

# Anticorps anti SARS-CoV2 - Standard OMS

|  | ELISA assay    | ELISA assay                         | ELISA assay        | Neutralisation assay | Neutralisation assay | Neutralisation assay | Neutralisation assay                 |
|--|----------------|-------------------------------------|--------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------------------------------------|
| <b>Jenner Institute ChAdOx1 nCoV-19<sup>23</sup></b>                     |                |                                     |                    |                      |                      |                      |                                      |
| Output   | ELISA unit     | ELISA unit                          | PRNT <sub>50</sub> | PRNT <sub>50</sub>   | MN <sub>80</sub>     | 100% VN              | 100% VN                              |
| Timepoint, days  | 28             | 56                                  | 28                 | ..                   | 28                   | ..                   | 56                                   |
| Titre  | 157            | 119 <sup>†</sup> ; 639 <sup>‡</sup> | 218                | ..                   | 51                   | ..                   | 29                                   |
| Proportion of participants with seroconversion (%)                       | 100%           | 100%                                | 100%               | ..                   | 91%                  | ..                   | 62% <sup>†</sup> ; 100% <sup>‡</sup> |
| <b>Beijing Institute of Biotechnology-CanSino Biologics<sup>23</sup></b> |                |                                     |                    |                      |                      |                      |                                      |
| Output   | 1/dil factor   | 1/dil factor                        | 1/dil factor       | 1/dil factor         | 1/dil factor         | 1/dil factor         | 1/dil factor                         |
| Timepoint, days  | 28             | ..                                  | 28                 | ..                   | ..                   | ..                   | ..                                   |
| Titre  | 656-5; 571-0 § | ..                                  | 19-5; 18-3 §       | ..                   | ..                   | ..                   | ..                                   |
| Proportion of participants with seroconversion (%)                       | 96%; 97% §     | ..                                  | 59%; 47% §         | ..                   | ..                   | ..                   | ..                                   |
| <b>Gamaleya Institute<sup>24</sup></b>                                   |                |                                     |                    |                      |                      |                      |                                      |
| Output   | 1/dil factor   | 1/dil factor                        | 1/dil factor       | 1/dil factor         | 1/dil factor         | 1/dil factor         | 1/dil factor                         |
| Time point, days   | 28             | 42                                  | ..                 | 42                   | ..                   | ..                   | ..                                   |
| Titre  | 5382¶; 5322    | 14703¶; 11143                       | ..                 | 49-25¶; 45-95        | ..                   | ..                   | ..                                   |
| Proportion of participants with seroconversion (%)                       | 100%           | 100%                                | ..                 | 100%                 | ..                   | ..                   | ..                                   |

MN<sub>80</sub>=80% microneutralisation. PRNT<sub>50</sub>=50% plaque reduction neutralisation assay. VN=virus neutralisation. 1/dil factor=inverse of the highest dilution factor still positive.  
<sup>†</sup>Single dose. <sup>‡</sup>Two doses. <sup>§</sup>High dose. <sup>¶</sup>Low dose. <sup>||</sup>Frozen formulation. <sup>|||</sup>Lyophilised formulation.

**Table 1: Immune responses from phase 1 and 2 clinical trials using adenovirus-vectored candidate vaccines**



La Norme internationale est basée sur un mélange de plasma humain provenant de patients convalescents, lyophilisé en ampoules, avec une unité attribuée de 250 unités internationales (UI) par ampoule pour l'activité neutralisante. Pour les tests de liaison, une unité de 1000 unités d'anticorps de liaison (BAU) par ml peut être utilisée pour faciliter la comparaison des tests détectant la même classe d'immunoglobulines avec la même spécificité

Knezevic I et al, *Lancet Microbe*, 2021  
doi: 10.1016/S2666-5247(21)00266-4

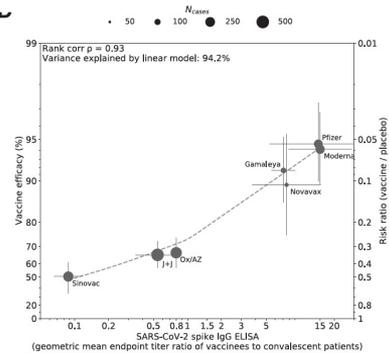
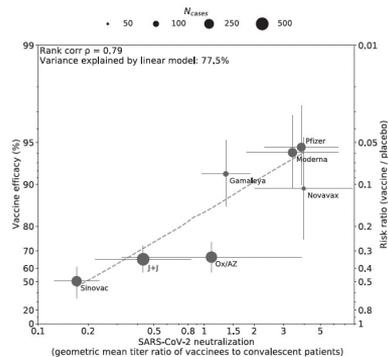
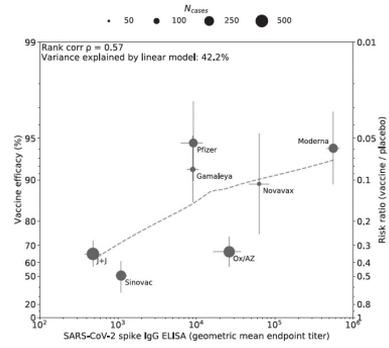
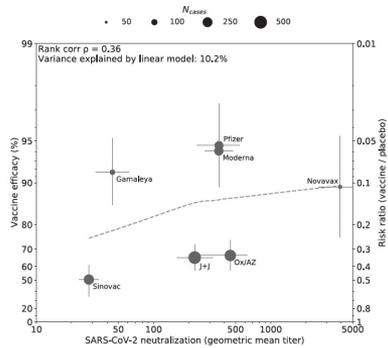
|                                  | Geometric mean titre | 95% CI   | Unit   |
|----------------------------------|----------------------|----------|--------|
| Neutralising antibody activity   | 1300                 | 981-1719 | IU/mL  |
| Anti-receptor-binding domain IgG | 502                  | 382-660  | BAU/mL |
| Anti-S1 IgG                      | 588                  | 398-870  | BAU/mL |
| Anti-Spike IgG                   | 476                  | 418-542  | BAU/mL |
| Anti-nucleoprotein IgG           | 747                  | 214-2606 | BAU/mL |

The research reagent 20/130 has been calibrated to the First WHO International Standard for anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin (NIBSC code 20/136) as part of a multicentre collaborative study. IU=International Units. BAU=binding antibody units.

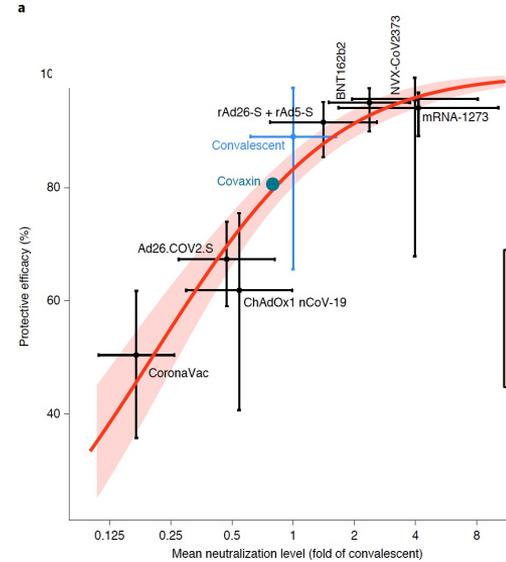
**Table 2: Calibration of research reagent 20/130 in International Standard unitage**

La variation inter-laboratoire a été réduite de plus de 50 fois pour la neutralisation et de 2000 fois pour l'ELISA lorsque les valeurs des tests sont rapportées à la norme internationale.

# Anticorps et protection



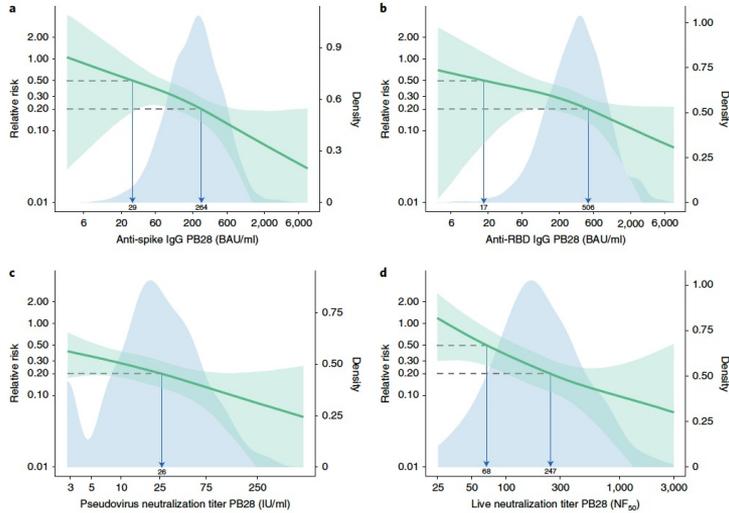
Earle KA et al, *Vaccine*, 2021,  
doi : 10.1101/10.1016/j.vaccine.2021.05.063



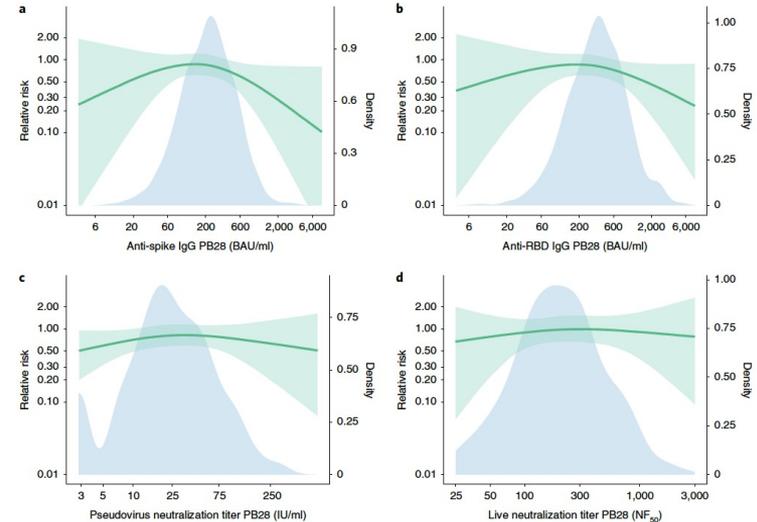
Khoury DS et al, *Nature Medicine*, 2021,  
doi : 10.1038/s41591-021-01377-8

- Suggère 54 UI/ml comme corrélat de protection (20 % du titre moyen de convalescence)
- Le seuil de protection contre la maladie grave est plus bas (3 % du titre moyen à des convalescents) et moins affecté par les différences entre les vaccins.
- Pour les VOC, un titre de neutralisation 5 fois plus faible réduirait l'efficacité de 95 % à 77 % pour un vaccin très efficace, ou de 70 % à 32 % pour un vaccin moins efficace.

# Ac et protection Vaxsevria®



INFECTIONS SYMPTOMATIQUES



INFECTIONS ASYMPTOMATIQUES

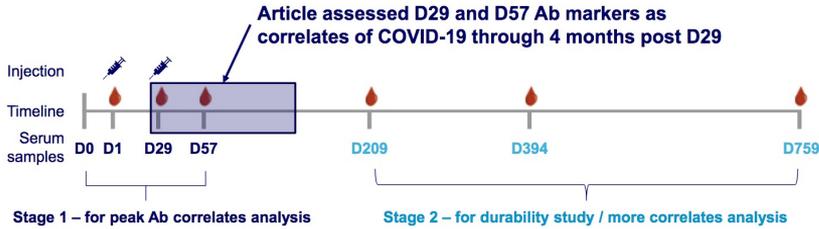
Feng S et al , *Nature  
Medicine* , 2021,  
doi : 10.1038/s41591-021-  
01540-1.

Essai COV002 du Royaume-Uni, évaluation corrélation entre les marqueurs immunitaires 28 jours après la seconde dose de ChAdOx1 nCoV-19 et les infections symptomatiques ou asymptomatiques.

Une efficacité vaccinale de 80 % contre *l'infection symptomatique* par le VOC Alpha (B.1.1.7) a été obtenue avec

- **264 BAU/ml pour les Anti S** (unités d'anticorps de liaison -IC 95 % : 108, 806) et
- **506 BAU/ml pour les anti-RBD** (IC 95 % : 135,NC)) BAU/ml pour les anticorps anti-spike
- **26 UI/ml neutralisation du pseudovirus** (unités internationales titres de neutralisation normalisés IC 95 % : NC, NC)
- **247 UI/ml neutralisation du virus vivant** (IC 95 % : 101, NC)

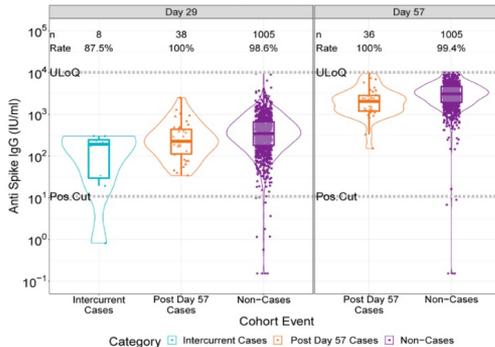
# Ac et protection Spikevax®



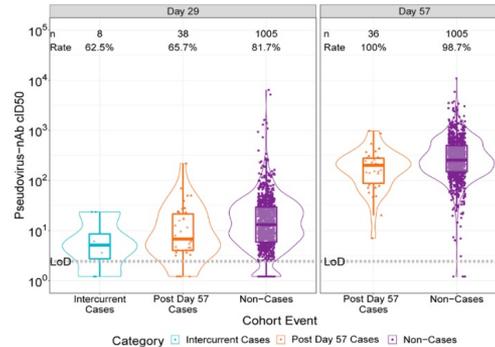
| Comparison of Geometric Means: Day 29 Markers |                      |                      |                              |
|---|----------------------|----------------------|------------------------------|
| Marker  | GMC or GMT (95% CI)  |                      | Ratio<br>Cases/<br>Non-Cases |
|   | Non-Cases            | Cases                |                              |
| bAb Spike                                     | 318<br>(292, 347)    | 183<br>(126, 266)    | 0.57<br>(0.39, 0.84)         |
| bAb RBD                                       | 327<br>(302, 354)    | 207<br>(147, 293)    | 0.63<br>(0.44, 0.90)         |
| nAb cID50                                     | 13.0<br>(11.9, 14.1) | 7.6<br>(5.4, 10.8)   | 0.59<br>(0.41, 0.84)         |
| nAb cID80                                     | 29.0<br>(27.1, 31.0) | 18.0<br>(13.3, 24.2) | 0.62<br>(0.46, 0.84)         |

| Comparison of Geometric Means: Day 57 Markers |                      |                      |                              |
|---|----------------------|----------------------|------------------------------|
| Marker  | GMC or GMT (95% CI)  |                      | Ratio<br>Cases/<br>Non-Cases |
|   | Non-Cases            | Cases                |                              |
| bAb Spike                                     | 2652<br>(2457, 2863) | 1890<br>(1449, 2465) | 0.71<br>(0.54, 0.94)         |
| bAb RBD                                       | 3937<br>(3668, 4227) | 2744<br>(2056, 3664) | 0.70<br>(0.52, 0.94)         |
| nAb cID50                                     | 247<br>(231, 265)    | 160<br>(117, 220)    | 0.65<br>(0.47, 0.90)         |
| nAb cID80                                     | 478<br>(450, 508)    | 332<br>(248, 444)    | 0.69<br>(0.52, 0.93)         |

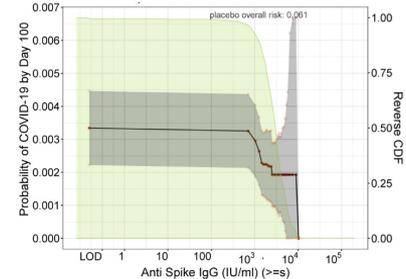
## Spike IgG



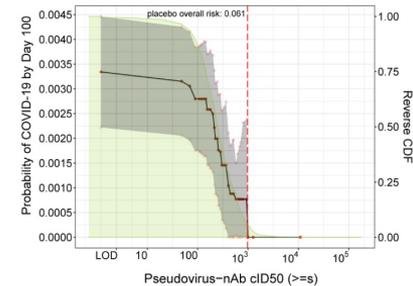
## PsV nAb cID50



## Spike IgG



## PsV nAb cID50



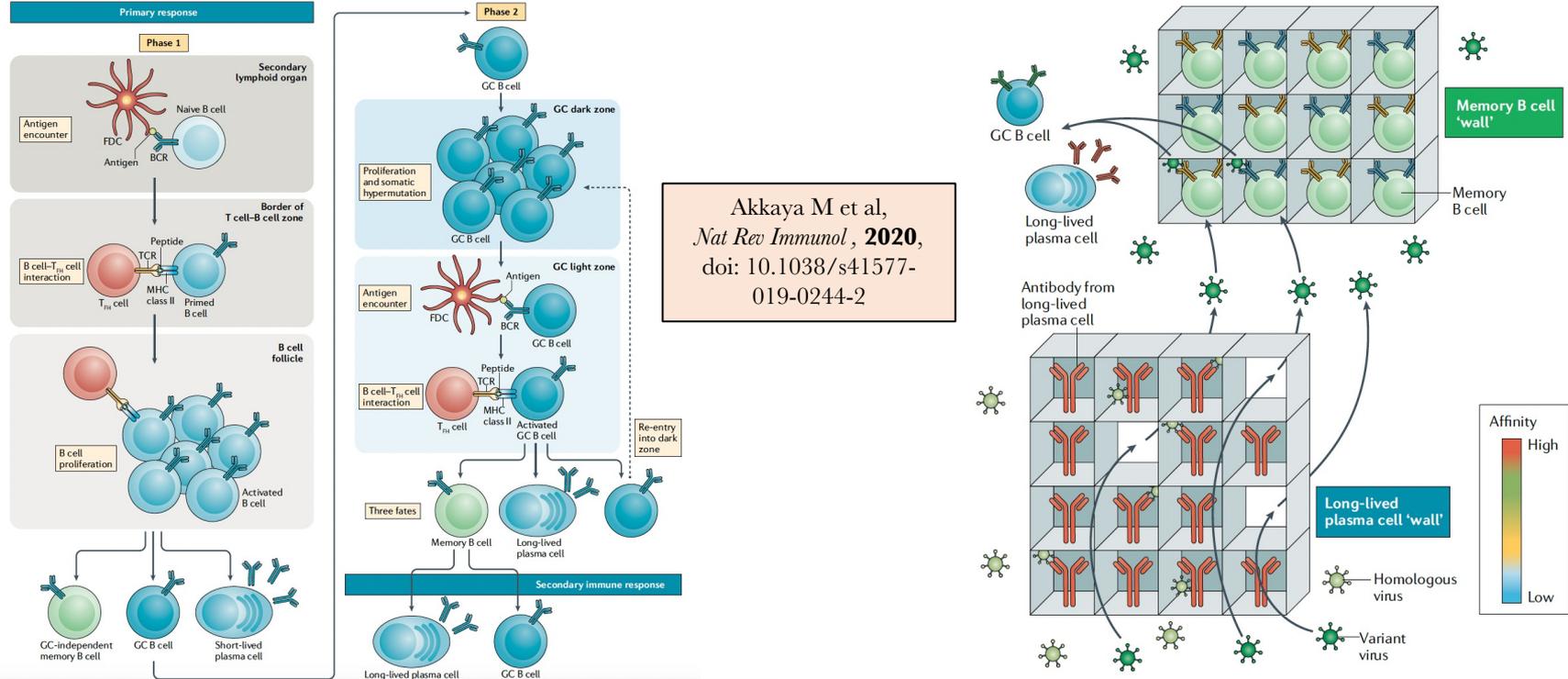
- This nonparametric analysis supports a 'continuum' model that the higher the antibody level the greater the vaccine protection

Les 4 marqueurs sont bien associés à la protection mais il n'est pas possible de définir un taux

Gilbert PB et al, *medRxiv*, 2021,  
doi : 10.1101/2021.08.09.21261290

# La réponse humorale mémoire

# Plasmocytes et réponses B mémoires

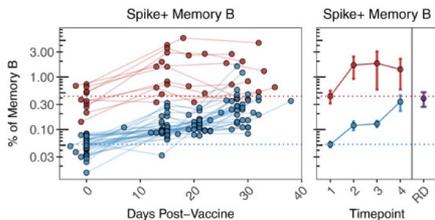
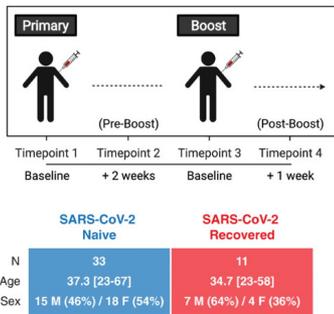


Akkaya M et al,  
*Nat Rev Immunol*, 2020,  
 doi: 10.1038/s41577-  
 019-0244-2

Après vaccination ou infection les lymphocytes B mémoires vont se transformer en plasmocytes à courte durée de vie ou en entrer dans le centre germinatif donnant naissance ensuite à des plasmocytes à longue durée ou des lymphocytes B mémoires . La durée de maturation est de plusieurs semaines

Les plasmocytes LDV produisent des anticorps de forte spécificité protégeant contre les souches (ou Ag vaccinaux) homologues. Les cellules B mémoires se transforment en PLDV après stimulation par virus ou vaccin produisant des anticorps contre des variants

# La mémoire B continue de maturer après vaccination



Nombre de cellules B mémoires augmentant après une dose de vaccin ARNm mais pas après chez les PAI contrairement aux sujets naïfs

Falsey AR et al, *N Engl J Med*, **2021**, doi: 10.1056/NEJMc2113468

**Cominarty®**

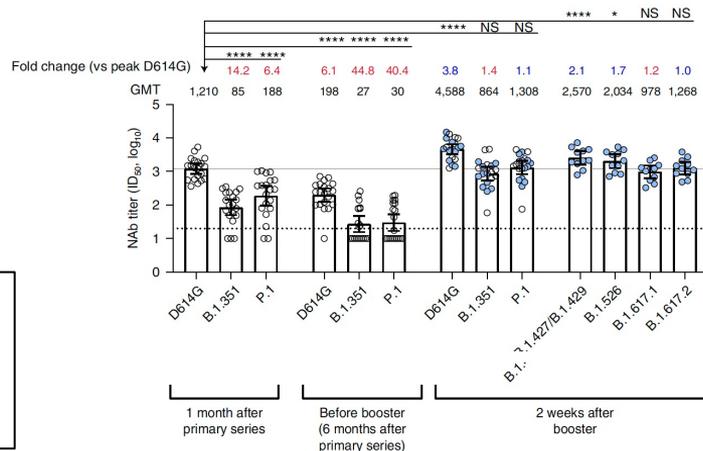
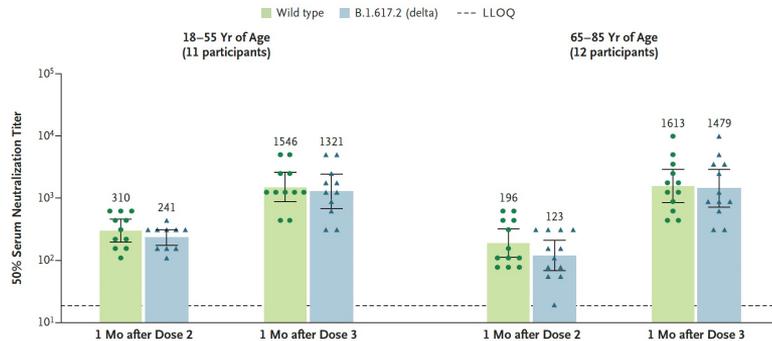
Troisième dose de 30 µg Cominarty 7,9 à 8,8 mois après la deuxième.

Choi A et al, *Nature Medicine* **2021**, Doi: 10.1038/s41591-021-01527-y

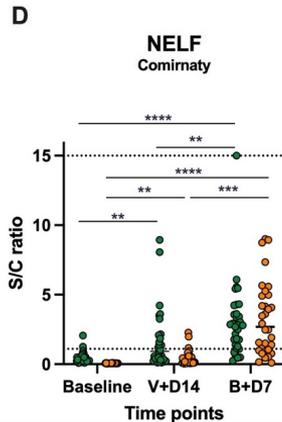
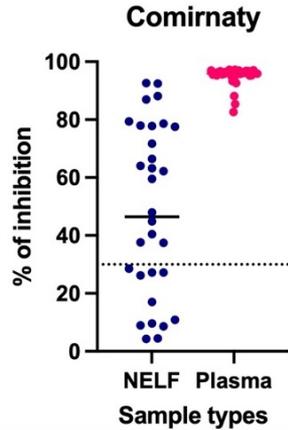
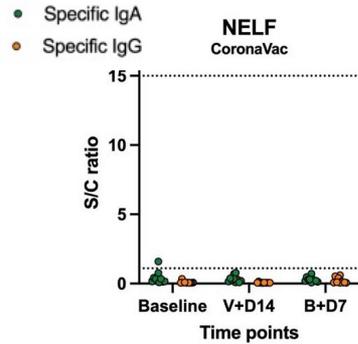
**Spikevax®**

Les anticorps post 3<sup>ème</sup> dose sont plus avide et couvre les VOC – Le taux protecteur est ici possiblement différent

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

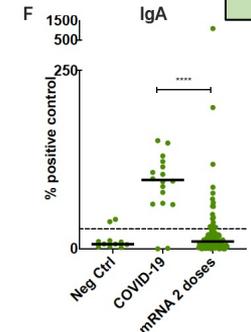
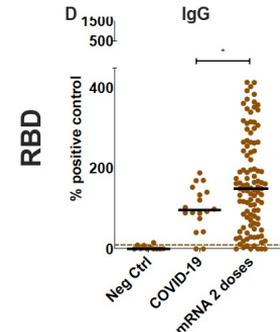
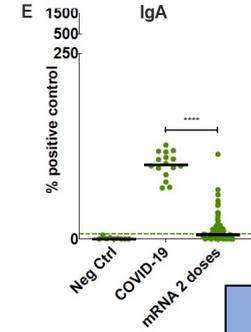
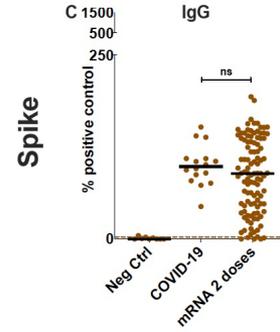


# Les vaccins ARNm induisent une réponse muqueuse



Comirnaty®

Chan RWY S et al ,  
*medRxiv*, 2021,  
doi : 10.1101/2021.06.15.21256661

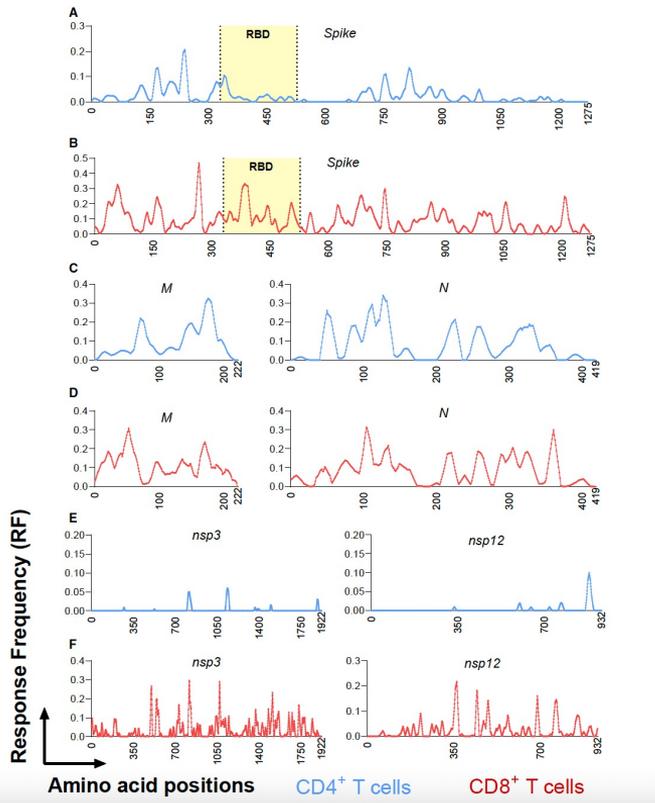


Sheik-Mohamed S, *medRxiv*, 2021,  
doi : 10.1101/2021.08.01.21261297

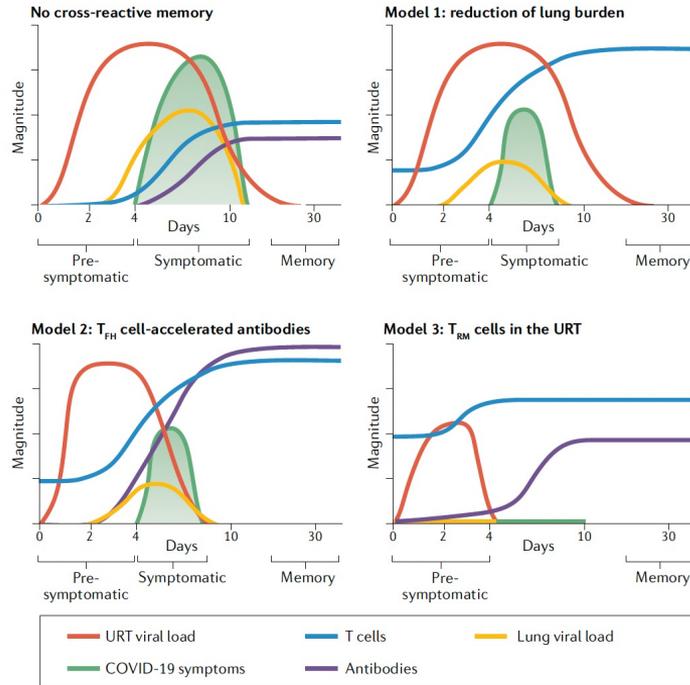
Les vaccins induisent une réponse muqueuse plutôt IgG le rôle de celle-ci n'est pas complètement étudiée

# La réponse lymphocytaire T

# Réponses T spécifiques et cross réactives sont importantes



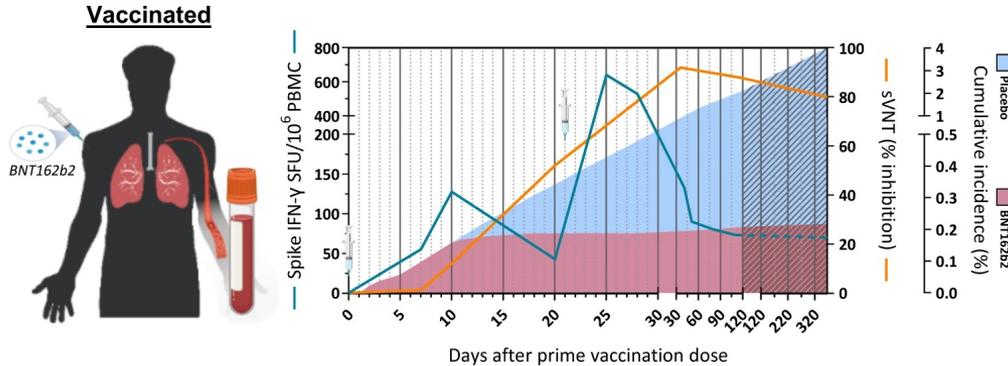
Grifoni A et al , *Cell Host & Microbes* , 2021,  
doi : 10.1038/s41586-020-03041-6



Lipsitch M et al ,  
*Nat Rev*, 2021, doi :  
10.1038/s41577-  
020-00460-4

La réponse T post infection couvre plus de 1400 épitopes provenant de nombreuses protéines  
Plusieurs équipes ont évoqué le rôle potentiel protecteur d'une réponse T cross réactive contre les coronavirus banals

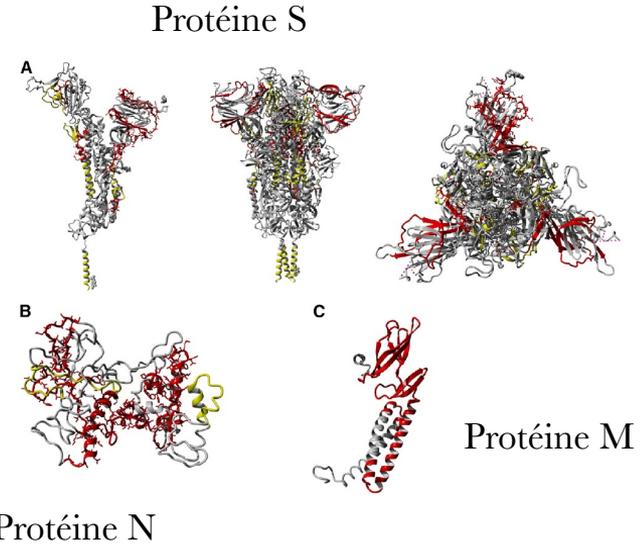
# Le rôle de la réponse lymphocytaire T post vaccinale



Bertoletti et al, *CMI*, 2021  
doi: 10.1038/s41423-021-00743-3

Analyse de l'immunité humorale et cellulaire après l'administration de la première dose du vaccin BNT162b2 a montré que les cellules T spécifiques de Spike et les anticorps se lient à l'antigène, mais pas les anticorps neutralisants, étaient déjà détectables au dixième jour

L'efficacité des vaccins contre les VOC malgré des taux d'anticorps faible pourrait s'expliquer par une réponse T conservée contre ceux-ci



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

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

# Au total

---

Même s'il n'existe pas à l'heure actuelle de *corrélat absolu de protection* contre le SARS CoV2 les anticorps représentent sans doute *un corrélat relatif* de protection contre les infections symptomatiques

Ces anticorps nécessitent d'être analysés avec des techniques standardisées au niveau international pour être interprétés

Par ailleurs ces anticorps ont souvent été analysés à des *temps précoces* post vaccination après 2 doses de vaccins et contre des *souches qui ne circulent plus actuellement*

Les *lymphocytes T (CD4 et CD8)* participent également à la protection mais leur utilisation comme CoP se heurte à des difficultés techniques pratiques