

Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale

Avis du 13 avril 2021 – La sérologie Covid-19 post-vaccination en population générale est-elle justifiée? – [Mise à jour du 26 novembre 2021 \(voir bas de page\)](#)

Contexte

Certains laboratoires ouvrent des perspectives des perspectives quant à la place potentielle de la sérologie pour évaluer l'efficacité vaccinale à court voire à long terme. Dans une note du 23 mars 2021, on peut lire : « *les tests sérologiques dosant les anticorps anti-S voire anti-RBD permettent, outre le diagnostic a posteriori d'une infection par le SARS-CoV-2, l'évaluation post-maladie ou post-vaccination de l'immunité humorale au long cours ; les tests de type IGRA pourraient permettre, en parallèle, l'évaluation post-maladie ou post-vaccination de la libération d'interféron gamma et donc de la réponse lymphocytaire T* ».

Cette note du Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale a pour but de faire le point sur l'usage de la sérologie post-vaccinale en population générale.

Fonctionnement des sérologies

Les vaccins actuellement à disposition sont fondés sur l'induction d'une réponse immunitaire anti « spike », qu'elle soit induite par des vaccins à ARNm ou vectorisés. Cette réponse immunitaire se traduit par la production d'anticorps anti-spike neutralisants et une réponse cellulaire. Mesurer l'immunogénicité est la première phase nécessaire pour évaluer l'efficacité d'un vaccin mais elle n'est pas suffisante pour affirmer son efficacité clinique¹. Celle-ci s'évalue par la réduction du nombre d'infections symptomatiques ou non. Etablir un corrélat de protection permettrait de rapporter l'efficacité clinique à son niveau de réponse immunitaire. **Un tel corrélat ne peut être défini qu'à partir d'études précises à large échelle permettant entre autre d'évaluer les échecs de la vaccination et de les rapporter au niveau de la réponse immunitaire.** Ce n'est pas le cas dans l'immédiat pour la vaccination anti-Covid-19.

Actuellement les sérologies sont un outil pour un diagnostic rétrospectif d'infection au SARS-CoV-2. Elles déterminent la présence d'anticorps anti-spike (anti S, S1 ou anti-récepteur (RBD)) et/ou la présence d'anti-nucléotides (N)). Dans ces conditions, seules les sérologies mettant en évidence des anticorps anti-S seraient utiles pour évaluer la réponse à la vaccination. La mesure de la réponse cellulaire est plus complexe et fait appel de tests IGRA (...) permettant de mesurer la sécrétion d'interféron signant la stimulation des lymphocytes T. Elle n'est pas réalisée de façon routinière.

¹ S Hodgson et al. What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. *Lancet Infect Dis* 2021;21: e26–35

Données sur la réponse immunitaire post-vaccinale en population générale

Dans tous les essais cliniques d'immunogénicité, les vaccins à ARNm ou vectorisés induisaient une réponse immunitaire dans 95% des cas dans la population à l'étude. Elle concerne une population sans critère de risque particulier, notamment sans immunodépression. Par ailleurs, le taux d'anticorps n'est pas synonyme de pouvoir neutralisant d'autant que l'efficacité peut être altérée vis à vis des variants du virus SARS COV 2, ce qui justifie des études spécifiques².

Les études essais randomisés puis les études dans la vraie vie (effectiveness) réalisées en Grande Bretagne, Ecosse, Israël, Danemark) ont montré des résultats excellents pour la prévention des infections symptomatiques en particulier des formes graves (100% d'efficacité), y compris chez les sujets âgés.

Conclusion

- Doser les anticorps pour évaluer l'efficacité de la vaccination à l'échelle d'un individu n'a pas de sens dans la mesure où l'immunogénicité est excellente et qu'il n'y a pas de corrélat établi entre anticorps et efficacité clinique. De plus, l'absence d'anticorps n'exclut pas une protection par l'immunité cellulaire sous-jacente comme cela a été décrit pour l'hépatite B par exemple.
- L'indication d'une évaluation au long cours pour évaluer la persistance des anticorps ne se conçoit que dans des études épidémiologiques.
- Les seules indications concernent les sujets immunodéprimés, tels que mentionnés dans l'avis du COSV du 6 avril 2021 ainsi que dans la note du 19 novembre 2021 relative à la protection des personnes immunodéprimées.

De plus, dans son communiqué de presse du 11 mars 2021, l'Académie Nationale de Pharmacie rappelle qu'une sérologie systématique après vaccination est inutile et peut prêter à confusion.

Le conseil ne recommande pas la réalisation de sérologies pour contrôler la réponse immunitaire en population générale.

² Yang Liu Neutralizing Activity of BNT162b2-Elicited Serum — Preliminary Report N Eng J Med février 2021

Mise à jour du 26 novembre 2021 : Place des sérologies dans la campagne de rappel vaccinal en population générale

Le 25 novembre 2021, le Ministère de la Santé a annoncé l'ouverture du rappel en population générale chez les personnes âgées de plus de 18 ans, 5 mois après la primo-vaccination. Le COSV souhaite souligner par la présente mise à jour que les recommandations de cet avis s'appliquent désormais à la campagne de rappel vaccinal en cours.

En l'occurrence, le COSV considère que les sérologies ne doivent pas être utilisées à l'échelle individuelle afin d'évaluer la réponse immunitaire à la primo-vaccination et déterminer le bien-fondé d'un rappel vaccinal. En effet, comme susmentionné dans le présent avis, aucun corrélat de protection n'a à ce jour été établi entre les anticorps et l'efficacité clinique du vaccin. Des études pour établir ces corrélats de protection sont en cours, mais les résultats ne paraîtront pas avant plusieurs mois. **La pratique de la sérologie doit ainsi être strictement réservée aux études épidémiologiques, et permettra au long terme d'évaluer la persistance des anticorps induits par le rappel vaccinal en population générale.** Au-delà de ces considérations médicales, il convient de noter que d'autres arguments vont en défaveur d'une pratique généralisée de la sérologie. Une telle pratique risquerait notamment d'induire un défaut de vaccination.

Il convient ici de souligner qu'il n'y a pas de risque à recevoir un rappel vaccinal malgré un taux d'anticorps très élevé. De manière générale, le taux d'anticorps anti-SARS-CoV2 tend à baisser dans les mois qui suivent la primo-vaccination. 6 mois après la deuxième dose, les anticorps IgG diminuent par un facteur de 18 et les anticorps neutralisants par un facteur de 4, en comparaison au niveau culminant (de 4 à 30 jours après la seconde dose)³. Cette diminution justifie la pratique du rappel vaccinal en population générale. Le rappel par les vaccins à ARNm résulte en effet en un titre d'anticorps neutralisant un mois après le rappel de l'ordre de 10 fois supérieur aux titres mesurés un mois après la primo-vaccination⁴.

Le COSV réitère par ailleurs qu'une exception à ces recommandations est faite pour les personnes sévèrement immunodéprimées, pour qui la pratique de la sérologie permet de déterminer les mesures de protection contre le SARS-CoV-2 les plus appropriées (choix entre prophylaxie primaire par anticorps monoclonaux ou poursuite de la vaccination). Pour ces personnes, le corrélat de protection clinique utilisé est le seuil de 264 BAU/mL de l'étude de Feng et al parue dans Nature Medicine⁵ ; son utilisation se limite aux personnes immunodéprimées dans la mesure où c'est la seule méthode disponible pour mettre en évidence un défaut profond de réponse au vaccin. Pour plus de détails, veuillez-vous référer à la note du COSV du 19 novembre relative à la protection des personnes sévèrement immunodéprimées.

³ Levin, EG. Et al (Octobre 2021), *Waning Immune Humoral Response to BNT162b2 Covid-19 Vaccine over 6 months*, The New England Journal of Medicine.

⁴ Falsey, A.R. et al, *SARS-CoV-2 Neutralization with BNT162b2 Vaccine Dose 3*. New Eng. J. Med. Sept. 29 2021

⁵ S. Feng et al (2021), *Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection*, Nature Medicine, 2021..