

## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **06 décembre 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame Carla SAADE**

Titre de la thèse : Réponse immunitaire contre le SARS-CoV-2 : impact des variants viraux, de la vaccination et protection contre la réinfection

### Résumé



La pandémie COVID-19 a posé des défis majeurs aux systèmes de santé mondiaux, notamment en raison de la capacité du SARS-CoV-2 à acquérir des mutations. Cela a entraîné l'émergence séquentielle de variants préoccupants (VOCs de l'anglais Variants of concern) tels que Alpha, Beta, Delta, et désormais Omicron qui circule sous forme de sous-variants successifs (BA.1, JN.1, KP.3). Ces VOCs soulèvent des questions sur leur capacité à échapper à la réponse immunitaire induite par une infection et/ou une vaccination. Alors que les campagnes de vaccination se poursuivent, il est crucial d'évaluer comment différents schémas d'immunisation conférés par la vaccination homologue ou hétérologue ainsi que par la combinaison d'une infection et de vaccination (immunité hybride), impactent la réponse immunitaire contre les variants émergents. Grâce à une cohorte prospective de soignants, ce projet de thèse visait à étudier la capacité des VOCs à échapper à la réponse immunitaire, l'efficacité des différents schémas d'immunisation, et la durabilité des réponses immunitaires générées. Nos résultats montrent que les variants Alpha et Beta échappent aux anticorps neutralisants induits par l'immunisation contre la souche ancestrale, indépendamment du schéma d'immunisation. Cette capacité d'échappement immunitaire s'étend au-delà des premiers variants, car Delta et Omicron ont aussi présenté une baisse significative de leur capacité à être neutralisés par les anticorps produits lors d'une immunisation préalable. Ces résultats soulignent la nécessité cruciale de prendre en compte l'évasion immunitaire spécifique aux variants pour définir les seuils de protection et adapter les stratégies de vaccination. En plus de l'échappement immunitaire des VOCs, l'affaiblissement de la réponse immunitaire contribue également à une diminution de la protection contre le SARS-CoV-2 au fil du temps. Nos résultats montrent que le type d'immunisation, infection ou vaccination, impacte significativement le pic et la demi-vie des anticorps dirigés contre le domaine de liaison au récepteur (RBD de l'anglais Receptor binding domain). Cela

nous a mené à étudier la réponse immunitaire induite par différents schémas de vaccination 6 mois après l'immunisation. Nous avons montré que l'immunité hybride conduit à une réponse immunitaire plus robuste en comparaison à l'immunité induite par l'infection ou la vaccination seule. Cette réponse améliorée est observée à travers divers paramètres tels que la capacité de neutralisation et le pool de cellules B mémoires, et se traduit par une protection significativement améliorée contre le variant Delta. Ainsi, les individus avec une immunité hybride ont un risque d'infection par Delta réduit de 4,5 fois par rapport à ceux ayant reçu une vaccination homologue. Ces résultats soulignent l'importance de prendre en compte ces différences dans les recommandations vaccinales. Néanmoins, des infections dites «breakthrough», c'est-à-dire survenant malgré une vaccination antérieure, sont souvent observées pendant l'ère Omicron chez des individus vaccinés ou même présentant une immunité hybride. Notre étude sur la réponse humorale après une infection «breakthourgh» par BA.1 a révélé que, bien que l'immunité hybride empêche l'augmentation des taux d'IgG4 anti-S et maintient une activité ADCC élevée, elle limite la diversification du pool de cellules B mémoires spécifiques du RBD par rapport à l'immunité induite par la vaccination. Ces résultats indiquent que l'infection «breakthrough» induit des réponses immunitaires distinctes selon les schémas d'immunisation antérieurs, soulignant l'intérêt de considérer l'historique d'immunisation pour personnaliser les recommandations vaccinales. En somme, les résultats obtenus lors de ce travail de thèse soulignent la nécessité d'établir des recommandations vaccinales en fonction des immunisations antérieures pour répondre efficacement aux capacités d'échappement immunitaire des VOCs en circulation.

**Mots-clés :** Variants du SARS-CoV-2, échappement immunitaire, Immunité hybride, Vaccination, Anticorps neutralisants, Schéma d'immunisation,