

# Réponse anticorps anti-épi à l'infection naturelle par le SARS-CoV-2 dans la population générale

[Nature Communications](#) volume 12, Numéro d'article: 6250 (2021) [Citez cet article](#)

## Abstrait

Comprendre la trajectoire, la durée et les déterminants des réponses en anticorps après une infection par le SRAS-CoV-2 peut éclairer la protection ultérieure et le risque de réinfection, mais les études représentatives à grande échelle sont limitées. Ici, nous avons estimé la réponse des anticorps après l'infection par le SARS-CoV-2 dans la population générale en utilisant des données représentatives de 7 256 participants à l'enquête sur l'infection COVID-19 au Royaume-Uni qui ont eu des tests PCR SARS-CoV-2 positifs par écouvillonnage du 26 avril 2020 au 14 juin 2021. Un modèle de classe latente a classé 24 % des participants comme « non-répondeurs » ne développant pas d'anticorps anti-pointe, qui étaient plus âgés, avaient des valeurs seuils plus élevées du cycle du SRAS-CoV-2 pendant l'infection (c.-à-d. une charge virale plus faible) et signalaient moins fréquemment des symptômes. Parmi ceux qui se sont séroconvertis, en utilisant des modèles mixtes linéaires bayésiens, le niveau de pointe anti-pic d'IgG estimé était 7,3 fois plus élevé que le niveau précédemment associé à une protection de 50% contre la réinfection, avec des niveaux de pointe plus élevés chez les participants plus âgés et ceux d'origine ethnique non blanche. La demi-vie anti-pic d'IgG estimée était de 184 jours, étant plus longue chez les femmes et celles d'origine ethnique blanche. Nous avons estimé que les niveaux d'anticorps associés à la protection contre la réinfection durent probablement 1,5 à 2 ans en moyenne, avec des niveaux associés à une protection contre les infections graves présents depuis plusieurs années. Ces estimations pourraient éclairer la planification des stratégies de rappel vaccinal.

## Introduction

Jusqu'en juin 2021, plus de 170 millions d'infections au coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) et plus de 3 millions de décès associés ont été signalés dans le monde.<sup>1</sup> Cependant, dans les mois qui suivent l'infection, la réinfection est rare et les anticorps anti-spike SARS-CoV-2 sont associés à une protection<sup>2,3,4</sup>. La durée de l'immunité post-infection a des implications importantes pour l'avenir de la pandémie et de la politique de vaccination<sup>5</sup>.

La séroconversion aux antigènes viraux et nucléocapsides se produit habituellement dans les 1 à 3 semaines suivant l'infection par le SRAS-CoV-2<sup>6,7,8</sup>, avec des niveaux d'anticorps de pointe atteints en 4 à 5 semaines<sup>9,10</sup>. Cependant, 5 à 22 % des personnes restent séronégatives après une infection.<sup>11,12,13</sup> L'absence de

séroconversion est plus fréquente après une maladie bénigne qu'une maladie grave (p. ex., 22,2 % contre 2,6 %,  $n = 236$ <sup>12</sup>) et chez les personnes asymptomatiques par rapport aux personnes symptomatiques (11,0 % contre 5,6 %, respectivement,  $n = 2547$ <sup>13</sup>). Cependant, la contribution d'autres facteurs, y compris la charge virale, n'a pas fait l'objet d'une évaluation exhaustive.

Parmi ceux qui se séroconvertissent, les données sur la trajectoire et la durée des réponses des anticorps aux différents antigènes du SRAS-CoV-2 varient, reflétant en partie les différences dépendantes des essais, même lorsque des antigènes viraux similaires sont étudiés.<sup>14-15</sup>, ainsi que les différences dans les populations et les groupes de maladies étudiés. Estimations de la demi-vie des anticorps IgG anti-pic (associés à une activité neutralisante)<sup>16</sup> varient de 36 à 244 jours<sup>15-17-18-19-20-21-22-23</sup>. De même, les demi-vies d'IgG anti-nucléocapside ont été estimées entre 35 et 85 jours.<sup>15-19-20-22</sup>.

La plupart des études ont eu des tailles d'échantillon petites à modérées ou des sous-populations spécifiques; les études de population représentatives à grande échelle sont limitées. Nous avons utilisé l'Office for National Statistics (ONS) COVID-19 Infection Survey (CIS), une vaste enquête communautaire représentative de la population générale du Royaume-Uni, pour étudier les prédicteurs de la séroconversion après une infection par le SRAS-CoV-2, identifier les trajectoires des anticorps IgG anti-pic et examiner le pic et la durée des réponses aux anticorps IgG, en particulier en tenant compte de l'impact des facteurs démographiques, des valeurs du seuil du cycle PCR (Ct) (inversement lié à la charge virale) et des symptômes autodéclarés sur réponses anticorps post-infection.

## Résultats

Du 26 avril 2020 au 14 juin 2021, 467 450 participants ont eu un ou plusieurs résultats d'étude par écouvillonnage de la gorge et du nez (médiane 10, intervalle interquartile (IQR) 8-12) au cours d'une médiane (IQR) 221 (141-251) jours de suivi. Ensuite, 19 588 (4,2 %) participants  $\geq 16$  ans étaient positifs à la PCR, 92 (0,5 %) avec un deuxième épisode  $>120$  jours après leur premier résultat positif à la PCR (médiane 149, IQR 134-174 jours plus tard). L'analyse a inclus les 7256/19 588 (37%) participants ayant effectué au moins une mesure d'anticorps IgG anti-pic dans les  $[-90, +180]$  jours suivant le début de leur premier épisode d'infection, qui ont contribué à 14 552 mesures d'anticorps (médiane 2, IQR 1-3, plage 1-10; à l'exclusion des mesures de 3 jours après la première vaccination) (Fig. supplémentaire 1).

L'âge médian de ces 7256 participants était de 47 ans (IQR 34-59) ans et 3874 (53,4%) étaient des femmes (tableau 1). Ensuite, 6577 (90,6 %) ont déclaré être d'origine ethnique blanche, 127 (1,8 %) travaillant dans les soins de santé destinés aux patients et 1592 (21,9 %) ayant un problème de santé à long terme. Si l'on tient

compte de la valeur minimale de la TC pour tous les tests positifs au cours du premier épisode d'infection, c'est-à-dire la charge virale maximale, la médiane était de 27 (IQR 19-32), 4420 (60,9 %) ayant une Ct < 30. Trois gènes cibles de la PCR sars-CoV-2 (*ORF1ab*, protéine nucléocapside (*N*) et protéine de pointe (*S*)) ont été testés chez tous les participants : 1505 (20,7 %) n'étaient positifs que sur un seul gène (*ORF1ab* ou *N*) et 2822 (38,9 %) étaient compatibles avec Alpha (B.1.1.7) (c.-à-d. présentaient une défaillance de la cible du gène *S*). Ensuite, 4190 (57,7 %) ont déclaré avoir des symptômes, et 2773 (38,2 %) ont signalé des symptômes classiques (fièvre, toux, perte d'odorat ou perte de goût). De plus, 5169 (71 %) participants n'ont contribué aux mesures d'anticorps qu'après leur date d'index positif.

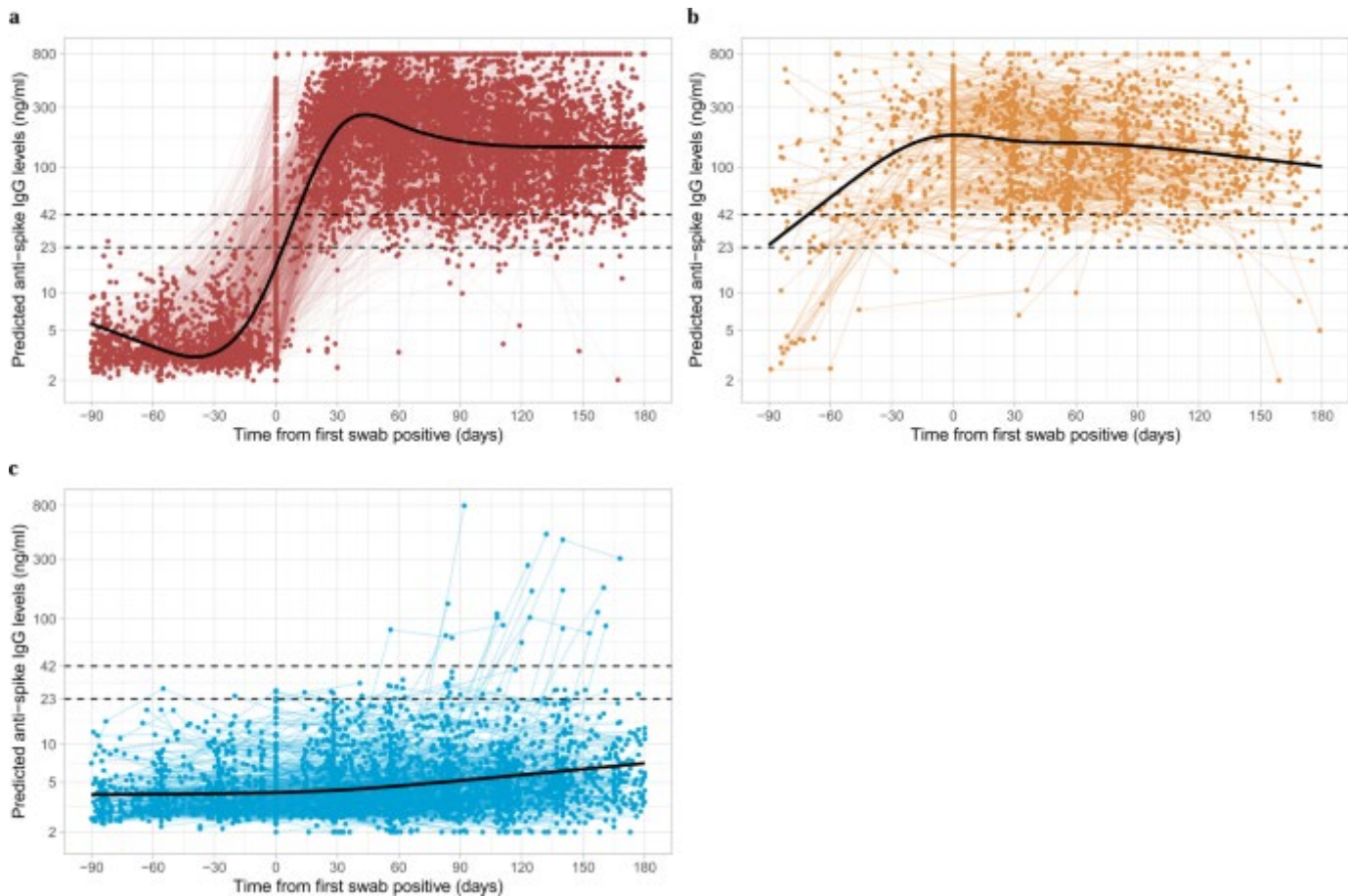
### **Tableau 1 Principales caractéristiques des participants des classes identifiées à partir de modèles mixtes de classe latente pour 7256 participants infectés par le SRAS-CoV-2.**

#### **Table pleine grandeur**

#### Trajectoires des anticorps suite à l'infection par le SRAS-CoV-2

Une analyse de classe latente a identifié trois classes de réponses d'anticorps IgG anti-pic post-infection : classe 1, « séroconversion classique », classe 2 « détection/réinfection tardive possible » et classe 3 « séronégative » ; les non-répondants ». Les probabilités d'appartenance à une classe étaient élevées, ce qui suggère que les réponses des participants pouvaient être attribuées de manière fiable à l'une des trois classes (Fig. 1, Fig. supplémentaires 2 et 3, et Tableau 1). Les participants qui se sont séroconvertis après l'infection comprenaient la classe 1 ( $N = 4683$ , 64,5 %). Ces participants ont montré des réponses classiques, avec des augmentations des niveaux d'anticorps au cours des 4 à 5 semaines suivant leur premier échantillon positif à la PCR, suivie d'une diminution subséquente. La classe 1 avait des valeurs de Ct plus faibles (médiane [IQR] 22 [17-28] par rapport aux classes 2, 32 [30-34], classes 3, 33 [31-34]) et un pourcentage plus élevé de symptômes signalés (77,7 % par rapport à la classe 2, 21,8 %, classe 3, 21,2 %) et des symptômes classiques (54,8 % par rapport à la classe 2, 10,7 %, classe 3, 6,7 %). La classe 1 avait également un pourcentage plus faible de gènes positifs uniques (5,2 % par rapport à la classe 2, 34,8 %, la classe 3, 55,9 %). Au total, 57,8 % ont eu plus d'un test par écouvillonnage positif lors de leur premier épisode d'infection et 23,8 % ont eu un test positif dans le cadre du programme national de dépistage avant leur premier test positif à l'étude, un pourcentage significativement plus élevé que les autres classes (classe 2, 24,4 %, 8,1 %; Classe 3, 3,4 %, 1,3 %) (tableau supplémentaire 1).

**Fig. 1 : Trajectoires individuelles de 7256 participants infectés par le SRAS-CoV-2 par classe identifiée à partir de modèles mixtes de classe latente.**



**a** Classe 1, « séroconverti en réponse à l'infection » ( $N = 4683$ , 64,5 %). **b** Classe 2, « possiblement tardive/réinfection » ( $N = 831$ , 11,5 %). **c** Classe 3, « non-répondeurs séronégatifs » ( $N = 1742$ , 24,0 %). La ligne pointillée noire indique le seuil de dosage de la positivité aux IgG ( $42 \text{ ng ml}^{-1}$ ) et la ligne pointillée à  $28 \text{ ng ml}^{-1}$  (indique le niveau associé à une protection de 50 % contre la réinfection). Des splines cubiques naturelles restreintes (nœuds internes à  $-10$ ,  $30$ ,  $60$  jours et nœuds limites à  $-60$  et  $140$  jours) ont été utilisées pour modéliser le temps (voir « Méthodes »). La répartition des facteurs par appartenance à la classe est présentée dans le tableau [1](#).

### Image en taille réelle

La classe 2 ( $N = 831$  (11,5 %), « détection/réinfection tardive possible ») a également connu des augmentations des taux d'IgG anti-pic, mais celles-ci ont commencé plus tôt, avant le test PCR positif à l'indice. Leurs niveaux d'anticorps ont atteint un pic au moment de l'indice positif, puis ont diminué. Cette classe reflète probablement en partie la conception de l'étude, car les tests PCR de l'étude ont été effectués à intervalles réguliers, généralement mensuels, indépendamment des symptômes, avec une proportion de visites manquées (voir « Méthodes »). Par conséquent, ce groupe pourrait représenter ceux où l'infection a été détectée tardivement plutôt que de refléter une différence biologique sous-jacente. Cependant, un sous-ensemble peut également représenter une réinfection par une première infection non détectée. À l'appui de ces possibilités, les valeurs de TC étaient plus élevées (médiane [IQR] 32

[30-34]) que la classe 1 et les symptômes autodéclarés étaient moins fréquents (21,8 %), tout comme plusieurs tests PCR positifs (24,4 %) (tableau [1](#) et tableau supplémentaire [1](#)). Pour un plus grand nombre de participants, la PCR positive à l'indice était leur premier test dans l'étude (27,4 %); dans le reste, le nombre médian de jours depuis le dernier négatif était de 29 jours, ce qui est supérieur à celui des autres classes et avec un biais considérable, 369 (44,4 %) étant >31 jours et 256 (30,8 %) étant >59 jours, ce qui appuie la détection tardive contribuant à ce groupe.

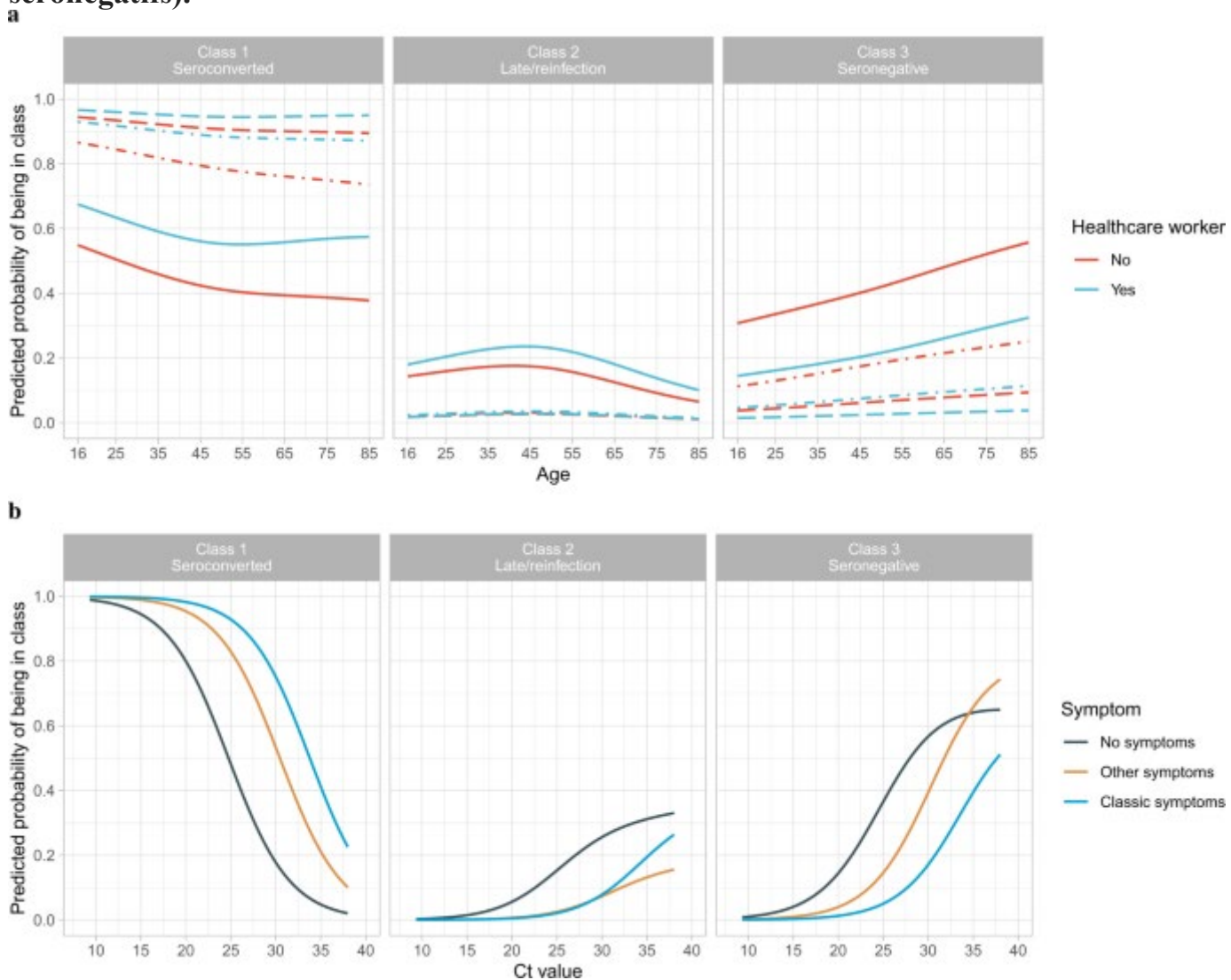
Enfin, 1742 participants (24,0 %) ont été affectés à la classe 3 (« séronégatifs; non-répondants »). Leurs niveaux d'IgG ont à peine augmenté et étaient inférieurs au seuil de positivité tout au long (à l'exception de 17 personnes aberrantes qui semblaient avoir une réponse >30 jours après leur test PCR positif à l'indice). Par rapport à la classe 1, la classe 3 avait des valeurs de Ct plus élevées (médiane [IQR] 33 [31-34]), un pourcentage plus faible de symptômes autodéclarés (21,2%) ou des symptômes classiques (6,7%) (tableau [1](#)). Très peu d'entre eux ont eu plus d'un écouvillon positif lors de leur premier épisode d'infection (3,4 %) ou un test positif dans le cadre du programme national de dépistage (1,9 %) (tableau supplémentaire [1](#)). Bien que l'on s'attende à ce que cette classe soit enrichie pour les faux positifs, sur 1742 participants de cette classe, 595 (34 %) avaient encore des preuves solides d'un résultat PCR vraiment positif (Ct ≤ 32 et ≥2 gènes détectés). Sur les 5230 participants atteints de gènes Ct ≤ 32 et ≥2 détectés, 595 (11 %) étaient des non-répondeurs, 373 (7 %) dans la classe 2 et 4259 (81 %) dans la classe 1. La classe 3 était également plus âgée (Fig. [supplémentaire 2](#)), avec moins de travailleurs de la santé en contact direct avec les patients (0,8 %) et plus de participants ayant des problèmes de santé à long terme (25,0 %).

### Prédicteurs de non-réponse

Dans le modèle de régression logistique multinomiale, les prédicteurs indépendants du séroconservatif restant (classe 3) par rapport à la séroconversion (classe 1) étaient une TC minimale plus élevée (c.-à-d. une charge virale plus faible), des symptômes non autodéclarés, un âge avancé et ne travaillant pas dans les soins de santé en contact direct avec les patients (fig. [2](#) et tableau supplémentaire [2](#)), sans preuve d'effets indépendants du sexe, de l'origine ethnique ou des problèmes de santé à long terme. Par exemple, à l'âge médian de 47 ans (ne travaillant pas dans les soins de santé destinés aux patients), le seuil Ct auquel les taux de séroconversion atteignaient >90% était de 26, 23 et 17 pour ceux qui signalaient des symptômes classiques, d'autres symptômes ou aucun symptôme, respectivement (Fig. [2b](#)). En excluant la tonte du modèle, il n'y avait toujours aucune preuve d'effets indépendants de problèmes de santé à long terme, mais l'origine ethnique non blanche était associée à des chances plus faibles d'être dans la classe 3 (rapport de cotes (RC) = 0,70, intervalle de confiance à 95 % (IC à 95 %) 0,55-0,90,  $p = 0,005$ ) que la classe 1.



**Fig. 2 : Probabilité prédite d'être dans la classe 1 (séroconvertie en réponse à l'infection), 2 (possible infection tardive/réinfection) et 3 (non-répondeurs séronégatifs).**

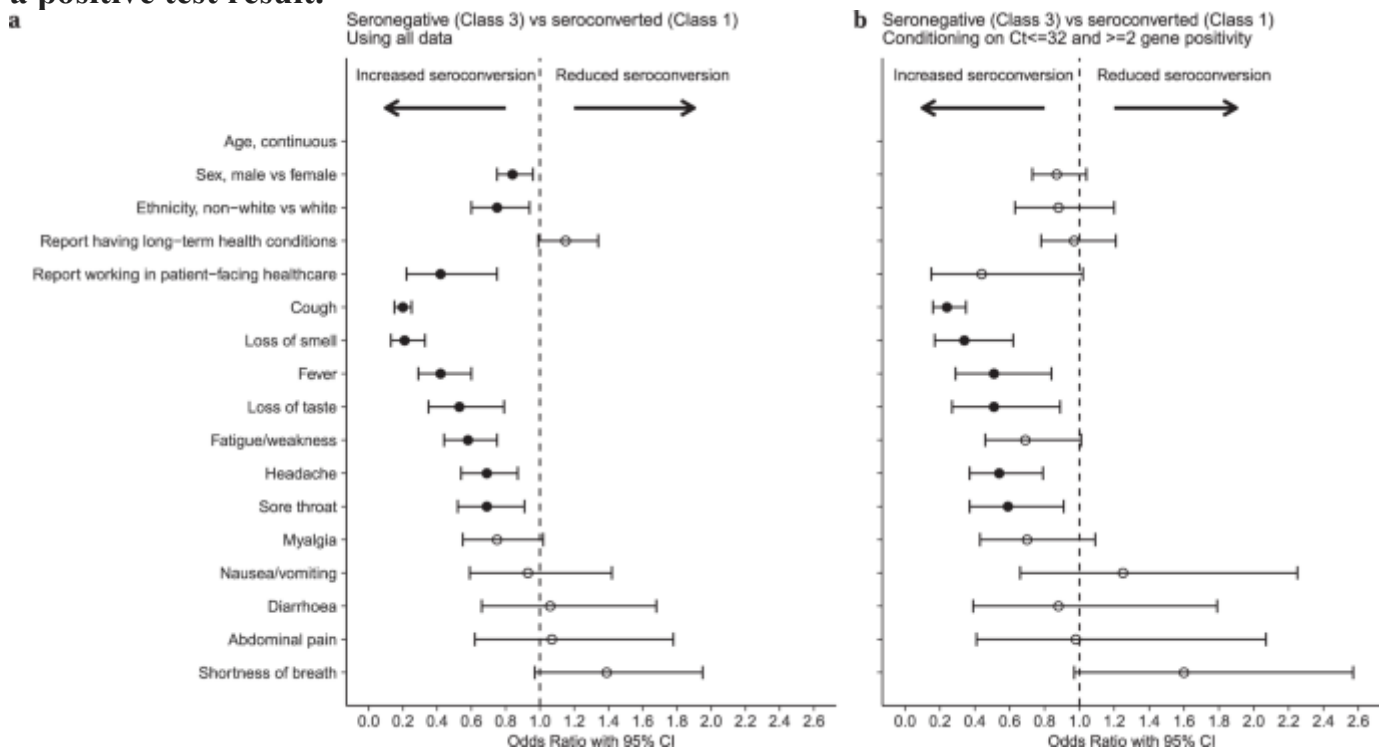


**a** Par âge et par travail dans les soins de santé destinés aux patients, tracés à la catégorie de référence pour d'autres variables (femme, origine ethnique blanche, pas de problème de santé à long terme, Ct = 26, n'ont qu'un seul test d'écouvillonnage positif pendant l'épisode d'infection) et aucun symptôme (ligne continue), autres symptômes (ligne pointillée), symptômes classiques (ligne pointillée). **b** Par valeur Ct et symptômes autodéclarés, tracés à la catégorie de référence pour d'autres variables (47 ans, femme, origine ethnique blanche, aucun problème de santé à long terme, ne travaillant pas dans les soins de santé destinés aux patients, n'ont qu'un seul test d'écouvillonnage positif pendant l'épisode). L'âge a été ajusté à l'aide d'une spline cubique naturelle avec un nœud interne placé à 50 ans et deux nœuds limites à 20 et 80 ans. Les résultats complets du modèle sont présentés dans le tableau supplémentaire 2.

[Image en taille réelle](#)

Pour étudier les associations avec des symptômes spécifiques, nous avons ajusté un modèle de régression logistique comparant uniquement la séroconversion (classe 1) par rapport à la non-réponse (classe 3) et omettant la TC et d'autres caractéristiques du test, car celles-ci peuvent médier les effets des symptômes. Nous avons constaté que la toux, la perte d'odorat, la fièvre, la perte de goût, la fatigue, les maux de tête et les maux de gorge étaient associés à des risques plus faibles de non-réponse, avec une toux (OR = 0,20, IC à 95 % 0,15-0,25,  $p < 0,001$ ) et une perte d'odorat (OR = 0,21, IC à 95 % 0,13-0,33,  $p < 0,001$ ) les plus fortement associés. Les résultats sont restés similaires, limitant les séronégatifs à ceux qui ont des preuves plus solides d'un résultat positif réel à la PCR ( $Ct \leq 32$  et  $\geq 2$  gènes détectés) (Fig. 3 et tableau supplémentaire 3, avec effet non linéaire de l'âge dans la fig. supplémentaire 4). Nous avons également examiné l'association avec des comorbidités spécifiques en les incorporant dans le modèle, mais nous n'avons trouvé aucune preuve solide d'impact majeur (tableau supplémentaire 4).

**Fig. 3: Odds ratio with 95% confidence intervals from logistic regression comparing seronegative vs. seroconverting (Class 3 vs. Class 1) using demographic factors and individual symptoms that would be available without a positive test result.**



**a** Using all data from Class 3 ( $N = 1742$ ) vs. Class 1 ( $N = 4683$ ). **b** Restricting Class 3 to those with  $Ct$  value  $\leq 32$  and  $\geq 2$  genes detected ( $N = 595$ ) to decrease the impact of potential false-positive swab tests. Age was fitted using natural cubic spline with one internal knot placed at 50 years and two boundary knots at 20 and 80 years. Effect of age is presented in Supplementary Fig. 4. The 95% confidence intervals are calculated by prediction  $\pm 1.96 \times SE$  of the prediction; solid dots indicate estimates with  $p$ -values  $< 0.05$ , whereas hollow dots indicate those with  $p$ -values  $\geq 0.05$ .

Numbers of odds ratio, 95% CI and  $p$ -values are presented in Supplementary Table 3.

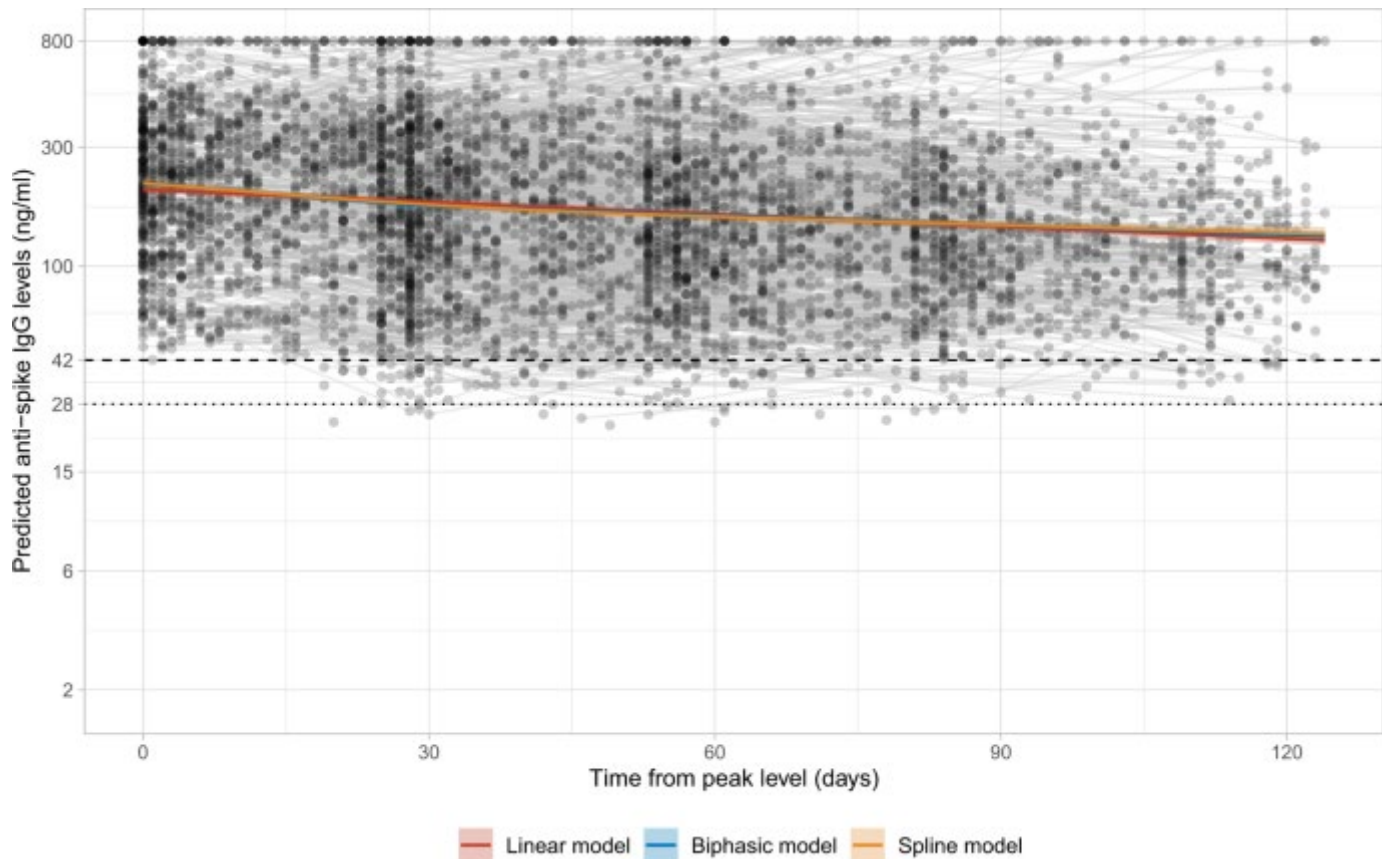
[Full size image](#)

### Determinants of the peak and half-life of antibody responses

In those who showed a classical antibody response, i.e., Class 1, we estimated anti-spike IgG peak antibody levels and half-life post infection. Those in Class 2 where the timing of first infection was unclear and those who remained seronegative in Class 3 were not included, because their antibody trajectories followed different patterns (Fig. 1). We estimated trajectories from 56 days after the first positive in the infection episode, when the IgG levels were close to the maximum level with high data completeness (Supplementary Fig. 5). Then, 3271 participants were included in this analysis, contributing 5148 antibody measurements (interval censored at an assay upper limit of 800 ng ml<sup>-1</sup> mAb45 equivalent units), median (IQR) [range] 1 (1–2) [1–5] per participant. Using a Bayesian linear mixed model, assuming antibody levels fell exponentially (i.e., linearly on the log scale, in line with previous studies<sup>17:24:25</sup>) and accounting for variation in individuals' peak levels and half-lives using correlated random effects, the estimated mean anti-spike IgG half-life was 184 days (95% credibility interval (95% CrI) 163–210) and peak level was 203 ng ml<sup>-1</sup> (95% CrI 190–210) (Fig. 4). Estimated peak levels varied substantially between participants, ranging from 42 to 1390 ng ml<sup>-1</sup> (Fig. supplémentaire 6a). Des demi-vies plus longues ont été corrélées avec des niveaux de crête plus faibles (Fig. supplémentaire 6b) (coefficient de rang de Spearman = -0,50,  $p < 0,0001$ ; corrélation entre l'interception aléatoire et la pente -0,26). Les résultats étaient similaires dans les analyses de sensibilité commençant par modélisation à partir de différents moments et utilisant différents seuils de censure par intervalles (400 et 500 ng ml<sup>-1</sup>) (Tableau supplémentaire 5).

**Fig. 4 : Trajectoire moyenne estimée des niveaux d'anticorps IgG anti-pic et des trajectoires individuelles chez 3271 participants de classe 1.**





Le moment du pic de 56 jours après le premier écouvillon positif est déterminé à partir du modèle mixte de classe latente. Les trajectoires estimées à partir de trois modèles sont présentées : le modèle suppose une baisse linéaire du logarithme<sub>2</sub> échelle (ligne rouge), le modèle exponentiel biphasique (ligne bleue) et le modèle utilisant des splines (ligne orange). Pour le modèle biphasique, le nœud est placé à 28 jours. Pour le modèle de spline, le temps est ajusté à l'aide de splines cubiques naturelles avec des nœuds internes à 30, 70 et des nœuds limites à 5 110. La moyenne postérieure et l'intervalle de crédibilité de 95% sont affichés. La ligne pointillée noire indique le seuil de dosage de la positivité aux IgG (42 ng ml<sup>-1</sup>) et la ligne pointillée indique le niveau associé à une protection de 50 % contre la réinfection (28 ng ml<sup>-1</sup>).

### Image en taille réelle

Dans le modèle mixte linéaire multivariable, les valeurs d'âge, d'origine ethnique et de Ct étaient indépendamment associées aux niveaux de crête d'IgG (interception du modèle), tandis que le sexe et l'origine ethnique étaient indépendamment associés à la demi-vie des IgG (pente du modèle) (tableau 2, tableau supplémentaire 6 et fig. supplémentaire 7; contrôles postérieurs et diagnostics de Monte-Carlo à la chaîne de Markov (MCMC) dans le tableau supplémentaire 6 et les figures supplémentaires 8 et 9). Sous réserve de la séroconversion (ce qui s'est produit à des taux plus faibles chez les personnes âgées), l'âge avancé était associé à des niveaux de pointe d'IgG plus élevés (ajusté 18 ng ml<sup>-1</sup> plus élevé (95 % CrI 13-23) par 10 ans de plus). Les mâles avaient une demi-vie plus courte que les femmes

(ajusté 77 jours plus court, 95% CrI 23-178). Les participants non blancs avaient des niveaux de pointe d'IgG plus élevés (ajusté 82 ng ml<sup>-1</sup> plus élevé, 95 % CrI 55-113) que les participants blancs, mais une demi-vie plus courte (ajustée 75 jours plus courte, 95% CrI 1-181). Des valeurs de Ct plus élevées (c.-à-d. une charge virale plus faible) ont été associées à un niveau maximal légèrement plus élevé (1 ng ml<sup>-1</sup> plus élevé (95 % CrI 0–2) pour 1 unité plus élevée). Sous réserve de l'inclusion dans l'analyse, c'est-à-dire la séroconversion, nous n'avons trouvé aucune preuve de l'effet des problèmes de santé à long terme signalés ou des symptômes autodéclarés sur les niveaux de pointe d'IgG ou la demi-vie. Dans une analyse de sensibilité, nous n'avons pas trouvé d'effets de la période (pré-Alpha vs Alpha) sur les niveaux de pointe d'IgG ou la demi-vie (tableau supplémentaire [7](#)).

**Tableau 2 Moyenne postérieure et intervalles de crédibilité de 95 % pour le niveau maximal d'IgG anti-pic (interception) (ng ml<sup>-1</sup>) et la demi-vie (pente) (jours) dans les modèles univariés et multivariés chez 3271 participants de la classe 1.**

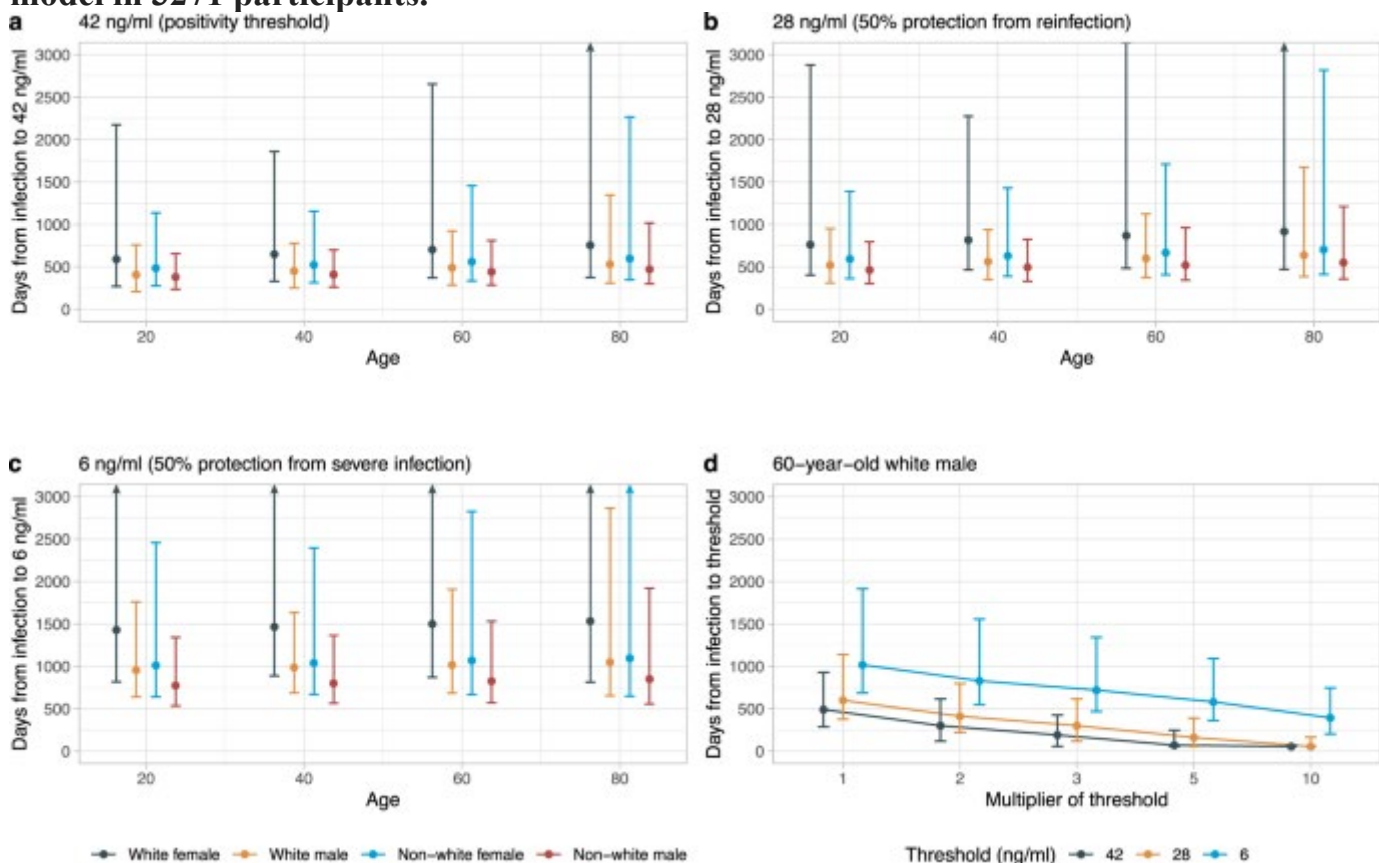
**[Table pleine grandeur](#)**

**Durée des réponses anticorps et protection immunitaire associée possible**

Les modèles mixtes linéaires multivariés permettant un déclin exponentiel biphasique, ou un déclin non linéaire flexible, des niveaux d'anticorps ont montré des preuves d'un meilleur ajustement du modèle que le modèle de base utilisant le déclin exponentiel (Fig. supplémentaire [10](#)). Au cours des 120 jours suivant le pic des taux d'anticorps, les trois modèles étaient qualitativement similaires (Fig. [4](#)); cependant, les modèles plus flexibles ont montré que le taux de déclin des anticorps ralentissait au fil du temps. Nous avons donc utilisé un modèle mixte exponentiel biphasique multivarié pour estimer que les réponses des anticorps étaient susceptibles de rester positives, c'est-à-dire  $\geq 42$  ng ml<sup>-1</sup>, for 703 (95% CrI 371–2654), 490 (286–923), 561 (334–1456) and 441 (285–809) days from the start of infection for White females, White males, non-White females and non-White males aged 60 years, respectively. From the start of infection to 28 ng ml<sup>-1</sup>, the antibody level associated with 50% protection against new infection in a study of those previously infected<sup>4</sup>, the estimated time was 869 (482–3145), 600 (376–1123), 667 (407–1710) and 520 (343–962) days, respectively. For a threshold of 6 ng ml<sup>-1</sup>, estimated to provide 50% protection against severe infection (based on previous estimates that this was provided by neutralizing antibody levels 3% of peak<sup>25</sup>), the estimated time was 1500 (871–5973), 1017 (685–1909), 1070 (669–2827) and 826 (571–1532) days, respectively (Fig. [5](#) and Supplementary Table [8](#)). To allow for emerging viral variants needing higher antibody concentrations to afford the same level of neutralizing activity, a sensitivity analysis assumed two- to tenfold greater antibody concentrations were required. For example, if fivefold higher concentrations were required, for an example 60-year-old White male, the estimated duration of response was 71 (57–247), 162 (57–391) and 581 (361–1093) days for

levels associated with a positive result ( $5 \times 42 \text{ ng ml}^{-1}$ ), 50% protection from infection ( $5 \times 28 \text{ ng ml}^{-1}$ ), and 50% protection against severe infection ( $5 \times 6 \text{ ng ml}^{-1}$ ), respectively. We also presented the estimates of duration of protection using the linear exponential model (Supplementary Fig. [11](#) and Supplementary Table [8](#)), which yielded shorter estimates of durations for each population group.

**Fig. 5: Posterior predicted time (95% credibility interval) of the start of infection to three anti-spike IgG thresholds (42, 28 and 6 ng ml<sup>-1</sup>) by age (20, 40, 60 and 80 years), sex, and ethnicity from the multivariable biphasic exponential model in 3271 participants.**



**a** Time from the start of infection to the positivity threshold of  $42 \text{ ng ml}^{-1}$ . **b** Time from the start of infection to the equivocal threshold of  $28 \text{ ng ml}^{-1}$ , which corresponds to 50% protection against PCR-confirmed re-infection. **c** Time from the start of infection to  $6 \text{ ng ml}^{-1}$ , which corresponds to 50% protection against severe infection. **d** Time from the start of infection to the above three thresholds multiplied by 2, 3, 5 and 10, in a 60-year-old White male as an example, to estimate the duration given the higher antibody level required for protection against variants of concern. Estimations are shown in Supplementary Table [8](#). Estimates using the linear exponential model are shown in Supplementary Fig. [11](#) and Supplementary Table [8](#).

[Full size image](#)

## Discussion

Nous utilisons les données d'une enquête nationale représentative du Royaume-Uni pour déterminer les prédicteurs de la séroconversion après un test PCR positif et étudier la durée des réponses aux anticorps et la protection associée possible chez ceux qui se séroconvertissent.

Nous avons constaté que 24% des participants ne se sont pas séroconvertis après avoir testé PCR positif. Cependant, si nous nous limitons aux participants ayant des preuves solides d'un résultat PCR vraiment positif ( $Ct \leq 32$ , gènes  $\geq 2$  détectés), une proportion plus faible, 595/5230 (11%), ne s'est pas séroconvertie. Des observations similaires ont déjà été rapportées, mais avec des pourcentages variables de non-répondants de 0% à 25%.[11](#)[12](#)[13](#)[26](#)[27](#)[28](#)[29](#). Les non-répondeurs reflètent probablement une combinaison de non-répondeurs authentiques, de résultats de PCR faussement positifs et de résultats d'anticorps faussement négatifs. Cependant, ceux qui ne se sont pas séroconvertis avaient généralement des niveaux d'anticorps constamment bas, ce qui suggère que tout résultat d'anticorps faussement négatif ne changerait pas si les seuils de positivité des anticorps étaient ajustés dans des limites raisonnables. Conformément aux deux premières possibilités, les non-répondeurs avaient moins de symptômes et des valeurs de TCR plus élevées (charges virales plus faibles) mais, plus cohérent avec le fait d'être de véritables non-répondeurs, ils étaient également plus âgés. La sensibilité du test sérologique a déjà été rapportée à 99%[30](#), sur la base d'échantillons provenant de personnes principalement symptomatiques, y compris celles admises à l'hôpital, et il est possible que la plus grande proportion de personnes atteintes d'une infection asymptomatique ou bénigne explique en partie la différence observée ici. Nous n'avons trouvé aucune preuve d'un effet indépendant des problèmes de santé à long terme sur la non-réponse, reflétant peut-être l'hétérogénéité de ce groupe, y compris ceux qui ont une gamme de conditions cardiovasculaires et métaboliques qui ne sont généralement pas associées à une immunité humorale altérée, ainsi que des conditions ayant un impact plus direct sur la production d'anticorps. D'autres études ont rapporté que les personnes prenant des médicaments immunosuppresseurs ou ayant une immunité altérée ont une diminution des réponses en anticorps[31](#)[32](#)[33](#)[34](#)[35](#). Bien que dans certaines populations, les anticorps soient associés à une protection contre la réinfection[3,4](#), le risque de réinfection et d'échec du vaccin chez les personnes séronégatives PCR positives de groupes immunodéprimés spécifiques nécessite une étude plus approfondie.

Bien que la spécificité des tests PCR dans cette cohorte ait été estimée à  $\geq 99,995\%$ [36](#)[37](#), compte tenu du grand nombre de tests effectués chez des personnes asymptomatiques, c'est-à-dire avec une faible probabilité d'infection avant le test, en supposant une sensibilité de 94 %[38](#) et spécificité 99,995 %, la valeur prédictive positive des tests PCR varie entre 95,0 % et 99,7 % pour les prévalences du SRAS-CoV-2 entre 0,1 % et 2 %. Par conséquent, bien que certains non-répondants aient eu des résultats de PCR faussement positifs, en particulier le fait que la majorité (97%) des participants de la classe 3 n'ont qu'un seul test d'écouvillonnage positif au cours de l'étude, la VPP relativement élevée suggère que la plupart des non-

répondeurs sont susceptibles d'avoir eu un résultat de PCR vraiment positif. Il est également possible que certaines infections antérieures aient été omises par le test PCR, par exemple, parce que les participants n'ont pas été testés, parce que la technique d'écouvillonnage auto-effectuée ou le test lui-même ont été effectués.

Nous avons constaté qu'en dehors de l'âge, les symptômes individuels, y compris la toux, la perte d'odorat / goût, la fièvre, la fatigue, les maux de tête et les maux de gorge étaient indépendamment associés à la génération d'anticorps après un test PCR positif. Les prédicteurs les plus forts étaient les quatre symptômes classiques (toux, perte d'odorat/goût et fièvre).

Nous avons estimé la demi-vie des IgG anti-pic à 184 jours, ce qui indique une réponse anticorps soutenue contre l'infection, par rapport aux rapports précédents entre 36 et 244 jours.[15](#)[17](#)[19](#)[20](#)[21](#)[22](#)[23](#). Nous avons trouvé de multiples facteurs associés aux niveaux de pointe et au déclin. La variation dans la littérature peut s'expliquer par des différences dans la conception de l'étude, la population (âge et sexe) et la performance du test (différentes cibles et types de tests). Des demi-vies plus longues étaient corrélées avec des niveaux de pointe plus faibles, ce qui suggère que certaines personnes, par exemple, après une maladie bénigne[20](#)[28](#), montent une réponse anticorps plus faible qui diminue plus lentement, tandis que d'autres produisent des réponses anticorps plus élevées, mais qui diminuent plus rapidement. Cela contraste avec une étude précédente sur les travailleurs de la santé qui a révélé une corrélation positive entre la demi-vie des IgG et les niveaux de pointe.[15](#), mais est d'accord avec un autre rapportant une désintégration plus rapide des IgG chez les patients hospitalisés avec des réponses initiales élevées que les personnes atteintes d'infections asymptomatiques ou bénignes[23](#). Comme la plupart des infections par le SRAS-CoV-2 sont bénignes/asymptomatiques, la durée des réponses aux anticorps dans notre étude est susceptible de se généraliser au mieux à l'ensemble de la population.

Comme on pouvait s'y attendre d'études antérieures sur l'immunité humorale, l'âge avancé était associé à des taux de séroconversion plus faibles. Cependant, parmi ceux qui se sont séroconvertis, les niveaux d'IgG de pointe étaient plus élevés chez les personnes âgées. Des résultats similaires ont été rapportés chez les travailleurs de la santé, où l'âge avancé (chez ceux en âge de travailler) était associé à des niveaux maximaux maximaux d'IgG antinucléocapsides et à des demi-vies plus longues.[15](#). D'autres ont également signalé des associations entre un âge avancé et des réponses immunitaires plus élevées, y compris des IgG et des cellules B mémoire[39](#). Dans notre étude, le biais de sélection peut y contribuer, car nos résultats sont conditionnels à la séroconversion des participants et le sous-ensemble de participants plus âgés qui se séroconvertissent peut avoir des réponses immunitaires plus robustes que les participants plus jeunes dans l'ensemble, parmi lesquels plus peuvent se séroconvertir malgré une immunité sous-jacente plus hétérogène.



Les femmes précédemment infectées par le SRAS-CoV-2 se sont avérées avoir une activation plus robuste des lymphocytes T et développer des réponses anticorps plus fortes que les mâles<sup>40-41</sup>. Nous avons constaté que les hommes étaient tout aussi susceptibles de se séroconvertir; cependant, parmi ceux qui se sont séroconvertis, les hommes avaient une demi-vie d'IgG plus courte que les femmes, malgré l'absence de preuve de différence dans les niveaux d'IgG de pointe, ce qui correspond à une étude antérieure sur les travailleurs de la santé.<sup>42</sup> Une autre étude n'a trouvé aucune différence dans les anticorps IgG entre les hommes et les femmes chez les patients atteints d'infection bénigne et en convalescence, mais une IgG plus élevée chez les femmes que chez les hommes dans les infections graves et les phases précoces de l'infection.<sup>43</sup> Nous avons constaté que les participants non blancs étaient plus susceptibles de se séroconvertir que les participants blancs (dans les modèles ne s'ajustant pas à la valeur Ct) et de développer des niveaux d'anticorps plus élevés qui ont ensuite diminué plus rapidement. Des niveaux d'anticorps plus élevés chez des personnes d'origine ethnique non blanche ont été signalés dans plusieurs populations de travailleurs de la santé<sup>15-44</sup>. Les effets observés sur le sexe et l'origine ethnique découlent probablement d'une combinaison de facteurs génétiques et sociétaux, avec un ajustement supplémentaire pour confusion découlant des différences sociales et des inégalités structurelles nécessaires pour estimer les contributions relatives de chaque mécanisme.

Bien que des valeurs de Ct plus faibles aient été associées à la séroconversion, nous avons constaté que des valeurs de Ct plus élevées étaient associées à des niveaux d'IgG de pointe légèrement plus élevés, ce qui était contre-intuitif, car des valeurs de Ct plus élevées (charge virale plus faible) ont déjà été associées à des titres d'anticorps plus faibles.<sup>8-20-45</sup> L'explication la plus probable est que, comme les tests ont été effectués à intervalles réguliers, plutôt qu'en réponse aux symptômes, les valeurs Ct mesurées ne reflètent pas pleinement la charge virale maximale dans notre étude. Nous n'avons trouvé aucune preuve d'association entre les symptômes autodéclarés et les pics d'IgG ou la demi-vie, bien que les symptômes soient associés à la séroconversion; des résultats antérieurs suggèrent que les infections symptomatiques développent des réponses anticorps plus fortes que les infections asymptomatiques<sup>27</sup>. Cela pourrait être dû au fait que nos modèles dépendaient de ceux qui se sont séroconvertis ou parce que les infections dans cette population générale étaient généralement bénignes.

Les résultats importants de notre étude sont les prédictions sur la durée des réponses d'anticorps associées à la protection contre l'infection, bien que celles-ci soient liées à des seuils précédemment associés à la protection contre la réinfection ou à la protection contre une infection grave dans les essais de vaccins. D'autres réponses immunitaires peuvent durer pendant des périodes différentes et les réponses de la mémoire peuvent également signifier que la protection dure plus longtemps que les niveaux d'anticorps mesurables. En outre, conforme aux études précédentes suggérant un déclin des anticorps suivant un modèle exponentiel biphasique<sup>46-47</sup>,

nous avons observé que le taux de déclin des anticorps ralentit au fil du temps et que les niveaux d'anticorps peuvent être maintenus plus longtemps que de supposer que les niveaux d'anticorps diminuent de façon exponentielle. Nous avons estimé le temps entre le niveau maximal et trois seuils, le seuil de positivité 42, 28 (protection de 50% contre toute infection symptomatique / asymptomatique<sup>4</sup>) et 6 ng ml<sup>-1</sup> (3% de notre niveau de pointe estimé, offrant une protection de 50% contre les infections graves selon réf. <sup>25</sup>). Sur la base d'extrapolations d'autres études corrélant les titres d'anticorps IgG anti-pic avec l'activité neutralisante et la protection précoce (c.-à-d. dans un délai d'un an) contre la réinfection avec des variantes actuellement en circulation, nous avons constaté qu'une protection de 50 % contre l'infection pourrait durer de 1,5 à 2 ans, avec une protection contre une infection grave pouvant durer plusieurs années, mais avec une incertitude dans les estimations précises compte tenu des hypothèses relatives à l'activité neutralisante au titre des anticorps au fil du temps. et dans l'estimation des niveaux associés à la protection contre les infections graves<sup>25</sup>. Cependant, étant donné que les variantes peuvent nécessiter des niveaux d'anticorps plus élevés pour le même niveau de neutralisation, la durée de la protection pourrait être considérablement réduite. Il se peut également que la qualité fonctionnelle des anticorps change avec le temps.<sup>48</sup>; cela n'a pas été évalué dans cette étude. Dans l'ensemble, du moins à court terme, la protection contre la réinfection semble élevée.

Les limites de l'étude comprennent le fait que nous n'avons mesuré les IgG anti-pic qu'à l'aide d'un seul test; Les non-répondeurs séronégatifs de classe 3 peuvent avoir des anticorps détectés à l'aide d'autres tests ou d'autres antigènes cibles. Nous n'avons pas mesuré les anticorps neutralisants ou les réponses des lymphocytes T; cependant, les réponses d'anticorps neutralisants sont fortement corrélées ( $\rho$  de Spearman = 0,87) avec les anticorps de liaison anti-pic après l'infection comme indiqué précédemment<sup>49</sup>. Cette enquête communautaire avait des visites programmées indépendamment de l'état de l'infection ou des symptômes, de sorte que nous ne pouvions pas identifier avec précision le début de l'infection ou l'apparition des symptômes; nous avons donc également intégré les résultats positifs du programme national de dépistage (ciblant les infections symptomatiques) et utilisé les premiers modèles de test positif par écouvillon et de classe latente pour estimer indirectement le début de l'infection. De même, nous n'avons pas été en mesure de modéliser les trajectoires d'anticorps à partir des niveaux maximaux de chaque participant, car les données sur les anticorps étaient collectées mensuellement. Cependant, nous avons choisi un point de départ proche mais légèrement après le pic de niveau d'IgG; Bien que cela puisse légèrement sous-estimer les niveaux d'IgG de pointe, la demi-vie sera estimée de manière impartiale si l'hypothèse d'un déclin exponentiel est correcte. Les réinfections étaient rares, avec seulement 92 (0,5%) participants avec des données d'anticorps ayant des réinfections potentielles > 120 jours après leur premier épisode d'infection (Fig. supplémentaire <sup>1</sup>). La plupart n'ont eu qu'un seul résultat d'anticorps, il était donc impossible d'étudier toute augmentation des niveaux d'anticorps après une réinfection.

En conclusion, dans cette étude représentative sur des personnes infectées de la population générale britannique, environ 1 personne sur 4 n'a pas développé d'anticorps IgG anti-pic après un test PCR positif lors d'un dépistage régulier. Les non-répondeurs étaient plus susceptibles d'être plus âgés et de ne pas signaler de symptômes. Parmi les participants qui se sont séroconvertis, les anticorps IgG anti-pic sont restés au-dessus du seuil de positivité pendant une moyenne de 380 à 590 jours pour les personnes de 20 ans, de 410 à 649 jours pour les personnes de 40 ans, de 441 à 703 jours pour les personnes de 60 ans et de 471 à 755 jours pour les personnes de 80 ans. Ces estimations de la durabilité de l'immunité naturelle peuvent aider à planifier les stratégies de vaccination. D'autres études sont nécessaires pour déterminer dans quelle mesure la diminution des niveaux d'anticorps a un impact sur l'immunité et la protection après l'infection et la vaccination et pour évaluer le risque d'infection chez les non-répondeurs séronégatifs.

## Méthode

---

### Population et contextes

L'ONS CIS (ISRCTN21086382) du Royaume-Uni sélectionne au hasard les ménages privés sur une base continue à partir de listes d'adresses et d'enquêtes précédentes, afin de fournir un échantillon représentatif dans les quatre pays du Royaume-Uni (Angleterre, Pays de Galles, Irlande du Nord et Écosse). Après avoir obtenu l'accord verbal de participer, un travailleur de l'étude s'est rendu dans chaque ménage pour obtenir le consentement éclairé écrit de personnes  $\geq 2$  ans. Ce consentement a été obtenu des participants  $\geq 16$  ans, des parents/soignants pour les 2 à 15 ans, tandis que ces 10 à 15 ans ont également fourni un assentiment écrit. Les enfants âgés de  $< 2$  ans n'étaient pas admissibles à l'étude.

Lors de la première visite, les participants ont été invités à consentir (facultatif) à des visites de suivi chaque semaine pendant le mois suivant, puis mensuellement pendant 12 mois à compter de l'inscription. Les individus ont été interrogés sur leurs caractéristiques sociodémographiques, leurs comportements et leur statut vaccinal. Des écouvillons combinés du nez et de la gorge ont été prélevés sur tous les membres consentants du ménage pour le test PCR du SRAS-CoV-2. Après des instructions écrites et verbales, les participants ont écouvillonné l'arrière de leur propre gorge, suivi des deux narines à l'aide du même écouvillon ([https://www.ndm.ox.ac.uk/files/coronavirus/covid-19-infection-survey/1510cisswabinstructionguideenglish\\_p.pdf](https://www.ndm.ox.ac.uk/files/coronavirus/covid-19-infection-survey/1510cisswabinstructionguideenglish_p.pdf)).

Pour un nombre aléatoire de 10 à 20 % des ménages, les personnes  $\geq 16$  ans ont été invitées à fournir des échantillons de sang tous les mois pour des tests sérologiques. Les participants ayant un test d'écouvillonnage positif et les membres de leur ménage ont également été invités à fournir du sang tous les mois pour les visites de suivi. Les détails sur le plan d'échantillonnage sont fournis ailleurs<sup>36</sup>. À partir d'avril 2021, d'autres participants ont été invités à fournir des échantillons de sang mensuels pour

évaluer les réponses au vaccin, en fonction d'une combinaison de sélection aléatoire et de priorisation des participants à l'étude pour la période la plus longue (indépendamment des résultats des tests). Le protocole d'étude est disponible à l'adresse <https://www.ndm.ox.ac.uk/covid-19/covid-19-infection-survey/protocol-and-information-sheets>. L'étude a reçu l'approbation éthique du South Central Berkshire B Research Ethics Committee (20/SC/0195).

## Test en laboratoire

Des écouvillons combinés du nez et de la gorge ont été testés dans les laboratoires nationaux à haut débit « Lighthouse » à Glasgow (du 16 août 2020 à aujourd'hui) et à Milton Keynes (du 26 avril 2020 au 8 février 2021). La présence de trois gènes du SRAS-CoV-2 (*ORF1ab*, protéine nucléocapside (*N*) et protéine de pointe (*S*)) a été identifiée à l'aide de la PCR en temps réel avec le kit TaqPath RT-PCR COVID-19 (Thermo Fisher Scientific). Les résultats de la PCR ont été analysés à l'aide d'UgenTec Fast Finder 3.300.5 (TaqMan 2019-nCoV Assay Kit V2 UK NHS ABI 7500 v2.1; UgenTec), avec un algorithme et un mécanisme de décision spécifiques au test qui permettent de convertir les données brutes du test d'amplification en résultats de test avec une intervention manuelle minimale. Les échantillons étaient dits positifs si au moins un seul gène *N* et/ou *ORF1ab* était détecté, et les traces de PCR présentaient une morphologie appropriée. Le gène *S* seul n'est pas considéré comme un positif fiable<sup>36</sup>.

Les taux d'anticorps du SRAS-CoV-2 ont été testés sur des échantillons de sang veineux ou capillaire à l'aide d'un test immuno-enzymatique (ELISA) détectant les IgG anti-trimériques développé par l'Université d'Oxford<sup>30,36</sup>. Les résultats normalisés sont rapportés en ng ml<sup>-1</sup> des équivalents d'anticorps monoclonaux mAb45. Avant le 26 février 2021, le test utilisait la détection de fluorescence comme décrit précédemment, avec un seuil de positivité de 8 millions d'unités validées sur des banques d'échantillons connus de SARS-CoV-2-positifs et négatifs<sup>30</sup>. Après cela, il a utilisé une version commercialisée marquée CE du test, le Thermo Fisher OmniPATH 384 Combi SARS-CoV-2 IgG ELISA (Thermo Fisher Scientific), avec le même antigène et la même détection colorimétrique. mAb45 est le calibrant d'anticorps monoclonaux fourni par le fabricant pour ce test quantitatif. Pour permettre la conversion de valeurs déterminées fluorométriquement en unités arbitraires, nous avons comparé 3840 échantillons, qui ont été exécutés en parallèle sur les deux systèmes. Une régression linéaire par morceau a été utilisée pour générer la formule de conversion suivante :

(1)

Nous avons utilisé 42 ng ml<sup>-1</sup> comme seuil pour un résultat IgG positif ou négatif (correspondant aux 8 millions d'unités avec détection de fluorescence). Nous avons également analysé les résultats en utilisant deux seuils alternatifs: premièrement, 28

ng ml<sup>-1</sup> (~7 millions d'unités de fluorescence), que nous avons précédemment trouvées, correspondaient à une protection de 50% contre toute réinfection asymptomatique/ symptomatique suite à une infection antérieure<sup>4</sup>. Nous avons également utilisé 6 ng ml<sup>-1</sup>, le niveau qui devrait correspondre à une protection de 50 % contre les infections graves, sur la base du fait que ce niveau de protection est associé à des niveaux d'anticorps neutralisants à 3 % des niveaux de pointe dans un rapport précédent<sup>25</sup>. Compte tenu des limites inférieure et supérieure du dosage, les mesures <2 ng ml<sup>-1</sup> (46 observations, 0,3%) et >800 ng ml<sup>-1</sup> (259 observations, 1,8 %) ont été tronquées à 2 et 800 ng ml<sup>-1</sup> respectivement.

Chaque lot de 320 échantillons (dilué 1 : 50) a été exécuté avec un échantillon témoin négatif (sérum humain Sigma H6194, dilué 1 : 50) exécuté en double et série de dilution de 3 anticorps monoclonaux<sup>50-51-52</sup> exécuter en double exemplaire utilisé pour l'étalonnage des essais et le contrôle de la qualité (CR3022: 4 dilutions [1000, 300, 100, 30 ng ml<sup>-1</sup>], mAb45 : 5 dilutions [400, 300, 100, 30, 10 ng ml<sup>-1</sup>], mAb269 : 4 dilutions [300, 100, 30, 10 ng ml<sup>-1</sup>]). Les valeurs obtenues pour chaque échantillon de contrôle et d'étalonnage ont été comparées aux valeurs de contrôle historiques établies et aux plaques soumises à des critères d'acceptation qui exigeaient que les 28 témoins et calibrants se situent dans les limites historiques, à savoir pas plus de 5 échantillons de contrôle >2 DS différents, pas plus de 2 échantillons >3 DS différents et pas plus de 1 échantillon >4 DS différents. Les deux premières limites étaient basées sur le rejet de lots où la probabilité de la variation observée excluait celle attendue 99% du temps. Cette dernière règle permettait une erreur robotique ponctuelle.

## Analyse statistique

Cette analyse a inclus des participants âgés de 16 ans et plus, qui avaient une infection à SARS-Cov-2 (définie par un test PCR positif) du 26 avril 2020 au 14 juin 2021. Comme plusieurs tests d'écouvillonnage positifs ont pu être obtenus lors de visites de suivi, les tests PCR positifs ont été regroupés en « épisodes ». Nous avons utilisé le premier épisode (en commençant par la première PCR positive ou l'indice positif) pour chaque participant à l'analyse principale. Deuxième épisode, défini par une répétition de la PCR positive >120 jours après le début de la première infection (associée à une réduction du risque pour de nouveaux épisodes positifs d'une ampleur similaire à la vaccination<sup>53</sup>) ont été exclus.

Les visites d'étude ont lieu selon un calendrier fixe, ce qui signifie que les épisodes d'infection peuvent être identifiés jusqu'à 30 jours ou plus après leur apparition (ainsi que « tôt » dans certains cas pré-symptomatiques). Comme on a dit aux participants d'obtenir un test du programme national de dépistage s'ils étaient symptomatiques, afin d'améliorer notre estimation du début de chaque épisode d'infection, nous avons lié les données de l'étude aux données sur la positivité par écouvillonnage du programme de test national anglais (les données n'étaient pas disponibles pour



l'Écosse, le Pays de Galles et l'Irlande du Nord). Le programme national de dépistage est destiné aux personnes présentant des symptômes (bien qu'une proportion substantielle ne signale aucun symptôme) et donc tous les épisodes positifs à la PCR chez les participants à l'étude anglaise n'ont pas également un test positif du programme de test national. Pour cette analyse, nous avons utilisé la date du premier test PCR positif dans l'étude ou le programme national de test comme début de l'épisode, selon la première éventualité. Les valeurs de Ct et les modèles de positivité des gènes ne sont pas disponibles dans le programme national de tests et ces facteurs ont donc été obtenus à partir d'échantillons positifs à la PCR dans l'enquête onS uniquement.

Nous avons inclus toutes les mesures d'anticorps de 90 jours avant la date positive du premier écouvillon de chaque participant (indice positif) jusqu'à 180 jours après (~ 95 percentiles), afin d'éviter l'influence induite des valeurs aberrantes à des moments tardifs. Nous avons également exclu toutes les mesures d'anticorps prises 3 jours après la première vaccination. Le statut vaccinal a été autodéclaré lors des visites d'étude et également lié au National Immunisation Management Service (NIMS) en Angleterre, qui contient les données de vaccination de tous les individus dans le programme de vaccination COVID-19 du National Health Service anglais. Il y avait un bon accord entre les données de vaccination autodéclarées et les données administratives sur la vaccination (98 % sur le type et 95 % sur la date<sup>53</sup>). Nous avons utilisé les données de vaccination du NIMS, lorsqu'elles étaient disponibles, pour les participants d'Angleterre, et les données de l'enquête.

Nous avons utilisé la valeur Ct comme approximation de la charge virale, définie comme le minimum de tous les tests d'écouvillonnage positifs dans l'épisode d'infection et catégorisée à  $<30$  pour indiquer une charge virale modérée à plus élevée. Ce seuil est utilisé au Royaume-Uni dans les algorithmes pour l'examen des résultats positifs de faible niveau dans les laboratoires où les tests PCR ont été effectués et comme seuil pour tenter le séquençage du génome entier.<sup>53</sup> Le profil de positivité des gènes au cours de l'épisode a été classé en trois groupes : (1) un seul gène *ORF1ab* ou un seul gène *N* positif; (2) Alpha (B.1.1.7) compatible avec la variante du SARS-CoV-2 (au moins une fois positive pour *ORF1ab* + *N* tout au long de l'épisode et jamais *S* positive); et (3) *S*-positif (*ORF1ab* + *N* + *S* ou *ORF1ab* + *S* ou *N* + *S* au moins une fois tout au long de l'épisode). Les participants dont il manquait des renseignements sur les valeurs de TC ou les profils ou symptômes de positivité des gènes dans l'épisode ont été exclus de l'analyse ( $N = 133$ ). Les symptômes autodéclarés étaient ceux signalés lors de toute visite dans les 35 jours suivant la date de l'indice positif ou signalés au programme national de dépistage. La fièvre, la toux, la perte de l'odorat et la perte du goût étaient considérées comme des « symptômes classiques ».

Nous avons d'abord utilisé des modèles mixtes de classe latente (LCMCM) pour identifier des modèles distincts de réponse aux anticorps après une infection

naturelle, en comptant la date de l'indice positif dans l'enquête comme temps 0. Des splines cubiques naturelles restreintes (nœuds internes à -10, 30 et 60 jours et nœuds limites à -60 et 140 jours) ont été utilisées pour modéliser le temps depuis l'indice positif comme effet fixe. Une interception à effet aléatoire et une pente à effet aléatoire sur toutes les variables de spline temporelle ont été ajoutées pour tenir compte de la variabilité individuelle. L'emplacement des nœuds a été choisi pour refléter les trajectoires d'anticorps ajustées dans des modèles avec un plus grand nombre de nœuds, qui ne convergeraient pas tout en permettant des effets aléatoires. L'âge en tant que spline cubique naturelle (nœuds internes à 50 ans et nœuds limites à 20 et 80 ans), présence de problèmes de santé à long terme autodéclarés, valeur Ct et symptômes autodéclarés ont été inclus comme covariables pour l'appartenance à la classe<sup>54</sup>. Le nombre de classes, jusqu'à un maximum de 4, a été déterminé en examinant et en comparant la forme des trajectoires de classe et les mesures de l'ajustement du modèle à l'aide du critère d'information bayésien.

Nous avons utilisé des modèles bayésiens linéaires à intervalles mixtes censurés pour estimer la désintégration des réponses aux anticorps à partir de leur niveau maximal, en excluant ceux qui ne se sont pas séroconvertis et tout participant ayant un résultat d'anticorps positif ou équivoque strictement avant leur date d'indice positif ( $\geq 23$  ng ml<sup>-1</sup>) ( $N = 6$ ) ou une mesure d'anticorps négatif dans les 42 jours suivant leur premier indice positif ( $N = 13$ ) (Fig. supplémentaire 1). Le temps zéro (niveau de crête) pour cette analyse a été déterminé à partir des trajectoires estimées pour chaque classe de la LCMM (voir « Résultats »). Nous avons d'abord supposé une baisse exponentielle des niveaux d'anticorps au fil du temps, c'est-à-dire un déclin linéaire sur un logarithme<sub>2</sub> écaillé. Ce modèle de déclin exponentiel avait été largement utilisé dans des études sur la cinétique des anticorps<sup>17:24-25</sup>. Les effets fixes au niveau de la population, les effets aléatoires au niveau individuel pour l'interception et la pente, et la covariance entre les effets aléatoires ont été inclus dans le modèle. Le résultat a été censuré à 800 reflétant la troncature des valeurs d'IgG à 800 ng ml<sup>-1</sup>. Nous avons exclu un très petit nombre de mesures ( $n = 24$ ) en dessous de 23 ng ml<sup>-1</sup> (reflétant probablement des échantillons mal étiquetés) pour réduire l'influence des valeurs aberrantes (Fig. 1). Nous avons examiné l'association entre les niveaux de pointe et les demi-vies d'anticorps avec l'âge, le sexe, l'origine ethnique, la déclaration de problèmes de santé à long terme, les valeurs de Ct et les symptômes autodéclarés. Comme analyse de sensibilité, nous avons également inclus une variable dépendante du temps pour refléter les périodes pré-Alpha (avant le 16 novembre 2020) et Alpha (17 novembre 2020-16 mai 2021). En raison du court délai de suivi où la variante Delta était dominante dans notre étude (à partir du 17 mai 2021), il n'y avait aucun participant à la période Delta dans le modèle. Nous avons testé la preuve de la non-linéarité dans les déclins d'anticorps sur l'échelle logarithmique en utilisant deux modèles alternatifs, une régression linéaire par pièce permettant un déclin exponentiel biphasique avec un nœud à 28 jours après le pic et un modèle utilisant des splines cubiques naturelles pour permettre un ajustement non linéaire plus flexible. Les ajustements du modèle ont été comparés à l'aide du critère de l'information de

validation croisée sans exclusion. Bien que le modèle basé sur les splines ait fourni un ajustement légèrement meilleur (Fig. supplémentaire [10](#)), l'extrapolation des modèles polynomiaux cubiques peut conduire à des estimations instables, nous avons donc utilisé le modèle biphasique pour prédire des temps au-dessus de différents seuils.

Pour chaque modèle bayésien linéaire à intervalles mixtes censurés, des préalables faiblement informatifs ont été utilisés (tableau supplémentaire [9](#)). Quatre chaînes ont été exécutées par modèle avec 4000 itérations et une période de échauffement de 2000 itérations pour assurer la convergence, ce qui a été confirmé visuellement et en s'assurant que la statistique de Gelman-Rubin était  $<1.05$  (tableau supplémentaire [6](#)). Ensuite, 95 % des IRC ont été calculés en utilisant les intervalles de densité postérieure les plus élevés.

Comme analyses de sensibilité, nous avons également utilisé 400 et 500 comme seuil de censure pour les niveaux d'IgG et avons choisi différents points de départ pour examiner la robustesse.

La préparation des données a été effectuée à l'aide de Stata MP16. Toutes les analyses ont été effectuées dans R 3.6 en utilisant les packages suivants : tidyverse (version 1.3.0), brms (version 2.14.0), rstanarm (version 2.21.1), splines (version 3.6.1), lmm (version 1.9.2), nnet (version 7.3-14), ggeffects (version 0.14.3), arsenal (version 3.4.0), cowplot (version 1.1.0) et bayesplot (version 1.7.2).

## Résumé des rapports

De plus amples informations sur la conception de la recherche sont disponibles dans le [Résumé des rapports de recherche sur](#) la nature lié à cet article.

## Disponibilité des données

Les données d'étude anonymisée sont disponibles pour l'accès des chercheurs accrédités dans le service de recherche sécurisé (SRS) de l'ONS à des fins de recherche accréditées en vertu de la partie 5, chapitre 5 de la loi de 2017 sur l'économie numérique. Les personnes peuvent postuler pour devenir un chercheur accrédité en utilisant le formulaire abrégé sur [https://researchaccreditation.service.ons.gov.uk/ons/ONS\\_registration.ofml](https://researchaccreditation.service.ons.gov.uk/ons/ONS_registration.ofml). L'accréditation nécessite l'achèvement d'un court cours gratuit sur l'accès au SRS. Pour demander l'accès aux données du SRS, les chercheurs doivent soumettre une demande d'accréditation de projet de recherche au Service d'agrément de la recherche (RAS). Les demandes de projets de recherche sont examinées par l'équipe de projet et le Research Accreditation Panel (RAP) établi par la UK Statistics Authority lors de réunions régulières. Des exemples d'application de projet et un exemple de demande de projet de recherche sont disponibles. Un dossier

complet des chercheurs accrédités et de leurs projets est publié sur le site Web de la UK Statistics Authority afin d'assurer la transparence de l'accès aux données de recherche. Pour plus d'informations sur l'accréditation, contactez [Research.Support@ons.gov.uk](mailto:Research.Support@ons.gov.uk) ou visitez le site Web de SRS.