



HAL
open science

Séroprévalence des IgG dirigées contre le SARS-CoV-2 dans une population universitaire et parmi des professionnels de santé en soins primaires et leurs contacts au sein des ménages.

Dorine Decarreaux

► **To cite this version:**

Dorine Decarreaux. Séroprévalence des IgG dirigées contre le SARS-CoV-2 dans une population universitaire et parmi des professionnels de santé en soins primaires et leurs contacts au sein des ménages.. Biologie cellulaire. Université Pascal Paoli, 2024. Français. NNT : 2024CORT0007 . tel-04692771

HAL Id: tel-04692771

<https://theses.hal.science/tel-04692771v1>

Submitted on 10 Sep 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Thèse présentée pour l'obtention du grade de

DOCTEUR ASPECTS MOLÉCULAIRES ET CELLULAIRES DE LA BIOLOGIE

Mention : Biologie cellulaire

Soutenue publiquement par

Dorine DECARREAU

le 11 juillet 2024

Séroprévalence des IgG dirigées contre le SARS-CoV-2 dans une population universitaire et parmi des professionnels de santé en soins primaires et leurs contacts au sein des ménages

DIRECTION DE LA THESE

MME, Alessandra FALCHI-THIBAUT, Dr-HDR, Université de Corse

M, Thierry BLANCHON, Dr, Université de Sorbonne

RAPPORTEURS

M, Bruno COUTARD, Professeur, Université Aix-Marseille

MME, Louise ROSSIGNOL, Professeure, Université de Sorbonne

JURY

M, Bruno COUTARD, Professeur, Université Aix-Marseille

MME, Louise ROSSIGNOL, Professeure, Université de Sorbonne

M, Paul-Julien VENTURINI, Professeur associé, Université de Corse

MME, Alessandra FALCHI-THIBAUT, Dr-HDR, Université de Corse

M, Thierry BLANCHON, Dr, Université de Sorbonne

Remerciements

Je tiens tout d'abord à exprimer ma sincère gratitude envers les membres éminents du jury de thèse pour avoir généreusement accepté d'évaluer mon travail de recherche. Je suis particulièrement reconnaissante envers Monsieur **Bruno Coutard**, qui a assumé les rôles de président et de rapporteur, ainsi qu'envers Madame **Louise Rossignol** et Monsieur **Paul-Julien Venturini**, respectivement rapporteur et examinateur. Je suis honorée d'avoir pu bénéficier de leur évaluation et de leur expertise, et je les remercie chaleureusement pour leur engagement en faveur de l'avancement de cette recherche et pour leur contribution à la réussite de ce projet.

Ensuite, un immense merci à mes deux directeurs de thèse, **Alessandra Falchi** et **Thierry Blanchon**, pour leur confiance, leur soutien et leur encadrement tout au long de ce parcours. Leur expertise et leurs conseils ont été d'une valeur inestimable, et je leur en suis profondément reconnaissante. Je tiens à exprimer un remerciement tout particulier à Alessandra, sans qui tout ce travail n'aurait jamais été possible. Ton soutien inébranlable, ta disponibilité et ta passion pour la recherche ont été des éléments essentiels de mon parcours. Ta confiance en mes capacités et ton dévouement sans faille ont été une source d'inspiration constante. Travailler dans ton équipe a été une expérience enrichissante et formatrice. Aucun mot ne pourra être à la hauteur de tout ce que tu m'as apporté, tu es un véritable exemple. Merci infiniment Alessandra, pour tout ce que tu as fait pour moi. Un grand merci également à toi Thierry qui malgré la distance, t'es toujours montré disponible, à l'écoute et de bons conseils.

Je souhaite remercier **Xavier de Lamballerie** pour m'avoir donné l'opportunité de collaborer avec son équipe et pour avoir présidé mon comité de suivi individuel. Ses conseils avisés et son expertise ont été d'une grande valeur. J'adresse également mes remerciements à l'ensemble de **l'équipe de l'Unité des Virus Émergents** pour leur contribution essentielle dans la réalisation de mes projets de thèse.

Je voudrais exprimer toute ma reconnaissance envers l'ensemble du **Réseau Sentinelles**, avec qui j'ai eu le privilège de collaborer tout au long de cette aventure. En particulier, je tiens à remercier **Marie Pouquet**, pour tous les enseignements précieux dont

j'ai bénéficié grâce à toi. Nos nombreuses réunions statistiques, souvent semées de défis mais finalement couronnées de succès, auront été d'une grande aide. Merci pour tes conseils éclairés, tes connaissances et ton soutien. Merci également à **Julie Sevilla** pour son soutien lors de la réalisation des prélèvements sanguins et pour son aide dans les analyses statistiques. Merci à **Ornella Carta** pour ta gentillesse et ces bons moments passés ensemble.

Je désire également exprimer toute ma gratitude envers nos précieux partenaires : **le Réseau Sentinelles, l'AFPA, ReCOL, IQVIA, la Fondation Jean Dausset CEPH, l'UVE, l'EFS, Santé Publique France et l'Institut Pasteur**, pour leur contribution cruciale à la mise en place et la réalisation des différents projets. Leur collaboration active, leur implication et leur engagement ont grandement facilité la réussite de cette recherche.

Je remercie **l'Université de Corse et l'Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale** qui ont cofinancé mon projet de thèse.

Merci aux membres de **l'École Doctorale**, qui ont toujours été à l'écoute et disponibles lors de nos échanges pour gérer au mieux la thèse, les formations doctorales et les démarches administratives.

Cette thèse n'aurait pas eu la même saveur sans les merveilleuses personnes qu'abrite le laboratoire de virologie (ex Bioscope). Je remercie infiniment mes **collègues**, qui sont devenus ma deuxième famille, pour leur soutien indéfectible, leur précieuse aide et leur bonne humeur quotidienne. Vous êtes des personnes exceptionnelles, et je vous remercie du fond du cœur d'avoir été à mes côtés durant tous ces moments. Vos encouragements et nos bons moments partagés, que ce soit lors de voyages, de sorties, de soirées, de randonnées, de journées à la plage, à la rivière, à la salle de sport, ont été une source de bonheur et de réconfort pendant toutes ces années. Je tiens à exprimer un immense merci à **Vincent**, qui a été mon pilier au sein du laboratoire. Tu as été le premier à me tendre la main et à m'accueillir chaleureusement dans le groupe et depuis, tu as toujours été présent pour moi, même avec les kilomètres qui nous séparent désormais. Ta bonne humeur, ton humour et ta générosité ont illuminé l'ensemble de mes journées. Chaque instant passé à tes côtés, que ce soit en Corse, à Londres ou à Amsterdam, est précieux pour moi, enfin presque... On évitera de raconter le moment où tu as voulu me tuer en sautant des rochers ! Un grand merci également à ma **Shirlight** d'amour, mon binôme de sport, mon acolyte de soirée, ma partenaire de voyage, mon alliée de Disney,

la meilleure des collègues, qui a toujours été aux petits soins pour moi. Tu es une source constante de soutien, de rires et d'inspiration. Sans tes délicieuses pâtes au cheddar, ma thèse aurait perdu une part de sa saveur. Merci énormément à **Paloma**, ma Libanaise préférée. Je suis persuadée que ma thèse n'aurait pas été la même sans toi. Tu es une personne remplie de bienveillance et de douceur. Merci pour tous ces moments où tu m'as chouchoutée comme une princesse. Et puis, comment oublier notre passion commune pour les films d'horreur ? Espérons que nos thèses ne se termineront pas en massacre à la tronçonneuse. Merci beaucoup à **Marie**, mon alter ego, ma confidente, pour tous nos échanges, nos longues soirées à discuter dans nos voitures. À notre incroyable ascension de l'Arche, même si nos genoux en ont souffert. À nos ambitieux programmes de course que nous avons tenté de suivre, mais avouons-le, un petit Mac Do était toujours la meilleure option (et oui, il y a un en Corse, toi-même tu sais). Merci à ma **Momo**, d'avoir été un véritable rayon de soleil au quotidien. Ta bonne humeur, ton enthousiasme et ta joie de vivre ont égayé chacune de mes journées (à l'exception bien sûr du jour où j'ai dû passer le drap dans ta super prairie). Merci d'avoir partagé avec moi notre passion commune pour l'équitation, pour ces super balades et nos cours à poney mémorables. Et qui aurait cru qu'on réussirait enfin à collecter des tiques ensemble ? Merci également à **Lisandru**, notre doyen et le seul homme du bureau (tu as du mérite !). Merci de m'avoir pris sous ton aile en stage de master, de m'avoir formée et transmis ton savoir. Merci pour ces petites pauses de folie au bureau, tes taquineries ainsi que pour ces soirées mémorables, où les chansons du Roi Lion ou Diego te transportaient. Au fait, à quand une petite mexicaine ?

Je remercie **Johanne Albertini** pour son aide dans l'accomplissement de nos nombreuses missions. Merci également à l'ensemble des **stagiaires** passés par notre équipe ces dernières années pour leur aide et leur implication.

Je poursuis mes remerciements envers mes amis et collègues de l'Université de Corse. Un grand merci à **Radia** pour ton franc-parler et ta répartie hors pair, qui ont toujours le don de me faire rire. Et dis-moi, quand est-ce qu'on retourne à Disney, Jafar ? J'espère qu'un jour tu me remercieras de t'avoir laissé gagner à Spiderman ! Je remercie également **Sébastien** pour ta rigueur exemplaire et tes blagues que j'adore. Merci beaucoup pour toute la panoplie d'accessoires Mac Do, je ne peux plus m'en passer. C'est grâce à tes super chaussettes que je compte bien battre tous mes records à la salle de sport. Merci à **Delphayne** pour ta bonne humeur et ces soirées déjantées. Désolée ma petite Belge,

mais je crains que ma passion pour les frites ne soit jamais aussi forte que la tienne. Merci également à **J-V** pour ton humour et ta joie de vivre. J'attends encore notre concours de hip thrusts avec impatience. On verra bien qui a le plus (...) de puissance derrière ces hanches. Merci à **Jacky** pour ta douceur et ton immense gentillesse, qui dissimulent une puissance de guerrière. Je me souviendrai toujours des séances de soulevé de terre et de hip thrusts où tu semblais voir les étoiles. Merci énormément à mon super coach **Thomas**, pour ta patience infinie, tes conseils avisés, ton soutien et tes encouragements sans faille. Tu as toujours cru en moi, et pour cela, je te promets que je soulèverai la barre à 100kg. Ton accompagnement a été crucial dans mes progrès, et je n'oublierai jamais les programmes de folie sur Excel. J'espère que tu auras raison : « Le petit moineau deviendra un aigle ».

Je voudrais à présent remercier ma meilleure amie **Héloïse**. Depuis que nos chemins se sont croisés, il y a 18 ans de cela, tu as toujours été un pilier inébranlable dans ma vie, un roc sur lequel je peux toujours m'appuyer. Malgré la distance qui nous sépare, notre amitié n'a jamais faibli. Au contraire, elle s'est renforcée au fil des années. Je me replonge avec émotion dans nos souvenirs, ces journées passées ensemble à partager nos rires, nos peines, nos rêves. Que ce soit chez l'une ou chez l'autre, à l'équitation, nos aventures au collège, nos escapades en vacances, nos folles soirées, nous étions inséparables. Chaque moment passé en ta compagnie a été une source d'enrichissement et de croissance personnelle pour moi. Merci d'être la personne extraordinaire et merveilleuse que tu es, ne change rien !

Je souhaite adresser mes plus sincères remerciements à mes copines de longue date Bernadette et Paulette, alias **Ophélie** et **Aydda**. Votre présence constante dans ma vie est un cadeau inestimable, et je vous en suis infiniment reconnaissante. Vous avez été mes points de repères dans les moments les plus fous et les plus sérieux de ma vie, je vous dois tout. Même si, soyons honnêtes, notre rencontre au lycée n'était pas exactement le début d'une comédie romantique, vous êtes rapidement devenues mes meilleures amies. Et notre amitié a résisté à l'épreuve du temps, même à travers les kilomètres qui nous séparent. Tous les souvenirs que nous avons partagés ensemble sont gravés dans mon cœur, ces moments de pure folie où nos éclats de rire résonnaient comme des éclairs dans la nuit. Notre voyage en Grèce pour nos 10 ans était tout simplement épique et mémorable, avec des péripéties à n'en plus finir. Sérieusement, je pense que nous pourrions remplir plusieurs livres avec toutes nos histoires

et devenir des best-sellers. Et comment pourrais-je oublier nos délicieux fondants au chocolat, nos fajitas ? Vous êtes bien plus que mes amies, vous êtes mes sœurs, mes complices de toujours, et je suis impatiente de partager encore de nombreuses aventures à vos côtés. À notre trio de choc « Two Blonde One Kinder », je vous remercie du plus profond de mon cœur pour chaque moment partagé, chaque fou rire, chaque larme séchée et chaque aventure vécue ensemble. Vivement notre retraite ensemble en Corse ! Imaginez-nous, trois reines de la plage, sirotant des cocktails et refaisant le monde avec nos rires. Ce sera l'apogée de nos vies déjà bien remplies. Avec tout mon amour et ma gratitude infinie.

Merci à mes amis **Laura, Stéphanie, Dylan** et **Mallory** pour tous nos bons moments, nos délires et nos discussions qui m'ont permis de m'évader de mon travail de thèse.

Kæra **Néné**, þakka þér fyrir allt. Enginn þekkir mig jafn vel og þú. Takk fyrir að deila lífi mínu, fyrir að styðja mig daglega frá því við hittumst. Ég hlakka til að njóta lífsins fullkomlega með þér við hliðina. Þú ert einstakleg manneskja og fyllir líf mitt af gleði og ást. Ég elska þig mjög mikið, meira en sushí og næstum eins og Ísland.

Enfin, je tiens à remercier ma famille : ma **mère**, mon **père**, mes **grands-parents**, mes **tantes**, mes **oncles**, mes **cousines**, mes **cousins**, ... Sans vous, rien de tout cela n'aurait été possible. Depuis ma tendre enfance, j'ai eu la chance d'évoluer dans le meilleur environnement possible, imprégnée de soutien, d'amour et de bienveillance. Vos encouragements, vos sacrifices et votre présence ont été des sources d'inspiration inestimables tout au long de ce parcours académique. Chaque membre de ma famille a joué un rôle essentiel dans ma vie, contribuant à façonner la personne que je suis aujourd'hui. Je suis profondément reconnaissante pour tout ce que vous avez fait pour moi, et je vous porte tous dans mon cœur avec une immense affection. Maman, papa, mamie, papi, mémé, pépé, tata Josette, tonton Doudou, tata Martine, tata Gaëlle, Méline, Clément, ainsi que tous les autres membres de ma famille et les amis de la famille, j'espère vous rendre tous fiers...

Vi tengu cari.

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| Contexte | 1 |
| Organisation et introduction bibliographique..... | 5 |
| I. Introduction | 6 |
| Partie 1. Généralités de la maladie COVID-19 | 7 |
| 1. Le virus SARS-CoV-2 | 7 |
| 1.1 Découverte, histoire et origine..... | 7 |
| 1.2 Taxonomie, phylogénie et génomique | 8 |
| 1.3 Propriétés physico-chimiques de la particule virale..... | 10 |
| 1.4 Cycle de réplication..... | 11 |
| 1.5 Modes de transmission..... | 13 |
| 1.6 Physiopathologie | 14 |
| 1.7 Période d'incubation et degré de contagiosité | 14 |
| 1.8 Symptomatologie..... | 16 |
| 1.9 Evolution de la maladie | 17 |
| 1.10 Personnes à risque..... | 17 |
| 1.11 Dépistage et marqueurs d'infection | 18 |
| 1.12 Traitements, prévention et vaccination | 22 |
| Partie 2. Une pandémie virale mondiale | 26 |
| 2. Epidémiologie du virus SARS-CoV-2 | 26 |
| 2.1 Evolution de la pandémie à l'échelle mondiale..... | 26 |
| 2.2 Evolution de la pandémie à l'échelle nationale..... | 27 |
| 2.3 Evolution de la pandémie à l'échelle départementale : la Corse..... | 38 |
| Partie 3. Exposition de populations spécifiques | 45 |

| | | |
|-------------|---|------------|
| 3. | Populations étudiées dans le cadre de cette thèse | 45 |
| 3.1 | Les communautés universitaires | 45 |
| 3.2 | Les professionnels de santé..... | 47 |
| II. | Contexte, hypothèse et objectifs | 49 |
| III. | Méthodologie générale des études | 52 |
| IV. | Résultats des différentes études | 61 |
| | <i>Chapitre 1 : Séroprévalence et facteurs d'exposition au SARS-CoV-2 au sein de la population universitaire, durant la deuxième vague, du 23 novembre 2020 au 31 janvier 2021, en Corse.</i> | 62 |
| | <i>Chapitre 2 : Huit mois de suivi sérologique des anticorps IgG anti-SARS-CoV-2 au sein de la population universitaire, entre la deuxième et la quatrième vague, du 23 novembre 2020 au 31 juillet 2021, en Corse.</i> | 79 |
| | <i>Chapitre 3 : Séroprévalence des anticorps anti-SARS-CoV-2 et facteurs associés à la présence d'anticorps neutralisants chez les professionnels de la santé exerçant en soins primaires, à la fin de la troisième vague, du 10 mai au 31 août 2021, en France métropolitaine.....</i> | 103 |
| | <i>Travaux complémentaires réalisés chez les professionnels de la santé exerçant en soins primaires.....</i> | 129 |
| | <i>Chapitre 4 : Prévalence de l'infection par le SARS-CoV-2 et facteurs associés parmi les professionnels de la santé exerçant en soins primaires, après la troisième vague, du 10 mai au 31 août 2021, en France métropolitaine.</i> | 130 |
| V. | Discussion générale, conclusion et perspectives..... | 147 |
| | Discussion générale | 148 |
| | Conclusion et perspectives..... | 173 |
| | Références bibliographiques | 177 |
| | Annexes..... | 203 |
| | Résumé graphique..... | 286 |
| | Abstract | 287 |
| | Résumé | 288 |

Liste des figures

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Chronologie de l'épidémie française de la COVID-19 pendant la période d'étude des projets CRONOS-COVID et COVID-SéroPRIM..... | 3 |
| Figure 2 : Résumé graphique du contexte et de la méthodologie de thèse..... | 4 |
| Figure 3 : Représentation schématique du SARS-CoV-2 et de son génome (Jamison JR. et al, 2022 et Gordon et al, 2020)..... | 9 |
| Figure 4 : Arbre phylogénétique du génome du SARS-CoV-2, du SARSr-CoV et d'autres bêtacoronavirus (Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19, Nature Reviews Microbiology, Ben Hu et al, 2020)..... | 10 |
| Figure 5 : Représentation schématique du cycle de réplication virale du SARS-CoV-2 (Norarte Visual Science, Ignacio López-Goñi, Universidad de Navarra)..... | 13 |
| Figure 6 : Représentation schématique de l'infectiosité du SARS-CoV-2 au fil du temps (COREB mission nationale, 2020)..... | 15 |
| Figure 7 : Représentation schématique de la contagiosité du SARS-CoV-2 au fil du temps (Inserm, Coronavirus et COVID-19, 2022)..... | 15 |
| Figure 8 : Représentation schématique de la cinétique des marqueurs virologiques au cours de l'infection au SARS-CoV-2 (Ministère des Solidarités et de la Santé)..... | 21 |
| Figure 9 : Evolution du nombre de cas positifs et taux de positivité par mois, de mai 2020 à décembre 2023, France (Santé Publique France)..... | 35 |
| Figure 10 : Evolution du nombre de cas positifs et taux de positivité par mois, de mai 2020 à janvier 2024, Corse (Santé Publique France)..... | 44 |
| Figure 11 : Schéma récapitulatif de la méthodologie utilisée pour les différentes études..... | 53 |

Liste des tableaux

| | |
|---|-----|
| Tableau 1 : Tableau récapitulatif des principaux résultats de l'étude CRONOS-COVID | 65 |
| Tableau 2 : Tableau récapitulatif des principaux résultats du suivi sérologique de l'étude CRONOS-COVID | 82 |
| Tableau 3 : Tableau récapitulatif des principaux résultats de l'étude COVID-SéroPRIM 1 .. | 106 |
| Tableau 4 : Tableau récapitulatif des principaux résultats de l'étude COVID-SéroPRIM 2 .. | 133 |
| Tableau 5 : Récapitulatif des différentes études de séroprévalence menées..... | 150 |

Liste des annexes

| | |
|--|-----|
| Annexe 1 : Lettre information CRONOS-COVID | 204 |
| Annexe 2 : Consentement CRONOS-COVID | 209 |
| Annexe 3 : Questionnaire étudiants phase 1 CRONOS-COVID | 210 |
| Annexe 4 : Questionnaire personnels phase 1 CRONOS-COVID..... | 216 |
| Annexe 5 : Mode opératoire de la ponction au bout du doigt CRONOS-COVID | 222 |
| Annexe 6 : Protocole ELISA-S CRONOS-COVID..... | 223 |
| Annexe 7 : Questionnaire phase 2 CRONOS-COVID..... | 226 |
| Annexe 8 : Questionnaire phase 3 CRONOS-COVID..... | 230 |
| Annexe 9 : Protocole de l'étude COVID-SéroPRIM | 237 |
| Annexe 10 : Appel à participation pédiatres/dentistes COVID-SéroPRIM..... | 248 |
| Annexe 11 : Lettre information professionnels de santé COVID-SéroPRIM | 250 |
| Annexe 12 : Consentement majeurs COVID-SéroPRIM | 257 |
| Annexe 13 : Notice des kits et mode opératoire de la ponction au bout du doigt COVID-SéroPRIM..... | 259 |
| Annexe 14 : Questionnaire professionnels de santé COVID-SéroPRIM..... | 261 |
| Annexe 15 : Questionnaire majeurs COVID-SéroPRIM | 270 |
| Annexe 16 : Questionnaire mineurs COVID-SéroPRIM | 278 |

Liste des abréviations

ACE2 : enzyme de conversion de l'angiotensine 2

AFPA : Association Française de Pédiatrie Ambulatoire

ANR : Agence Nationale de la Recherche

ARN : acide ribonucléique

ARNm : ARN messenger

ARNt : ARN de transfert cellulaires

CLIA : dosages immunologiques par chimiluminescence ou Chemiluminescence immunoassay

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

COVID-19 : coronavirus disease 2019

CPP : Comité de Protection des Personnes

CRB : Centre de Ressources Biologiques (Fondation Jean Dausset-CEPH)

EHPAD : établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

ELISA : dosage d'immunoabsorption par enzyme liée ou Enzyme-Linked Immuno Assay

ELISA-N : test ELISA Nucléocapside

ELISA-S : test ELISA Spike

EPI : équipements de protection individuelle

ESMS : établissements sociaux et médico-sociaux

HAS : Haute Autorité de Santé

IC : intervalle de confiance

ICTV : Comité International de Taxonomie des Virus

IgA : immunoglobulines de type A

IgM : immunoglobulines de type M

IgG : immunoglobulines de type G

INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

kb : kilobase

LFIA : dosage immunologique à flux latéral ou Lateral Flow Immunoassay

MERS-CoV : coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient ou Middle East respiratory syndrome-related coronavirus

OMS : Organisation Mondiale de la Santé ou WHO ou World Health Organization

OR : odds ratio

ORF : cadre de lecture ouvert ou Open Reading Frame

Protéine E : protéine d'enveloppe

Protéine M : protéine membranaire

Protéine N : protéine de nucléocapside

Protéines nsp : protéines non structurales

Protéine S : protéine de surface ou Spike

RdRP : ARN polymérase ARN-dépendante

ReCOL : Recherche Clinique en Odontologie Libérale

RGPD : Règlement Général sur la Protection des Données

RT-qPCR : réaction en chaîne par polymérase en temps réel ou reverse transcription quantitative polymerase chain reaction

SRAS : syndrome respiratoire aigu sévère ou severe acute respiratory syndrome coronavirus

SARS-CoV-2 : coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère ou severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë

TNF- α : facteurs de nécrose tumorale ou tumor necrosis factors

UVE : Unité de Virus Émergents (Faculté de médecine Timone, Marseille)

VOC : variants préoccupants ou variants of concern

VOI : variants d'intérêts ou variants of interest

VUM : variants en cours d'investigation ou variants under monitoring

Liste des publications scientifiques

Publications en lien avec la thèse :

- **Article publié le 20 juillet 2020 dans Pathogens (IF : 3,7) en deuxième auteur :**
Nationwide Seroprevalence of SARS-CoV-2 IgG Antibodies among Four Groups of Primary Health-Care Workers and Their Household Contacts 6 Months after the Initiation of the COVID-19 Vaccination Campaign in France : SeroPRIM Study Protocol. Auteurs : Marie Pouquet, Dorine Decarreaux, Pol Prévot-Monsacre, Corentin Hervé, Andréas Werner, Brigitte Grosogeat, Hélène Blanché, Pascaline Rabiega, Julien Laupie, Fabienne Kochert, Nathalie Abraham, Jean-Marc Sebaoun, Xavier de Lamballerie, Rémi Charrel, Cécile Souty, Ibrahima Camara, Jeanne Pergeline, Harold Noël, Caroline Guerrisi, Sylvie Van der Werf, Fabrice Carrat, Thomas Hanslik, Thierry Blanchon, Alessandra Falchi.
- **Article publié le 10 février 2022 dans International Journal of Environmental Research and Public Health (IF : 4,614) en premier auteur :** A Cross-Sectional Study of Exposure Factors Associated with Seropositivity for SARS-CoV-2 Antibodies during the Second Epidemic Wave among a Sample of the University of Corsica (France). Auteurs : Dorine Decarreaux, Julie Sevilla, Shirley Masse, Lisandru Capai, Toscane Fourié, Paola Mariela Saba Villarroel, Abdennour Amroun, Elif Nurtop, Matthieu Vareille, Marie Pouquet, Thierry Blanchon, Xavier de Lamballerie, Rémi Charrel, Alessandra Falchi.
- **Article publié le 3 mai 2022 dans Viruses (IF : 4,7) en co premier auteur :** Seroprevalence of SARS-CoV-2 IgG Antibodies and Factors Associated with SARS-CoV-2 IgG Neutralizing Activity among Primary Health Care Workers 6 Months after Vaccination Rollout in France. Auteurs : Dorine Decarreaux*, Marie Pouquet*, Cécile Souty, Ana-Maria Vilcu, Pol Prévot-Monsacre, Toscane Fourié, Paola Mariela Saba Villarroel, Stéphane Priet, Hélène Blanché, Jean-Marc Sebaoun, Jean-François Deleuze, Clément Turbelin, Andréas Werner, Fabienne Kochert, Brigitte Grosogeat, Pascaline Rabiega, Julien Laupie, Nathalie Abraham, Caroline Guerrisi, Harold Noël, Sylvie Van der Werf, Fabrice Carrat, Thomas Hanslik, Rémi Charrel, Xavier de Lamballerie, Thierry Blanchon, Alessandra Falchi.

- **Article publié le 18 novembre 2022 dans International Journal of Environmental Research and Public Health (IF : 4,614) en premier auteur :** Eight months of serological follow-up of anti-SARS-CoV-2 antibodies in France : a study among an adult population. Auteurs : Dorine Decarreaux, Julie Sevila, Shirley Masse, Lisandru Capai, Toscane Fourié, Paola Mariela Saba Villarroel, Abdennour Amroun, Elif Nurtop, Matthieu Vareille, Thierry Blanchon, Xavier de Lamballerie, Rémi Charrel, Alessandra Falchi.
- **Article publié le 5 mars 2024 dans Scientific Reports (IF : 4,6) en deuxième auteur :** SARS-CoV-2 infection prevalence and associated factors among primary healthcare workers in France after the third COVID-19 wave. Auteurs : Marie Pouquet, Dorine Decarreaux, Laura Di Domenico, Chiara E. Sabbatini, Pol Prévot-Monsacre, Toscane Fourié, Paola Mariela Saba Villarroel, Stéphane Priet, Hélène Blanché, Jean-Marc Sebaoun, Jean-François Deleuze, Clément Turbelin, Louise Rossignol, Andréas Werner, Fabienne Kochert, Brigitte Grosogeat, Pascaline Rabiega, Julien Laupie, Nathalie Abraham, Harold Noël, Sylvie van der Werf, Vittoria Colizza, Fabrice Carrat, Rémi Charrel, Xavier de Lamballerie, Thierry Blanchon, Alessandra Falchi.

Publications hors thèse :

- **Article publié le 29 juillet 2020 dans Experimental and Applied Acarology (IF : 2,3) :** Molecular screening of Anaplasmatidae in ticks collected from cattle in Corsica, France. Auteurs : Vincent Cicculli, Dorine Decarreaux, Nazli Ayhan, François Casabianca, Xavier de Lamballerie, Rémi Charrel, Alessandra Falchi.
- **Article publié le 26 juillet 2021 dans Frontiers in Public Health (IF : 5,2) :** Impact of the Second Epidemic Wave of SARS-CoV-2: Increased Exposure of Young People. Auteurs : Lisandru Capai, Shirley Masse, Toscane Fourié, Dorine Decarreaux, Jean Canarelli, Marie-Hélène Simeoni, Abdennour Amroun, Souand Mohammed-Ali, Paola Mariela Saba Villarroel, Xavier de Lamballerie, Rémi Charrel, Alessandra Falchi.
- **Article publié le 28 janvier 2022 dans Veterinary Medicine and Science (IF : 2,2) :** Molecular detection of parapoxvirus in Ixodidae ticks collected from cattle in Corsica, France. Auteurs : Vincent Cicculli, Nazli Ayhan, Léa Luciani, Laura Pezzi, Apolline Maitre, Dorine Decarreaux, Xavier de Lamballerie, Jean-Christophe Paoli, Laurence Vial, Rémi Charrel, Alessandra Falchi.

- **Article publié le 13 novembre 2023 dans Frontiers in Public Health (IF : 5,2) :**
Seroprevalence of anti-HEV IgG in children: very early exposure in young children in a hyperendemic region. Auteurs : Lisandru Capai, Shirley Masse, Nathanaël Hozé, Dorine Decarreaux, Jean Canarelli, Marie-Hélène Simeoni, Xavier de Lamballerie, Alessandra Falchi, Rémi Charrel.
- **Article soumis le 20 mars 2024 dans npj Viruses (IF : 4,7) :** First detection of Jingmen tick virus in Corsica, France and development of a real time detection system for multiple tick-associated jingmenviruses. Auteurs : Vincent Cicculi, Agathe M.G.Colmant, Geraldine Piorkowski, Rayane Amaral, Apolline Maitre, Dorine Decarreaux, Laurence Thirion, Gregory Moureau, Alessandra Falchi, Xavier de Lamballerie, Rémi Charrel, Nazli Ayhan.

Contexte

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) a entraîné des défis sans précédent pour les systèmes de santé et les populations du monde entier, marquant ainsi un tournant majeur dans l'histoire récente de la santé publique mondiale [1,2]. Depuis son émergence initiale en Chine à la fin de l'année 2019, le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) s'est propagé de manière exponentielle, touchant toutes les régions du globe, y compris la France. Au 24 mars 2024, le nombre d'infections signalées a atteint environ 774 millions, avec 7 millions de décès recensés [3]. Malgré les efforts concertés déployés pour contenir la propagation de ce virus [4], son emprise reste significative, soulignant la nécessité de mieux caractériser les populations à risque.

Face à l'ampleur de cette nouvelle menace virale et malgré les efforts soutenus déployés pour étudier les réponses immunitaires à la COVID-19, les principales caractéristiques épidémiologiques, cliniques et virologiques étaient limitées au début de l'épidémie, notamment en ce qui concerne le nombre de personnes exposées à la maladie, la persistance de la réponse humorale, la capacité de neutralisation, et les conséquences sanitaires à long terme de l'infection. En raison des préoccupations de santé publique, la nécessité de caractériser la circulation du virus et l'immunité au sein de populations spécifiques particulièrement exposées, telles que les communautés universitaires et les professionnels de la santé exerçant en soins primaires ainsi que les membres de leur ménage, était devenue primordiale.

La gestion des campus universitaires durant la pandémie de la COVID-19 a été un défi mondial. Les établissements d'enseignement supérieur, en tant que centres de regroupement de nombreux étudiants et personnels universitaires, ont été confrontés à une série de contraintes (fermeture des campus, apprentissage en ligne, télétravail) et de mesures préventives pour limiter la transmission du virus. Cette situation a suscité des inquiétudes quant à la propagation potentielle du SARS-CoV-2 en milieu universitaire, étant donné la proximité et les interactions sociales étroites entre les membres de la communauté universitaire.

Parallèlement, les professionnels de la santé exerçant en soins primaires ont été en première ligne dans la lutte contre la COVID-19, exposés quotidiennement à des patients infectés. Leur exposition constante au virus, ainsi que leur rôle crucial dans la prise en charge des cas, les plaçaient dans une position à haut risque d'infection et de transmission à leur foyer, leurs collègues et leurs patients.

C'est donc dans ce contexte que ce projet de thèse a été conçu dans le but de caractériser la séroprévalence des anticorps IgG anti-SARS-CoV-2 au sein d'une communauté universitaire, avec comme terrain d'étude l'Université de Corse, ainsi que parmi des professionnels de la santé exerçant en soins primaires (médecins généralistes, pédiatres, chirurgiens-dentistes et assistants, pharmaciens et assistants) en France métropolitaine. Le projet mené en population universitaire, réalisé entre la deuxième et la quatrième vague de la pandémie (du 23 novembre 2020 au 31 juillet 2021), visait à comprendre la circulation du SARS-CoV-2 au sein d'un campus universitaire et à identifier l'exposition au SARS-CoV-2 de cette population ainsi que les facteurs d'exposition associés, afin de fournir des données utiles aux éventuelles recommandations concernant les établissements universitaires. Dans les salles de classe et les amphithéâtres des universités, le risque d'infection par la COVID-19 est plus élevé en raison de la forte densité de population, des contacts étroits et fréquents et d'une éventuelle mauvaise ventilation [5]. Simultanément, le projet effectué auprès des professionnels de la santé en soins primaires, réalisé à la fin de la troisième vague (du 10 mai au 31 août 2021) et six mois après le lancement de la campagne de vaccination, visait à évaluer l'étendue de l'épidémie au sein de cette population, ainsi que la réponse immunitaire suite à la première campagne de vaccination (Figure 1).

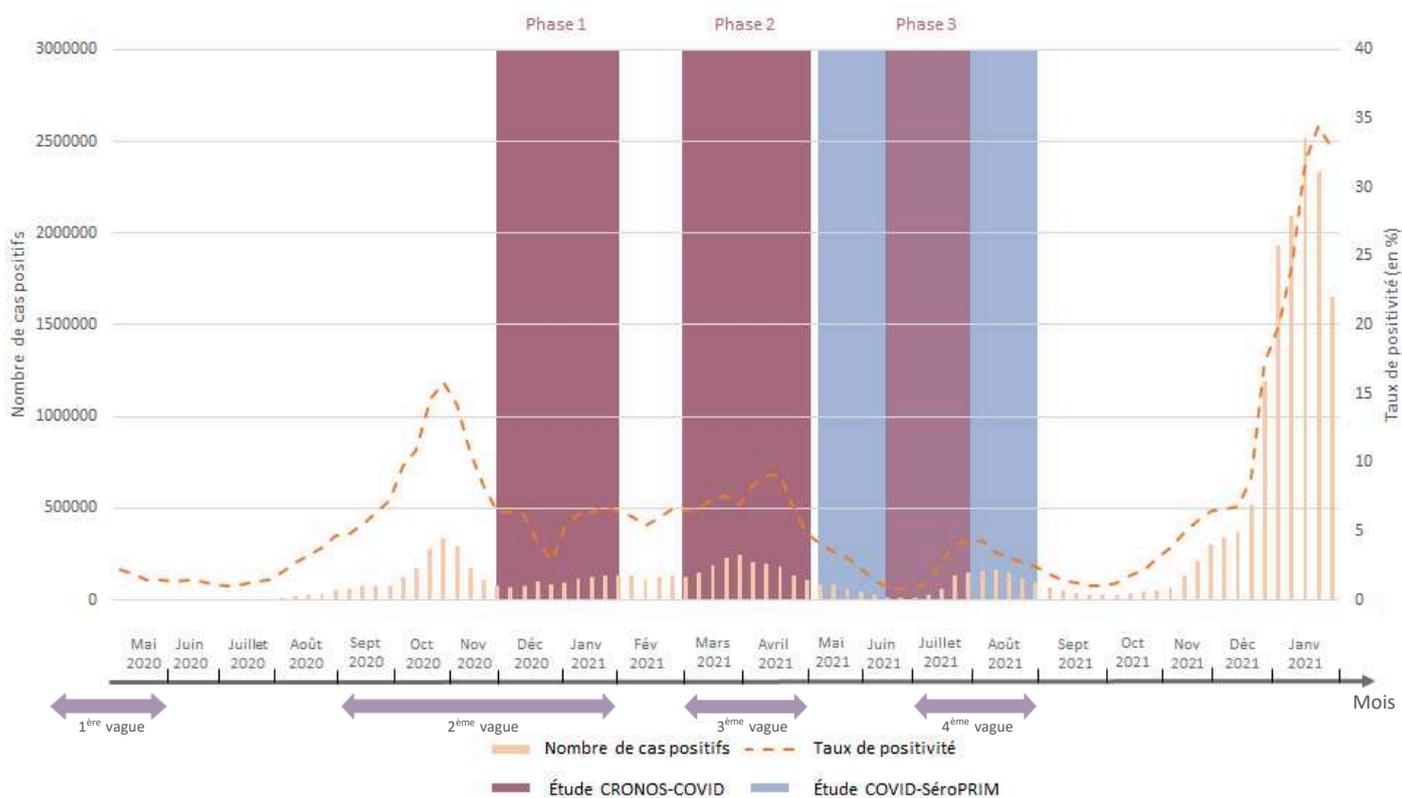


Figure 1 : Chronologie de l'épidémie française de la COVID-19 pendant la période d'étude des projets CRONOS-COVID et COVID-SéroPRIM

L'hypothèse de ce projet de thèse était que ces deux différentes populations, par leur environnement (campus universitaire) et par leur profession, présentaient un risque important d'exposition au virus SARS-CoV-2 par rapport à la population générale. Les objectifs de cette thèse étaient les suivants : i) estimer dans une population universitaire la séroprévalence des anticorps IgG anti-SARS-CoV-2 entre la deuxième et la quatrième vague (novembre 2020 à juillet 2021), évaluer la persistance des réponses immunitaires dans le temps avec un suivi en trois phases (phase 1 : 23 novembre 2020 au 31 janvier, phase 2 : 1^{er} mars au 9 mai 2021, phase 3 : 14 juin au 31 juillet 2021) et déterminer les facteurs associés à cette infection ; ii) recueillir des données spécifiques chez les professionnels de la santé exerçant en soins primaires et les membres de leur ménage en France métropolitaine à la fin de la troisième vague (10 mai au 31 août 2021), en estimant également la séroprévalence des anticorps IgG anti-SARS-CoV-2 et en déterminant les facteurs associés à cette infection et aux anticorps neutralisants. Les connaissances sur la COVID-19 ont rapidement évolué, et les

données rapportées ici sont le reflet de l'état des connaissances de la deuxième à la quatrième vague épidémique (Figure 2).

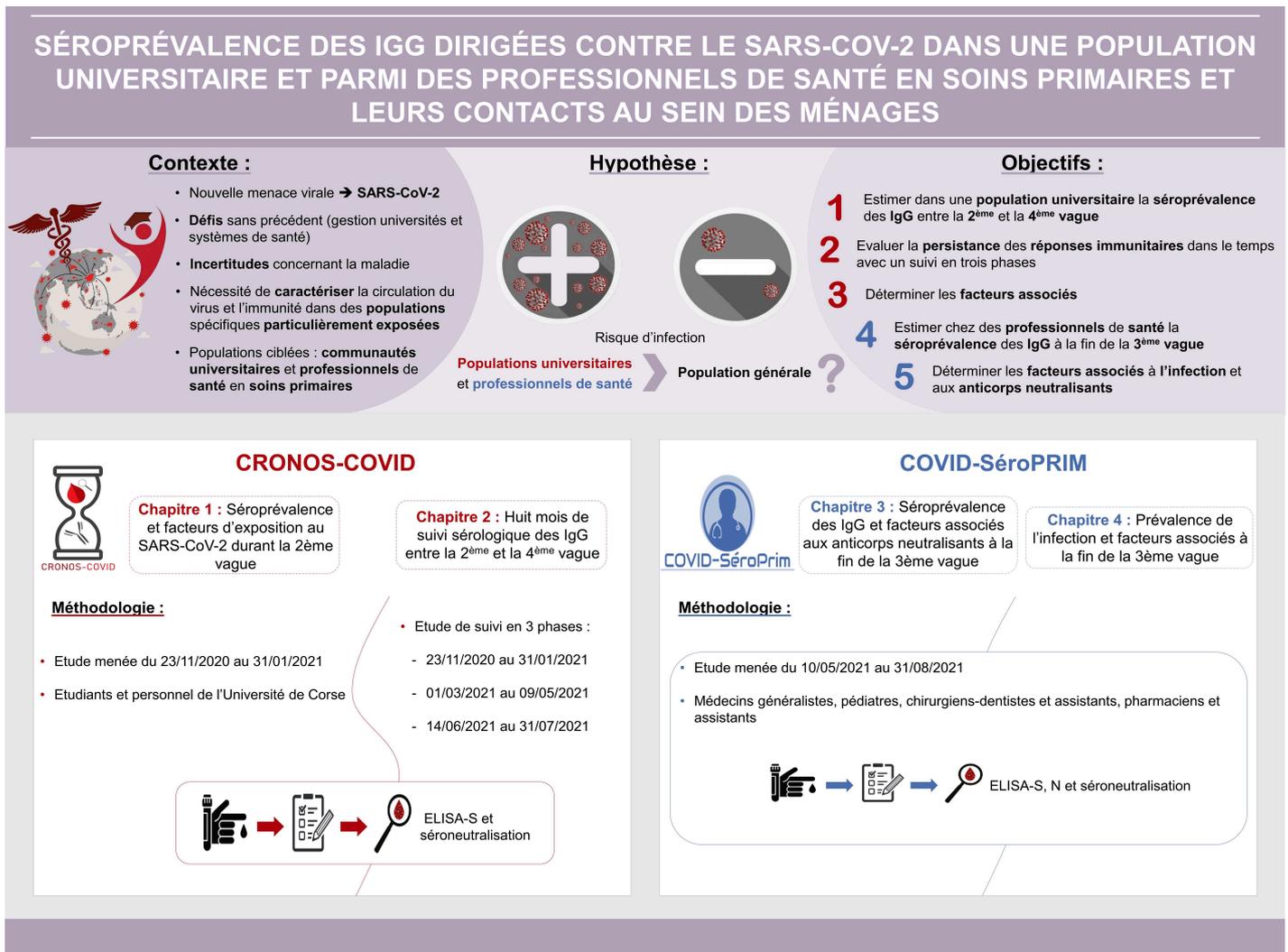


Figure 2 : Résumé graphique du contexte et de la méthodologie de thèse

En somme, ce projet de thèse s'inscrit dans une démarche de santé publique visant à mieux comprendre l'impact de la pandémie de la COVID-19 sur des populations spécifiques exposées, afin d'éclairer les stratégies de prévention et de contrôle futurs.

Organisation et introduction bibliographique

L'introduction bibliographique de ce manuscrit de thèse est divisée en trois parties principales.

Dans un premier temps, les généralités relatives au virus SARS-CoV-2 sont abordées. La première partie bibliographique englobe une vue d'ensemble du virus, son historique, son génome, son cycle de réplication, ses voies de transmission, ainsi que les manifestations cliniques associées. Les méthodes de diagnostic, les traitements, la vaccination et les stratégies de prévention y sont également exposés.

La partie suivante se penche sur l'épidémiologie de la maladie COVID-19. Cette deuxième partie examine l'évolution de la pandémie à l'échelle mondiale, nationale en France et finalement, à l'échelle régionale en Corse. Un état de la littérature concernant l'évolution du SARS-CoV-2 en France a été indispensable afin de visualiser les différentes vagues de la maladie, les mesures restrictives mises en place et pour l'identification des variants. Une vue globale de la situation en Corse a été nécessaire pour comprendre l'exposition du virus SARS-CoV-2 sur l'île. Cette partie vise à mettre en contexte les différentes études entreprises dans le cadre de ce projet de thèse.

Enfin, la troisième partie met l'accent sur les groupes de population qui ont été particulièrement exposés à la COVID-19, en se concentrant principalement sur deux populations : les professionnels de la santé et les communautés universitaires. Une vue globale de la situation au sein de ces populations s'est avérée essentielle pour évaluer leur exposition et pour la mise en place de nos différentes études.

I. Introduction

Partie 1. Généralités de la maladie COVID-19

1. Le virus SARS-CoV-2

1.1 Découverte, histoire et origine

Fin décembre 2019, une zoonose émergente de pneumopathies atypiques décrite à l'époque comme d'allure virale, a émergé dans la ville de Wuhan en Chine [6]. Les patients présentaient une infection respiratoire sévère, caractérisée par de la fièvre et des difficultés respiratoires. La découverte d'un nouveau coronavirus a été annoncée officiellement le 9 janvier 2020 par les autorités sanitaires chinoises et l'OMS [7]. Autrefois désigné sous le nom de « Nouveau Coronavirus 2019 » (2019-nCoV), le Comité International de Taxonomie des Virus (ICTV) a attribué au virus la nouvelle dénomination de SARS-CoV-2 [8]. Cet agent viral récemment découvert est responsable de l'émergence de la maladie infectieuse appelée maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) [9]. Par conséquent, ce virus est responsable de l'une des trois plus grandes épidémies de coronavirus chez l'Homme, succédant au syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) survenue en 2003 en Asie, et au coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) qui sévit depuis 2012 au Moyen-Orient [10–12].

L'épidémie de la COVID-19 a initialement émergé en Chine, avec l'identification du premier cas le 1er décembre 2019 à Wuhan, dans la capitale de la province de Hubei [13]. La maladie s'est propagée à l'intérieur de la Chine à compter de la mi-décembre 2019. La plupart des personnes affectées avaient fréquenté un marché à Huanan, connu pour sa vaste variété de produits issus de la faune sauvage, tels que poissons, fruits de mer, ainsi que des animaux terrestres sauvages et vivants. Le 31 décembre 2019, les autorités locales ont officiellement désigné la ville de Wuhan comme épice de l'épidémie. Le marché de Huanan a finalement été fermé dès le lendemain, soit le 1^{er} janvier 2020 [14]. Par la suite, la maladie s'est répandue au-delà des frontières chinoises, les premiers cas exportés ont été découverts en Thaïlande les 8 et 13 janvier 2020 [15]. La situation s'est rapidement détériorée à l'échelle mondiale. En effet, le virus s'est diffusé à travers le monde par le biais de voyageurs, au cours des premières semaines de l'épidémie en Asie [16], à partir du 20 janvier 2020 en Amérique [17], du 24 janvier 2020 en Europe [18], du 25 janvier 2020 en Océanie [19] et du 14 février 2020 en

Afrique [20]. L'OMS a prononcé l'état d'urgence de santé publique de portée internationale le 30 janvier 2020 [21]. Face à l'ampleur alarmante de la propagation de la COVID-19 et à la sévérité de la maladie à l'échelle mondiale, l'OMS a déclaré cette épidémie comme pouvant être caractérisée de pandémie le 11 mars 2020 [22].

L'origine précise du SARS-CoV-2 demeure incertaine au moment de la rédaction de cette thèse. Une hypothèse initiale suggère une évolution à partir d'un virus ancestral présent chez les chauves-souris [10]. Néanmoins, aucune preuve de transmission virale directe entre les chauves-souris et l'humain n'a été établie. L'explication la plus vraisemblable est que le virus s'est transmis à l'Homme par le biais d'un hôte intermédiaire. Le pangolin a été initialement suspecté au début de la pandémie, toutefois le coronavirus dont il est porteur se distingue par des différences significatives au niveau de certaines séquences génétiques cruciales pour le virus. Une seconde hypothèse envisagée est que le virus aurait circulé silencieusement chez l'Homme pendant plusieurs années, jusqu'à l'apparition d'une mutation récente le rendant plus virulent et pathogène. Une troisième hypothèse portait sur l'évasion du virus depuis un laboratoire de recherche en Chine. Après diverses investigations, aucune preuve tangible d'une fuite accidentelle ou intentionnelle n'a pu être avancée [23].

1.2 Taxonomie, phylogénie et génomique

Divers coronavirus ont la capacité d'infecter les humains, dont quatre coronavirus saisonniers (HKU1, OC43, NL63 et 229E) responsables de symptômes hivernaux bénins, le SARS-CoV à l'origine du SRAS, et le MERS-CoV provoquant une atteinte respiratoire potentiellement sévère. Ainsi, le SARS-CoV-2 représente le septième coronavirus pathogène pour l'Homme [24,25]. Ce virus fait partie de l'ordre des *Nidovirales*, de la famille des *Coronaviridae* et plus spécifiquement du genre *Betacoronavirus*. Ce virus est génétiquement différent des autres coronavirus humains. Toutefois, il est classifié dans la même espèce biologique que le SARS-CoV, appartenant au sous-genre *Sarbecovirus* [26].

Le SARS-CoV-2 est une particule virale sphérique, enveloppée, composée d'acide ribonucléique (ARN) monocaténaire non segmenté de polarité positive. Sa taille est comprise entre 60 et 220 nm [27]. Le génome du virus présente une identité de séquence de 79% avec celui du SARS-CoV et de 50% avec celui du MERS-CoV [28]. La taille moyenne du

génom viral est d'environ 30 kilobases (kb), et il contient deux principaux cadres de lecture ouverts (ORF). Les premiers ORF1a et ORF1b, localisés à l'extrémité 5', englobent les deux tiers du génome et codent pour 16 protéines non structurales (nsp) impliquées dans la transcription et la réplique du virus. Les ORF situés à l'extrémité 3' codent pour quatre protéines structurales. Ces protéines, à savoir la glycoprotéine de surface (Spike ou S), la protéine d'enveloppe (E), la protéine membranaire (M), et la protéine de nucléocapside (N), jouent un rôle crucial dans la formation de la structure du virus. Les sept ORF suivants codent pour des protéines accessoires qui sont insérés entre les gènes de structure. La surface de l'enveloppe virale présente des projections élevées composées de protéines S qui s'associent en trimères, conférant ainsi à la particule virale une apparence couronnée [29]. La représentation schématique du virus SARS-CoV-2 et de son génome est présenté dans la Figure 3.

Structure

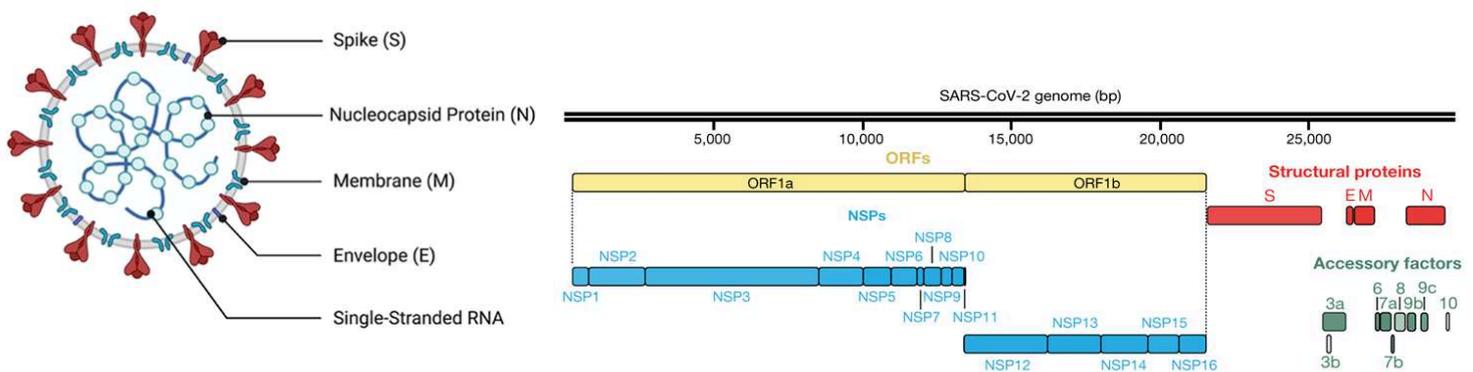


Figure 3 : Représentation schématique du SARS-CoV-2 et de son génome

(A comprehensive SARS-CoV-2 and COVID-19 review, *European Journal of Human Genetics*, Jamison JR. et al, (2022) ; A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing, *Nature*, Gordon et al. (2020))

L'analyse phylogénétique du génome révèle que le SARS-CoV-2 est regroupé avec le SARS-CoV et les coronavirus liés au SRAS (SRASr-CoV) présents chez les chiroptères, le classant ainsi dans le sous-genre *Sarbecovirus* du genre *Betacoronavirus*. Dans ce clade spécifique, le SARS-CoV-2 est positionné dans une lignée distincte comportant quatre isolats de coronavirus de chiroptères (RaTG13, RmYN02, ZC45 et ZXC21), ainsi que de nouveaux coronavirus récemment détectés chez les pangolins, se regroupant parallèlement au SARS-CoV et aux autres SARSr-CoV. En se basant sur des séquences génomiques, le groupe d'étude *Coronaviridae* de l'ICTV a attribué le SARS-CoV-2 à l'espèce existante SARSr-CoV [26].

Par ailleurs, l'étude menée par Tang *et al.* a permis d'identifier deux souches de SARS-CoV-2 : la souche L et la souche S, la souche L étant plus agressive et contagieuse que la souche S [30]. L'arbre phylogénétique du génome du SARS-CoV-2 est présenté dans la Figure 4.

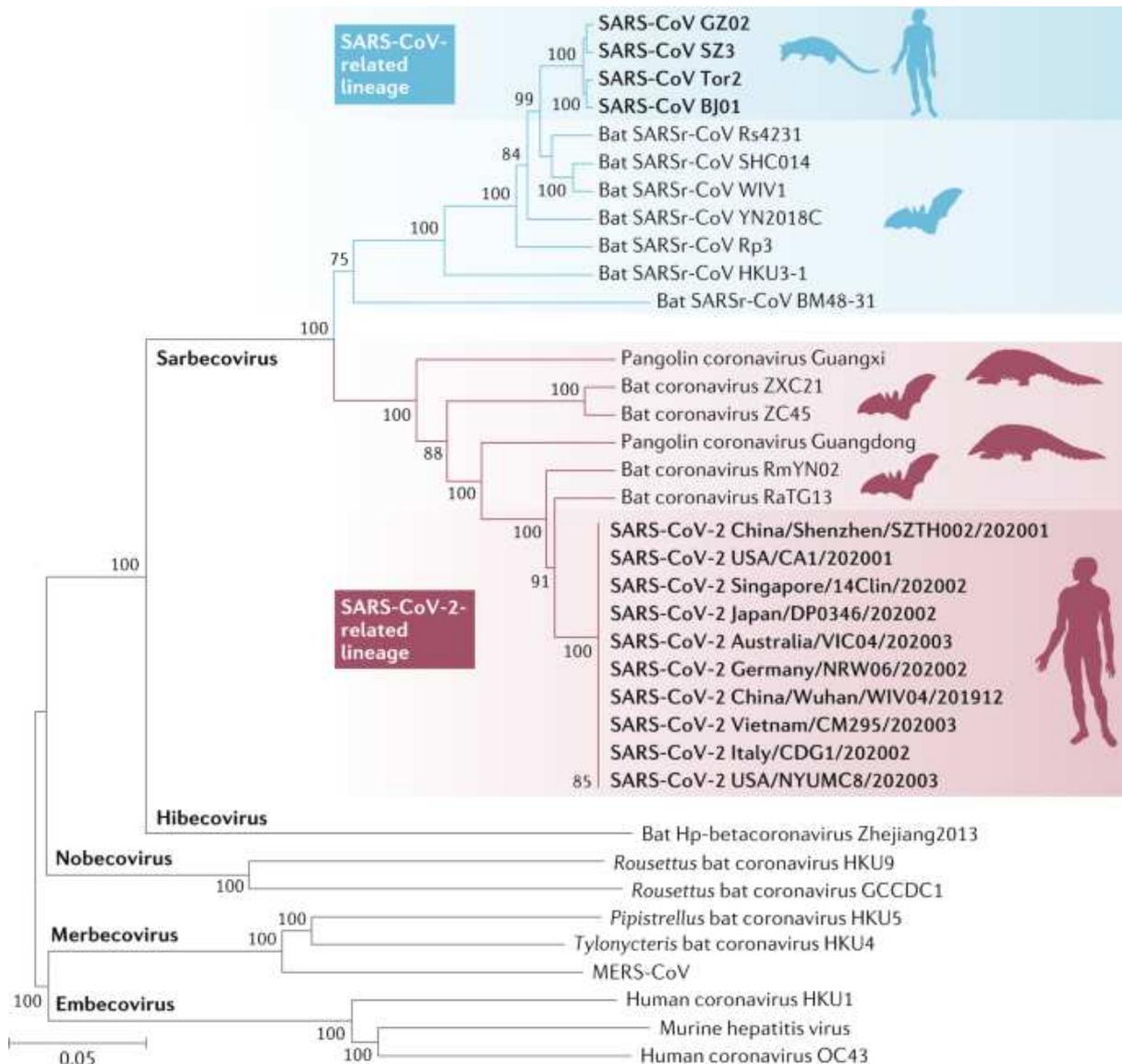


Figure 4 : Arbre phylogénétique du génome du SARS-CoV-2, du SARS-CoV et d'autres bêta-coronavirus (Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19, Nature Reviews Microbiology, Ben Hu et al. (2020))

1.3 Propriétés physico-chimiques de la particule virale

Certains facteurs physiques tels que le pH, la température ou encore l'humidité relative peuvent affecter de manière significative les coronavirus humains endémiques. Un pH extrême provoque l'inactivation rapide de ces virus, cependant ils restent relativement stables dans une plage de pH de 6 à 6,5. Une exposition à une température de 56°C pendant 30

minutes peut également conduire à l'inactivation du SARS-CoV-2, cependant une température plus élevée est nécessaire en présence de protéines [25]. Le virus peut maintenir son potentiel infectieux sur des surfaces lisses pendant plus de quatre jours à des températures comprises entre 22 et 25°C, avec une humidité relative située entre 40 et 50%. Toutefois, l'infectiosité est perdue à des températures dépassant 38°C et à une humidité relative excédant 95% [31]. Dans un environnement climatisé à température ambiante et avec une faible humidité, la stabilité du SARS-CoV-2 est préservée, facilitant ainsi la contamination croisée et la transmission du virus dans cet espace [32]. Sur des surfaces en plastique ou en acier inoxydable, le SARS-CoV-2 demeure stable plus longtemps, avec une survie de 72 heures, tandis qu'il subsiste pendant 24 heures sur du carton et seulement 4 heures sur du cuivre [33]. Les coronavirus sont sensibles à plusieurs agents chimiques et désinfectants incluant l'éther, le chloroforme, l'éthanol, le propanol, le glutaraldéhyde, le formaldéhyde, etc. Les coronavirus humains endémiques peuvent rester infectieux sur des surfaces inanimées telles que le métal, le verre ou le plastique pendant une période pouvant s'étendre jusqu'à neuf jours. La désinfection des surfaces avec de l'éthanol à une concentration de 62 à 71%, du peroxyde d'hydrogène à 0,5% ou de l'hypochlorite à 0,1% permet de réduire considérablement l'infectiosité des coronavirus en seulement 60 secondes d'exposition [34]. Conformément aux directives de l'OMS, l'isopropanol et les formulations de désinfectant pour les mains pourraient inactiver efficacement le SARS-CoV-2 [35].

1.4 Cycle de réplication

Le SARS-CoV-2, à l'instar de tous les virus, est un pathogène intracellulaire obligatoire, ce qui signifie qu'il a besoin de pénétrer dans une cellule hôte, dont il utilise le matériel génétique en vue de se répliquer. L'étape initiale de la réplication consiste en l'acheminement du matériel viral dans le cytoplasme après franchissement de la membrane cellulaire. Le virus se lie à la cellule hôte grâce à l'interaction entre la protéine S et le récepteur cellulaire de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) [36,37]. Par conséquent, l'affinité de la liaison entre la protéine S et le récepteur ACE2 influence la capacité de réplication virale et potentiellement la sévérité de la maladie [38,39]. La glycoprotéine ACE2 est abondante à la surface des cellules du tissu respiratoire, mais également au niveau du système digestif, du cœur, du tissu neurologique ou des vaisseaux sanguins. Ainsi, le virus peut cibler plusieurs tissus chez une même personne, ce qui explique l'existence de symptômes extra-pulmonaires [40,41].

Une fois fixée à l'ACE2, la protéine virale S est clivée en deux parties par une protéase de la cellule hôte. Ce processus moléculaire est essentiel pour exposer une partie de la séquence polypeptidique de la protéine S, désignée sous le nom de peptide de fusion, qui s'incorpore ensuite dans la membrane cellulaire. Résulte ainsi un rapprochement entre l'enveloppe virale et la membrane cellulaire, composées toutes deux d'une bicouche lipidique qui fusionneront par la suite [42]. La molécule TMPRSS2 présente à la surface de la cellule va alors faciliter la fusion du virus avec la membrane plasmique de la cellule hôte. Le virus peut également utiliser le mécanisme de l'endocytose pour pénétrer. En effet, lorsque la protéine S se fixe au récepteur ACE2, cela provoque une invagination de la membrane plasmique, enveloppant le virus dans un endosome où une protéase, activée par l'acidité de ce compartiment, déclenche la fusion entre la membrane endosomale et la membrane virale [43]. La fusion de ces membranes libère ensuite l'ARN viral dans le cytoplasme cellulaire, entraînant ainsi la mise en place de la réplication virale [44].

Une fois à l'intérieur de la cellule hôte, le virus détourne les machineries cellulaires, responsables de la traduction des protéines, afin de favoriser la synthèse de ses propres composants. Suite à cette étape, l'ARN viral est traduit par les ribosomes. Ce mécanisme implique l'utilisation des ARN de transfert cellulaires (ARNt), lesquels appartiennent à un codon de trois nucléotides avec un acide aminé spécifique. Ainsi, le virus détourne à son profit tant les ribosomes que les ARNt [45]. La particule virale prend alors forme sur la membrane plasmique, se présentant sous la forme d'une vésicule. Finalement, les nouveaux virions quittent la cellule par exocytose afin d'infecter de nouvelles cellules [46]. La représentation schématique du cycle de réplication virale du SARS-CoV-2 est présenté dans la Figure 5.

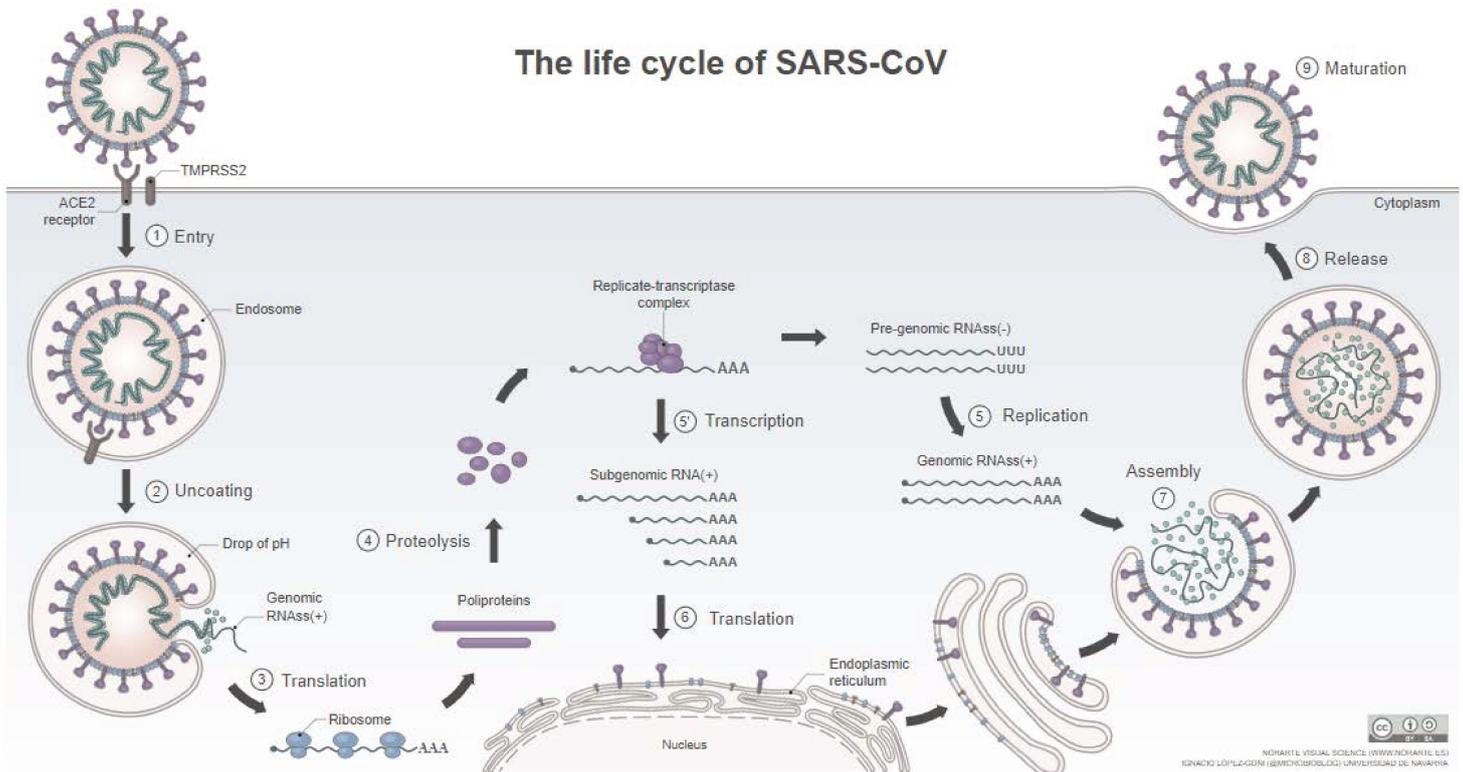


Figure 5 : Représentation schématique du cycle de réplication virale du SARS-CoV-2 (Norarte Visual Science, Ignacio López-Goñi, Universidad de Navarra)

1.5 Modes de transmission

Le SARS-CoV-2 se propage essentiellement par voie aéroportée à travers l'émission de petites gouttelettes respiratoires. Ces gouttelettes chargées de particules virales peuvent contaminer une personne non infectée soit par contact direct rapproché (transmission directe), soit par contact avec une surface contaminée (transmission indirecte). Les particules de plus petite taille peuvent être émises sous formes d'aérosols et rester en suspension dans l'air, particulièrement dans des espaces clos mal ventilés ou surpeuplés. Les particules les plus lourdes peuvent se déposer par gravité sur les surfaces avoisinantes [47,48]. Le virus peut demeurer actif pendant plusieurs heures sur une surface inerte contaminée. La durée de persistance du virus peut fluctuer en fonction de divers paramètres tels que la nature de la surface, la température, l'humidité et la luminosité environnante [33]. Le virus se trouve rarement dans le sang, les sécrétions vaginales, le sperme, les selles ou l'urine. En réalité, la détection du virus dans ces fluides serait principalement associée aux personnes souffrant d'une forme sévère de la maladie. Au début de l'épidémie, aucune transmission par ces différentes voies n'a été rapporté [49]. Par ailleurs, le virus n'a pas été retrouvé dans le lait

maternel de mères infectées [50]. La transmission verticale demeure rare, toutefois quelques cas de transmission postnatale ont été signalés [51].

1.6 Physiopathologie

L'infection liée à la maladie COVID-19 induit rapidement la production de molécules impliquées dans l'inflammation, comprenant des cytokines telles que l'interleukine-6, l'interleukine-8, l'interleukine-10, ainsi que d'autres médiateurs tels que les facteurs de nécrose tumorale (TNF- α). Ces molécules exercent une action locale antivirale et attirent les cellules immunitaires, notamment les monocytes, macrophages et lymphocytes T, qui sont responsables de l'élimination des cellules infectées. Au cours de l'infection, il peut se produire une augmentation anormalement élevée de la production des cytokines, entraînant un phénomène hyper-inflammatoire, en particulier au niveau pulmonaire [52], habituellement qui se manifeste lors de la deuxième semaine de symptômes et représente le principal mécanisme des formes sévères de la COVID-19. Les répercussions de ce phénomène peuvent exiger une hospitalisation en soins intensifs, voire entraîner le décès des patients concernés [49].

1.7 Période d'incubation et degré de contagiosité

La période d'incubation désigne l'intervalle de temps qui s'écoule entre la date d'un premier contact potentiel avec un patient suspecté ou confirmé de COVID-19 et la date d'apparition des premiers signes cliniques de la maladie. Après infection par le SARS-CoV-2, la période d'incubation moyenne est de trois à cinq jours, et peut s'étendre jusqu'à 14 jours [53]. L'évolution de la période d'incubation du SARS-CoV-2 est présentée dans la Figure 6.

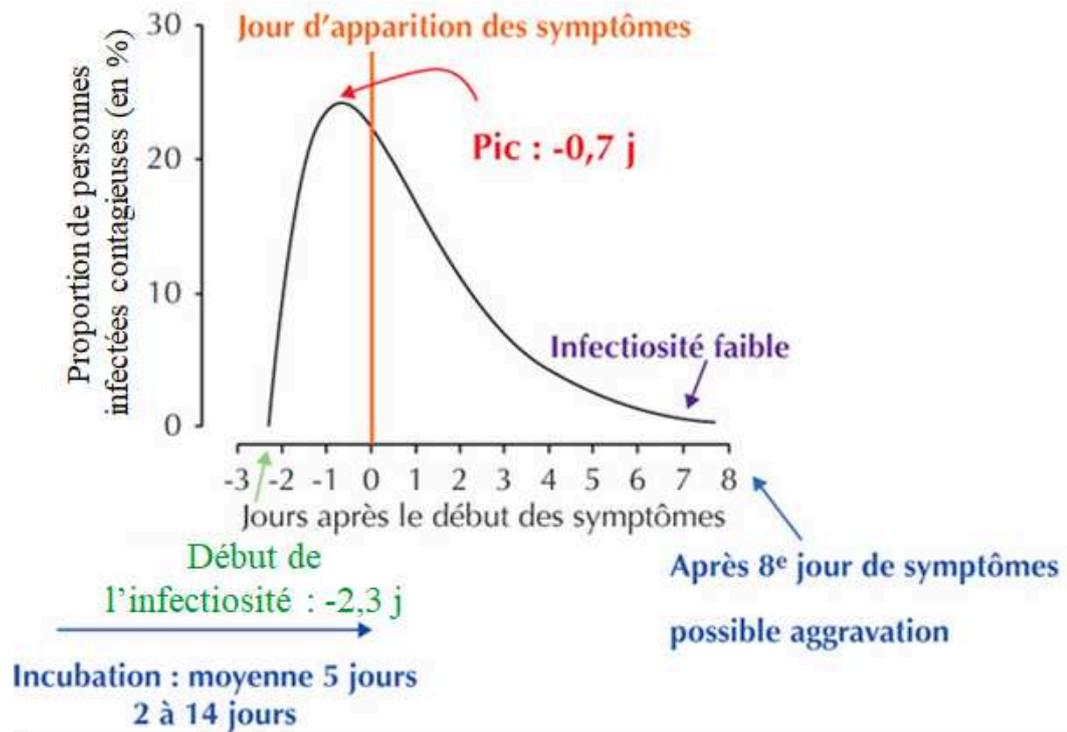


Figure 6 : Représentation schématique de l'infectiosité du SARS-CoV-2 au fil du temps (COREB mission nationale, 2020)

Le risque de transmission est généralement maximal deux à trois jours avant l'apparition des premiers symptômes, puis il diminue progressivement, se restreignant à partir du 7^{ème} jour de symptômes et devenant exceptionnel après le 14^{ème} jour. Toutefois, ces durées peuvent varier en fonction de la lignée du virus considérée. Généralement, plus les symptômes deviennent sévères et persistants, plus la période de transmission se prolonge [49]. La représentation schématique de la contagiosité du SARS-CoV-2 est présenté dans la Figure 7.

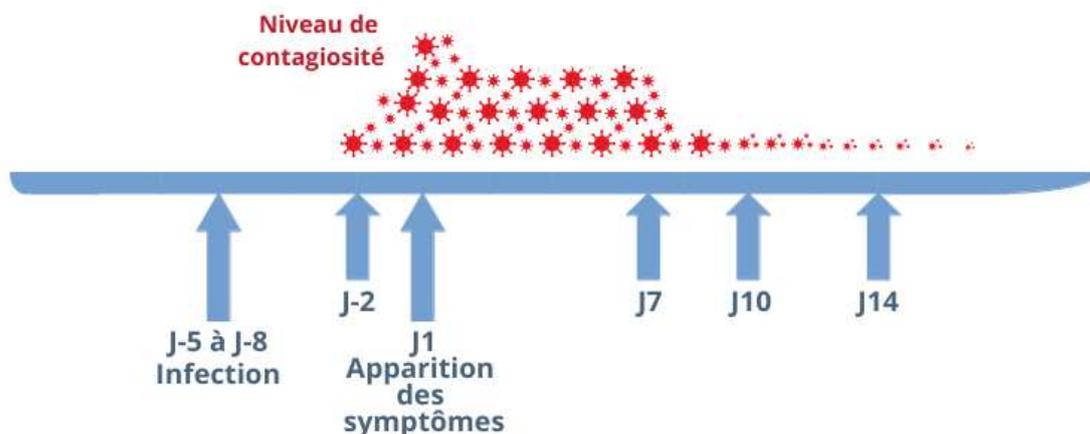


Figure 7 : Représentation schématique de la contagiosité du SARS-CoV-2 au fil du temps (Inserm, Coronavirus et COVID-19, 2022)

1.8 Symptomatologie

Les symptômes de la COVID-19 varient considérablement d'une personne à l'autre [54]. Une part non négligeable des personnes infectées par le SARS-CoV-2 ne présente aucun symptôme. En effet, selon la littérature, la proportion de personnes asymptomatiques serait estimée entre 15 et 40% des patients infectés [55–57].

De manière générale, 80% des patients atteints de la COVID-19 présentent une forme bénigne de l'infection, bien qu'elle demeure contagieuse [54]. Dans le cas où la maladie engendre des symptômes, la COVID-19 se manifeste initialement par des signes classiques d'une infection respiratoire, comprenant la fièvre et la toux. D'autres manifestations symptomatiques peuvent accompagner ou remplacer ces symptômes tels que des myalgies, des céphalées, des maux de gorge, une congestion ou un écoulement nasal, des nausées, des vomissements, des diarrhées, etc. L'apparition soudaine d'une agueusie ou anosmie est l'un des signes les plus discriminants pour suspecter une infection par la COVID-19 [58,59]. D'un point de vue dermatologique, certaines personnes présentent un érythème ou une éruption cutanée, et plus rarement des engelures, en particulier au niveau des orteils [60]. L'infection peut également entraîner une atteinte pulmonaire virale, provoquant une dyspnée chez environ 15% des patients. Approximativement, 5% des cas évoluent vers une forme sévère de la maladie, caractérisée par une insuffisance respiratoire, un choc et/ou un dysfonctionnement de plusieurs organes [61].

La nature et la sévérité des symptômes diffèrent en fonction des individus, dépendant notamment de l'âge, de l'état pathologique, du variant auquel ils sont exposés, etc. De manière générale, les enfants présentent moins fréquemment de symptômes que les adultes [62]. Contrairement aux personnes âgées qui peuvent manifester des signes atypiques de la maladie tels qu'un état confusionnel, des malaises ou des chutes [63,64].

Plusieurs types de séquelles à long terme peuvent impacter la santé des personnes ayant contracté la COVID-19. Les complications post-COVID résultent de l'atteinte de certains organes pendant la phase aiguë de la maladie, en particulier chez les patients ayant développé une forme grave ou critique. Par exemple, une détresse respiratoire peut entraîner une fibrose pulmonaire, une insuffisance rénale aiguë peut conduire à une atteinte rénale chronique, ou encore une inflammation peut occasionner une atteinte cardiaque. Les

conséquences peuvent être temporaires ou permanentes [49,65]. Par ailleurs, certains patients peuvent encore ressentir des symptômes pendant plusieurs semaines, voire plusieurs mois après l'infection, même lorsque le virus n'est plus décelable dans l'organisme, et ce, même en l'absence d'une forme sévère de la maladie. Ils forment ce qui se nomme le COVID long, se traduisant par ces symptômes prolongés tels qu'une fatigue chronique, des troubles neurocognitifs, des complications cardiopulmonaires, des douleurs musculosquelettiques ou encore des troubles digestifs. L'évolution de ces manifestations est fluctuante mais tend à s'améliorer progressivement [66,67].

La maladie peut également avoir des répercussions affectant la santé mentale, accroissant le risque de développer de l'anxiété ou de la dépression parmi les patients, leur entourage ainsi que parmi le personnel soignant ayant pris en charge ces malades [68,69].

1.9 Evolution de la maladie

La guérison de la COVID-19 est généralement spontanée pour les personnes présentant des formes légères ou modérées. En cas de formes sévères, caractérisées par une atteinte pulmonaire conduisant à une insuffisance d'oxygénation du sang, la gestion du patient nécessite une hospitalisation. Lorsqu'un syndrome hyper-inflammatoire se manifeste et entraîne un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), une admission en réanimation devient essentielle. Des complications potentiellement sévères peuvent également survenir, telles que des troubles neurologiques, des troubles du rythme cardiaque, des événements thromboemboliques, une insuffisance rénale, ou des surinfections bactériennes [49].

1.10 Personnes à risque

Les personnes présentant des facteurs de fragilité sont plus susceptibles de courir un risque accru face à la maladie COVID-19. L'âge constitue le principal élément lié à une augmentation du risque de développer une forme grave de la maladie après une infection, en particulier chez les personnes âgées de plus de 65 ans. Certaines pathologies chroniques telles que le diabète, l'obésité, les cancers, les maladies respiratoires, les maladies cardiovasculaires, les maladies hépatiques, les troubles psychiatriques, l'immunodépression et l'insuffisance rénale, ainsi que la grossesse ou encore l'absence de vaccination contre le SARS-CoV-2, accroissent le risque de développer une forme sévère de la maladie [49,70].

1.11 Dépistage et marqueurs d'infection

Le diagnostic de la maladie COVID-19 peut être effectué au moyen de méthodes directes et indirectes de détection. Les méthodes directes, telles que les tests virologiques (RT-qPCR, antigéniques, salivaires), visent à détecter la présence du virus, permettant ainsi de déterminer si une personne est porteuse du virus au moment du test. Les méthodes indirectes, comme les tests sérologiques, identifient les anticorps produits par l'organisme en réponse à une infection, fournissant ainsi des informations sur une éventuelle infection antérieure par le virus [49].

- Les tests directs

Après que les autorités chinoises aient rendu publique la séquence complète du génome du SARS-CoV-2 le 12 janvier 2020, des tests moléculaires ont été développés afin de détecter l'ARN viral du SARS-CoV-2 [71]. Ces techniques ont reposé majoritairement sur le principe de la réaction en chaîne par polymérase en temps réel (RT-qPCR), permettant d'amplifier des fragments du génome viral présent dans un échantillon. La détection de l'ARN viral par RT-PCR cible différentes régions du virus, notamment le gène de l'ARN polymérase ARN-dépendante (RdRP), le gène ORF1a/b (cadre de lecture ouvert conservé du SARS-CoV-2), le gène E (enveloppe), le gène N (protéine nucléocapside) et le gène S (protéine de spicule). Il est recommandé d'utiliser des réactifs comprenant au moins deux de ces cibles. Il existe plusieurs kits de détection disponibles sur le marché qui affichent une spécificité excellente (100%) et une sensibilité satisfaisante (80-90%). La performance des kits est influencée par la qualité du prélèvement et la manière dont les manipulations sont réalisées (extraction et RT-qPCR), soulignant ainsi l'importance d'une formation préalable du personnel [72].

Les tests virologiques peuvent être réalisés à partir d'un prélèvement nasopharyngé de cellules de la muqueuse respiratoire, ou à partir d'un prélèvement salivaire. La référence en matière de diagnostic de la COVID-19 est la RT-qPCR sur prélèvement nasopharyngé, en raison de sa sensibilité plus élevée par rapport au prélèvement salivaire [49]. Le virus peut être détecté dans les prélèvements nasopharyngés et les voies aériennes supérieures environ 2 à 3 jours avant l'apparition des premiers signes cliniques, et il peut persister jusqu'à 4 semaines [73]. En effet, après la guérison de la maladie, certaines personnes

peuvent conserver des traces du matériel génétique du virus au niveau de l'épithélium respiratoire, ce qui peut entraîner un résultat positif plusieurs semaines après la disparition des symptômes, même si elles ne sont plus contagieuses [49].

Les tests antigéniques sont conçus pour détecter des protéines virales, généralement la protéine de la nucléocapside N, présentes dans les échantillon cliniques. Cette protéine est choisie comme cible principale en raison de sa forte présence, sa stabilité, sa spécificité au virus SARS-CoV-2 et sa rapidité de détection dans les échantillons cliniques. Après avoir mélangé le prélèvement nasopharyngé ou nasal avec un réactif, quelques gouttes sont déposées sur une cassette. Une bande colorée se forme en présence du virus dans le prélèvement. La plupart des tests fournissent un résultat en 15 minutes. Ces tests présentent des avantages majeurs, notamment leur rapidité, leur facilité d'utilisation et d'interprétation, contrairement aux prélèvements virologiques. Cependant, ils sont moins sensibles, nécessitant idéalement une réalisation entre le premier et le quatrième jour suivant le début des premiers symptômes [74].

- Les tests indirects

Les tests sérologiques permettent de détecter, à partir d'un prélèvement sanguin, les anticorps spécifiques produits par l'organisme en réaction à une infection par le SARS-CoV-2 ou à une vaccination. La sérologie permet de diagnostiquer rétrospectivement une infection à la COVID-19 et de quantifier la concentration des anticorps produits. Un résultat positif à un test sérologique indique que la personne a été exposée au virus, ou a été vacciné, et a développé une réponse immunitaire, comme en témoignent ces anticorps. Il est important de noter que la sérologie COVID-19 n'est pas un moyen de dépister l'infection. Ces tests ne renseignent pas sur la contagiosité d'une personne ni sur l'immunité conférée par les anticorps détectés vis-à-vis d'une nouvelle infection. Il est recommandé de réaliser ces tests environ 14 jours après l'apparition des signes cliniques [75].

Les tests sérologiques les plus fréquemment utilisés incluent les dosages immunologiques d'immunoabsorption par enzyme liée (ELISA), les dosages immunologiques à flux latéral (LFIA) et les dosages immunologiques par chimiluminescence (CLIA). En fonction du test utilisé, il est possible de détecter les anticorps immunoglobulines de type M (IgM), de type A (IgA), de type G (IgG) ou les anticorps totaux [76]. Les tests ELISA emploient principalement des antigènes cibles tels que la protéine N du SARS-CoV-2 ou le domaine extracellulaire de la protéine de surface S.

Deux types de tests ELISA sont couramment utilisés pour distinguer les anticorps post-infection des anticorps post-vaccination : ELISA-S et ELISA-N. Le test ELISA-S peut détecter les anticorps acquis après une infection ou à la suite de la vaccination. En revanche, il ne permet pas de faire la distinction entre une infection passée et une réponse immunitaire due à la vaccination chez les personnes vaccinées. Toutefois, le test ELISA-N est spécifique pour détecter une infection en cours, même chez les vaccinés. Généralement, ces tests s'avèrent très spécifiques (>99%) et sensibles (>90%), et jouent un rôle crucial dans la collecte des données épidémiologiques sur la COVID-19 [77].

- Les marqueurs d'infection

L'exposition au SARS-CoV-2 déclenche la formation d'une réponse immunitaire. Néanmoins, les deux années de pandémie ont démontré que l'immunité naturelle ne garantit pas une protection totale ou de longue durée contre ce virus, comme en témoignent les nombreux cas de réinfection. Ce phénomène s'explique par le fait que la grande majorité des anticorps se trouve principalement dans la circulation sanguine, tandis que la porte d'entrée du virus se situe dans le nez, une zone faiblement irriguée et donc moins accessible aux anticorps protecteurs produits lors d'une infection antérieure ou suite à la vaccination. Par ailleurs, les mutations génétiques peuvent également permettre au virus d'échapper aux anticorps [49].

En cas d'infection par le SARS-CoV-2, le système immunitaire peut développer une double réponse immunitaire, engageant à la fois l'immunité innée et l'immunité adaptative. L'immunité innée se manifeste instantanément et de manière localisée, reposant sur des cellules immunitaires, telles que les cellules dendritiques et les macrophages, qui ont la capacité de détruire les agents infectieux de manière non spécifique. Cette réponse est également régulée par des IgA et des cytokines. Parallèlement, l'immunité adaptative se met en place, offrant une réponse spécifique contre le pathogène concerné. Cette réponse mobilise une réponse cellulaire, coordonnée par des lymphocytes cytotoxiques anti-SARS-CoV-2 (TCD4+ et TCD8+), ainsi qu'une réponse humorale se traduisant par la synthèse d'anticorps (IgA, IgM et IgG) par les lymphocytes B. À l'issue de l'infection, bien que ces cellules disparaissent, un ensemble de lymphocytes B et T mémoires persiste dans l'organisme. En cas de nouveau contact avec le virus, ces cellules permettent de relancer rapidement la production d'anticorps [78].

L'organisme produit des anticorps dans les jours ou les semaines suivant l'infection. Les IgM apparaissent précocement tandis que les IgG se manifestent plus tardivement. Les résultats de Guo et al indiquent que dans 92,7% des cas, les IgM sont produits environ cinq jours après l'infection par le SARS-CoV-2, tandis que les IgG sont détectées dans un délai médian de quatorze jours dans 77,9% des cas [79]. La production des anticorps est maximale entre la deuxième et la troisième semaine post-infection puis semble décroître avec le temps. La cinétique des marqueurs d'infection est présentée dans la Figure 8. Il n'est pas possible de déterminer avec précision la durée de leur persistance en raison de la grande variabilité des réponses immunitaires d'un patient à l'autre. De plus, la durée des anticorps semble dépendre de l'intensité et de la sévérité de la maladie [80–83].

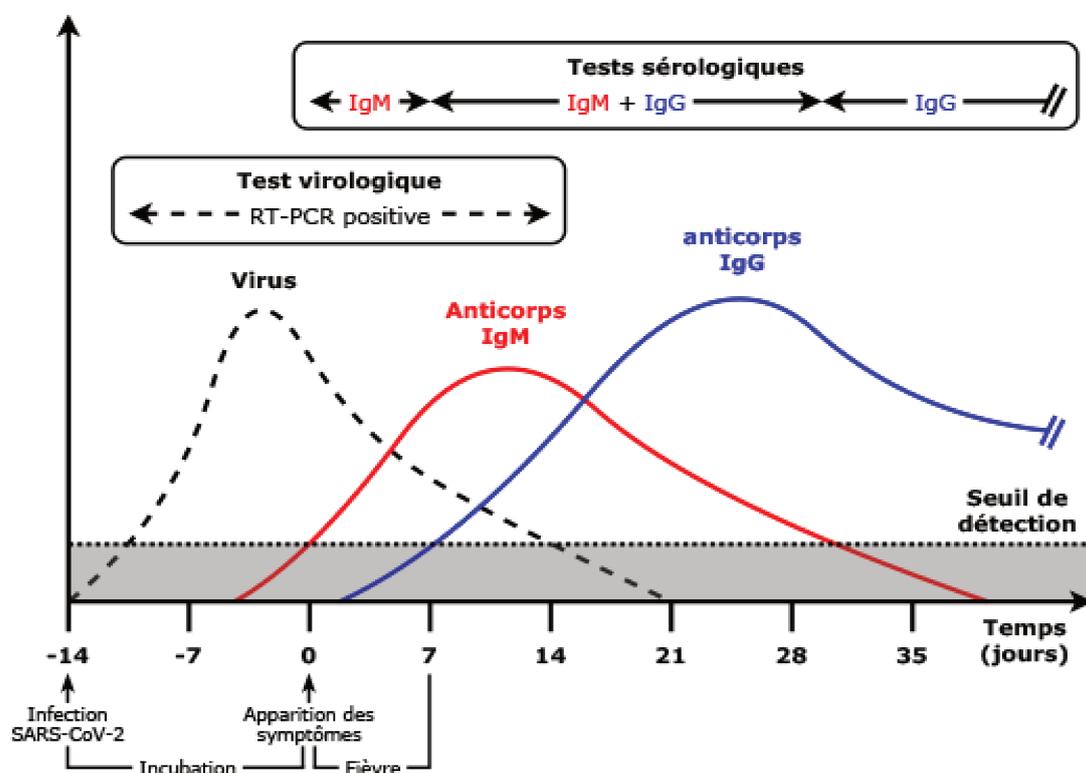


Figure 8 : Représentation schématique de la cinétique des marqueurs virologiques au cours de l'infection au SARS-CoV-2 (Ministère des Solidarités et de la Santé)

Pour autant, tous ces anticorps ne sont pas forcément neutralisants. En effet, ils ne sont pas tous en mesure de bloquer le virus et ainsi d'empêcher le développement de la maladie COVID-19. En revanche, les vaccins sont conçus pour induire une réponse immunitaire capable de neutraliser le virus. Malgré cela, il existe une partie de la population qui ne développe pas d'anticorps suite à une infection [49].

1.12 Traitements, prévention et vaccination

- Traitements

Bien qu'il n'existe pas de traitement spécifique pour les patients présentant des formes légères ou modérées de la maladie, des options thérapeutiques sont disponibles pour les patients à haut risque de développer une forme sévère de la COVID-19.

Jusqu'au 21 décembre 2023, le traitement antiviral de première intention à administrer après le diagnostic de la COVID-19 était le nirmatrelvir/ritonavir. En cas d'impossibilité d'utiliser ce traitement, le remdesivir pouvait être envisagé en deuxième intention, et en dernier recours le sotrovimab (sous réserve du variant circulant) [84].

La survenue de certaines complications telles qu'une fréquence respiratoire accrue, une hypotension artérielle, une confusion, une déshydratation, ou une altération soudaine de l'état général exigeait une surveillance étroite, pouvant entraîner un traitement spécifique voire une hospitalisation du patient. À l'hôpital, en complément des traitements symptomatiques, une oxygénothérapie était réalisée ainsi qu'une prophylaxie contre les thromboses veineuses par administration d'un anticoagulant. Pour minimiser le risque de mortalité associé à la maladie, un traitement par corticoïdes était appliqué de manière systématique. En addition aux corticoïdes, des traitements anti-inflammatoires ciblés (anti-IL6 type tocilizumab, sarilumab) pouvaient être prescrits chez les patients présentant des marqueurs inflammatoires élevés et des formes sévères de la COVID-19. En cas de dégradation de l'état du patient, les soins prodigués visaient à compenser les défaillances observées. Par exemple, en cas de difficultés respiratoires, l'intubation ou l'utilisation d'un respirateur était nécessaire. Pour des problèmes cardiovasculaires, des médicaments anti-arythmiques ou des anticoagulants pouvaient être administrés, tandis que pour des problèmes rénaux, la dialyse pouvait être envisagée [49,85].

Depuis le début de la pandémie, le pronostic de la maladie s'est considérablement amélioré grâce aux avancées de la recherche et à l'évolution des protocoles de prise en charge des patients, conduisant ainsi à une diminution tant de la durée d'hospitalisation que de la fréquence des décès.

- Prévention

Pour restreindre la propagation de la COVID-19, diverses mesures ont été appliquées, notamment :

- Porter un masque chirurgical ou FFP2 ;
- Aérer les espaces clos et fréquentés ;
- Respecter les distances physiques (1 à 2 mètres) ;
- En cas de toux ou d'éternuement, se couvrir le nez et la bouche ;
- Utiliser un mouchoir à usage unique pour se moucher et le jeter immédiatement ;
- Éviter de se toucher le visage (nez, bouche, yeux) ;
- Se laver régulièrement les mains avec du savon et de l'eau (ou une solution hydroalcoolique) ;
- Se faire tester et s'isoler en cas de symptômes ou de résultat positif pour la COVID-19 ;
- Se faire vacciner et suivre les recommandations concernant les rappels.

Depuis la septième vague (juin 2022), le respect des gestes barrières n'est plus une obligation mais reste fortement conseillé. Bien que toutes ces mesures aient leurs limites, c'est en les appliquant de manière combinée que le risque de propagation du virus est minimisé [49,86,87].

- Vaccination

Depuis décembre 2020, des vaccins conférant des niveaux élevés de protection contre la maladie ont été introduits à l'échelle mondiale. En France, les premières campagnes de vaccination ont été mises en place à partir du 27 décembre 2020, avec pour objectif de restreindre la propagation de l'infection, les formes sévères, les hospitalisations ainsi que les décès liés à la COVID-19. La campagne de vaccination a débuté en respectant une hiérarchie de priorités : (i) les résidents en établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD), les personnes ayant des comorbidités, et les professionnels de la santé ; (ii) les personnes de plus de 75 ans ; (iii) les personnes de plus de 50 ans ; (iv) les personnes âgées de plus de 18 ans ; et ensuite (v) à l'ensemble de la population en fonction des disponibilités [88–90].

Ces vaccins permettent à l'organisme de reconnaître et de se défendre contre le SARS-CoV-2. Certains de ces vaccins utilisent des approches classiques telles que

l'utilisation de virus inactivés ou de protéines du virus, tandis que d'autres adoptent des techniques innovantes, telles que l'administration d'ARN messenger (ARNm), ou l'utilisation de virus génétiquement modifiés pour exprimer des gènes spécifiques du SARS-CoV-2. En 2022, six vaccins étaient autorisés en France [91,92] :

- Les vaccins à ARN messenger, Comirnaty de Pfizer/BioNTech (BNT162b2) et Spikevax de Moderna (mRNA-1273), fonctionnent sur un principe novateur qui exploite l'ARN messenger pour induire une réponse immunitaire contre le virus SARS-CoV-2. Le vaccin contient des molécules d'ARNm encapsulées dans des nanoparticules lipidiques, lesquelles protègent l'ARNm et facilitent son entrée dans les cellules humaines après injection intramusculaire. Une fois à l'intérieur des cellules, l'ARNm est traduit en protéine Spike par les ribosomes des cellules hôtes. Les cellules exposent ensuite les protéines Spike à leur surface, déclenchant ainsi une réponse immunitaire cellulaire et humorale [93].
- Les vaccins à vecteur viral, Vaxzevria d'AstraZeneca (AZD1222) et Jcovden de Johnson & Johnson Janssen (JNJ-78436735), reposent sur une technologie qui implique l'injection d'un adénovirus modifié à vecteur non répliquatif [94]. Ce vecteur permet ainsi la production d'un antigène d'intérêt par l'organisme. Les cellules de la personne vaccinée vont ensuite être infectées par ce vecteur, induisant alors la production de protéines Spike pour restreindre la réplication.
- Les vaccins protéiques recombinants avec adjuvant, Nuvaxovid de Novavax (NVX-CoV2373) et VidPrevtyn Beta de Sanofi Pasteur (VAT00008), sont composés de protéines virales recombinantes qui présentent directement un ou plusieurs antigènes de la protéine Spike du SARS-CoV-2. Ces antigènes sont habituellement produits *in vitro* à l'aide d'un baculovirus recombinant dans des cellules d'insecte [95]. Ensuite, ils subissent plusieurs étapes de purification avant d'être injectés. Un adjuvant est associé pour booster la réponse immunitaire au vaccin.

Les différents vaccins induisent la formation de lymphocytes B et T mémoires dans l'organisme, lesquels sont capables de reconnaître et de combattre le virus en cas d'infection ultérieure [96]. Habituellement, il faut environ deux semaines après la vaccination pour que l'organisme produise ces lymphocytes B et T. Par conséquent, une personne qui a été exposée au SARS-CoV-2, que ce soit avant ou après la vaccination, pourrait contracter la COVID-19 si le vaccin n'a pas eu suffisamment de temps pour assurer une protection complète [97].

Conformément aux recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS), au 11 février 2021, un schéma vaccinal complet nécessitait l'administration de deux doses de vaccin, avec un intervalle de 4 à 12 semaines en fonction du type de vaccin utilisé, à l'exception des personnes qui s'étaient remises de la COVID-19 dans les 6 mois précédant la vaccination [98]. Les recherches scientifiques réalisées avec ces vaccins ont démontré que la vaccination conserve une bonne efficacité jusqu'à 6 mois après l'injection de la deuxième dose [99]. Chez les individus vaccinés qui contractent malgré tout l'infection, la vaccination est associée à une diminution plus rapide de la charge virale [100]. Par ailleurs, l'étendue du bénéfice vaccinal peut être variable d'un variant à l'autre [101]. Néanmoins, la protection conférée par le vaccin décroît progressivement dans le temps [102]. C'est pourquoi, il était recommandé de procéder à un rappel de vaccination dans les 4 à 6 mois suivant la fin du schéma vaccinal initial [98]. L'administration de la troisième dose est bénéfique pour renforcer la réponse immunitaire et prolonger sa durabilité au fil du temps [103]. Les recommandations ont été sujettes à des ajustements en réponse à l'évolution du contexte épidémique, à l'émergence de nouvelles informations concernant les vaccins et à l'apparition des variants.

Depuis le 27 avril 2023, la vaccination n'est plus requise en France, bien qu'elle demeure accessible pour les personnes qui le souhaitent. Le pass vaccinal a été supprimé le 14 mars 2022, et le pass sanitaire a été suspendu le 1^{er} août 2022 [104].

Partie 2. Une pandémie virale mondiale

2. Epidémiologie du virus SARS-CoV-2

2.1 Evolution de la pandémie à l'échelle mondiale

- L'Asie

Le 27 décembre 2019 marque le début officiel de l'épidémie de la COVID-19 à Wuhan, dans la province du Hubei, en Chine. En seulement 30 jours, la maladie s'est propagée au-delà de la Chine continentale, touchant ensuite les pays voisins, pour finalement prendre de l'ampleur à l'échelle internationale dès janvier 2020 [105]. Le premier décès a été recensé en Chine le 11 janvier 2020 [106]. En raison de la menace posée par le virus et de sa propagation rapide à Wuhan, les autorités chinoises ont placé en quarantaine plus de 50 millions de personnes le 23 janvier 2020 [107]. Par la suite, le gouvernement a proscrit tout trafic aérien, ferroviaire, routier et fluvial, ainsi que les transports publics [106]. D'après un rapport de l'OMS, plus de 50 000 cas de COVID-19 ont été recensés en Chine le 15 février 2020 [108]. Quelques jours après les premiers décès signalés en dehors de la Chine, plus de 500 cas d'infection ont été déclarés à l'extérieur du pays [106]. Préoccupée par l'ampleur alarmante de la propagation et de la gravité de la maladie, l'OMS a annoncé que la COVID-19 pouvait désormais être désignée comme une pandémie le 11 mars 2020, date à laquelle plus de 121 000 cas avaient été rapportés [7]. Grâce à la mise en œuvre de strictes mesures restrictives telles que l'instauration de confinements, l'isolement et la quarantaine des cas, des données ont démontrés que ces actions ont contribué à contenir l'épidémie [107]. Progressivement, les autorités chinoises ont commencé à assouplir les restrictions, rétablissant lentement la vie quotidienne à la normale, même dans les provinces les plus affectées [109].

En date du 10 mars 2023, la Chine est le pays sur le continent asiatique qui a connu la plus grande épidémie de COVID, comptant 4 903 524 cas confirmés et 101 056 décès enregistrés [110].

- L'Europe

Les premiers cas confirmés en Europe ont été observés en France le 24 janvier 2020 et le premier décès survenu en dehors de l'Asie a été rapporté dans le pays le 15 février 2020 [111]. En date du 10 mars 2020, la COVID-19 avait touché tous les pays de l'Union européenne.

L'Italie a été le premier pays européen à enregistrer le plus grand nombre de cas et de décès liés à la COVID-19 [112]. Tout juste derrière, l'Espagne a été le pays européen ayant comptabilisé le plus de personnes infectées et décédées [113]. En revanche, l'Allemagne a affiché l'un des taux de mortalité les plus bas par rapport à son taux d'infection [114].

Au 10 mars 2023, la France figurait comme le troisième pays le plus touché par la pandémie dans le monde, avec 39 866 718 cas confirmés et 166 176 décès déclarés [110].

- L'Amérique

Le premier cas constaté en Amérique du Nord et plus précisément aux Etats-Unis, a été détecté le 19 janvier 2020 et le premier décès a été enregistré le 3 mars 2020 [17]. Au sein de l'Amérique du Sud, le Brésil a déclaré son premier cas le 26 février 2020 et le premier décès le 18 mars 2020 [115].

Jusqu'au 10 mars 2023, les Etats-Unis figuraient comme le pays le plus sévèrement touché par la pandémie, avec 103 804 263 cas confirmés et 1 123 836 décès recensés [110].

- L'Océanie

Le premier cas identifié en Océanie et notamment en Australie, a été déclaré le 25 janvier 2020 et le premier décès a été signalé le 1^{er} mars 2020 [116].

En date du 10 janvier 2023, l'Australie était le pays le plus durement touché en Océanie, enregistrant 5 961 143 cas confirmés et 21 970 décès [110].

- L'Afrique

Le premier cas détecté en Afrique a été découvert en Égypte le 14 février 2020, avec le premier décès signalé le 8 mars 2020 [117].

Au 10 mars 2023, l'Afrique du Sud était le pays le plus fortement touché du continent africain et comptait 4 067 067 cas confirmés et 102 595 décès [110].

2.2 Evolution de la pandémie à l'échelle nationale

Afin de surveiller l'évolution d'une épidémie, certains indicateurs sont primordiaux, notamment le R_0 (nombre de personnes qu'une personne infectée peut contaminer), le taux d'incidence (fréquence de nouveaux cas d'une maladie dans une population donnée sur une période spécifique), le taux de positivité (proportion de tests diagnostiques positifs par rapport au nombre total de tests effectués sur une période donnée), le nombre de nouveaux cas confirmés, de malades hospitalisés ou encore en réanimation. En se basant sur ces indicateurs, il est possible de constater que la pandémie de COVID-19 a traversé neuf vagues épidémiques en France entre mars 2020 et l'hiver 2022-2023 [118].

- 1^{ère} vague (mars – mai 2020)

En France, les premiers cas officiels de COVID-19 ont été recensés le 24 janvier 2020 [119]. Une augmentation des nombres de nouveaux cas et de décès de COVID-19 a été constatée jusqu'à fin mars 2020, plaçant la France dans une phase ascendante de fin janvier à fin mars. À partir du 3 avril 2020, le pays est entré dans une phase de plateau élevé, atteignant le pic épidémique de la première vague le 6 avril 2020 (2020-S15) [120].

Compte tenu de l'accroissement très rapide du nombre de nouveaux cas de COVID-19, le gouvernement a annoncé le 8 mars 2020 qu'aucun rassemblement de plus de 1 000 personnes ne serait autorisé. Les hôpitaux et les médecins de ville ont été contraints de filtrer leurs patients. Le 11 mars 2020, le ministre de la Santé a interdit toutes les visites aux résidents des EHPAD. Le 12 mars 2020, le président de la République a ordonné la fermeture des crèches, des écoles, des collèges, des lycées et des universités. À ce moment précis, un dispositif exceptionnel de chômage partiel a été envisagé et les salariés ont été invités à pratiquer le télétravail. Par ailleurs, les interventions chirurgicales non urgentes ont également été déprogrammées ou reportées. Le 14 mars 2020, le Premier ministre a annoncé la fermeture de tous les établissements publics considérés comme « non-essentiels », à l'exception des magasins alimentaires, des pharmacies, des banques, des stations-service, des bureaux de tabac et de presse. Le 16 mars 2020, le président de la République a indiqué que seuls les déplacements jugés « absolument nécessaires » seraient dorénavant autorisés. Afin de freiner la croissance exponentielle de la pandémie, le gouvernement a instauré un confinement généralisé très strict pour l'ensemble de la population française, le 17 mars 2020. Les régions les plus touchées comprenaient l'Île-de-France, le Grand Est, l'Auvergne-Rhône-Alpes, la Provence-Alpes-Côte d'Azur, les Hauts-de-France, la Bourgogne-Franche-Comté,

l'Occitanie et la Nouvelle-Aquitaine. À compter du 10 avril 2020, les différents indicateurs épidémiologiques ont suivi une évolution à la baisse. Le 11 mai 2020, le confinement a été assoupli progressivement, marqué par la levée de l'autorisation de sortie, l'obligation de porter un masque dans les transports en commun, la réouverture des commerces à l'exception des bars et des restaurants, et le retour progressif des élèves à l'école. Le 30 juin 2020, Santé publique France a constaté une diminution de la circulation de la COVID-19, bien qu'elle persiste. Le 24 juillet 2020, la Direction générale de la Santé a noté un relâchement des mesures barrières par la population et a mentionné une recrudescence de l'épidémie. En conséquence, le gouvernement a autorisé les préfets à prendre des mesures restrictives ciblées, en particulier en ce qui concerne l'obligation du port du masque dans les espaces publics. Le 31 juillet 2020, Santé Publique France a fait état d'une intensification de la circulation virale, ce qui a conduit certaines villes à rendre obligatoire le port du masque en extérieur au début du mois d'août [121].

- 2^{ème} vague (septembre – janvier 2021)

Le Conseil scientifique a alerté que la circulation de la COVID-19 a repris pendant l'été 2020, touchant l'ensemble du territoire français, en particulier les jeunes adultes. Une deuxième vague épidémique est survenue dès le début de septembre 2020, suivie d'une augmentation extrêmement rapide du nombre de nouveaux cas le 1^{er} octobre 2020. Le pic de cette deuxième vague a été atteint vers le 1^{er} novembre 2020, avec 326 205 nouvelles contaminations (2021-S44) [122].

À partir du 26 septembre 2020, certaines régions ont été placées en « alerte maximale », entraînant la fermeture des bars et des restaurants pendant deux semaines. Dans les zones soumises à une alerte renforcée, les rassemblements de plus de 10 personnes ont été interdits, les bars étaient tenus de fermer à 22h, tandis que les salles de sport, les gymnases, les salles des fêtes et les salles polyvalentes ont été fermées. Toutefois, les restaurants étaient autorisés à ouvrir dans ces zones, mais avec une limite de 6 clients par table. Un couvre-feu a été instauré le 14 octobre 2020, suivi d'un deuxième confinement le 30 octobre 2020. Ce dernier était moins strict que le précédent, en partie parce que les écoles ont été autorisées à rester ouvertes avec une présence réduite d'élèves. Au début du mois de novembre 2020, la disponibilité accrue des tests a conduit à une utilisation généralisée. Vers la mi-novembre, le nombre de cas de COVID-19 était en décline, ce qui a conduit à la levée du

confinement national à partir du 15 décembre 2020, et son remplacement par un couvre-feu nocturne de 20 heures à 6 heures. Les premières campagnes de vaccination ont débuté en France à partir du 27 décembre 2020, avec une priorité accordée aux groupes à risque élevé, notamment les personnes âgées ou présentant des comorbidités, ainsi que ceux vivants en collectivité ou exerçant une activité professionnelle dans le domaine de la santé et étant au contact d'individus potentiellement vulnérables. Dans un premier temps, la vaccination a été proposée en priorité aux résidents des EHPAD, et des établissements sociaux et médico-sociaux (ESMS). Par la suite, la vaccination a été ouverte le 2 janvier 2021 aux professionnels de santé de plus de 50 ans, puis le 5 janvier aux aides à domicile du même groupe d'âge. Le début de l'année 2021 a été caractérisé par l'apparition et la circulation du variant Alpha, avec 19 cas confirmés le 7 janvier 2021. Face à l'émergence de nouveaux variants, le gouvernement a imposé un couvre-feu généralisé à partir de 18h le 16 janvier 2021, ainsi qu'un renforcement des contrôles aux frontières. Dans un second temps, la vaccination a été élargie le 18 janvier 2021 aux personnes de plus de 75 ans considérées à haut risque. Le 31 janvier 2021, de nouvelles mesures ont été mises en place, notamment la fermeture des frontières aux pays hors Union européenne, l'exigence d'un test PCR négatif pour les voyageurs en provenance de l'Union européenne, et la fermeture des grands centres commerciaux non alimentaires de plus de 20 000 m². Par la suite, des confinements localisés ont été instaurés dans les départements présentant des taux d'incidence préoccupants. Dans ces zones, les déplacements ont été restreints, à l'exception des sorties dans un rayon de 5 kilomètres autour du domicile et limitées à une durée d'une heure pour les achats de première nécessité, les consultations et soins, l'exercice physique et les besoins des animaux de compagnie [123]. À la fin de cette deuxième vague, la France était en retard en termes de vaccination, avec environ 3 millions de personnes ayant reçu leur première dose de vaccin et 1 500 000 ayant reçu leur seconde dose [124].

- 3^{ème} vague (mars – avril 2021)

Après avoir connu un déclin à partir du 16 novembre 2020, l'épidémie est repartie à la hausse à la mi-mars 2021, marquant ainsi le début de la troisième vague épidémique. Le pic de cette troisième vague a été atteint aux alentours du 4 avril 2021, atteignant 271 182 nouvelles contaminations (2021-S13) [125].

À compter de début mars 2021, la vaccination a été étendue aux personnes âgées de 65 à 74 ans. Cette troisième vague s'est caractérisée par l'apparition de mutations du virus avec une prédominance du variant Alpha et une circulation moindre des variants Beta et Gamma. Le 20 mars 2021, face à la hausse de cas de COVID-19, un troisième confinement a été décrété dans les 16 départements français les plus impactés par l'épidémie. Les écoles et les collèges ont continué à accueillir tous les élèves alors que les lycées ont basculé en demi-jauge. Les déplacements étaient autorisés dans un rayon de 10 kilomètres aux alentours du domicile, sans limite de temps et sans nécessité de présenter une attestation de sortie. Les commerces jugés « non essentiels » ont été dans l'obligation de fermer, à l'exception des coiffeurs, des librairies, des disquaires, des fleuristes et des chocolatiers. À la date du 31 mars 2021, la vaccination a continué de progresser, dépassant les 11,3 millions de doses injectées, avec environ 2,8 millions de personnes ayant reçu deux doses de vaccin. Ce même jour, en raison de la saturation des services de réanimation, le président de la République a déclaré l'extension des mesures de confinement à l'ensemble du territoire métropolitain, la fermeture des crèches, des écoles, des collèges et des lycées ainsi que l'alignement des vacances de printemps pour tous les élèves français. À partir du 16 avril 2021, la vaccination a été élargie aux personnes âgées de 50 à 64 ans, ainsi qu'aux patients présentant des comorbidités. Entre début mai et fin juin 2021, le gouvernement a annoncé une sortie du confinement et une levée progressive des restrictions sanitaires en plusieurs étapes. En effet, les collèges et les lycées ont de nouveau accueilli leurs élèves le 3 mai 2021. À partir de mi-mai, certains lieux de culture ainsi que les terrasses de bars et restaurants ont été obtenus l'autorisation de réouvrir. Le 19 mai 2021, le couvre-feu a été retardé de 19 heures à 21 heures, permettant aux commerces « non essentiels », aux restaurants et aux terrasses de bars (avec une limite de six personnes par table), aux musées, aux cinémas et aux salles de sport de pouvoir accueillir du public. Le 31 mai 2021, la vaccination était disponible pour les personnes âgées de 18 à 49 ans. Le 9 juin 2021, le couvre-feu a été reporté de 21 heures à 23 heures, ce qui a permis aux restaurants et bars d'accueillir de nouveau du public en intérieur, tout en maintenant une limite de six personnes par table. L'accès aux salles de sport était conditionné à la présentation du pass sanitaire. Les salons et les foires ont pu reprendre leurs activités, avec une limite de 5 000 personnes et la présentation du pass sanitaire. Les adolescents âgés de 12 à 18 ans ont pu se faire vacciner à partir du 15 juin 2021. Le port du masque est devenu obligatoire à l'intérieur à partir du 17 juin. Enfin, le 30 juin 2021 marque la levée de quasiment toutes les restrictions

sanitaires, incluant la fin des jauges dans les magasins et la réouverture complète des restaurants, des cinémas, des théâtres, etc. Néanmoins, le port du masque restait obligatoire dans les espaces clos [126].

- 4^{ème} vague (juillet – août 2021)

Un nouveau rebond épidémique est apparu le 21 juillet 2021 amenant ainsi la France à sa quatrième vague. Le pic épidémique a été atteint vers le 12 août 2021, avec 164 661 nouveaux cas (2021-S32). Cette quatrième vague a été marquée par l'arrivée en France du variant Delta. Cette vague a été considérée comme étant la « vague des non-vaccinés » [127].

Le 12 juillet 2021, de nouvelles mesures ont été appliquées dans le but de contenir la propagation des variants. Tous les professionnels de santé et les bénévoles en contact avec des personnes à risque ont été tenus de se faire vacciner. Le 17 juillet 2021, le gouvernement a signalé que toute personne, arrivant sur le territoire français, en provenance de certains territoires européens à risque devaient présenter un test négatif de moins de 24 heures. Face à la propagation rapide du variant Delta, des mesures supplémentaires ont été mises en place pour tenter de freiner l'épidémie. Ainsi, dans 24 départements, le port du masque en extérieur a été rétabli, et les bars ainsi que les restaurants ont dû fermer à 23 heures. Le pass sanitaire a été imposé dans les lieux culturels et de loisirs le 21 juillet 2021 ainsi que dans les restaurants, les cafés, les centres commerciaux, les trains, les avions à partir d'août 2021. Une réduction de la jauge des rassemblements de 1 000 à 50 personnes a également été décidée. La généralisation du pass sanitaire a incité la population française à se faire vacciner, ce qui a contribué à une baisse de la courbe des hospitalisations [128]. Enfin, le 23 août 2021, la HAS a recommandé l'administration d'une troisième dose de vaccin pour les personnes âgées de plus de 65 ans ainsi que celles présentant des comorbidités [129].

- 5^{ème} vague (novembre 2021 – février 2022)

La cinquième vague a débuté en novembre 2021, se caractérisant par une progression particulièrement rapide et une augmentation significative du taux d'incidence. Le virus semblait principalement affecter les plus jeunes. Le pic a été atteint aux alentours du 22 janvier 2022, avec 2 507 712 nouvelles contaminations (2022-S03) [130].

Cette cinquième vague, initialement véhiculée par le variant Delta, a par la suite été marquée par l'émergence d'un nouveau variant baptisé Omicron le 2 décembre 2021. En raison de l'augmentation du nombre de cas, le gouvernement a lancé une campagne de rappel en annonçant que la troisième dose de vaccin était disponible pour tous 5 mois après la dernière dose reçue. Pour encourager les Français à se faire injecter cette dose de rappel, le pass sanitaire a été désactivé 7 mois après la dernière dose. De nouvelles mesures sont entrées en vigueur le 6 décembre 2021, obligeant les élèves et le personnel à porter des masques en intérieur comme en extérieur. La vaccination est devenue accessible aux enfants à risque âgés de 5 à 11 ans le 22 décembre 2021. Enfin, les discothèques ont été fermées pendant 4 semaines. Un dépistage massif de la population entre Noël et le jour de l'an a facilité la surveillance de la progression de la pandémie. Le 16 janvier 2022, le Parlement a adopté un projet de loi visant à instaurer le pass vaccinal. Le 26 janvier 2022, la France est devenue le quatrième pays le plus touché par la COVID-19, après le Brésil, l'Inde et les Etats-Unis. En février 2022, le variant Omicron a supplanté le variant Delta avec les lignées BA.1 et BA.2 [131–135].

- 6^{ème} vague (mars – avril 2022)

À la fin du mois de mars 2022, une sixième vague a émergé, marquée par une augmentation du taux d'incidence et du nombre total de cas positifs. Cette vague a été marquée par l'apparition du variant recombinant Deltacron XD. Toutefois, cette vague était moins prononcée que les précédentes. Le pic de cette sixième vague était autour du 31 mars 2022, avec 962 397 nouveaux cas (2022-S13) [136].

Les restrictions ont été levées à partir du 14 mars 2022, le port du masque n'est désormais plus obligatoire dans de nombreux lieux clos et fréquentés, et le pass vaccinal a également été suspendu [137]. Selon les données de Santé Publique France, le nombre de cas a ensuite diminué progressivement jusqu'au 5 avril, puis s'est stabilisé autour du 20 mai 2022 [138]. Finalement, les contaminations ont commencé à repartir à la hausse vers la fin du mois de mai 2022 [139].

- 7^{ème} vague (juin – juillet 2022)

La septième vague a commencé début juin et a atteint son pic en juillet 2022, avec 774 065 nouvelles contaminations (2022-S27) [140].

À partir de juin 2022, une reprise des contaminations a été observée, coïncidant avec la levée de l'obligation du port du masque dans les transports publics. Cette vague a été portée par deux sous-variants d'Omicron BA.4 et BA.5, avec une nette prédominance du variant BA.5. Santé Publique France a noté une diminution de la circulation du virus au cours de la semaine du 18 au 24 juillet 2022. Comparativement aux vagues précédentes, la septième vague a été moins meurtrière. À partir du 20 juillet 2022, le deuxième rappel de vaccins a été élargi pour inclure les personnes âgées de 18 à 60 ans. Pour les personnes les plus fragiles (âgées de plus de 80 ans, résidant en EHPAD, ou immunodéprimées), cette dose pouvait être administrée dès trois mois après le premier rappel. Pour tous les autres, elle était recommandée six mois après le premier rappel [141,142].

- 8^{ème} vague (septembre – novembre 2022)

La huitième vague s'est produite en septembre 2022, avec un rebond du taux d'incidence attribué à la reprise des contacts sociaux après la période estivale. Le pic épidémique a été atteint à la mi-octobre, avec 391 479 nouveaux cas (2022-S41) [143].

Cette vague a été caractérisée par la circulation des mêmes sous-variants que ceux observés pendant l'été 2022, mais elle a eu un retentissement hospitalier moindre par rapport aux vagues précédentes. En Octobre 2022, les contaminations ont progressé majoritairement chez les plus âgés. Un nouveau variant nommé BQ.1.1 de la famille des variants Omicron est apparue vers la fin du mois. Ce variant a pris de l'ampleur et pourrait être à l'origine de la reprise des contaminations liées à la COVID-19 [144].

- 9^{ème} vague (automne – hiver 2022/2023)

La neuvième vague s'est manifestée à partir de novembre 2022, marquée par une hausse des indicateurs hospitaliers. Cette vague a été caractérisée par une augmentation des taux d'incidence, de positivité, des nouvelles hospitalisations et des admissions en soins critiques. Cette reprise épidémique était associée à la circulation accrue du sous-variant BQ.1.1, qui était majoritaire (environ 60% à l'échelle nationale). Cette vague a culminé à la mi-décembre 2022, avec 436 368 nouvelles contaminations (2022-S49) [145]. Au début du mois de janvier 2023, le taux d'incidence a nettement diminué. Par conséquent, la neuvième vague semble avoir pris fin en France [146].

Par la suite, la situation épidémiologique en France est devenue plus favorable, avec une diminution de l'ensemble des indicateurs de la COVID-19. La propagation du virus s'est stabilisée à un niveau faible sur l'ensemble du territoire, tandis que les admissions à l'hôpital et les décès ont continué à diminuer. Conformément aux recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique, la Direction Générale de la Santé a annoncé la levée de la totalité des mesures sanitaires relatives à la COVID-19 [147].

- De nouvelles vagues en 2023–2024 ?

Un risque permanent engendré par la maladie COVID-19 a été mentionné par l'OMS. En effet, après de puissantes vagues dévastatrices, des rebonds d'amplitude plus faible, avec un impact sanitaire moins sévère ont été observés. En 2024, le SARS-CoV-2 continue de circuler à un rythme et à une fréquence qui indiquent qu'il ne suit pas le schéma saisonnier typique des virus respiratoires tels que les virus grippaux, le virus respiratoire syncytial, ou les rhinovirus. L'évolution du nombre de cas positifs et taux de positivité par semaine depuis le début de la pandémie est présentée dans la Figure 9.

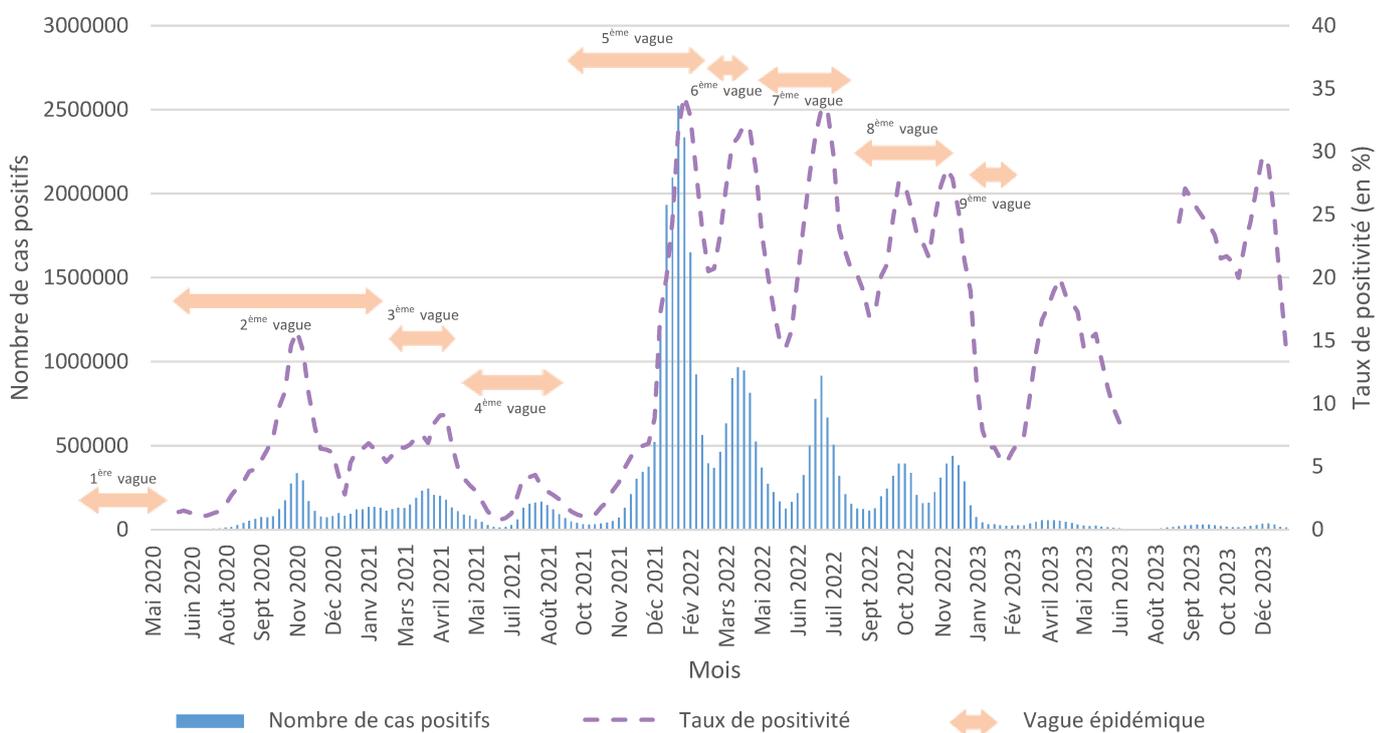


Figure 9 : Evolution du nombre de cas positifs et taux de positivité par mois, de mai 2020 à décembre 2023, France (Santé Publique France)

Suite à la suspension par certains laboratoires de biologie médicale privés de la transmission des résultats des tests de la COVID-19, le taux de positivité n'est plus calculé à partir de la semaine 2023-S25 à 2023-S37. Par ailleurs, les données ne sont plus représentatives à partir de 2023 étant donné que les personnes ne se font plus testées, les tests en pharmacie et autotests n'ont jamais été remontés.

D'autres rebonds sont attendus, environ tous les trois mois, en raison de l'émergence des sous-variants Omicron qui se succèdent. En effet, des nouveaux variants ont été identifiés au cours de la période 2023–2024. Le sous-variant EG.5 a été détecté le 17 février 2023, puis a été remplacé par le sous-variant BA.2.86, qui est apparu le 31 août 2023. Enfin, ce dernier a été supplanté par les sous-variants JN.1 et XBB à partir du 8 janvier 2024 [148].

- Circulation des variants

La plupart des virus sont caractérisés par leur évolution génétique constante, ce qui signifie que les virus subissent des modifications de leur code génétique au fil du temps. Cette évolution résulte de mutations ou de délétions, qui surviennent de manière aléatoire lors de la multiplication des virus et sont intégrées dans leur matériel génétique, permettant aux virus d'accroître leurs chances de survie et de s'adapter à leur environnement. Cette capacité d'adaptation peut mener à l'émergence de variants, qui sont des versions modifiées du virus initial. Les changements génétiques peuvent influencer les propriétés du virus, notamment sa transmissibilité, la sévérité de la maladie, ainsi que l'efficacité des vaccins, des traitements, des outils de diagnostic et d'autres mesures de santé publique et sociale [49,148].

À la fin de l'année 2020, la pandémie de la COVID-19 a pris une nouvelle tournure avec l'émergence de variants qui présentaient un risque accru pour la santé publique. En réponse à cette évolution, l'OMS a répertorié les variants en trois catégories : les variants en cours d'investigation (VUM), les variants d'intérêts (VOI) et les variants préoccupants (VOC). Face à l'émergence et la diffusion mondiale des VOC, les capacités de surveillance génomique aptes à leur détection ont considérablement augmenté à l'échelle mondiale, y compris en France [148]. Ces variants VOC ou anciennement préoccupants comprennent :

- Le variant Alpha (« britannique » ou B.1.1.7) qui s'est rapidement répandu en France après son introduction fin 2020, devenant majoritaire en mars 2021. Il a été reconnu comme étant plus contagieux que la souche virale historique.
- Les variants Bêta (« sud-africain » ou B.1.351) et Gamma (« brésilien » ou P.1) qui ont circulé de manière moindre durant le premier semestre 2021.
- Le variant Delta (« indien » ou B.1.617.2) qui s'est propagé en mai 2021 et a rapidement remplacé les précédents variants. Il est devenu majoritaire en juillet 2021 en France. À partir du mois d'août 2021, il représentait plus de 99% des variants

circulants. Il était également considéré comme étant plus contagieux que la souche virale historique.

- Le variant Deltacron (ou XD) qui est un hybride des variants Delta et Omicron, vraisemblablement formé chez une personne coïnfectée par les deux formes du virus.
- Le variant Omicron (B.1.1.529) et ses sous-variants qui sont les derniers à être apparus depuis fin novembre 2021. Ce variant présente une plus grande transmissibilité et une résistance accrue à l'immunité préexistante par rapport à ses prédécesseurs. Jusqu'en 2024, ce variant représente la forme prédominante de circulation du SARS-CoV-2 dans le monde et est également le dernier considéré comme préoccupant [49].

D'autres variants sont porteurs de mutations qui les distinguent des souches virales de référence du SARS-CoV-2. Leur identification est régulière, en partie grâce au renforcement des capacités de séquençage. Bien que leur impact en santé publique n'ait pas été formellement établi, leurs caractéristiques virologiques, cliniques et/ou épidémiologiques justifient leur classification en tant que « VOI », c'est notamment le cas des sous-variants Omicron JN.1, EG.5, XBB.1.5 et XBB.1.16 [148].

Compte tenu de la propagation mondiale généralisée du variant Omicron et de l'augmentation subséquente de la diversité virale, l'OMS a pris la décision d'introduire une nouvelle catégorie dans son système de surveillance des variants, appelée VUM. Cette catégorie permet aux autorités de santé publique du monde entier de repérer en priorité les lignées de variants qui pourraient représenter une menace supplémentaire. C'est notamment le cas pour les sous-variants Omicron XBB (22F), XBB.1.9 (23D) et XBB.2.3 (23E) [148].

2.3 Evolution de la pandémie à l'échelle départementale : la Corse

Un mois et demi après le début de la crise sanitaire, la Corse a finalement été touchée par la COVID-19. En raison de ses particularités régionales, notamment sa faible densité de population avec environ 340 000 habitants et son importante attractivité touristique, attirant environ 3 millions de visiteurs chaque été, la Corse a connu des brassages de populations, favorisant ainsi l'importation et la diffusion du virus, notamment lors d'évènements festifs. Ces facteurs ont particulièrement impacté la région, tant par l'intensité que par la durée des vagues épidémiques qui l'ont frappée. Malgré son importance, la première vague a été moins prononcée que dans d'autres régions telles que le Grand-Est, les Hauts-de-France et l'Île-de-France. Les deuxième et troisième vagues ont également entraîné des conséquences considérables sur la population, à la fois en termes de nombre de cas et de décès, ainsi que sur le système de santé. Sur l'ensemble des trois premières vagues, la Corse a présenté l'un des taux de dépistage les plus élevés de tout le territoire. En parallèle, les taux d'incidence et de positivité ont généralement été parmi les plus bas. La présence de zones rurales et montagneuses a pu limiter ou, tout du moins, ralentir, une circulation virale importante, notamment en raison de l'absence de continuité urbaine. Finalement, l'insularité a conduit à une diminution des interactions avec le continent, en dehors de la saison touristique, facilitant ainsi l'instauration de mesures de gestion spécifiques. Avant le déploiement des campagnes de vaccination, la Corse figurait parmi les régions présentant la séroprévalence la plus faible [149]. En un court laps de temps, les variants se sont succédés en Corse entraînant l'apparition de plusieurs vagues. Ces dernières vagues se sont démarquées par un nombre de cas nettement supérieur à ce qui avait été observé au cours des premières vagues [150].

- Une première vague d'ampleur limitée

Les premiers cas atteints de la COVID-19 ont été signalés en Corse-du-Sud le 5 mars 2020, impliquant trois personnes retraitées qui étaient de retour d'un rassemblement évangéliste à Mulhouse. Ces cas initiaux ont été considérés comme des cas importés. En moins d'une semaine, l'épidémie s'est propagée à l'ensemble de la ville d'Ajaccio, marquant ainsi le commencement de l'impact sanitaire de la pandémie de la COVID-19. En Haute-Corse, les premiers cas ont été identifiés le 6 mars 2020, en provenance d'Italie. Par la suite,

la progression de l'épidémie de la COVID-19 s'est accélérée rapidement, entraînant une augmentation quotidienne du taux d'incidence ainsi qu'une hausse significative des hospitalisations, y compris en réanimation. Le 8 mars 2020, la Corse a enregistré 28 cas d'infection (23 à Ajaccio et cinq à Bastia). Au début du mois de mars, la ville d'Ajaccio est devenue le septième foyer d'épidémie répertorié en France, aux côtés de l'Oise, du Val d'Oise, du Haut-Rhin, du Bas-Rhin, de Mulhouse et du Morbihan. Cette première vague a également influencé l'activité hospitalière, particulièrement dans les ESMS et les EHPAD, enregistrant une augmentation du nombre de cas et de décès, bien que le nombre d'épisodes fût limité [151].

Dans le cadre de la lutte visant à endiguer la propagation de l'épidémie à Ajaccio, les rassemblements et les événements de plus de 50 personnes ont été proscrits du 9 au 22 mars 2020. Les établissements tels que les bars, les restaurants et les commerces étaient autorisés à maintenir leurs activités, sous réserve de limiter leur capacité d'accueil à moins de 50 personnes à la fois. Les événements sportifs étaient interdits, à moins que ces derniers ne se déroulent à huis clos. La Corse a enregistré son premier décès lié à la COVID-19 le 9 mars 2020, avec le décès d'un homme âgé de 89 ans à l'hôpital d'Ajaccio. Simultanément, la ville a annoncé la fermeture immédiate des crèches, des collèges, des lycées, des établissements périscolaires, des centres de formations d'apprentis et des structures collectives d'accueil des mineurs pour une période initiale de 14 jours. Néanmoins, tous les élèves concernés ont bénéficié d'un enseignement à distance afin de garantir la continuité pédagogique [151].

Malgré l'instauration de ces mesures, le virus a continué de se répandre sur l'île. L'ensemble du système de soins a été confronté à une forte tension hospitalière, notamment en raison de la saturation du service de réanimation du centre hospitalier d'Ajaccio. En conséquence, le 12 mars 2020, un plan blanc régional a été déclenché, suivi le 17 mars 2020 par la mise en place du premier confinement strict. Le 22 mars 2020, le porte-hélicoptères de la marine nationale, Le Tonnerre, a été mobilisé pour évacuer 12 personnes atteintes de la COVID-19 vers Marseille dans le but de désengorger le service de réanimation. La Corse a comptabilisé le même jour un total de 173 cas confirmés et sept décès. À l'instar de toutes les autres régions françaises, la Corse a entamé son déconfinement le 11 mai 2020 [151].

- Une deuxième vague d'impact plus limité

Malgré une apparente stabilité, voire une baisse significative du nombre de contaminations et de décès à la fin de la première vague, l'arrivée de la saison touristique estivale a provoqué un bouleversement de la situation. La Corse a donc été confrontée à une recrudescence de l'épidémie durant cette période. Entre le 1^{er} juillet et le 1^{er} août, l'île n'a enregistré que 33 cas positifs à la COVID-19 tandis qu'entre le 1^{er} août et le 1^{er} septembre 2020, le nombre d'infections a été multiplié par 14, se traduisant ainsi par 458 nouvelles contaminations. Indéniablement, les déplacements et le relâchement des mesures barrières ont permis au virus de se propager à une vitesse fulgurante. Par conséquent, la Corse a été classée en zone d'alerte le 23 septembre 2020 [151].

D'après les données recueillies en médecine de ville, une deuxième vague a été observée, présentant une intensité légèrement moindre que la première, mais s'étendant sur une période plus longue. Les données de passage aux urgences ont révélé un impact nettement réduit par rapport à la première vague. Contrairement aux hospitalisations, la deuxième vague a enregistré une légère augmentation du nombre quotidien de nouvelles admissions à l'hôpital. De plus, le nombre d'ESMS ayant été confronté à un épisode était plus élevé que celui de la première vague, bien que le nombre de cas et de décès fût inférieur [152].

Un mois plus tard, l'île a été à nouveau confinée pour une période de six semaines, avant d'être soumise à un régime de couvre-feu. Ces mesures de freinage renforcées ont contribué à freiner la dynamique épidémique [152].

- Une troisième vague d'intensité élevée et persistante

Dès la fin de l'année 2020, la circulation virale a de nouveau repris. Bien que le pic épidémique de la troisième vague ait été nettement plus faible que celui observé lors de la deuxième, sa durée prolongée a conduit à un nombre de cas légèrement supérieur à celui de la deuxième vague [149]. À compter du 1^{er} décembre 2020, les tests sont devenus obligatoires pour toutes les personnes arrivant sur le territoire Corse. Ces tests ont permis de détecter, le 21 décembre, le premier cas du variant Alpha à l'aéroport de Figari [153].

Cette troisième vague épidémique a été caractérisée par le déploiement progressif de campagnes de vaccination [151]. Au début de ces campagnes, la Corse a présenté une

couverture vaccinale plus importante qu'au niveau national. Entre janvier et avril 2021, une circulation virale à un niveau élevé a persisté, entraînant une nouvelle fois un impact considérable sur le système de santé. Le nombre quotidien de patients hospitalisés a atteint son niveau le plus élevé lors de cette troisième vague, reflétant une tension hospitalière particulièrement forte. Les nouveaux cas signalés dans les ESMS se sont étendus sur une période plus longue, et le nombre de décès a été extrêmement faible. L'instauration du troisième confinement, moins strict que les précédents, a été en vigueur du 3 avril au 2 mai 2021 et a eu un impact plus limité [153].

- Une quatrième vague virulente

Entre mai et juillet 2021, les couvertures vaccinales sont devenues inférieures à celles des autres régions. La quatrième vague a été caractérisée par l'émergence du variant Delta, qui a rapidement supplanté le variant Alpha (responsable de 96% des contaminations) [153]. Cette vague a principalement touché les personnes insuffisamment vaccinées, en particulier les plus âgés, les plus jeunes et les plus vulnérables. Avec un taux d'incidence parmi les plus élevés de France, la Corse a été sévèrement impactée, ce qui pourrait provenir d'une séroprévalence dans la population moins élevée que dans les régions métropolitaines, ainsi qu'une couverture vaccinale parmi les plus basses du pays [149].

Au début du mois d'août, la situation sanitaire s'est rapidement dégradée sur l'île, entraînant une nette augmentation des hospitalisations conventionnelles et en soins critiques. Parallèlement, la Corse a enregistré la plus importante affluence touristique de l'année, avec un total de 130 000 personnes arrivées ou reparties de l'île [151]. Cette augmentation de la population insulaire a exercé des pressions supplémentaires sur le système hospitalier. En réponse à cette situation, l'ARS a de nouveau activé le plan blanc afin de renforcer les capacités hospitalières. Pour contrer la recrudescence de l'épidémie, des mesures restrictives ont été mises en place, avec le rétablissement du port obligatoire du masque dans les principales villes, l'interdiction des rassemblements de plus de dix personnes dans les espaces naturels après 21 heures, et l'obligation de présenter un pass sanitaire dans les lieux publics tels que les bars, les restaurants et les lieux culturels [154].

- Une cinquième vague hautement contagieuse et les autres vagues successives

À partir du mois de novembre 2021, la Corse a été confrontée à une véritable explosion virale. En effet, la cinquième vague épidémique a été marquée par une augmentation significative des cas liés au variant Delta, ainsi que par l'apparition du variant Omicron en fin d'année [153]. Une hausse spectaculaire des contaminations de COVID-19 a été observée à travers l'île, avec 446 cas pour 100 000 habitants entre le 28 novembre et le 5 décembre, contre 632 cas pour 100 000 habitants le 16 décembre, l'équivalent d'une progression de 41%. À cette même période, les deux départements de Corse ont été fortement touchés, enregistrant respectivement 676 cas pour 100 000 habitants en Haute-Corse et 582 cas pour 100 000 habitants en Corse-du-Sud. Le taux d'incidence a ainsi dépassé le seuil d'alerte maximale fixé à 500 cas pour 100 000 habitants, plaçant le département parmi les plus élevés de France. Bien que le nombre de personnes hospitalisées ait été plus élevé durant les vagues précédentes, les soins critiques ont été moins sollicités. Ce rebond épidémique était associé à une évolution défavorable chez les personnes âgées de plus de 65 ans [155,156].

En raison de la pression croissante sur les services hospitaliers, les autorités sanitaires ont été contraintes d'instaurer de nouvelles mesures le 27 novembre 2021. Tout évènement festif ou familial, comme les baptêmes, les mariages ou les fêtes d'anniversaire, qui réunissait plus de 50 personnes dans des établissements recevant du public, qu'ils soient fermés ou en plein air, comme les bars, les restaurants, les paillotes, les salles d'hôtels, les salles polyvalentes ou les terrasses, faisaient l'objet d'une déclaration préalable. Le contrôle du pass sanitaire et le port du masque étaient obligatoires pour les personnes âgées de plus de 12 ans. Dans le cadre d'évènements sportifs, l'accès aux buvettes et l'utilisation des espaces réceptifs étaient interdits. Lors des concerts et festivals, le public devait être assis, porter un masque dès l'âge de 12 ans et la consommation de nourriture ou de boisson était proscrite. Dans les salles de cinéma, les spectateurs étaient tenus de s'asseoir sur un siège sur deux, si des boissons ou de la nourriture étaient vendues. Les bars et les restaurants étaient tenus de fermer leurs portes à 1 heure du matin. Dans tous les établissements scolaires, le port du masque était obligatoire dès l'âge de 6 ans [157].

Entre mi-décembre et janvier 2022, la situation en Corse a continué de se détériorer, principalement en raison de l'arrivée du variant Omicron, qui s'est avéré hautement contagieux. Les deux premiers cas ont été détectés en Corse du Sud le 15 décembre 2021 [158].

Après les fêtes de Noël, le nombre de nouvelles contaminations a augmenté de manière considérable, dépassant la barre symbolique des 1 000 cas pour 100 000 habitants, avec une prédominance du variant Omicron BA.1 [159]. Au début de l'année 2022, le nombre de cas de COVID-19 a explosé sur l'île, atteignant un taux d'incidence de 2 682 cas pour 100 000 habitants la semaine du 17 janvier [160]. La situation sanitaire a commencé à s'améliorer en Corse à partir du mois de février, avec un taux d'incidence en forte baisse repassant à 480 cas pour 100 000 habitants la semaine du 28 février 2022 [161]. La campagne de vaccination s'est également poursuivie, avec 67,1% des personnes qui avaient un schéma initial complet, tandis que 49,1% avaient reçu une dose de rappel [162].

Très rapidement, le variant Omicron a évolué, générant ainsi plusieurs vagues successives depuis novembre 2021. Ces vagues se distinguent par un nombre de cas recensés nettement supérieur à celui observé lors des années précédentes. À la suite de la cinquième vague, d'autres vagues ont émergé successivement, présentant des taux de positivité jamais atteints auparavant [150].

La sixième vague a été portée par le sous-variant Omicron BA.2. À compter de la semaine du 28 mars au 3 avril 2022, la circulation virale est redevenue importante sur l'île, avec 1 980 cas pour 100 000 habitants recensés. Malgré la grande transmissibilité d'Omicron et de ses sous-variants, une faible proportion de personnes infectées nécessitant une hospitalisation en réanimation a été constatée [163]. La Corse a été répertoriée parmi les quatre régions les plus touchées par ce phénomène de reprise épidémique. Dans ce contexte, l'ARS a préconisé le port du masque pour les personnes à risque élevé de développer une forme grave de la maladie (notamment les personnes âgées, immunodéprimées ou souffrant de comorbidités), ainsi que pour les personnes présentant des symptômes ou étant en contact avec des cas confirmés [164].

La septième vague a été marquée par la propagation du sous-variant Omicron BA.5, atteignant un pic lors de la semaine du 4 au 10 juillet 2022 avec un taux de 1 311 cas pour 100 000 habitants [165]. À la fin de l'année 2022, les taux d'incidence et de positivité ont considérablement baissé, voire se sont stabilisés à des niveaux bas. Les hospitalisations conventionnelles et en réanimation ont également connu une diminution [166]. Finalement,

les années 2023 et 2024 ont été marquées par la prédominance des variants recombinants Omicron XBB [167].

Il convient de souligner que les données ont perdu leur pertinence depuis que les personnes ne sont plus tenues de se soumettre aux tests, et que les autotests et les tests en pharmacie ne sont plus pris en considération. L'évolution du nombre de cas positifs et du taux de positivité depuis le début de la pandémie en Corse est présentée dans la Figure 10.

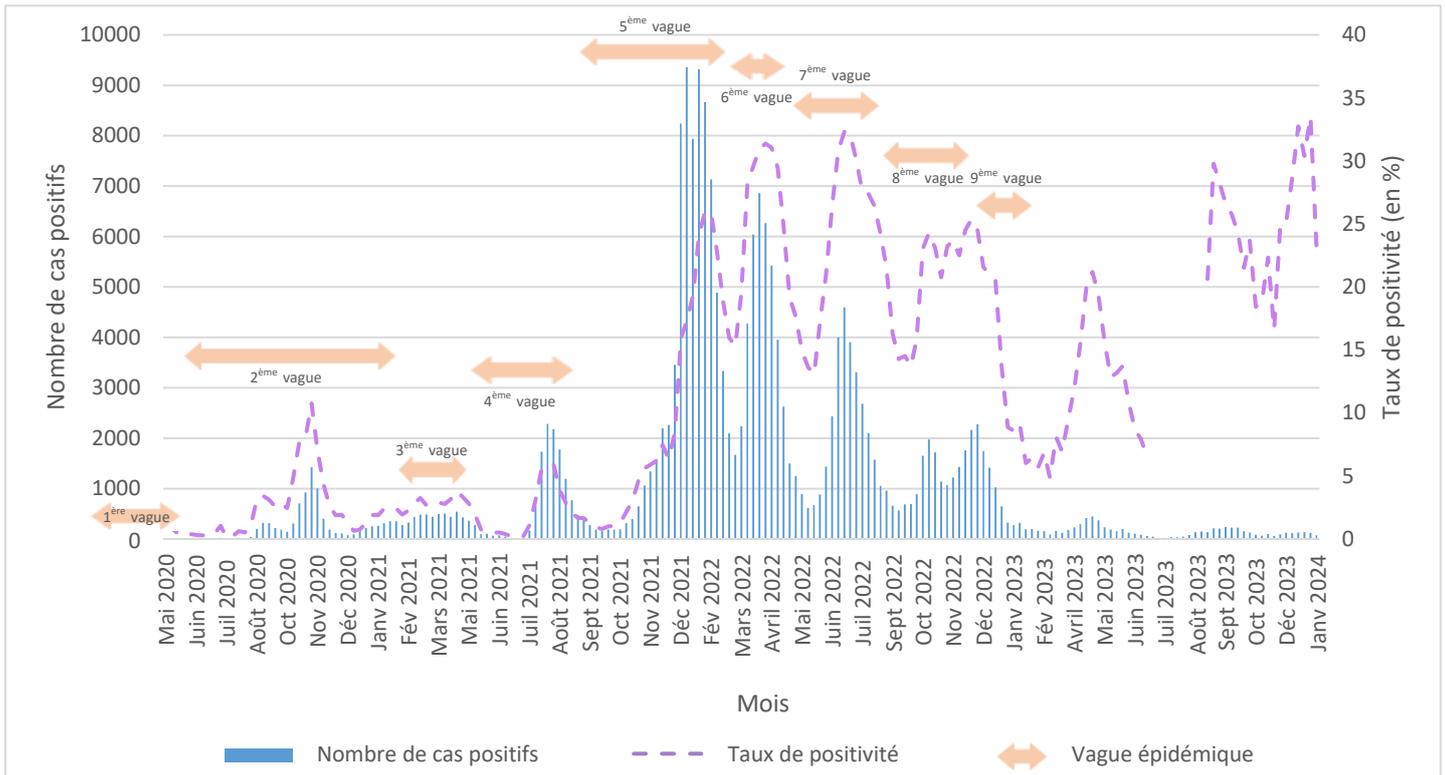


Figure 10 : Evolution du nombre de cas positifs et taux de positivité par mois, de mai 2020 à janvier 2024, Corse (Santé Publique France)

Suite à la suspension par certains laboratoires de biologie médicale privées de la transmission des résultats des tests de la COVID-19, le taux de positivité n'est plus calculé à partir de la semaine 2023-S28 à 2023-S38. Par ailleurs, les données ne sont plus représentatives à partir de 2023 étant donné que les personnes ne se font plus testées, les tests en pharmacie et autotests n'ont jamais été remontés.

Partie 3. Exposition de populations spécifiques

À travers l'analyse approfondie des données issues de la littérature et de la pratique clinique, il est devenu évident que certaines cohortes de la population nécessitent une attention particulière, notamment en ce qui concerne leur santé mentale et physique pendant la pandémie. Notre attention s'est principalement concentrée sur deux groupes distincts, qui, bien que confrontés à des défis différents face aux répercussions de la crise sanitaire, illustrent parfaitement l'ampleur des difficultés rencontrées. D'une part, nous avons examiné la population universitaire, englobant à la fois les étudiants et les personnels académiques, en raison de leur environnement propice à la propagation du virus, marqué par des interactions sociales fréquentes et une mobilité élevée. D'autre part, nous avons étudié les professionnels de la santé exerçant en soins primaires. Leur profession implique un contact direct avec une large diversité de patients, les exposant ainsi au risque d'infection, mais également à un risque de transmission potentielle à travers leurs patients, leurs collègues et leur entourage.

3. Populations étudiées dans le cadre de cette thèse

3.1 Les communautés universitaires

Les étudiants et le personnel des universités représentaient des populations particulièrement exposées à la COVID-19. En effet, selon les recherches disponibles, la séroprévalence pouvait atteindre jusqu'à 30,4% lors de la deuxième vague de la pandémie en Pennsylvanie, aux États-Unis [168], bien au-dessus de celles observées dans la population générale, lesquelles étaient estimées entre 5,5% à l'automne 2020 et 24,7% en février 2021, dans le comté d'Allegheny, à l'ouest de la Pennsylvanie, aux États-Unis [169]. L'exposition accrue des communautés universitaires pouvait être attribuable à différents facteurs. Tout d'abord, les campus universitaires représentent des environnements où de nombreuses personnes vivent, travaillent et interagissent en proximité, favorisant ainsi la transmission rapide du virus, et notamment dans les résidences universitaires où les étudiants partagent régulièrement des espaces communs [170]. Par ailleurs, les étudiants sont connus pour leur réseaux sociaux étendus par rapport à la population générale, ce qui peut entraîner un plus grand nombre de contacts étroits et ainsi augmenter le risque de propagation du virus au sein

des campus universitaire [171]. De même, le personnel des universités, y compris les enseignants, les personnels administratifs et de soutien, est exposé à un large éventail d'interactions avec les étudiants et également entre personnels, augmentant ainsi leur risque d'infection [172]. En outre, les campus universitaires accueillent souvent des populations diverses, y compris des étudiants internationaux et des personnes venant de différents pays ou régions, ce qui peut accroître le risque d'introduction de nouvelles souches virales et compliquer la gestion des foyers épidémiques [173]. Enfin, les activités académiques et parascolaires, telles que les cours en personne, les événements sportifs, les réunions et les activités sociales, peuvent favoriser la propagation du virus si des mesures de précaution adéquates ne sont pas mises en place [174]. En résumé, les étudiants et le personnel des universités étaient considérés comme des populations à risque en raison de la nature même de leurs interactions et de leur mode de vie sur les campus universitaires [172,175].

La gestion des universités pendant la pandémie de COVID-19 a représenté un défi colossal à l'échelle mondiale [176]. Les établissements d'enseignement supérieur du monde entier ont dû faire face à une série de contraintes sans précédent, notamment la fermeture soudaine des campus, le passage précipité et non planifié à l'apprentissage en ligne, ainsi que l'instauration de mesures de protections strictes telles que la distanciation sociale, le port obligatoire de masques et les restrictions de voyage. Ces mesures visaient à réduire la transmission du virus au sein des communautés étudiantes et du personnel académique [177]. Toutefois, la mise en œuvre de ces mesures a bouleversé le fonctionnement habituel des institutions académiques, obligeant les enseignants à repenser leurs méthodes d'enseignement et les étudiants à s'adapter à un environnement d'apprentissage virtuel souvent dépourvu d'interactions sociales et de ressources disponibles sur le campus. De plus, la transition vers l'enseignement en ligne a révélé des obstacles concernant la logistique, et l'accès aux ressources technologiques nécessaires pour l'apprentissage à distance. Les défis ne se limitaient pas seulement à l'enseignement et à l'apprentissage, mais englobaient également des aspects tels que la vie étudiante, les activités parascolaires et le bien-être mental des membres de la communauté universitaire. En dépit de ces difficultés, les universités ont continué à s'adapter et à innover pour maintenir la continuité pédagogique tout en protégeant la santé et la sécurité de leurs étudiants et de leur personnel, veillant également à maintenir la qualité de l'enseignement et de la recherche [172].

3.2 Les professionnels de santé

La pandémie de COVID-19 a mis à rude épreuve les systèmes de santé du monde entier, soulignant le rôle crucial des professionnels de la santé, véritables piliers de la résilience des systèmes de santé. En tant que premiers intervenants, les travailleurs de la santé sont indispensables à la capacité d'un système de santé à faire face à des chocs externes tels que les épidémies. Cependant, ils sont également parmi les plus durement touchés par ces crises [178]. En effet, les professionnels de santé, au front de la lutte contre la pandémie de COVID-19, ont été exposés à un risque d'infection particulièrement préoccupant face au SARS-CoV-2. D'après une méta-analyse incluant 49 études internationales, les taux de séroprévalence chez les professionnels de la santé pouvaient atteindre jusqu'à 45,3% avant l'introduction de la vaccination [179]. Ces professionnels étaient exposés en raison de divers facteurs. Premièrement, leur exposition prolongée aux patients infectés accroît les chances de contraction du virus. Les contacts fréquents avec des individus malades, souvent dans des environnements où la concentration virale est élevée, augmentent le risque d'infection [180,181]. Deuxièmement, les professionnels de santé sont souvent confrontés à des conditions de travail stressantes et intenses, ce qui peut affaiblir leur système immunitaire et les rendre plus susceptibles de contracter le virus [178]. De plus, la pénurie d'équipements de protection individuelle (EPI) au début de la pandémie a exposé de nombreux professionnels de santé à un risque accru, les obligeant à fournir des soins sans la protection adéquate [181]. Par ailleurs, leur travail implique souvent un contact étroit avec les fluides corporels des patients, augmentant ainsi la probabilité de transmission du virus. Par conséquent, leur exposition à la COVID-19 ne s'est pas seulement limitée à leur travail, mais s'est également étendue à l'exposition communautaire et au risque de transmission d'infections nosocomiales à leurs patients, leurs collègues et leur entourage [180,181].

Les professionnels de la santé ont dû faire face à de multiples contraintes pendant la pandémie. Tout d'abord, ils ont été accablés par une surcharge de travail omniprésente. Les hôpitaux et les établissements de santé ont été submergés par le flux de patients COVID-19, entraînant une charge de travail intense pour les professionnels de santé. Cela a conduit à des horaires de travail prolongés, une fatigue extrême et un stress émotionnel considérable. Ensuite, la pénurie de ressources médicales essentielles, telles que les ventilateurs, les lits d'hôpitaux et les médicaments, a placé les professionnels de santé dans des situations

déliçates où ils devaient prendre des décisions difficiles quant à la répartition des ressources limitées. En outre, le manque d'EPI adéquats a non seulement mis en danger leur propre santé, mais a également suscité des craintes concernant la possibilité de contaminer leur famille et leurs proches. Enfin, la stigmatisation et la discrimination à l'égard des professionnels de santé ont également été des défis majeurs, certains étant évités ou exclus en raison de leur exposition potentielle au virus. En somme, les professionnels de santé ont été confrontés à un ensemble complexe de contraintes et défis pendant la pandémie de la COVID-19, mettant en évidence leur dévouement, leur résilience et leur sacrifice dans la lutte contre cette maladie [178].

II. Contexte, hypothèse et objectifs

Au début de l'épidémie de COVID-19, la communauté scientifique et médicale était confrontée à de nombreux défis découlant de la nouveauté et de la complexité du virus. Malgré les efforts considérables et continus déployés pour comprendre cette maladie émergente, les connaissances sur ses caractéristiques épidémiologiques, cliniques et virologiques étaient largement limitées. Parmi les aspects les plus préoccupants figuraient l'incertitude quant au nombre réel de personnes exposées à la maladie, la durée de la réponse immunitaire, en particulier la persistance de la réponse humorale, ainsi que la capacité de neutralisation du virus chez les patients infectés. De plus, les conséquences sanitaires à long terme de l'infection étaient largement inconnues, suscitant des inquiétudes quant aux impacts à long terme sur la santé des survivants de la COVID-19. Face à cette situation, les autorités de santé publique étaient confrontées à la nécessité pressante d'estimer la circulation du virus et le niveau d'immunité au sein des populations.

Dans ce contexte dynamique et en constante évolution de la pandémie de COVID-19, ce projet de thèse a été initié avec pour objectifs de caractériser certaines populations qui ont été particulièrement exposées aux risques liés au virus, en mettant en lumière notamment les communautés universitaires et les professionnels de la santé. Ces groupes ont été identifiés comme étant spécifiquement exposés en raison de leur exposition accrue aux interactions sociales et aux environnements professionnels à haut risque de transmission. L'hypothèse de ce projet de thèse est que ces populations, en raison de leur environnement ou de leur profession, présentent un risque accru d'infection par le SARS-CoV-2 par rapport à la population générale.

À mesure que la compréhension de la maladie évoluait, il devenait crucial de documenter et de comprendre les divers aspects de la propagation du virus, ainsi que les réponses immunitaires et comportementales des populations touchées. Les connaissances sur la COVID-19 ont rapidement évolué au fil des différentes vagues épidémiques, reflétant les progrès scientifiques et médicaux réalisés dans la lutte contre la maladie. Les données collectées et rapportées dans le cadre de ce projet de thèse représentent donc un instantané de l'état des connaissances de la deuxième à la quatrième vague épidémique, fournissant des informations cruciales sur les tendances épidémiologiques, les facteurs de risque, les interventions de santé publique et les stratégies de prévention. En se concentrant sur des populations spécifiques, ce projet vise à fournir des informations précieuses pour mieux

comprendre les dynamiques de transmission du virus, à informer les politiques de santé publique et à contribuer aux efforts mondiaux visant à contenir la pandémie et à protéger la santé publique. En somme, ce projet de thèse s'inscrit dans un cadre plus large de recherche et d'action visant à relever les défis posés par la COVID-19 et à promouvoir la santé et le bien-être des communautés touchées.

D'après la littérature existante concernant le virus, plusieurs objectifs ont été établis pour les études menées au sein de la communauté universitaire en Corse et parmi les professionnels de la santé exerçant en soins primaires, ainsi que les membres de leur ménage en France métropolitaine. Tout d'abord, au sein de la communauté universitaire en Corse, l'objectif principal était de recueillir des données spécifiques à la région, en se focalisant notamment sur l'estimation de la séroprévalence des IgG anti-SARS-CoV2 et l'analyse de la persistance des réponses immunitaires chez les étudiants et le personnel de l'Université de Corse. Parallèlement, l'étude visait à identifier les facteurs associés à la détection d'anticorps IgG anti-SARS-CoV-2 au sein de cette population. De manière similaire, parmi les professionnels de la santé exerçant en soins primaires en France métropolitaine, l'objectif principal était d'estimer la séroprévalence des anticorps IgG anti-SARS-CoV-2 et de déterminer les facteurs associés à cette infection. En outre, les objectifs secondaires comprenaient l'évaluation de la séroprévalence des anticorps IgG anti-SARS-CoV-2 parmi les membres des ménages des professionnels de la santé, ainsi que l'identification des facteurs associés à cette exposition.

Ces études visaient à fournir des données pertinentes pour mieux comprendre la propagation du virus dans ces deux groupes spécifiques et à informer les mesures de prévention et de contrôle de la COVID-19 adaptées à ces contextes particuliers.

III. Méthodologie générale des études

Dans le cadre de ce travail de thèse, deux principaux projets ont été mis en œuvre, accompagnée de l'application d'une méthodologie spécifique visant à atteindre les différents objectifs énoncés. Un schéma récapitulatif des méthodologies utilisées pour ces deux projets est présenté dans la Figure 11.

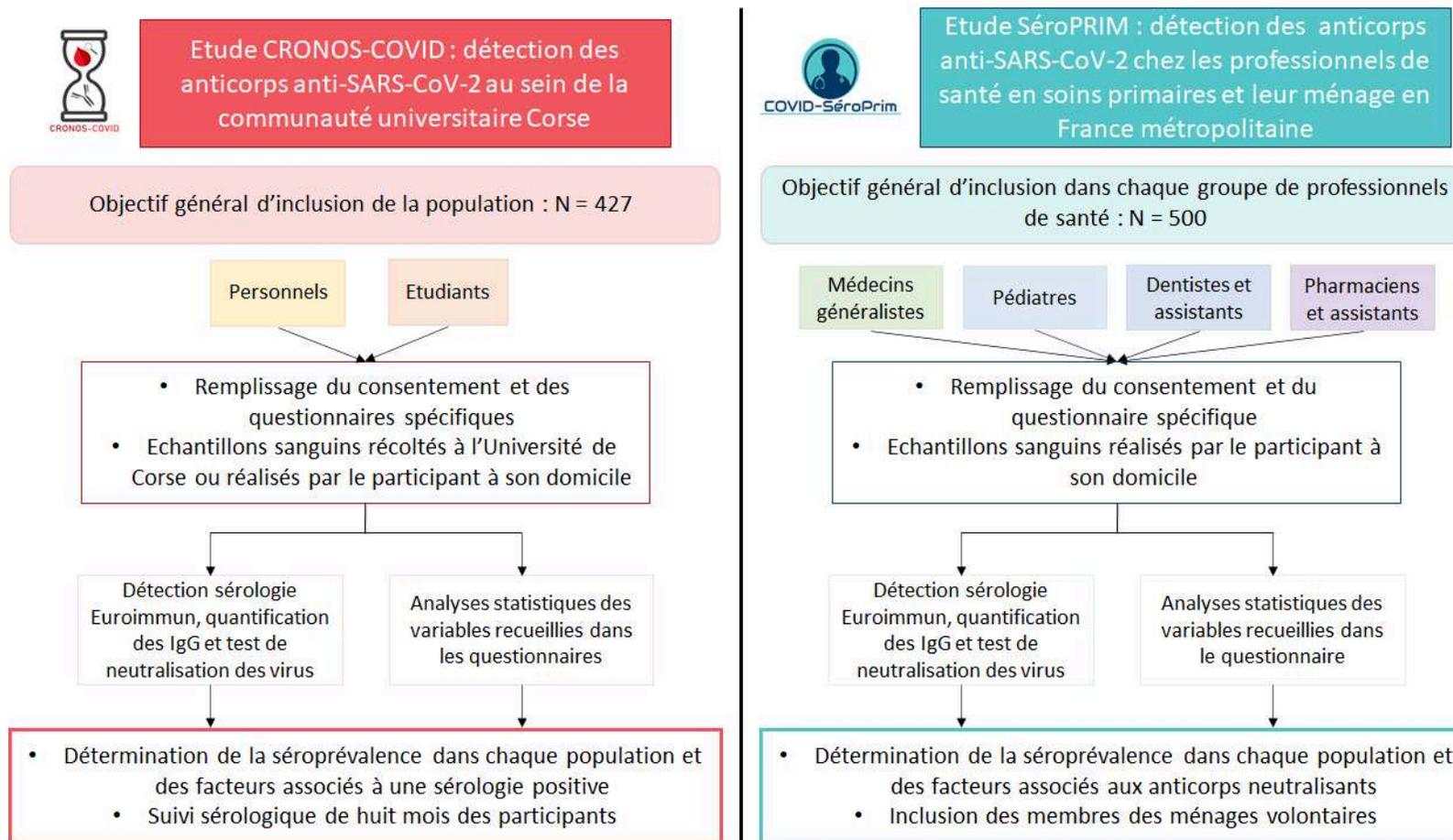


Figure 11 : Schéma récapitulatif de la méthodologie utilisée pour les différentes études

Partie 1. Projet CRONOS-COVID

Etude de séroprévalence et suivi de l'immunité acquise vis-à-vis du virus SARS-CoV-2 chez la population universitaire corse

Le premier projet, baptisé CRONOS-COVID, a fait l'objet de deux études. Ces études transversales de séroprévalence ont été menées au sein de la population universitaire corse, impliquant l'ensemble des personnels et des étudiants volontaires de l'Université de Corse. La première étude, débutée le 23 novembre 2020 et achevée le 31 janvier 2021, a mobilisé toute la communauté universitaire. Les participants ont été informés des modalités de l'étude via une lettre d'information diffusée par courrier électronique et disponible sur le site de l'Université (Annexe 1). L'objectif de cette étude consistait à estimer la séroprévalence de l'infection par le SARS-CoV-2, étudier la persistance des réponses immunitaires à partir d'un échantillon sanguin, et mettre en évidence les facteurs de risques associés à l'infection grâce à un questionnaire détaillé.

Pour parvenir à une estimation précise de la séroprévalence concernant le pathogène d'intérêt, la formule suivante a été utilisée [182,183] :

$$n = \frac{z^2 * P(-P)}{d^2}$$

n = taille d'échantillon requise

z = niveau de confiance à 95% (valeur type de 1,96)

P = séroprévalence estimative par pathologie

d = marge d'erreur à 2,5%

Le nombre minimum de participants nécessaire était de 427, cette valeur a été définie en tenant compte des séroprévalences antérieurement établies d'environ 5%, avec une marge d'erreur de plus ou moins 2% [184,185]. Ce nombre d'inclusion a été calculé pour garantir une probabilité d'environ 95% d'obtenir une séroprévalence qui se rapproche le plus de la réalité, avec une erreur maximale tolérée de 2,5%.

Les critères d'inclusion pour la première étude étaient les suivants : être inscrit à l'Université de Corse ou y travailler, avoir donné son consentement (Annexe 2), complété le questionnaire approprié (Annexe 3 ou 4), effectué un prélèvement capillaire sanguin par ponction au bout du doigt (Annexe 5) et ne pas présenter de données manquantes concernant les variables âge et sexe. Des journées spécifiques de prélèvements ont été organisées au sein de l'Université de Corse. En raison des mesures de confinement en vigueur du 29 octobre au 15 décembre 2020, les volontaires ont été invités à participer depuis leur propre domicile en recevant un kit comprenant le matériel nécessaire pour effectuer l'auto-prélèvement ainsi que le questionnaire.

Le questionnaire et le prélèvement sanguin ont permis de recueillir des informations anonymisées de diverses natures :

- Données sociodémographiques : âge, sexe, catégorie socioprofessionnelle, niveau d'éducation, type de logement, habitudes de vie ;
- Données cliniques et épidémiologiques : groupe sanguin, comorbidités, statut tabagique, grossesse, symptômes, antécédents de COVID-19, vaccination ;
- Données sérologiques : anticorps IgG ELISA Spike (ELISA-S) et anticorps neutralisants.

Le sang de chaque participant a été collecté dans un tube gélosé puis centrifugé afin d'obtenir le sérum. Les sérums ainsi obtenus ont été analysés au laboratoire de virologie de l'Université de Corse pour la détection des anticorps IgG anti-SARS-CoV-2 (ELISA-S). Les analyses sérologiques ont été effectuées en double à l'aide du même kit ELISA anti-SARS-CoV-2 QuantiVac (IgG) d'Euroimmun, conformément aux instructions du fabricant (référence : EI 2606- 9601 G ; Euroimmun, Bussy-Saint-Martin, France). Chaque échantillon a été soumis à la détection et à la quantification des anticorps IgG (Annexe 6). Par la suite, les aliquots des sérums douteux et positifs en ELISA-S ont été expédiés par transport réfrigéré à l'Unité des Virus Émergents (UVE) de l'Université d'Aix-Marseille afin d'être analysés en séroneutralisation [186]. L'ensemble des analyses statistiques a été réalisée à l'aide du logiciel R [187].

Le protocole d'étude a été approuvé par le Comité de Protection des Personnes (CPP) (#2020-A00711-38). L'étude a été conduite conformément au Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD). Tous les documents relatifs à l'étude ont reçu l'approbation

du délégué à la protection des données de l'Université de Corse. Une assurance a également été souscrite pour garantir la couverture complète de l'étude.

La seconde étude correspondait à un suivi sérologique en trois étapes des participants initialement inscrits dans la première étude. Trois points de collecte ont été prévus pour ce suivi. La première phase s'est déroulée du 23 novembre 2020 au 31 janvier 2021. La deuxième phase a eu lieu du 1^{er} mars au 9 mai 2021. Enfin, la troisième phase a été mise en place du 14 juin au 31 juillet 2021. L'objectif principal consistait à estimer la séroprévalence au cours de ces trois périodes et de caractériser le statut immunitaire humoral des participants vis-à-vis de l'infection et/ou de la vaccination. Dans cette étude de suivi, une attention particulière a été portée à la durabilité de l'immunité chez les participants ayant été testés positifs lors de la première phase. Finalement, 295 participants ont été inclus après avoir donné leur consentement, et ont pris part aux trois phases de cette deuxième étude en fournissant un échantillon de sang et en remplissant un questionnaire à chaque phase (Annexe 3 ou 4, 7 et 8). Les analyses sérologiques ont été réalisées de la même manière qu'au cours de l'étude précédente. Les tests ELISA-S et de séroneutralisation ont été utilisés lors des trois phases de l'étude afin d'assurer une comparabilité des résultats.

Partie 2. Projet COVID-SéroPRIM

Séroprévalence des anticorps IgG dirigés contre le SARS-CoV-2 chez les professionnels de santé en soins primaires et leurs contacts au sein des ménages

Le deuxième projet, intitulé COVID-SéroPRIM, a fait l'objet de la publication d'un protocole d'étude (Annexe 16) ainsi que deux études. Ces études transversales de séroprévalence ont été réalisées en France métropolitaine du 8 avril au 31 août 2021, ciblant quatre groupes de professionnels de santé en soins primaires : les médecins de premier recours (généralistes et pédiatres), les professionnels de santé exerçant en pharmacie de ville (pharmaciens et préparateurs) et en cabinet dentaire (chirurgiens-dentistes et assistants dentaires). Ce projet a été effectué en partenariat avec quatre réseaux de recherche et/ou de veille en soins primaires : le réseau Sentinelles (médecins généralistes), l'Association Française de Pédiatrie Ambulatoire (AFPA), IMS Health and Quintiles IQVIA (médecins généralistes et pharmacies), et le réseau de Recherche Clinique en Odontologie Libérale (ReCOL, chirurgiens-dentistes et assistants dentaires).

Le projet COVID-SéroPRIM s'est articulé en deux phases distinctes. Initialement, l'étude a été déployée auprès de quatre groupes de professionnels de santé exerçant en soins primaires. Par la suite, l'étude a été élargie pour inclure les membres des ménages des quatre populations de professionnels de santé étudiées. Dans le contexte de l'étude COVID-SéroPRIM, un ménage est défini comme étant composé de toutes les personnes partageant le même domicile pendant au moins deux jours par semaine (y compris celles présentes uniquement les week-ends ou une semaine sur deux), sans que ces personnes soient nécessairement unies par des liens de parenté.

L'objectif principal de l'étude était d'estimer la séroprévalence des anticorps IgG dirigés contre le SARS-CoV-2 chez les professionnels de santé en soins primaires et d'analyser les facteurs associés. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la séroprévalence des anticorps IgG contre le SARS-CoV-2 chez les membres des ménages des professionnels de santé et d'identifier les facteurs de risque d'exposition au virus.

La taille de l'échantillon minimale pour chaque groupe de professionnels de santé a été initialement déterminée en supposant une séroprévalence présumée de 10% d'anticorps IgG anti-SARS-CoV-2 acquis par immunité naturelle, avec un niveau de confiance de 95% [188] et une marge d'erreur maximale tolérée de 3%, conformément aux données disponibles dans la littérature [179,189]. En tenant compte d'un taux d'abandon minimal estimé à 20%, il a été calculé qu'environ 2 000 participants devaient être recrutés (soit 500 participants dans chaque groupe de professionnels de santé). Tous les ménages des professionnels de santé participant à la première phase de l'étude ont été sollicités pour participer.

Les professionnels de santé et les membres de leur ménage ont été inclus dans l'étude en respectant les critères d'éligibilité détaillés ci-dessous.

- Professionnels de santé en soins primaires
 - Être médecin généraliste, pédiatre, pharmacien, préparateur en pharmacie, chirurgien-dentiste ou assistant dentaire exerçant une activité libérale en France métropolitaine au moment de l'inclusion ;
 - Consentir pour participer à l'étude ;
 - Fournir un auto-prélèvement capillaire sanguin ;
 - Répondre au questionnaire électronique.

- Membres des ménages des professionnels de santé
 - Résider dans le même domicile qu'un professionnel de santé inclus dans la première phase de l'étude pendant au moins deux jours par semaine ;
 - Consentir pour participer à l'étude ou, pour les enfants mineurs, obtenir le consentement des représentants légaux ;
 - Fournir un auto-prélèvement capillaire sanguin ;
 - Répondre au questionnaire.

L'étude COVID-SéroPRIM a d'abord été présentée par courrier électronique à tous les professionnels de santé adhérents aux réseaux Sentinelles, à l'AFPA, à IQVIA, et à ReCOL. Chaque réseau a été chargé de transmettre l'appel à participation à l'ensemble de ses membres (Annexe 9). Ce courrier contenait toutes les modalités détaillées de l'étude (Annexe 10). L'étude a ensuite été diffusée sur les plateformes de médias sociaux. La participation était volontaire et les participants se sont inscrits en ligne sur le site de l'étude COVID-SéroPRIM.

Avant de s'inscrire à l'étude, chaque participant a donné son consentement éclairé électroniquement (Annexe 11).

La collecte des données comprenait la réalisation d'un questionnaire et d'un auto-prélèvement sanguin à domicile. Des kits de collecte ont été préparés par le Centre de Ressources Biologiques (CRB) et ont été expédiés par voie postale à chaque participant (Annexe 12). Deux types de kits ont été envoyés aux participants :

- Adultes (≥ 18 ans) : pour les professionnels de santé et les membres adultes de leur ménage ;
- Enfants (< 18 ans) : pour les enfants des ménages des professionnels de santé.

Ces deux types de kits ne différaient que par le type d'auto-piqueurs. Les auto-piqueurs destinés aux enfants étaient équipés d'une aiguille plus fine. Les prélèvements des participants ont été renvoyés de manière centralisée au CRB pour leur préparation avant d'être expédiés au laboratoire de virologie à l'UVE pour la réalisation des analyses sérologiques.

Le sang de chaque participant a été collecté sur un papier buvard. L'ensemble des échantillons de sérums a été examiné pour détecter la présence d'anticorps dirigés contre la protéine de la nucléocapside (ELISA-N) et la partie S1 de la protéine de pointe (ELISA-S). Les analyses sérologiques ont été effectuées en suivant les instructions du fabricant (références : Luminex Corporation, MV's-Hertogenbosch, Pays-Bas pour le test ELISA-N ; Euroimmun®, Lübeck, Allemagne pour le test ELISA-S). Chaque échantillon a été soumis à la détection et à la quantification des anticorps IgG. Les échantillons présentant des résultats douteux ou positifs lors du test ELISA-S ont été soumis à une analyse par séroneutralisation pour la détection des anticorps neutralisants [186].

En parallèle des prélèvements sanguins, les participants ont complété un questionnaire. Trois types de questionnaires étaient disponibles : un questionnaire destiné à recueillir des données auprès de l'ensemble des professionnels de santé (Annexe 13), un questionnaire pour les membres majeurs des ménages des professionnels de santé inclus (Annexe 14) et un questionnaire dédié aux membres mineurs (Annexe 15).

Les informations recueillies à partir des questionnaires et des prélèvements sanguins comprenaient :

- Des données sociodémographiques : âge, sexe, niveau d'éducation, région ;
- Des données liées au mode de vie et interactions : fréquence d'utilisation des transports en commun et des interactions sociales dans le ménage ou à l'extérieur du ménage, taille et composition du ménage, lien avec le professionnel de santé, nombre de pièces dans le domicile, activité professionnelle ou lieu de garde/d'étude ;
- Des données cliniques : comorbidités, symptômes, antécédents de COVID-19, cas-contact, vaccination
- Des données sérologiques : anticorps IgG ELISA Spike et Nucléocapside ainsi que les anticorps neutralisants.

Ces données étaient nécessaires pour analyser et identifier les facteurs associés à l'infection, décrire les caractéristiques des participants, caractériser l'expression de l'infection par le SARS-CoV-2 et les conséquences de l'infection. L'ensemble des analyses statistiques a été réalisée à l'aide du logiciel R [187].

Ce projet a bénéficié d'un financement de l'Agence Nationale de la Recherche (ANR-20-COV5-0005-01) et a reçu l'approbation du comité de déontologie « CPP Île-de-France V » (ID RCB : 2020-A03298-31) et de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL, numéro d'enregistrement MLD/MFI/AR213778). L'Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale (INSERM), en qualité de promoteur, a souscrit une assurance responsabilité civile pour toute la durée de la recherche sous le numéro SYB16899689A4.

IV. Résultats des différentes études

Dans le cadre de cette thèse fondée sur des articles, la partie suivante présente l'ensemble des articles publiés au cours de ce travail de recherche qui est divisé en 4 chapitres. Les deux premiers chapitres se concentrent sur le projet CRONOS-COVID tandis que les deux derniers chapitres sont consacrés au projet COVID-SéroPRIM.

Chaque chapitre comprend un contexte d'étude détaillé, les principaux objectifs de la recherche, ainsi qu'un tableau de synthèse des principaux résultats obtenus. Enfin, chaque article est présenté dans sa version publiée.

*Chapitre 1 : Séroprévalence et facteurs
d'exposition au SARS-CoV-2 au sein de la
population universitaire, durant la deuxième
vague, du 23 novembre 2020 au 31 janvier
2021, en Corse.*

Résumé et résultats majeurs de l'article : A Cross-Sectional Study of Exposure Factors Associated with Seropositivity for SARS-CoV-2 Antibodies during the Second Epidemic Wave among a Sample of the University of Corsica (France), 2022.

Contexte

La gestion des campus universitaires durant la pandémie de la COVID-19 a été un défi mondial. En raison de la proximité de nombreux étudiants résidant dans des logements à haute densité et de leurs réseaux sociaux étendus par rapport à la population générale, le potentiel de propagation rapide du SARS-CoV-2 en milieu universitaire est préoccupant. Les étudiants et personnels universitaires du monde entier ont été confrontés à des contraintes telles que la fermeture des campus, la transition rapide et inattendue vers l'apprentissage en ligne ou le télétravail, ainsi que l'introduction de mesures préventives telles que la distanciation sociale, le port de masques et les restrictions de voyage, visant à réduire la transmission du virus.

Une meilleure compréhension de la circulation du virus au sein de la population universitaire et une évaluation des facteurs associés à l'infection par le SARS-CoV-2 étaient cruciales pour orienter les décisions des universités. La présente étude visait à estimer la séroprévalence des anticorps IgG dirigés contre le SARS-CoV-2 parmi le personnel et les étudiants de l'Université de Corse, tout en étudiant les facteurs d'exposition et les symptômes liés à l'infection lors de la deuxième vague épidémique de COVID-19.

Méthodes

Une enquête transversale a été menée du 23 novembre 2020 au 31 janvier 2021 auprès des étudiants et du personnel de l'Université de Corse. Les participants ont réalisé un prélèvement sanguin par piqûre au bout du doigt, rempli un formulaire de consentement et répondu à un questionnaire. Les échantillons de sérums ont été analysés pour détecter la présence d'IgG anti-SARS-CoV-2 (ELISA-S) à l'aide du kit de dosage immunoenzymatique anti-SARS-CoV-2 QuantiVac d'Euroimmun. Ensuite, tous les échantillons présentant un résultat douteux ou positif lors du test ELISA-S ont été soumis à un test de séroneutralisation afin de confirmer la présence d'anticorps neutralisants.

Résultats

Au total, 418 participants ont été inclus dans l'étude. La séroprévalence globale était de 12,8% [intervalle de confiance (IC) à 95% : 9,8-16,6%]. Parmi les 49 personnes ayant obtenu un résultat positif au test ELISA-S, 15 (31%) ont également présenté un test de séroneutralisation positif. Les facteurs de risque associés à l'infection étaient de vivre sur le campus à Corte pendant la semaine et le week-end (odds ratio (OR) = 3,74 [IC95% 1,40-12,00] $p = 0,014$), d'utiliser les transports en commun/covoiturage (OR = 2,00 [IC95% 1,01-4,02] $p = 0,048$) et d'avoir été cas-contact (OR = 2,32 [IC95% 1,20-4,40] $p = 0,012$). Les principaux symptômes associés étaient l'infection respiratoire aiguë (OR = 3,05 [IC95% 1,43-6,43] $p = 0,005$) et la perte de l'odorat (OR = 16,4 [IC95% 5,87-50,7] $p < 0,001$). Vivre dans une maison (OR = 0,36 [IC95% 0,15–0,77] $p = 0,013$) était un facteur de protection contre l'infection par le SARS-CoV-2.

Le Tableau 1 ci-dessous présente les principaux résultats de l'article.

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des principaux résultats de l'étude CRONOS-COVID

| | | |
|---|--|--|
| Séroprévalence globale | 418 échantillons analysés (152 étudiants et 266 personnels) | 11,7% (n = 49) Ou ajustée 12,8% |
| Séroprévalence en fonction du statut universitaire | Pas de différence significative de séroprévalence entre les étudiants et le personnel universitaire (10,5% vs 12,4%) | p = 0,57 |
| Anticorps neutralisants | Les 49 échantillons positifs en ELISA-S ont été analysés en séroneutralisation | 31% (n = 15) |
| | Davantage d'anticorps neutralisants chez les personnes avec symptômes vs asymptomatiques (87% vs 13%) | p = 0,024 |
| Facteurs de risque associés à la détection des IgG anti-SARS-CoV-2 | Habiter à Corte | OR = 3,74 [1,40-12,00] p = 0,014 |
| | Utilisation des transports en commun/covoiturage | OR = 2,00 [1,01-4,02] p = 0,048 |
| | Avoir été cas-contact | OR = 2,32 [1,20-4,40] p = 0,012 |
| | Présence d'une infection respiratoire aiguë | OR = 3,05 [1,43-6,43] p = 0,005 |
| | Perte de l'odorat | OR = 16,4 [5,87-50,7] p < 0,001 |
| Facteur protecteur vis-à-vis de l'infection de la COVID-19 | Vivre dans une maison | OR = 0,36 [0,15-0,77] p = 0,013 |
| Niveaux d'anticorps IgG anti-SARS-CoV-2 (ELISA-S) | Niveaux d'anticorps légèrement supérieurs chez les participants symptomatiques vs asymptomatiques (124,37 BAU/mL vs 62,33 BAU/mL) | p = 0,08175 |

Conclusion

Cette première étude a mis en évidence une séroprévalence des IgG anti-SARS-CoV-2 de 12,8% au sein de la population universitaire corse, dépassant significativement celle de la population générale corse, évaluée à environ 8,0%. Par ailleurs, des facteurs de risque ont été identifiés, notamment la résidence à Corte pendant la semaine et le week-end, l'utilisation des transports en commun ou du covoiturage et le fait d'avoir été en contact avec un cas confirmé. Toutefois, résider dans une maison constituait un facteur protecteur vis-à-vis de la maladie. Enfin, les principaux symptômes associés étaient l'infection respiratoire aiguë et la perte de l'odorat. Ces conclusions revêtent une importance capitale pour orienter les mesures de prévention et de contrôle du SARS-CoV-2 sur les campus universitaires.

Ce travail a été publié le 10 février 2022 dans le journal *Environmental Research and Public Health* (IF : 4,614) et l'article est présenté ci-dessous.



Article

A Cross-Sectional Study of Exposure Factors Associated with Seropositivity for SARS-CoV-2 Antibodies during the Second Epidemic Wave among a Sample of the University of Corsica (France)

Dorine Decarreaux ^{1,2,3}, Julie Sevila ¹ , Shirley Masse ¹ , Lisandru Capai ¹ , Toscane Fourié ³ , Paola Mariela Saba Villarroel ³ , Abdennour Amroun ³ , Elif Nurtop ³ , Matthieu Vareille ¹, Marie Pouquet ², Thierry Blanchon ², Xavier de Lamballerie ³, Rémi Charrel ³ and Alessandra Falchi ^{1,*}

- ¹ Laboratoire de Virologie, Université de Corse Pascal Paoli, UR7310 Bioscope, 20250 Corte, France; DECARREAUX_D@univ-corse.fr (D.D.); SEVILA_J@univ-corse.fr (J.S.); masse_s@univ-corse.fr (S.M.); capai_l@univ-corse.fr (L.C.); vareille_m@univ-corse.fr (M.V.)
- ² INSERM, Sorbonne Université, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, IPLESP, 75012 Paris, France; marie.pouquet@iplesp.upmc.fr (M.P.); thierry.blanchon@iplesp.upmc.fr (T.B.)
- ³ Unité des Virus Émergents, Aix Marseille University, IRD 190, INSERM U1207, IHU Méditerranée Infection, 13005 Marseille, France; toscane.fourie@gmail.com (T.F.); marielasaba@gmail.com (P.M.S.V.); abdennour.amroun@inserm.fr (A.A.); enurtop@gmail.com (E.N.); xavier.de-lamballerie@univ-amu.fr (X.d.L.); remi.charrel@univ-amu.fr (R.C.)
- * Correspondence: falchi_a@univ-corse.fr



Citation: Decarreaux, D.; Sevila, J.; Masse, S.; Capai, L.; Fourié, T.; Saba Villarroel, P.M.; Amroun, A.; Nurtop, E.; Vareille, M.; Pouquet, M.; et al. A Cross-Sectional Study of Exposure Factors Associated with Seropositivity for SARS-CoV-2 Antibodies during the Second Epidemic Wave among a Sample of the University of Corsica (France). *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2022**, *19*, 1953. <https://doi.org/10.3390/ijerph19041953>

Academic Editor: Savino Sciascia

Received: 5 January 2022

Accepted: 7 February 2022

Published: 10 February 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: This study aimed to estimate the seroprevalence of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) infection within the staff and student populations of the University of Corsica (France) during the second wave of the epidemic. **Methods:** A cross-sectional survey was conducted from 23 November 2020 to 31 January 2021. The participants underwent blood sampling using a fingerstick procedure and completed an anonymized questionnaire. Sera were tested for the presence of anti-SARS-CoV-2 IgG (ELISA-S) and, if positive, with an in-house virus neutralization test (VNT). **Results:** A total of 418 persons were included in the study. The overall seroprevalence was 12.8% (95% confidence interval (CI), 9.8–16.6%). A total of 15 (31%) of the 49 individuals who had a positive ELISA-S also had a positive VNT. Seropositivity was associated with living at the city campus during the week and on weekends (OR = 3.74 [1.40–12.00]), using public transportation/carpooling (OR = 2.00 [1.01–4.02]), and being in contact with a person who tested positive for SARS-CoV-2 (OR = 2.32 [1.20–4.40]). The main symptoms associated with seropositivity were “having had an acute respiratory infection” (OR = 3.05 [1.43–6.43]) and “experiencing loss of smell” (OR = 16.4 [5.87–50.7]). **Conclusion:** These results could be useful for SARS-CoV-2 prevention and control on university campuses.

Keywords: seroprevalence; antibodies; SARS-CoV-2; ELISA; seroneutralization

1. Introduction

Managing schools and universities during the pandemic of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) has been a global challenge [1]. Because of the proximity of many university students living in high-density housing and their extensive social networks compared with the general population, the potential for the rapid spread of SARS-CoV-2 in a university setting is of concern [2]. University students around the world have faced constraints such as the closure of campuses, the rapid and unplanned shift to online learning, and the introduction of gesture barriers, such as social distancing, the wearing of masks, and travel restrictions, aimed at reducing the transmission of the virus [3].

In France, universities were closed during the first (March through May 2020) and second (30 October 2020 to 15 December 2020) COVID-19 waves. The events of 2020 and

2021 have shown that university campuses could pose significant challenges to the control of the spread of SARS-CoV-2 [4]. A better understanding of SARS-CoV-2 circulation in the university population (faculty, staff, and students) and evaluation of the risk factors inherent to students regarding SARS-CoV-2 infection are critical for guiding universities.

To our knowledge, few studies have reported the seroprevalence of SARS-CoV-2 infection in universities [5–9]. In the current context, and given the current lack of knowledge in this field, we decided to set up a cross-sectional study to estimate the seroprevalence of SARS-CoV-2 within the staff and student populations of the University of Corsica (France), as well as the exposure factors and symptoms related to seropositivity during the second COVID-19 epidemic wave. The results of this study may provide insights about virus circulation in this population and can be used to inform decision making regarding university communities during viral spread.

2. Materials and Methods

2.1. Timeline

In France, the second wave of COVID-19 occurred from the week of 24 August (2020w35) to the week of 21 December (2020w52), 2020. During this second wave, schools and universities were kept open because of expanded testing resources and the implementation of health protocols (mask wearing, class spacing, physical distancing, contact tracing, quarantine, and self-isolation mandates). Schools and universities opened at the beginning of September 2020 and remained open until 18 December 2020, with the exception of a 2-week autumn break. During this second wave, students at the University of Corsica had the opportunity to attend face-to-face classes once or twice per week. All staff were present on the university campus, with teleworking facilities (at least once a week).

2.2. Study Design

This was a university-population-based cross-sectional study that included voluntary participation by the students and staff of the University of Corsica, Corte, France. Corte, the only city campus of Corsica, has 7000 inhabitants. The staff group included administrative staff, teachers, researchers, and PhD students. The purpose of this study was to estimate the seroprevalence of IgG antibodies against SARS-CoV-2 from capillary blood samples collected from 23 November 2020 to 31 January 2021. In relation to the sampling, the participants were asked to complete a questionnaire investigating sociodemographic data, comorbidities, symptoms, and past history of COVID-19, as well as behavioral factors. Both the blood samples and the questionnaires were anonymized.

2.3. Participants

All staff ($n = 860$) and students ($n = 4442$) of the University of Corsica were offered the possibility to participate in this study. They were invited by email to enroll in the study via their university mail on 23 November 2020. The students and staff were eligible to participate regardless of whether they had prior confirmed COVID-19 or COVID-19-related symptoms.

Participants were included in the study after signing a consent form, and a unique identifier was assigned to them to guarantee their anonymity. Collections were carried out from 23 November 2020 to 31 January 2021. Because of the lockdown, which started on 29 October and ended on 15 December 2020, volunteers were offered to participate at home or on campus. Those who participated at home received a kit containing all the necessary components for an at-home capillary blood draw, including instructions, shipping materials, a self-use blood-collection device, a questionnaire, and a stamped self-addressed padded envelope to be returned to the Laboratory of Virology, UR7310 Bioscope of the University of Corsica. For participants who opted to participate at the university campus, blood samples were collected at the university's health service center. The questionnaire was completed simultaneously. Participants who did not have a blood

sample or did not complete the questionnaire were excluded from this study. The flowchart presented in Figure 1 describes the sample-inclusion process (Figure 1).

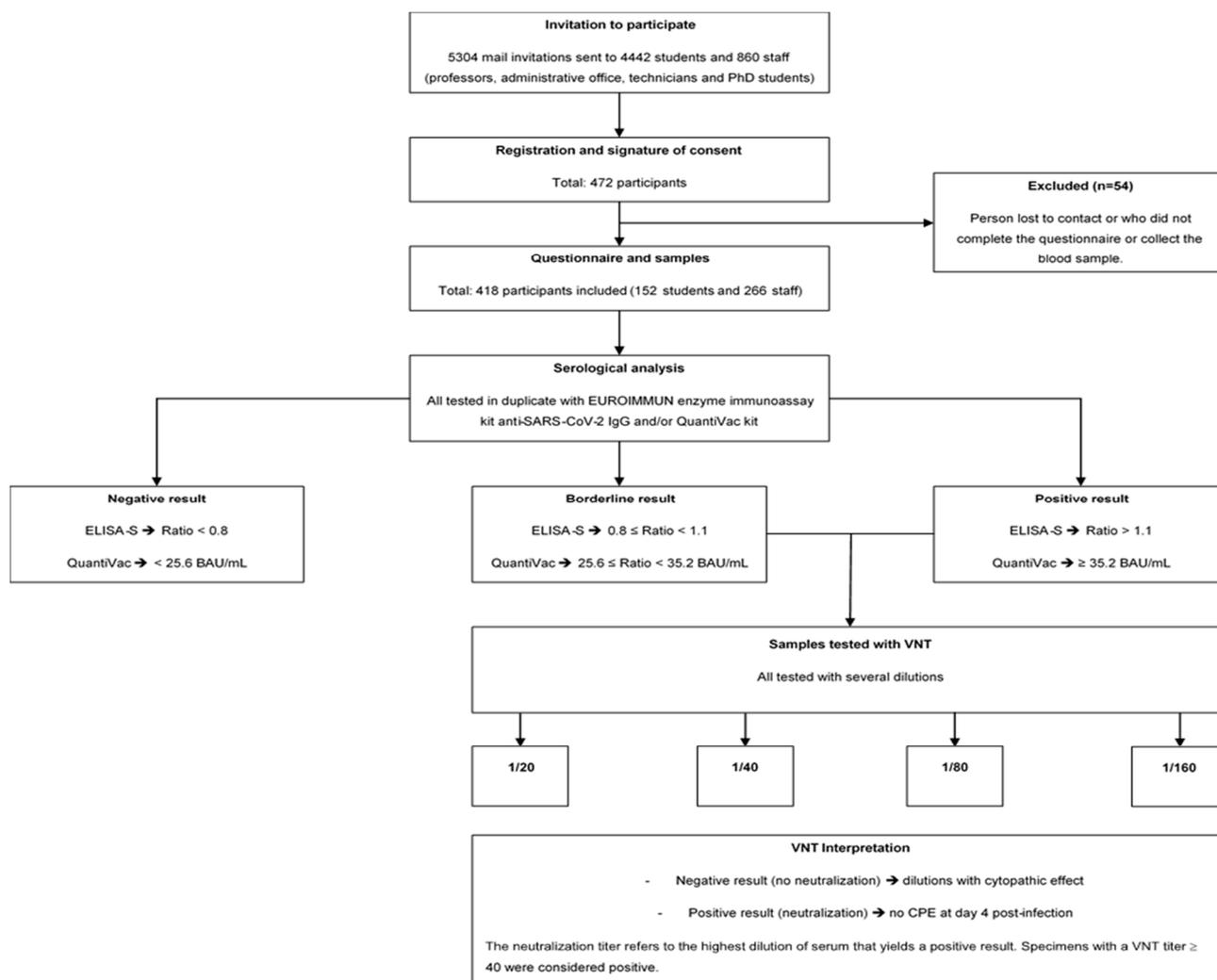


Figure 1. Flowchart of the study population.

2.4. Outcomes

The primary outcome was the estimation of the seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG within the staff and student populations. Because the participants underwent serology testing between 23 November 2020 and 31 January 2021, the results reported here mainly reflect the circulation of SARS-CoV-2 since the summer of 2020, as IgG responses to the spike protein are stable for at least 6 months [10].

The secondary outcomes of the present study were as follows. (1) self-reported SARS-CoV-2 testing history, as assessed using the following question: “Since January 2020, have you ever tested positive for a SARS-CoV-2 infection?” (responses: “Yes”, “No”, “Don’t Know”); and (2) self-reported SARS-CoV-2 symptoms, as assessed using the following question: “Since January 2020, have you ever shown one of the following health statuses or symptoms?” (responses: “acute respiratory infection (sudden onset of fever or feeling of fever, with respiratory symptoms)”, “influenza-like illness (sudden onset of fever >39 °C, with muscle pain and respiratory symptoms)”, “loss of taste”, “loss of smell”, “nausea and/or vomiting, diarrhea”, “abdominal pain”, or “other symptoms (that participants could specify)”. More than one answer was possible).

2.5. Serological Analysis

Samples of capillary blood were obtained using a safety lancet on a cleansed finger puncture and collected into 0.8-mL tubes containing a coagulation activator and a serum separator. The tubes were centrifuged at 6000 rpm for 15 min and the resulting serum was stored at -20°C until it was processed for serology.

Samples were tested in duplicate for the presence of anti-SARS-CoV-2 IgG using the EUROIMMUN enzyme immunoassay kit for the semiquantitative detection of IgG antibodies against the S1 domain of the viral spike protein (ELISA-S) (reference: EI 2606-9601 G; EUROIMMUN, Bussy-Saint-Martin, France). The assay has a specificity and a sensitivity of around 99.8% and 90.3%, respectively, according to the manufacturer's data.

According to the manufacturer's instructions, a result was considered borderline if the ratio was between 0.8 and <1.1 , and positive if the sample ratio was 1.1. All samples with an ELISA-S ratio 0.8 and sufficient serum were then tested using the QuantiVac (IgG) kit (reference: EI 2606-9601-10 G, EUROIMMUN, Bussy-Saint-Martin, France). Quantification of S1-specific IgG was performed using a 6-point calibration curve covering a range from 1 to 120 relative units (RU)/mL. By multiplication with a factor of 3.2, results in RU/mL were converted into standardized binding antibody units (BAU)/mL. A result of <25.6 BAU/mL was considered negative and a result of ≥ 35.2 BAU/mL was considered positive. In all ELISA-S positive and borderline samples, neutralizing antibodies were also detected using a virus neutralization test (VNT), as described previously [11]. VeroE6 cells cultured in 96-well microplates, 100 fifty-percent tissue culture infective dose (TCID₅₀) of the SARS-CoV-2 strain BavPat1 (courtesy of Prof. Drosten, Berlin, Germany), and serial dilutions of serum (1/20–1/160) were used. Dilutions associated with a cytopathic effect (CPE) were considered negative (no neutralization), whereas those with no CPE at day 4 post infection were considered positive (complete neutralization). The neutralization titer refers to the highest dilution of serum that yields a positive result. Specimens with a VNT titer of 40 were considered positive (Figure 1).

2.6. Statistical Analysis

2.6.1. Sample-Size Calculation

According to the overall IgG antibodies against SARS-CoV-2 seroprevalence observed in residual sera in mid-June in Corsica and at the end of October (clinical laboratory data) [12], a minimum sample size of 421 participants was calculated assuming an a priori 5% IgG antibodies against SARS-CoV-2 seroprevalence, a confidence in the estimate of 95%, a maximum allowable error in the prevalence of 1.5%, and a university population size of 5302 individuals.

2.6.2. Analysis of Seroprevalence and Epidemiological Factors

The primary outcome was the estimation of the proportion of participants with a positive ELISA-S test. Baseline characteristics and exposures were presented as the number (%) for factors and the mean or median for numerical variables, as appropriate. Univariate analyses were performed to measure the effect of each variable on the serological status. The Wilcoxon rank sum test was used to compare two independent samples. Chi-squared and Fisher's tests were used to compare differences between groups for categorical variables. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Seroprevalence was initially calculated as the proportion of participants who had a positive ELISA-S result. Subsequently, considering the limitations of the ELISA-S method, the seroprevalence estimate was also adjusted based on test sensitivity (90.3%) and specificity (99.8%) (reference: EI 2606-9601 G; EUROIMMUN, Bussy-Saint-Martin, France) using EpiTools software (AUSVET, Canberra, Austria) [13].

Univariate logistic regression models were built to identify the potential factors associated with the serological status. Only variables that were close to significance ($p \geq 0.2$) were retained for the multivariate analysis. Model selection was performed using the step Akaike information criterion. Two full models were built: one including the risk factors of

exposure (such as type of accommodation), and the other including factors representing the consequence of the exposure (such as the following symptoms: acute respiratory infection, influenza-like illness, loss of taste, and loss of smell). For the first type of model, seven variables (education level, residential lifestyle, accommodation type, case contact since January 2020, use of public transportation/carpooling, social interaction level, and worry about own health) were selected to compose the full model. For the second type of model, four variables (acute respiratory infection, influenza-like illness, loss of taste, and loss of smell) were selected to compose the full model. Odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) were used to explore factors potentially associated with a positive ELISA-S result.

Statistical analyses were performed using R software, version 4.0.4 (R Foundation, Vienna, Austria) [14].

2.7. Ethics

The study protocol was approved on 12 November 2020, by the ad hoc ethics committee (Comité de Protection des Personnes #2020-A00711-38). All data and questionnaires were checked and validated by the data protection officer of the University of Corsica. All participants in this study were volunteers and unpaid. The entire university population was informed that the samples would be used for epidemiological studies via an information letter. Written informed consent was required for the use of the data in the analyses.

3. Results

3.1. Sociodemographic Data Description

From 23 November 2020 to 31 January 2021, a total of 418 persons (266 staff members and 152 students) who filled out a questionnaire and had full serology were included in the study (Figure 1). The baseline characteristics of the participants are summarized in Table 1. Among the 418 participants, 65% ($n = 271$) were female and the median age was 31 (IQR: 22–44) years. Half of the participants (50%; $n = 209$) were postgraduate. Of the 418 participants, 44% ($n = 184$) lived in Corte (the city hosting the university campus) and about half of the population lived in apartments (57%; $n = 223$). Finally, 28% ($n = 117$) of the participants had at least one comorbidity (Table 1).

Table 1. Sociodemographic and clinical characteristics of the academic population.

| Characteristic | Overall, $n = 418$ ¹ | Academic Population | | p -Value ² |
|-----------------------------|------------------------------------|------------------------------------|--|-------------------------|
| | | Student, $n = 152$ ¹ | University Staff, $n = 266$ ¹ | |
| Mean age (min; max) | 33.8 (17; 64) | 21.5 (17; 44) | 40.8 (20; 64) | <0.001 |
| Age group | | | | <0.001 |
| <20 years | 54 (13%) | 54 (36%) | 0 (0%) | |
| [20–29 years] | 143 (34%) | 91 (60%) | 52 (20%) | |
| [30–39 years] | 82 (20%) | 4 (2%) | 78 (29%) | |
| [40–49 years] | 73 (17%) | 3 (2%) | 70 (26%) | |
| >50 years | 66 (16%) | 0 (0%) | 66 (25%) | |
| Gender | | | | 0.742 |
| Female | 271 (65%) | 97 (64%) | 174 (65%) | |
| Education level | | | | <0.001 |
| High school level and under | 75 (18%) | 49 (32%) | 26 (10%) | |
| Bachelor's degree | 134 (32%) | 75 (49%) | 59 (22%) | |
| Master's degree | 122 (29%) | 28 (18%) | 94 (35%) | |
| Over master's degree | 87 (21%) | 0 (0%) | 87 (33%) | |
| Accommodation type | | | | <0.001 |
| Halls of residence | 28 (7.1%) | 28 (22%) | 0 (0%) | |
| Apartment | 223 (57%) | 83 (65%) | 140 (53%) | |

Table 1. Cont.

| Characteristic | Overall, <i>n</i> = 418 ¹ | Academic Population | | <i>p</i> -Value ² |
|--|---|---|---|------------------------------|
| | | Student, <i>n</i> = 152 ¹ | University Staff, <i>n</i> = 266 ¹ | |
| House Unknown | 141 (36%) 26 | 17 (13%) 24 | 124 (47%) 2 | |
| Residential district * | | | | <0.001 |
| Corte | 184 (44%) | 23 (15%) | 161 (61%) | |
| Corte/Elsewhere | 137 (33%) | 95 (62%) | 42 (16%) | |
| Elsewhere | 97 (23%) | 34 (22%) | 63 (24%) | |
| Chronic diseases ** | 117 (28%) | 34 (22%) | 83 (31%) | 0.048 |
| Unknown | 2 | 0 | 2 | |
| COVID-19 symptoms at any time since January 2020 *** | 149 (36%) | 66 (43%) | 83 (31%) | 0.012 |
| Case contact since January 2020 | 109 (26%) | 50 (33%) | 59 (22%) | 0.016 |
| Confirmed SARS-CoV-2 cases since January 2020 (self-report) | 27 (6.5%) | 11 (7.2%) | 16 (6.0%) | 0.62 |
| COVID-19 symptoms of SARS-CoV-2 confirmed cases | 22 (5.3%) | 9 (5.9%) | 13 (4.9%) | 0.6 |
| Serological status (ELISA-S) | | | | 0.57 |
| Presence Ac IgG-S | 49 (11.7%) | 16 (10.5%) | 33 (12.4%) | |
| Adjusted according to test sensitivity and specificity | 49 (12.8%) | 16 (11.5%) | 33 (13.5%) | |

¹ Mean (SD); *n* (%). ² Wilcoxon rank sum test; Pearson's chi-squared test. * Three profiles were observed: people who lived in Corte year-round (Corte), those who lived in Corte during the week and returned to their family home on weekends (Corte/Elsewhere), and those who lived outside of Corte during the week and on weekends (Elsewhere). ** Chronic diseases (obesity, diabetes, hypertension, heart disease, asthma, pulmonary pathology, liver disease, chronic neurological disease, chronic renal failure, rheumatological disease, cancer, and immunosuppressive disease). *** Symptoms presented during the year 2020 (acute respiratory infection, influenza-like illness, loss of taste, loss of smell, nausea/vomiting, diarrhea, abdominal pain, etc.).

3.2. Symptoms and SARS-CoV-2 History

As shown in Table 1, 36% (*n* = 149) of the participants declared having had COVID-19-related symptoms since 1 January 2020, and 6.5% (*n* = 27) of them declared having previously tested positive (PCR test) for SARS-CoV-2 since 1 January 2020. Among the 27 confirmed cases, 5.3% (*n* = 22) declared having had at least one symptom related to virologically confirmed SARS-CoV-2.

Twenty-six percent (*n* = 109 out of 418) of the participants reported having had at least one contact with a confirmed COVID-19-positive individual since 1 January 2020. Among those 109 participants, 28% (*n* = 31) had more than one contact episode. The majority of contacts consisted of interactions with coworkers or classmates (45%; *n* = 50 out of 109), followed by contact with family members (29%; *n* = 32 out of 109) and friends (26%; *n* = 29 out of 109).

3.3. Seroprevalence of IgG Antibodies against SARS-CoV-2

Overall, 49 of the 418 participants (11.7%; 95% CI, 8.8–15.3%) tested positive on ELISA-S, with similar values recorded between students (10.5%) and staff members (12.4%) (*p* = 0.57) (Table 1). According to the sensitivity and specificity of the ELISA-S test, true seroprevalence was estimated at 12.8% (95% CI, 9.8–16.6%) (Table 1).

The serological status and the self-reported positive SARS-CoV-2 test results according to the presence or absence of symptoms are presented in Table 2.

Table 2. Serological and reported positive RT-qPCR/antigen test results according to declared symptomatology.

| Characteristic | Reported No Symptoms at Any Time Since 1 January 2020 | Reported Experiencing Symptoms at Any Time Since 1 January 2020 | <i>p</i> -Value ¹ |
|--|---|---|------------------------------|
| Positive ELISA-S (<i>n</i> = 49) | 18 (36.7%) | 31 (63.3%) | <0.001 |
| Positive RT-qPCR/antigen test (<i>n</i> = 27) | 5 (18.5%) | 22 (81.5%) | <0.001 |
| Positive RT-qPCR and positive ELISA-S (<i>n</i> = 19) | 3 (15.8%) | 16 (84.2%) | <0.001 |

¹ Pearson’s chi-squared test; Wilcoxon rank sum exact test.

Among the 49 participants with a positive ELISA-S result, 63.3% (*n* = 31) declared having experienced at least one COVID-19 symptom since 1 January 2020. The symptoms experienced by participants that were most associated with a positive ELISA-S result (*p* < 0.001) were loss of smell (9.4%; *n* = 14 out of 149) and loss of taste (7.4%; *n* = 11 out of 149).

3.4. Quantitative Results

The IgG antibody levels against SARS-CoV-2 in 77.5% (*n* = 38 out of 49) of the ELISA-S positive samples were measured quantitatively using QuantiVac ELISA-S. The mean IgG antibody level of symptomatic individuals (124.37 BAU/mL) was slightly higher than, but not significantly different from, that of asymptomatic individuals, at 62.33 BAU/mL (*p* = 0.08175) (Figure 2).

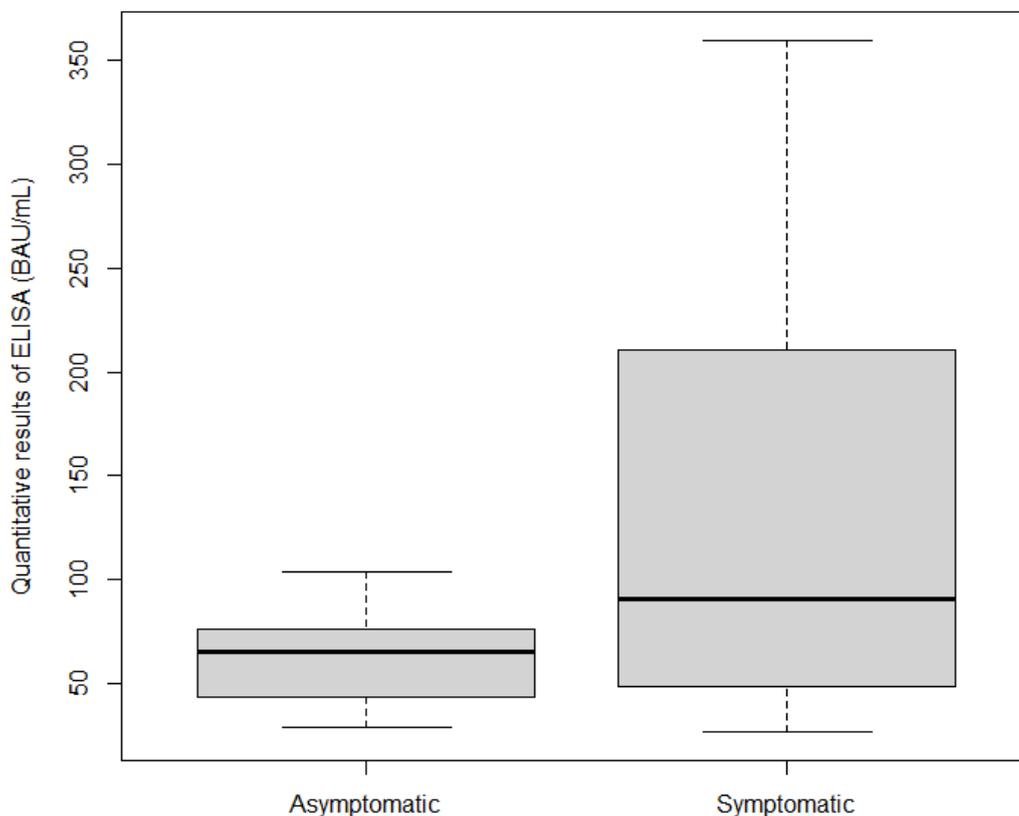


Figure 2. Box plot of quantitative ELISA results according to symptoms.

3.5. Seroneutralization Results

The seroneutralization results obtained for the study population are presented in Table 3. Among the 49 individuals who had a positive ELISA-S result, 31% ($n = 15$) had a positive result on the VNT. Among the 15 participants who were seroneutralization positive, 46.7% ($n = 7$) had a VNT titer of 40, 33.3% ($n = 5$) had a VNT titer of 80, and 20.0% ($n = 3$) had a VNT titer of 160.

Table 3. Main characteristics of the participants with positive seroneutralization results.

| Characteristic | Overall, $n = 49$ ¹ | Seroneutralization Results | | p -Value ² |
|--|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| | | Negative, $n = 34$ ¹ | Positive, $n = 15$ ¹ | |
| Function | | | | 0.20 |
| Student | 16 (33%) | 9 (26%) | 7 (47%) | |
| University staff | 33 (67%) | 25 (74%) | 8 (53%) | |
| Mean age (years) | 32.20 (12.5) | 33.53 (12.2) | 29.20 (13.1) | 0.13 |
| Gender | | | | 0.60 |
| Female | 30 (61%) | 20 (59%) | 10 (67%) | |
| Symptoms since January 2020 | | | | 0.024 |
| Asymptomatic | 18 (37%) | 16 (47%) | 2 (13%) | |
| Symptomatic | 31 (63%) | 18 (53%) | 13 (87%) | |
| Mean quantification (BAU/mL) | 108.0 (85.5) | 73.6 (52.1) | 160.9 (100.5) | 0.002 |
| Unknown | 11 | 11 | 0 | |
| Positive COVID-19 test since January 2020 | 19 (39%) | 6 (18%) | 13 (87%) | <0.001 |

¹ Mean (SD); n (%). ² Fisher's exact test; Wilcoxon rank sum test; Pearson's chi-squared test; Wilcoxon rank sum exact test.

The serum neutralization titers did not differ significantly between students and staff or according to age and gender. Individuals who had developed symptoms or reported a confirmed COVID-19 positive result since January 2020 had higher neutralizing antibody titers than did asymptomatic individuals ($p = 0.024$ and $p < 0.001$, respectively) (Table 3).

3.6. Sociobehavioral Characteristics of the Population

The sociobehavioral characteristics of the study population are presented in Supplementary Table S1. Outside of the lockdown period (between 11 May and 29 October 2020), 60% ($n = 249$) of the participants reported never using public transportation or carpooling. Regarding social interactions outside of a work, home, and public transport context (e.g., at the supermarket, the gym, or a bar), 44% ($n = 184$) of the participants reported having a few of these interactions several times per week. Regarding the adherence to barrier behaviors, 68% ($n = 284$) of the participants mentioned adopting the correct actions and behaviors to protect themselves and others from SARS-CoV-2. At least 30% ($n = 152$) of the respondents reported being a little concerned about the consequences of SARS-CoV-2 infection on their own health, whereas 43% ($n = 178$) were very concerned about the health of individuals close to them.

3.7. Association between Factors and Seropositivity

The results of the univariate and multivariate analyses are shown in Supplementary Table S2 and Table 4, respectively. The following factors were associated with seropositivity: living in Corte (OR = 3.74 [1.40–12.00]; $p = 0.014$), using public transportation/carpooling (OR = 2.00 [1.01–4.02]; $p = 0.048$), having a case contact since January 2020 (OR = 2.32 [1.20–4.40]; $p = 0.012$), the presence of an acute respiratory infection (OR = 3.05 [1.43–6.43]; $p = 0.005$) and loss of smell (OR = 16.4 [5.87–50.7]; $p < 0.001$). Living in a house (OR = 0.36 [0.15–0.77]; $p = 0.013$) was a protective factor against prior SARS-CoV-2 infection (Table 4).

Table 4. Multivariate analysis of the characteristics associated with SARS-CoV-2 seropositivity in the university population.

| Characteristic | Description of Selected Variables (Univariate Analysis) | | | Effect of Selected Variables (Multivariate Analysis) | | |
|--|--|---------------------------------------|--------------------------------------|---|------------------------|------------------------------|
| | Overall, <i>n</i> = 390 ¹ | ELISA Results | | <i>p</i> -Value ² | Odds Ratio [95% CI] | <i>p</i> -Value ² |
| | | Negative, <i>n</i> = 342 ¹ | Positive, <i>n</i> = 48 ¹ | | | |
| Residential lifestyle | | | | 0.10 | | 0.018 |
| Elsewhere | 86 (22%) | 81 (55%) | 5 (10%) | | - | - |
| Corte/Elsewhere | 123 (32%) | 107 (31%) | 16 (33%) | | 1.80 [0.64–5.87] | 0.300 |
| Corte | 181 (46%) | 154 (45%) | 27 (56%) | | 3.74 [1.40–12.00] | 0.014 |
| Accommodation type | | | | 0.016 | | 0.028 |
| Apartment | 222 (57%) | 186(54%) | 36 (75%) | | - | - |
| House | 140 (36%) | 131 (38%) | 9 (19%) | | 0.36 [0.15–0.77] | 0.013 |
| University residence | 28 (7%) | 25 (8%) | 3 (6%) | | 0.64 [0.14–2.08] | 0.500 |
| Use of public transportation/carpooling | 154 (39%) | 131 (38%) | 23 (48%) | 0.200 | 2.00 [1.01–4.02] | 0.048 |
| Case contact since January 2020 | 97 (25%) | 77 (23%) | 20 (42%) | 0.004 | 2.32 [1.20–4.40] | 0.012 |
| Acute respiratory infection | 67 (16%) | 47 (13%) | 20 (41%) | <0.001 | 3.05 [1.43–6.43] | 0.005 |
| Loss of smell | 20 (4.8%) | 6 (1.6%) | 14 (29%) | <0.001 | 16.4 [5.87–50.7] | <0.001 |

¹ *n* (%).² Chi-squared test with Rao & Scott's second-order correction.

4. Discussion

This study revealed that this university community showed a significantly higher seroprevalence relative to the general population. In fact, this cross-sectional study of IgG antibodies against SARS-CoV-2 seroprevalence, which was carried out from 23 November 2020 to 31 January 2021 at the University of Corsica (France), showed that 12.8% of the participants who had a positive ELISA-S result among the students and staff had evidence of prior infection, with at least 30% of them showing neutralizing antibodies. Notably, this rate, which was similar between the students and faculty staff, was significantly higher than the 8.04% (95% CI, 7.24–8.84%) observed in the residual sera of the Corsican general population during the same period, as assessed using the same serological assays [15]. In this study, we reported that almost 40% of the participants who were positive on ELISA-S reported no symptoms since January 2020. We also observed an increased risk of seropositivity concomitant with a wide range of clinical and sociodemographic factors. As IgG responses to the spike protein are stable for at least 6–8 months [10], the results reported here mainly reflected the circulation of SARS-CoV-2 among the participants since the summer of 2020.

However, our seropositivity rate was in the lower range of that observed in a cross-sectional UK study of SARS-CoV-2 antibody seroprevalence among the university student population, which reported a rate ranging between 7.6% and 29.7% across the five participating UK universities during the second wave of the epidemic (December 2020) [16].

We investigated the association between demographical, clinical, and lifestyle factors and seropositivity. In the present study, participants living in Corte (city campus) during the week and on weekends were at greater risk than were participants living outside Corte during the week and outside Corte on weekends. Because Corte is a small town (approximately 7000 inhabitants), we can assume that contacts between people are more

frequent, as they come into contact more often in the same indoor places (e.g., there is only one main supermarket in the city). Furthermore, we know that SARS-CoV-2 can remain airborne for up to three hours and survive on surfaces [17]. In agreement with previous studies [18,19], we observed that participants living in houses were at a lower risk of infection than were participants living in apartments. It can be hypothesized that single-family homes allow more frequent access to the outdoors than do apartments. Moreover, apartments have common areas (stairwells, elevators, garbage rooms, and mailbox rooms, etc.), which do not always allow good ventilation and encourage people to meet. Similar to a nationwide French case–control study carried out during the second wave [20], we identified public transportation/carpooling as a risk of SARS-CoV-2 infection. Public transportation and the mobility of the population facilitate the rapid transmission of viruses, particularly during the SARS-CoV-2 pandemic [21,22].

In addition, we investigated the association between seropositivity and a history of SARS-CoV-2. Among the participants, a positive ELISA-S result was significantly associated with case contact or with having reported testing positive for SARS-CoV-2 since January 2020. The majority of case contacts reported by the participants consisted of interactions with coworkers or classmates, which suggests that the university community may favor the transmission of and contamination with SARS-CoV-2. This is in line with previous studies showing that close contact with people infected with COVID-19 increases viral transmission [23].

Furthermore, seroprevalence was strongly associated with at least one of the symptoms self-reported since 1 January 2020. The main symptoms associated with seropositivity were “having had an acute respiratory infection” and “experiencing loss of smell”. As reported previously [24], anosmia may be the first presenting symptom, preceding the occurrence of other COVID-19 symptoms with less specificity, such as a cough and fever [25]. In addition, we found that individuals who had reported symptoms since January 2020 had a significantly greater titer of IgG antibodies against SARS-CoV-2 and of neutralizing antibodies than did those who had not reported symptoms. This agrees with recent reports indicating that asymptomatic individuals with COVID-19 mount a neutralizing humoral response that is lower than that observed in symptomatic persons or hospitalized patients with COVID-19 [26].

Interestingly, almost 40% of the participants who were positive on ELISA-S reported no symptoms since January 2020. This is in agreement with current data suggesting that infected persons without symptoms—including both presymptomatic and asymptomatic persons—account for more than 40% of all SARS-CoV-2 transmission [27–29]. This result shows that COVID-19 control strategies have to consider the prevalence and transmission risk of asymptomatic SARS-CoV-2 infection.

This study had several limitations. The selected university community may not be representative; indeed, our population is composed mainly of university staff (composed of research professors, administrative staff, and PhDs) since this is the group that responded most favorably to the call for participation. It is a specific population and data were obtained through a self-reported questionnaire; however, it is reasonable to assume that the awareness and memory of symptoms that may be related to COVID-19 have increased, leading to a lower estimate of the asymptomatic fraction. Furthermore, these results cannot be extrapolated directly to the general population. In turn, this study had several strengths. In particular, it was conducted among a university community for which data were scarcely available. In addition, serological samples were collected during the second wave of intense SARS-CoV-2 circulation. Finally, several serological methods were used to improve the interpretation of the seroprevalence results.

5. Conclusions

This study revealed that the university community showed a significantly higher seroprevalence relative to the general population and that a large proportion had no significant symptoms related to COVID-19. The results highlight the setting in which

adherence to measures including hand and respiratory hygiene, physical distancing, mask wearing, and the ventilation of indoor environments is critical to control the spread of SARS-CoV-2 viruses. It would be interesting to carry out a follow-up antibody quantification to evaluate the natural immunity and/or vaccination of the university population over time.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/ijerph19041953/s1>, Table S1: Sociobehavioral characteristics of the academic population; Table S2: Univariate analysis of the characteristics associated with SARS-CoV-2 seropositivity in the university population.

Author Contributions: Conceptualization, A.F., L.C., S.M., M.V. and D.D.; methodology, D.D., J.S., S.M., L.C., T.F., P.M.S.V., A.A., E.N., M.P., T.B., X.d.L., R.C. and A.F.; software, A.F., J.S. and D.D.; validation, A.F.; formal analysis, A.F., J.S. and D.D.; investigation, S.M., J.S. and D.D.; data curation, D.D.; writing—original draft preparation, D.D., L.C. and A.F.; writing—review and editing, A.F., S.M., J.S., L.C. and M.P.; supervision, A.F. and T.B. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This study has been partially funded by SAPRIS-SERO and EpiCoV projects (Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) & Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Drees).

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the French Data Protection Agency and the French ethics research committee (CPP#2020-A00711-38).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: Not applicable.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Wood, G. There's No Simple Way to Reopen Universities. Available online: <https://www.theatlantic.com/ideas/archive/2020/04/colleges-are-weighing-costs-reopening-fall/610759/> (accessed on 24 November 2021).
2. Vasold, K.L.; Deere, S.J.; Pivarnik, J.M. Club and Intramural Sports Participation and College Student Academic Success. *Recreat. Sports J.* **2019**, *43*, 55–66. [[CrossRef](#)]
3. Gostin, L.O.; Wiley, L.F. Governmental Public Health Powers during the COVID-19 Pandemic: Stay-at-Home Orders, Business Closures, and Travel Restrictions. *JAMA* **2020**, *323*, 2137. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Renault, V.; Humblet, M.-F.; Parisi, G.; Donneau, A.-F.; Bureau, F.; Gillet, L.; Fontaine, S.; Saegerman, C. The First Random Observational Survey of Barrier Gestures against COVID-19. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 9972. [[CrossRef](#)]
5. Tilley, K.; Ayvazyan, V.; Martinez, L.; Nanda, N.; Kawaguchi, E.S.; O'Gorman, M.; Conti, D.; Gauderman, W.J.; Van Orman, S. A Cross-Sectional Study Examining the Seroprevalence of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Antibodies in a University Student Population. *J. Adolesc. Health* **2020**, *67*, 763–768. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Tuells, J.; Egoavil, C.M.; Pena Pardo, M.A.; Montagud, A.C.; Montagud, E.; Caballero, P.; Zapater, P.; Puig-Barberá, J.; Hurtado-Sanchez, J.A. Seroprevalence Study and Cross-Sectional Survey on COVID-19 for a Plan to Reopen the University of Alicante (Spain). *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 1908. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Araújo, A.A.d.S.; Quintans-Júnior, L.J.; Schimieguel, D.M.; Corrêa, C.B.; de Moura, T.R.; Cavalcante, R.C.M.; Grespan, R.; Cerqueira-Meneses, D.d.V.; Barreto-Alves, J.A.; Martins-Filho, P.R. Seroprevalence of SARS-CoV-2 Antibodies in Low-Income University Students. *EXCLI J.* **2021**, *20*, 276–280. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Arnold, C.R.K.; Srinivasan, S.; Herzog, C.M.; Gontu, A.; Bharti, N.; Small, M.; Rogers, C.J.; Schade, M.M.; Kuchipudi, S.V.; Kapur, V.; et al. SARS-CoV-2 Seroprevalence in a University Community: A Longitudinal Study of the Impact of Student Return to Campus on Infection Risk Among Community Members. *medRxiv* **2021**. 2021.02.17.21251942. [[CrossRef](#)]
9. Tsitsilonis, O.E.; Paraskevis, D.; Lianidou, E.; Pierros, V.; Akalestos, A.; Kastritis, E.; Moutsatsou, P.; Scorilas, A.; Sphicopoulos, T.; Terpos, E.; et al. Seroprevalence of Antibodies against SARS-CoV-2 among the Personnel and Students of the National and Kapodistrian University of Athens, Greece: A Preliminary Report. *Life* **2020**, *10*, 214. [[CrossRef](#)]
10. Dan, J.M.; Mateus, J.; Kato, Y.; Hastie, K.M.; Yu, E.D.; Faliti, C.E.; Grifoni, A.; Ramirez, S.I.; Haupt, S.; Frazier, A.; et al. Immunological Memory to SARS-CoV-2 Assessed for up to 8 Months after Infection. *Science* **2021**, *371*, eabf4063. [[CrossRef](#)]
11. Gallian, P.; Pastorino, B.; Morel, P.; Chiaroni, J.; Ninove, L.; de Lamballerie, X. Lower Prevalence of Antibodies Neutralizing SARS-CoV-2 in Group O French Blood Donors. *Antivir. Res.* **2020**, *181*, 104880. [[CrossRef](#)]
12. Capai, L.; Ayhan, N.; Masse, S.; Canarelli, J.; Priet, S.; Simeoni, M.-H.; Charrel, R.; de Lamballerie, X.; Falchi, A. Seroprevalence of SARS-CoV-2 IgG Antibodies in Corsica (France), April and June 2020. *J. Clin. Med.* **2020**, *9*, 3569. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

13. Sergent, E.S.G. Calculateurs Épidémiologiques Epitools. Ausvet. Available online: <https://epitools.ausvet.com.au/> (accessed on 22 November 2021).
14. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*; R Foundation for Statistical Computing: Vienna, Austria, 2006. Available online: <https://www.eea.europa.eu/data-and-maps/indicators/oxygen-consuming-substances-in-rivers/r-development-core-team-2006> (accessed on 22 November 2021).
15. Capai, L.; Masse, S.; Fourié, T.; Decarreaux, D.; Canarelli, J.; Simeoni, M.-H.; Amroun, A.; Mohammed-Ali, S.; Saba Villarroel, P.M.; de Lamballerie, X.; et al. Impact of the Second Epidemic Wave of SARS-CoV-2: Increased Exposure of Young People. *Front. Public Health* **2021**, *9*, 715192. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Vusirikala, A.; Whitaker, H.; Jones, S.; Tessier, E.; Borrow, R.; Linley, E.; Hoschler, K.; Baawuah, F.; Ahmad, S.; Andrews, N.; et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 Antibodies in University Students: Cross-Sectional Study, December 2020, England. *J. Infect.* **2021**, *83*, 104–111. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Chia, P.Y.; Coleman, K.K.; Tan, Y.K.; Ong, S.W.X.; Gum, M.; Lau, S.K.; Lim, X.F.; Lim, A.S.; Sutjipto, S.; Lee, P.H.; et al. Detection of Air and Surface Contamination by SARS-CoV-2 in Hospital Rooms of Infected Patients. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 2800. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Alsaïdi, I.; De Sousa Santos, F.; Plard, B.; Janvier, E.; Tinland, A.; Hafni, A.; Mosnier, E. Factors Associated with SARS-CoV2 Infection and Care Pathways among the Most Vulnerable Populations Living in Marseille: A Case Control Study. *BMC Public Health* **2021**, *21*, 1704. [[CrossRef](#)]
19. van den Broek-Altenburg, E.M.; Atherly, A.J.; Diehl, S.A.; Gleason, K.M.; Hart, V.C.; MacLean, C.D.; Barkhuff, D.A.; Levine, M.A.; Carney, J.K. Jobs, Housing, and Mask Wearing: Cross-Sectional Study of Risk Factors for COVID-19. *JMIR Public Health Surveill* **2021**, *7*, e24320. [[CrossRef](#)]
20. Galmiche, S.; Charmet, T.; Schaeffer, L.; Paireau, J.; Grant, R.; Chény, O.; Platen, C.V.; Maurizot, A.; Blanc, C.; Dinis, A.; et al. Exposures Associated with SARS-CoV-2 Infection in France: A Nationwide Online Case-Control Study. *Lancet Reg. Health–Europe* **2021**, *7*, 100148. [[CrossRef](#)]
21. Wei, J.-T.; Liu, Y.-X.; Zhu, Y.-C.; Qian, J.; Ye, R.-Z.; Li, C.-Y.; Ji, X.-K.; Li, H.-K.; Qi, C.; Wang, Y.; et al. Impacts of Transportation and Meteorological Factors on the Transmission of COVID-19. *Int. J. Hyg. Environ. Health* **2020**, *230*, 113610. [[CrossRef](#)]
22. Fang, L.-Q.; De Vlas, S.J.; Feng, D.; Liang, S.; Xu, Y.-F.; Zhou, J.-P.; Richardus, J.H.; Cao, W.-C. Geographical Spread of SARS in Mainland China. *Trop. Med. Int. Health* **2009**, *14*, 14–20. [[CrossRef](#)]
23. Pollán, M.; Pérez-Gómez, B.; Pastor-Barriuso, R.; Oteo, J.; Hernán, M.A.; Pérez-Olmeda, M.; Sanmartín, J.L.; Fernández-García, A.; Cruz, I.; de Larrea, N.F.; et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): A Nationwide, Population-Based Seroepidemiological Study. *Lancet* **2020**, *396*, 535–544. [[CrossRef](#)]
24. Guan, W.; Ni, Z.; Hu, Y.; Liang, W.; Ou, C.; He, J.; Liu, L.; Shan, H.; Lei, C.; Hui, D.S.C.; et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *382*, 1708–1720. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Kang, Y.J.; Cho, J.H.; Lee, M.H.; Kim, Y.J.; Park, C.-S. The Diagnostic Value of Detecting Sudden Smell Loss among Asymptomatic COVID-19 Patients in Early Stage: The Possible Early Sign of COVID-19. *Auris Nasus Larynx* **2020**, *47*, 565–573. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Robbiani, D.F.; Gaebler, C.; Muecksch, F.; Lorenzi, J.C.C.; Wang, Z.; Cho, A.; Agudelo, M.; Barnes, C.O.; Gazumyan, A.; Finkin, S.; et al. Convergent Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Convalescent Individuals. *Nature* **2020**, *584*, 437–442. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. He, X.; Lau, E.H.Y.; Wu, P.; Deng, X.; Wang, J.; Hao, X.; Lau, Y.C.; Wong, J.Y.; Guan, Y.; Tan, X.; et al. Temporal Dynamics in Viral Shedding and Transmissibility of COVID-19. *Nat. Med.* **2020**, *26*, 672–675. [[CrossRef](#)]
28. Ma, S.; Zhang, J.; Zeng, M.; Yun, Q.; Guo, W.; Zheng, Y.; Zhao, S.; Wang, M.H.; Yang, Z. Epidemiological Parameters of COVID-19: Case Series Study. *J. Med. Internet Res.* **2020**, *22*, e19994. [[CrossRef](#)]
29. Zhang, H.; Hong, C.; Zheng, Q.; Zhou, P.; Zhu, Y.; Zhang, Z.; Bi, Q.; Ma, T. A Multi-Family Cluster of COVID-19 Associated with Asymptomatic and Pre-Symptomatic Transmission in Jixi City, Heilongjiang, China, 2020. *Emerg. Microbes Infect.* **2020**, *9*, 2509–2514. [[CrossRef](#)]

*Chapitre 2 : Huit mois de suivi sérologique
des anticorps IgG anti-SARS-CoV-2 au sein de
la population universitaire, entre la deuxième
et la quatrième vague, du 23 novembre 2020
au 31 juillet 2021, en Corse.*

Résumé et résultats majeurs de l'article : Eight Months of Serological Follow-Up of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies in France : A Study among an Adult Population, 2022.

Contexte

L'infection par le SARS-CoV-2 et la vaccination peuvent induire des réponses humorales détectables, notamment la production d'anticorps contre la protéine de pointe du virus (S), la nucléoprotéine (N) et des anticorps neutralisants. Cependant, des incertitudes subsistent quant à la nature et à la persistance de cette réponse immunitaire humorale contre le SARS-CoV-2.

Une meilleure compréhension de la réponse immunitaire induite de manière naturelle et/ou par la vaccination était primordiale pour guider les politiques face à la pandémie de COVID-19. Dans ce contexte, un suivi sérologique de huit mois en trois étapes a été mis en place afin de suivre l'évolution des niveaux d'anticorps des participants de l'Université de Corse ayant pris part à la première étude. Ainsi, l'objectif principal de cette étude était de caractériser le statut immunitaire humoral des participants par rapport à leur antécédent d'infection et/ou de vaccination.

Méthodes

Les participants inscrits à la première étude ont été invités à participer à deux autres phases ultérieures. La première phase s'est déroulée du 23 novembre 2020 au 31 janvier 2021, suivie de la deuxième phase du 1er mars au 9 mai 2021, et enfin de la troisième phase du 14 juin au 31 juillet 2021. Pour être inclus dans cette étude, les participants ont signé un formulaire de consentement et ont participé aux trois phases de l'étude en fournissant un échantillon de sang et en remplissant un questionnaire à chacune des phases. Les échantillons sanguins ont été analysés pour détecter la présence d'IgG anti-SARS-CoV-2 (ELISA-S) à l'aide du kit de dosage immunoenzymatique anti-SARS-CoV-2 QuantiVac d'Euroimmun. Par la suite, l'ensemble des échantillons présentant un résultat ELISA-S douteux ou positif ont été testés pour la présence d'anticorps neutralisants à l'aide d'un test de séroneutralisation.

Résultats

Un total de 295 participants a été inclus dans cette deuxième étude. Les séroprévalences globales étaient de 11,5% (n = 34), 10,5% (n = 31) et 68,1% (n = 201) lors des phases 1, 2 et 3, respectivement. Il est important de noter que 5,8% (n = 17) des participants ont perdu leurs anticorps naturels. La réponse en anticorps des participants ayant uniquement

eu une infection antérieure était de 88,2 BAU/mL, significativement inférieure à celle des participants vaccinés, qui était de 1909,3 BAU/mL ($p = 0,04$). De plus, la réponse en anticorps des participants vaccinés ayant une infection antérieure était plus élevée (3593,8 BAU/mL) que celle des vaccinés sans infection préalable (3402,9 BAU/mL) ($p = 0,78$). Les participants vaccinés, qu'ils aient été infectés auparavant ou non, présentaient un taux de séroneutralisation plus élevé (91,0%) par rapport aux participants non vaccinés ayant eu une infection antérieure (65,0%).

Les principaux résultats de l'article sont résumés dans le Tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des principaux résultats du suivi sérologique de l'étude CRONOS-COVID

| | | |
|--|---|--|
| Séroprévalence globale phase 1 | 295 échantillons analysés (72 étudiants et 223 personnels) | 11,5% (n = 34) |
| Séroprévalence globale phase 2 | | 10,5% (n = 31) |
| Séroprévalence globale phase 3 | | 68,1% (n = 201) |
| Description des participants qui ont perdu leurs anticorps naturels | <p>17 participants (5,8%) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Âge médian = 38 ans - 76% étaient des femmes (n = 13) - 29% avaient une pathologie chronique (n = 5) - Pas de détection d'anticorps neutralisants | |
| Niveaux d'anticorps IgG anti-SARS-CoV-2 (ELISA-S) | Faible quantité d'anticorps chez les non vaccinés avec antécédent | Phase 1 : 86,6 BAU/mL Phase 2 : 88,2 BAU/mL |
| | Quantité d'anticorps significativement plus élevée chez les vaccinés vs les non vaccinés | Phase 2 : 1909,3 vs 88,2 BAU/mL Phase 3 : 3593,8 vs 327,8 BAU/mL p = 0,04 |
| | Augmentation de la quantité d'anticorps entre les phases 2 et 3 chez les vaccinés sans antécédent | Phase 2 : 1909,3 BAU/mL Phase 3 : 3402,9 BAU/mL |
| | Augmentation de la quantité d'anticorps en fonction du nombre de doses de vaccin reçus | 0 dose : 166 BAU/mL 1 dose : 934 BAU/mL 2 doses : 4180 BAU/mL p < 0,001 |
| | Légère augmentation de la quantité d'anticorps chez les vaccinés avec antécédent vs vaccinés sans antécédent | Vaccinés avec antécédent : 3593,8 BAU/mL Vaccinés sans antécédent : 3402,9 BAU/mL p = 0,78 |
| Résultats de séroneutralisation | <ul style="list-style-type: none"> - Non vaccinés avec antécédent : Phase 1 → 29,4% ; Phase 2 → 83,3% ; Phase 3 → 65,0% - Vaccinés sans antécédent : Phase 2 → 87,5% ; Phase 3 → 91,6% - Vaccinés avec antécédent : Phase 3 → 91,3% - Taux de séroneutralisation plus élevé chez vaccinés avec ou sans antécédent (91,0%) vs non vaccinés avec antécédent (65,0%) | |
| Corrélation | Anticorps IgG S anti-SARS-CoV-2 fortement corrélés aux anticorps neutralisants | Coefficient de corrélation de Spearman : 0,71 p < 0,001 |

Conclusion

Les résultats rapportés ici offrent un aperçu de la circulation du SARS-CoV-2 parmi les participants entre novembre 2020, lors de la deuxième vague en France et au début de la campagne de vaccination contre la COVID-19, jusqu'à fin juillet, au moment de la quatrième vague. La dynamique des réponses anticorps chez les participants en fonction de leur statut immunitaire a été évaluée. Les conclusions de cette deuxième étude mettent en évidence le fait qu'une infection naturelle sans vaccination ne confère pas de protection efficace contre le SARS-CoV-2. Nos résultats appuient donc l'importance de la vaccination en raison de la diminution rapide des niveaux d'anticorps. Chez les personnes ayant eu des antécédents connus d'infection par le SARS-CoV-2, deux doses de vaccin assurent une couverture efficace. Ces résultats soulignent l'importance de surveiller les niveaux d'anticorps des individus pour éclairer le développement des stratégies de vaccination et la prévention de futures épidémies.

L'article présenté ci-dessous a été publié le 18 novembre 2022 dans le journal *Environmental Research and Public Health* (IF : 4,614).



Article

Eight Months of Serological Follow-Up of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies in France: A Study among an Adult Population

Dorine Decarreaux ^{1,2,3}, Julie Sevila ¹ , Shirley Masse ¹ , Lisandru Capai ¹ , Toscane Fourié ³ , Paola Mariela Saba Villarroel ³ , Abdennour Amroun ³ , Elif Nurtop ³ , Matthieu Vareille ¹, Thierry Blanchon ², Xavier de Lamballerie ³, Remi Charrel ³ and Alessandra Falchi ^{1,*}

¹ Laboratoire de Virologie, Université de Corse Pascal Paoli, UR7310 Bioscope, 20250 Corte, France

² INSERM, Sorbonne Université, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, IPLESP, 75012 Paris, France

³ Unité des Virus émergents, Aix Marseille University, IRD 190, INSERM U1207, IHU Méditerranée Infection, 13005 Marseille, France

* Correspondence: falchi_a@univ-corse.fr

Abstract: Background: Uncertainties remain regarding the nature and durability of the humoral immune response to severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). Aim: This study investigated immunoglobulin G response and neutralizing activity to evaluate the mean antibody concentrations and response duration induced by each vaccination regimen in a French adult population. Methods: A study including blood sampling and questionnaires was carried out from November 2020 to July 2021 with three separate follow-up phases. Spike proteins and neutralizing antibodies were quantified using ELISA and a virus-neutralization test. Results: Overall, 295 participants were included. Seroprevalences were 11.5% (n = 34), 10.5% (n = 31), and 68.1% (n = 201) in phases 1, 2, and 3, respectively. Importantly, 5.8% (n = 17) of participants lost their natural antibodies. Antibody response of participants with only a prior infection was 88.2 BAU/mL, significantly lower than those vaccinated, which was 1909.3 BAU/mL ($p = 0.04$). Moreover, the antibody response of vaccinated participants with a prior infection was higher (3593.8 BAU/mL) than those vaccinated without prior infection (3402.9 BAU/mL) ($p = 0.78$). Vaccinated participants with or without prior infection had a higher seroneutralization rate (91.0%) than those unvaccinated with prior infection (65.0%). Conclusion: These results demonstrated that single infection does not confer effective protection against SARS-CoV-2.

Keywords: COVID-19; seroconversion; long-lasting immunity; antibodies; vaccination



Citation: Decarreaux, D.; Sevila, J.; Masse, S.; Capai, L.; Fourié, T.; Villarroel, P.M.S.; Amroun, A.; Nurtop, E.; Vareille, M.; Blanchon, T.; et al. Eight Months of Serological Follow-Up of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies in France: A Study among an Adult Population. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2022**, *19*, 15257. <https://doi.org/10.3390/ijerph192215257>

Academic Editor: Paul B. Tchounwou

Received: 5 October 2022

Accepted: 14 November 2022

Published: 18 November 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

The emergence of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) has caused an unprecedented global public health crisis [1]. Because of its novelty, the continued and rapid spread of the virus worldwide, vaccines were developed in less than one year. In France, the first vaccination campaigns were implemented on 27 December 2020, initially for people living in nursing homes and healthcare workers in contact with patients, and then gradually to the entire population aged 12 years and older from June 2021 [2].

SARS-CoV-2 infection and vaccination can elicit detectable humoral responses, including the production of antibodies against the virus spike protein (S), nucleoprotein (N), and neutralizing antibodies [3–6]. However, many uncertainties regarding the immune response against SARS-CoV-2 and the duration of immunity have been raised.

Investigations into the time course of antibody levels after infection have yielded conflicting results so far. Previous studies have suggested that antibodies to SARS-CoV-2 remain stable for 4–6 months [7–10], while others have demonstrated permanence of seropositivity for up to one year, but with decreasing antibody levels [11,12]. Indeed, studies

have shown a progressive decrease in antibodies induced by natural infection [13,14] or vaccination, including neutralizing antibodies [15–17].

In the current context, we decided to set up a study using an eight-month serological follow-up in three steps. The study was carried out in France in an adult population between the second and fourth epidemic waves of COVID-19. Our main objective was to characterize the humoral status of participants in relation to infection and/or vaccination. In this follow-up study, we were able to follow the evolution of antibody levels of the participants from the University of Corsica (France) who had tested positive in a previous article [18].

The results of this study may contribute to the understanding of the immune response in order to provide information on the prevention and control of COVID-19, as well as vaccination strategies and the prevention of future outbreaks.

2. Materials and Methods

2.1. Timeline

The study was conducted between the second and fourth epidemic waves of COVID-19 (August 2020 to August 2021) in France (Figure 1).

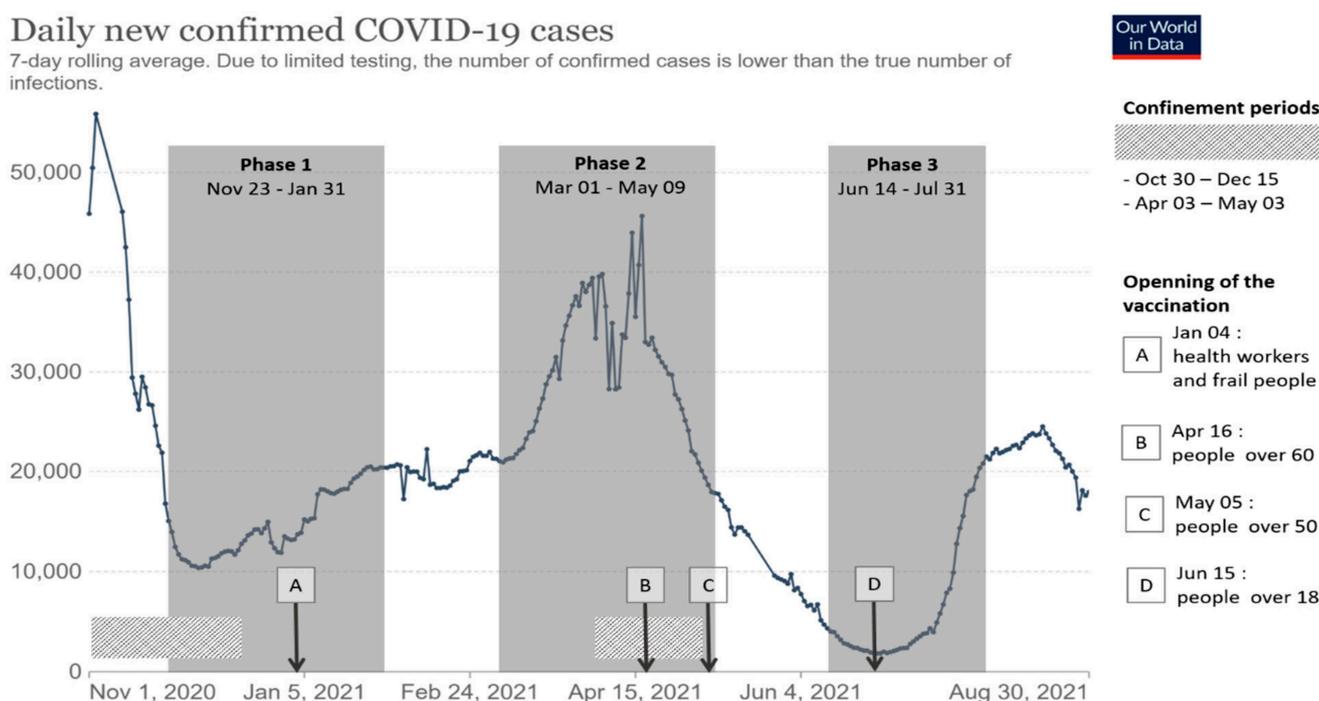


Figure 1. Timeline of the French COVID-19 epidemic during the study period.

The first phase of the study took place between the second and third epidemic waves of COVID-19, whereas the second phase of the study took place during the third epidemic wave of COVID-19 and the third phase of the study took place during the fourth epidemic wave of COVID-19.

The second wave of COVID-19, during which a lockdown was instituted in October 2020, occurred in France from 24 August to 21 December 2020. At this time, the majority of enterprises were allowed to remain open, with the exception of establishments that were open to the public (nonessential stores, bars, restaurants, entertainment venues, etc.). Universities continued to operate normally from the beginning of September 2020 through 18 December 2020, with the exception of the two-week autumn break. Universities were able to remain open via the implementation of strict health protocols (wearing masks, spacing classes, physical distancing, contact tracing, testing, and quarantine). During this second wave, students at the University of Corsica could attend in-person classes

once or twice per week while staff members were on-site at the university campus, with possibilities for telecommuting (at least once a week).

The development of the first vaccines against COVID-19 has experienced great progress since November 2020. The vaccination campaign started at the end of December 2020 in France according to an order of priority: (i) elderly people in EHPAD, people with comorbidities, and caregivers; (ii) people over 60 years of age; (iii) people over 50 years of age; and, finally, (iv) people over 18 years of age as of 15 June 2021. Despite this deployment of vaccination, a third wave of COVID-19 affected France from 4 January to 5 July, 2021, particularly because of the appearance of many variants of the virus. By the end of 2020, the Alpha variant appeared in France and became the predominant variant in March 2021. During the first half of 2021, the Beta and Gamma variants also circulated in this country, albeit to a lesser extent. This third wave led to an overload of hospital services and generated the implementation of new restrictions, such as the establishment of a daily curfew from 6:00 p.m. to 6:00 a.m. from 16 January 2021. After opting for localized containment measures by territory, the government finally extended the third containment to the whole country on 3 April 2021, with lighter restrictions than those implemented during the previous containments (more businesses were allowed to stay open, and travel without attestation up to 10 km around the home was permitted). Schools, colleges, and high schools had to close, whereas universities were spared. Students could still attend classes 1 day per week while maintaining barrier gestures. On 3 May 2021, the containment ended, as did the limitation of movement with authorization to 10 km.

On 21 July 2021, France entered its fourth epidemic wave of COVID-19. In May 2021, the Delta variant replaced the previous variants and became predominant in July 2021; it accounted for more than 99% of the variants in circulation in France as of August 2021. The acceleration of the vaccination campaign has allowed the government to set up a progressive reopening schedule for businesses and establishments that receive the public (bars, restaurants, museums, cinemas, and parks), with attendance limits. As of 30 June 2021, an easing of the restrictions was implemented, with the end of the curfew and the limits of gauge in the places that receive the public (measure subjected to the local health situation). Upon presentation of a health pass, access to events with more than 1000 people (either indoors or outdoors) became possible. As a result, higher education institutions will be able to accommodate 100% of their capacity in the classroom at the beginning of the 2021 academic year (Figure 1).

2.2. Study Design and Participants

The CRONOS-COVID project in Corsica, France is a university-population-based study (staff and students) aimed to investigate the seroprevalence and immune durability of anti-SARS-CoV-2 antibodies from 23 November 2020 to 31 July 2021. Previously enrolled study participants [18] were asked to return for a second and third phase. In total, 3 collection points were set up. The first phase took place from 23 November 2020 to 31 January 2021. The second phase took place from 1 March to 9 May 2021. Finally, the third phase took place from 14 June to 31 July 2021 (see §Timeline). This study included the voluntary participation of the staff and students of the University of Corsica, Corte, France. A total of 295 participants were included in the study after signing a consent form, and took part in all 3 phases of the study by providing a blood sample and completing a questionnaire at each phase. The flowchart presented in Figure 2 describes the sample-inclusion process of the final analysis.

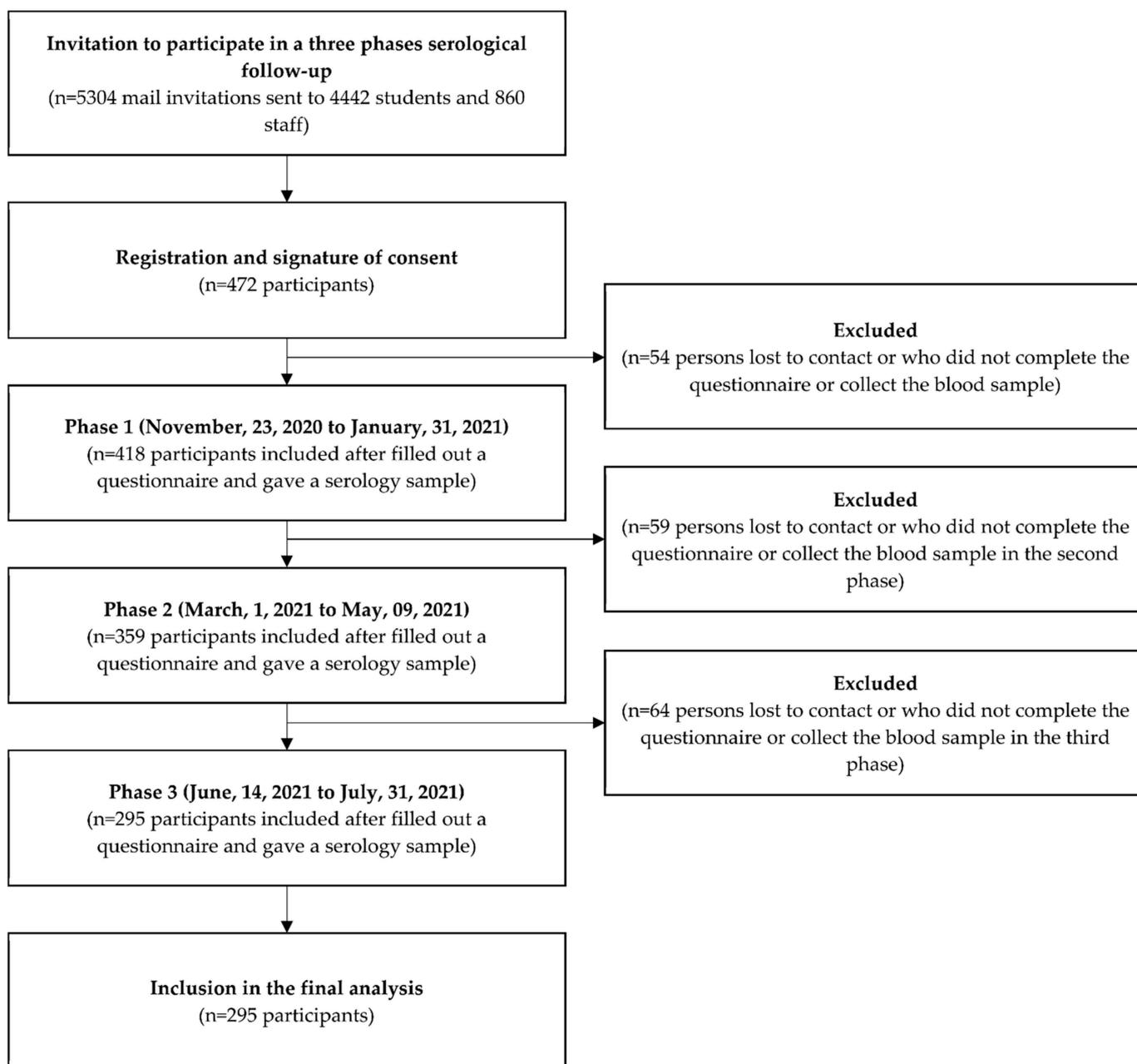


Figure 2. Flowchart of the study population.

2.3. Outcomes

The main outcome of this study was the evaluation of the evolution of anti-SARS-CoV-2 antibodies among the same adult population according to their immune status, i.e., history of COVID-19 infection, vaccination, and/or both. The first outcome was the estimation of the seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 over 8 months through 3 phases. The secondary outcome was the measurement of the evolution of antibody levels and the presence of neutralizing antibodies in the seropositive population as a function of the immune status (history of COVID-19 infection, vaccination, and/or both).

2.4. Serological Analysis

Capillary blood samples were obtained from the university population using a safety lancet on the finger of participants and collected into coagulation activator serum tubes. Subsequently, the tubes were centrifuged for 15 min at 6000 rpm, and the serum was stored

at -20°C until analysis. The IgG antibodies to the SARS-CoV-2 receptor binding domain (RBD) of the Spike protein were evaluated using Euroimmun's semiquantitative anti-SARS-CoV-2 (IgG) ELISA (reference: EI 2606-9601 G; EUROIMMUN, Bussy-Saint-Martin, France), with a specificity of 99.8% and a sensitivity of 90.3%. Serum samples were analyzed in duplicate. According to the manufacturer's instructions, the results were evaluated by calculating the ratio of the optical density of the patient sample to the optical density of the calibrator. A test was considered borderline if the ratio was between 0.8 and 1.1, and positive when the results indicated an optical density ratio ≥ 1.1 . Then, for all samples with a positive ELISA-Spike (ELISA-S) (ratio > 0.8) and if sufficient serum was available, IgG antibodies were quantified using the QuantiVac (IgG) kit (reference: EI 2606-9601-10 G, EUROIMMUN, Bussy-Saint-Martin, France). The quantification of IgG was performed using a 6-point standard curve covering a range of 1 to 120 relative units (RU)/mL. The results in RU/mL were converted to standardized binding antibody units (BAU)/mL by multiplication with a factor of 3.2. According to the manufacturer's instructions, a result of <25.6 BAU/mL was considered negative and a result of ≥ 35.2 BAU/mL was considered positive. In all ELISA-S-positive samples, the presence of neutralizing antibodies was assessed using a virus-neutralization test (VNT), as described previously [19]. Vero E6 cells cultivated in 96-well microplates, 100 tissue culture infectious doses (TCID₅₀) of the SARS-CoV-2 strain BavPat1 (courtesy of Professor Drosten, Berlin, Germany), and serial dilutions of serum (1:20 to 1:160) were performed. Dilutions associated with a cytopathic effect were considered negative (no neutralization), whereas those without such effect on day 4 after infection were considered positive (complete neutralization). The neutralization titer refers to the highest dilution of positive serum that still afforded neutralization. The specimens with a neutralization titer of 20 were considered positive. The ELISA-S and seroneutralization tests were used during all 3 phases of this study, in order to ensure comparability.

2.5. Statistical Analysis

For the descriptive statistical methods, we selected all consenting subjects who participated in all 3 phases of the study by providing a serological test and completing a questionnaire at each phase. The cohort was grouped into 4 categories based on their vaccination status and confirmed history of COVID-19. The first class corresponded to participants who were defined as being "Unvaccinated with no known history of infection", i.e., participants who were not vaccinated, who had not reported a positive PCR, and who did not have a positive serological result on previous phases. The second category corresponded to participants who were defined as being "Unvaccinated with known history of infection", i.e., participants who were not vaccinated but reported a positive PCR test and/or a positive ELISA test in the previous phase. The third category corresponded to participants who were defined as being "Vaccinated with no known history of infection", i.e., participants who were vaccinated with at least 1 dose but reported no COVID-19 history ((i) no positive PCR test or (ii) no positive ELISA test in the previous phase). The fourth category corresponded to participants who were defined as being "Vaccinated with known history of infection", i.e., participants who were vaccinated with at least 1 dose and reported a history of COVID-19 with (i) a positive PCR test and/or (ii) a positive ELISA test in the previous phase. Standard descriptive statistics were used to present the sociodemographic and clinical characteristics of the university population. Categorical data were presented as numbers and percentages. Numerical variables were presented as the mean or median and range (min–max). Seroprevalences and their 95% confidence intervals (CIs) were estimated for each phase on the total number of participants according to COVID-19 vaccination and confirmed history of COVID-19. Subsequently, antibody levels and seroneutralization results were estimated for participants presenting anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies (ELISA-S), i.e., a fraction of the participants with a positive serological result. All ELISA-S-positive participants had anti-SARS-CoV-2 antibodies that stemmed either from a history of COVID-19 infection or vaccination and/or both. For quantitative and

seroneutralization analyses, we considered an unvaccinated participant with or without a known history of infection as a “natural infection” case because he or she had anti-SARS-CoV-2 antibodies. We also described the participants’ ELISA-S antibody levels, in order to follow the evolution of the rate of seroconversion over time. The *t*-test was used to compare antibody levels on ELISA-S in participants with antibody loss. The Kruskal–Wallis rank sum test was used to assess statistically significant differences in antibody levels according to the number of COVID-19 vaccine doses. Statistical significance was set at $p < 0.05$. The Spearman rank test was used for the analysis of correlations between the quantitative levels of anti-SARS-CoV-2 S IgG and neutralizing antibody titers. The results were interpreted as negligible (<0 to 0.19), weak (0.2–0.39), moderate (0.40–0.69), strong (0.70–0.89), or very strong (>0.9). All statistical analyses were performed using the R program, version 4.1.3 (R Foundation, Vienna, Austria) [20].

2.6. Ethics

All study activities were conducted in accordance with the ad hoc ethics committee (Personal Protection Committee #2020-A00711-38) and by the data protection officer of the University of Corsica. All study participants gave written informed consent before their enrollment into the study.

3. Results

3.1. Sociodemographic Data Description of the Study Population

A total of 295 persons (223 staff members and 72 students) participated in this three-phase serological follow-up that took place from 23 November 2020 to 31 July 2021. The main characteristics of the participants are summarized in Table 1.

Table 1. Sociodemographic characteristics of the study population.

| Characteristic | Overall n = 295 ¹ |
|------------------------------|---------------------------------|
| Median age (min; max) | 37 (17; 64) |
| Age group | |
| <20 years | 14 (4.7%) |
| 20–29 years | 92 (31.2%) |
| 30–39 years | 70 (23.7%) |
| 40–49 years | 64 (21.7%) |
| >50 years | 55 (18.6%) |
| Gender | |
| Female | 199 (67.5%) |
| Chronic diseases * | 97 (32.9%) |
| NA ** | 1 |

¹ Mean/Median (min–max); n (%). * Chronic diseases (obesity, diabetes, hypertension, heart disease, asthma, pulmonary pathology, liver disease, chronic neurological disease, chronic renal failure, rheumatological disease, cancer, and immunosuppressive disease). ** NA means “Not applicable”, corresponding to missing data.

Overall, 67.5% of the participants were women (n = 199) and the median participant age was 37 (range, 17–64) years. Last, 32.9% (n = 97) of the participants had at least one chronic disease (Table 1).

3.2. SARS-CoV-2 Infection History of the Study Population

The clinical characteristics and the serological status of the participants are presented in Table 2.

Table 2. Clinical characteristics of the study population.

| Characteristic | Phase 1 (23 November 2020 to 31 January 2021), n = 295 | Phase 2 (1 March 2021 to 9 May 2021), n = 295 | Phase 3 (14 June 2021 to 31 July 2021), n = 295 | <i>p</i> * |
|--|---|--|--|------------------|
| Evolution of COVID-19 vaccine coverage at each phase | | | | <0.001 |
| 0 doses | 295 (100.0%) | 277 (93.9%) | 109 (36.9%) | |
| 1 dose | 0 (0%) | 13 (4.4%) | 47 (15.9%) | |
| 2 doses | 0 (0%) | 5 (1.7%) | 139 (47.2%) | |
| COVID-19 vaccination and/or confirmed history of COVID-19 | | | | |
| Unvaccinated with no known history of infection | 280 (95.0%) | 237 (80.3%) | 83 (28.2%) | <0.001 |
| Unvaccinated with known history of infection | 15 (5.0%) | 40 (13.6%) | 26 (8.8%) | |
| Vaccinated with no known history of infection | 0 (0%) | 18 (6.1%) | 163 (55.2%) | |
| Vaccinated with known history of infection | 0 (0%) | 0 (0%) | 23 (7.8%) | |
| Serological status (ELISA-S) | | | | <0.001 |
| Positive | 34 (11.5%) | 31 (10.5%) | 201 (68.1%) | |
| Negative | 261 (88.5%) | 264 (89.5%) | 94 (31.9%) | |

* The *p*-value compares the results obtained among the three phases of the study.

No participants were vaccinated in the first phase while 63.1% ($n = 186$) of the participants were received at least one dose of vaccine in the third phase ($p < 0.001$).

In phase 1, 95.0% of the participants ($n = 280$) were considered as being “Unvaccinated with no known history of infection”, whereas 5.0% ($n = 15$) were considered as being “Unvaccinated with a known history of infection”.

In phase 2, 80.3% of the participants ($n = 237$) were “Unvaccinated with no known history of infection”. A slight increase in “Unvaccinated with known infection history” participants was observed, from 5.0% ($n = 15$) in phase 1 to 13.6% ($n = 40$) in phase 2. In addition, 6.1% of the participants started to be “Vaccinated with no known history of infection” ($n = 18$).

In phase 3, 63.1% of the participants were vaccinated ($n = 186$) with at least one dose of vaccine and an increase in the number of participants with a known history of infection was evidenced, from 13.6% ($n = 40$) in the second phase to 16.6% ($n = 49$) in the third phase.

3.3. Seroprevalence of IgG Antibodies against the SARS-CoV-2 S Protein

Table 2 also shows the proportion of participants with a positive ELISA result for IgG antibodies against the SARS-CoV-2 S protein. Among the 295 participants, 34 were tested positive for antibodies against the SARS-CoV-2 S protein during the first phase (23 November 2020 to 31 January 2021), with a prevalence rate of 11.5%. During the second phase (1 March to 9 May 2021), 31 participants were tested positive for antibodies against the SARS-CoV-2 S protein, with a prevalence rate of 10.5%. Finally, 201 individuals were tested positive for SARS-CoV-2 S-protein antibodies, with a prevalence rate of 68.1%, in the final phase (14 June to 31 July 2021).

3.4. Description of ELISA-S Serological Results According to the Immune Status of the Participants

The ELISA-S serology results according to the immune status of the participants are reported in Table 3.

Table 3. ELISA-S results according to participants' immune status.

| Overall (N = 295) | Phase 1 (23 November 2020 to 31 January 2021) | | Phase 2 (1 March 2021 to 9 May 2021) | | Phase 3 (14 June 2021 to 31 July 2021) | |
|--|---|---|---|---|---|---|
| | Positive ELISA-S Serological Result n/N % [95% CI] | Negative ELISA-S Serological Result n/N % [95% CI] | Positive ELISA-S Serological Result n/N % [95% CI] | Negative ELISA-S Serological Result n/N % [95% CI] | Positive ELISA-S Serological Result n/N % [95% CI] | Negative ELISA-S Serological Result n/N % [95% CI] |
| Total (All Groups Combined) | 34/295 11.5% [8.2–15.9%] | 261/295 88.5% [84.1–91.8%] | 31/295 10.5% [7.4–14.7%] | 264/295 89.5% [85.3–92.6%] | 202/295 68.5% [62.8–73.7%] | 93/295 31.5% [26.3–37.2] |
| Unvaccinated with no known history of infection | 22/280 7.9% [5.1–11.8%] | 258/280 92.1% [88.2–94.9%] | 1/237 0.4% [0.02–2.7%] | 236/237 99.6% [97.3–100%] | 4/83 4.8% [1.6–12.5%] | 79/83 95.2% [87.5–98.4] |
| Unvaccinated with known history of infection | 12/15 80.0% [51.4–94.7%] | 3/15 20.0% [5.3–48.6%] | 19/40 47.5% [31.8–63.7%] | 21/40 52.5% [36.3–68.2%] | 18/26 69.2% [48.1–84.9%] | 8/26 30.8% [15.1–51.9] |
| Vaccinated with no known history of infection | ~ | ~ | 11/18 61.1% [36.1–81.7%] | 7/18 38.9% [18.3–63.9] | 157/163 96.3% [91.8–98.5%] | 6/163 3.7% [1.5–8.2] |
| Vaccinated with known history of infection | ~ | ~ | ~ | ~ | 23/23 100.0% [82.2–100] | 0/23 0.0% [0–17.8] |

~ means no data in this category.

In phase 1, among the 280 participants who were defined as being “Unvaccinated with no known history of infection”, 92.1% (n = 258) of the participants had a negative ELISA-S serology result (Table 3). In contrast, 80% (n = 12 out of 15) of the participants who were defined as being “Unvaccinated with a known history of infection” had a positive ELISA-S serology result. Moreover, 7.9% (n = 22 out of 280) of the unvaccinated participants with no known history of infection showed antibodies against the SARS-CoV-2 S protein, whereas 20.0% (n = 3 out of 15) of the unvaccinated participants with a known history of infection did not show antibodies against the SARS-CoV-2 S protein.

In phase 2, 99.6% of the unvaccinated participants with no known history of infection (n = 236 out of 237) had a negative ELISA-S serological result. In contrast, 47.5% of the unvaccinated participants with a known history of infection (n = 19 out of 40) had a positive ELISA-S serology result. Finally, 61.1% (n = 11 out of 18) of participants vaccinated with at least 1 dose had positive ELISA-S serology result (Table 3). Moreover, 38.9% of the vaccinated participants with no known history of infection (n = 7 out of 18) did not show antibodies against the SARS-CoV-2 S protein at that time of the study.

In phase 3, 95.2% of the unvaccinated participants with no known history of infection (n = 79 out of 83) had a negative ELISA-S serology result. In contrast, 69.2% of the unvaccinated participants with a known history of infection (n = 18 out of 26) had a positive ELISA-S serology result. Finally, 96.3% and 100.0% of all participants vaccinated without or with a known history of infection had a positive ELISA-S serology result (n = 157 out of 163; and n = 23 out of 23, respectively) (Table 3).

3.5. Description of the Participants Who Lost Their Antibodies over Time

A total of 5.8% (n = 17 of 295) of the participants lost their antibodies between the first and second phase of the study period. Their median age was 38 (range, 17–60) years, and 76% were female (n = 13). Moreover, 29% (n = 5) of these participants had a chronic medical condition. The mean time between the first and second sampling ranged from 90 days. At the time of investigation, no neutralizing antibodies were detected in any of these individuals. We also compared the antibody level of these participants who lost their antibodies to those who did not; the mean antibody level was 86.64 and 44.32 BAU/mL, respectively ($p = 0.001$). No participants lost these antibodies between the second and third phases of the study.

3.6. Comparisons of IgG Antibody Levels against the SARS-CoV-2 S Protein According to Participants' Immune Status

The participants' quantification results of IgG antibody levels against the SARS-CoV-2 S protein and the participants according to their immune status are presented in Table 4, Figures 3 and 4.

The line in the center of the box depicts the median; the lower and upper hinges correspond to the first and third quartiles; and the distance between the first and third quartiles corresponds to the interquartile range. The Kruskal–Wallis rank sum test was used to assess statistically significant differences in antibody levels according to the number of COVID-19 vaccine doses.

Table 4. Comparisons of IgG antibody levels to SARS-CoV-2 S protein according to participants' immune status.

| Total (All Groups Combined) | Phase 1 (23 November 2020 to 31 January 2021) (n = 34) | | Phase 2 (1 March 2021 to 9 May 2021) (n = 31) | | Phase 3 (14 June 2021 to 31 July 2021) (n = 201) | |
|--|--|---------------|---|---------------|--|---------------|
| | Mean (BAU/mL) [95% CI] (Min–Max) | Effective (n) | Mean (BAU/mL) [95% CI] (Min–Max) | Effective (n) | Mean (BAU/mL) [95% CI] (Min–Max) | Effective (n) |
| | 86.6 [62.9–110.3] (26.5; 235.9) | 24 | 716.1 [76.7–1355.6] (26.3; 6585.6) | 29 | 3069.3 [2660.0–3478.6] (27.6; 7680.0) | 181 |
| Unvaccinated with a known history of infection | 86.6 [62.9–110.3] (26.5; 235.9) | 24 | 88.2 [63.6–112.8] (26.3; 169.5) | 19 | 327.8 [–30.7–686.3] (27.6; 3712.0) | 21 |
| Vaccinated with no known history of infection | ~ | ~ | 1909.3 [103.5–3715.1] (28.2; 6585.6) | 10 | 3402.9 [2945.4–3860.4] (42.9; 7680.0) | 138 |
| Vaccinated with a known history of infection | ~ | ~ | ~ | ~ | 3593.8 [2232.1–4955.4] (37.6; 7296.0) | 22 |
| NA * | | 10 | | 2 | | 20 |

* NA means “Not applicable”, corresponding to missing data. ~ means no data in this category.

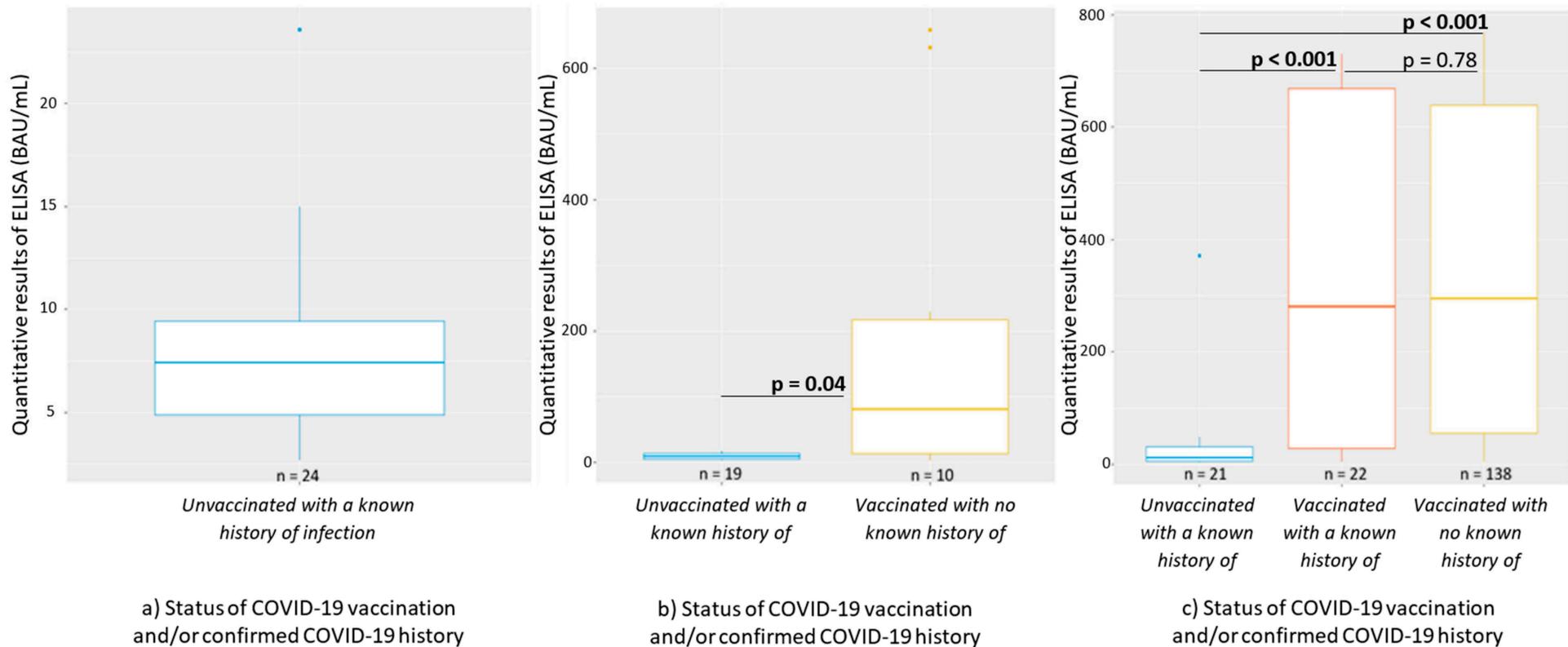


Figure 3. Levels of the IgG antibodies (BAU/mL) against the SARS-CoV-2 S protein by participants' immune status according to (a) phase 1; (b) phase 2; (c) phase 3 of the study. The line in the center of the box depicts the median; the lower and upper hinges correspond to the first and third quartiles; and the distance between the first and third quartiles corresponds to the interquartile range.

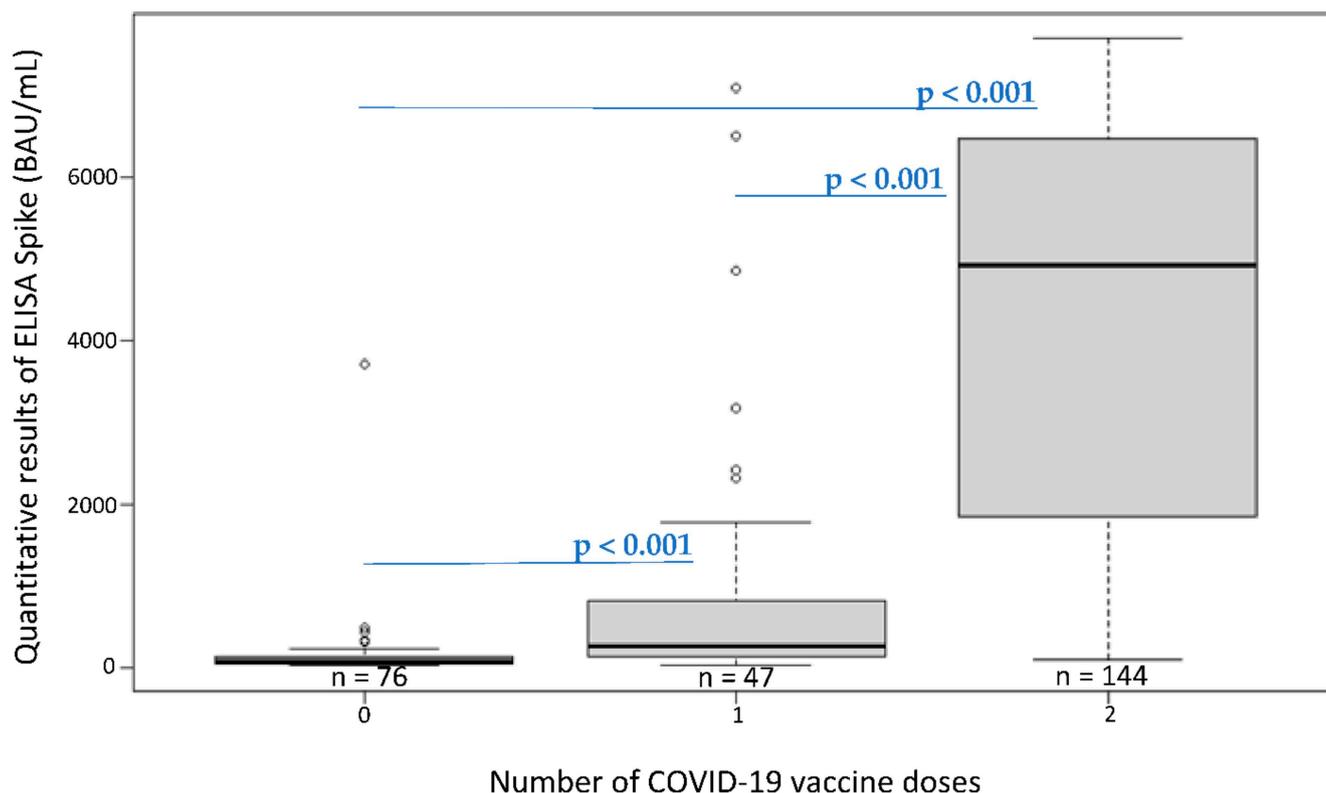


Figure 4. Levels of the IgG antibodies (BAU/mL) of participants with a quantitative ELISA-S result at the time of phase 3 according to their number of COVID-19 vaccine doses.

We observed a low amount of antibodies among unvaccinated participants with a known history of infection at the time of phases 1 and 2, from 86.6 to 88.2 BAU/mL, respectively (Table 4 and Figure 3). However, we detected higher antibody titers among vaccinated participants, with an increase in the amount of antibodies observed between phases 2 and 3 for participants who were vaccinated with no known history of infection, from 1909.3 to 3402.9 BAU/mL, respectively. In fact, an increase in the amount of antibodies was observed (all phases combined) when participants received a new dose of vaccine: 0 doses (166 BAU/mL) vs. 1 dose (934 BAU/mL); and 1 dose (934 BAU/mL) vs. 2 doses (4180 BAU/mL) ($p < 0.001$; Figure 4). In addition, we observed a slight increase in the antibody amount of antibodies when participants who were vaccinated had a known history of infection, with an average quantification of 3593.8 BAU/mL, compared with participants who were vaccinated with no known history of infection, with an average quantification of 3402.9 BAU/mL (Table 4 and Figure 3).

Furthermore, the group of participants with chronic diseases was treated separately from the other participants to observe whether they were likely to influence immune responses. No significant differences were found between these two groups.

3.7. Description of the Seroneutralization Results According to the Immune Status of the Participants and Correlation with ELISA Test Results

The seroneutralization results according to immune status are listed in Table 5.

Table 5. Seroneutralization results of the participants according to their immune status.

| | Phase 1 (23 November 2020 to 31 January 2021) (n = 34) | | Phase 2 (1 March 2021 to 9 May 2021) (n = 31) | | Phase 3 (14 June 2021 to 31 July 2021) (n = 201) | |
|--|--|--|--|--|--|--|
| | Positive Seroneutralization Result (n/N) % [95% CI] | Negative Seroneutralization Result (n/N) % [95% CI] | Positive Seroneutralization Result (n/N) % [95% CI] | Negative Seroneutralization Result (n/N) % [95% CI] | Positive Seroneutralization Result (n/N) % [95% CI] | Negative Seroneutralization Result (n/N) % [95% CI] |
| Total (All Groups Combined) | 10/34 29.4% [15.7–47.7] | 24/34 70.6% [52.3–84.3] | 22/26 84.6% [64.3–95.0] | 4/26 15.4% [5.05–35.7] | 175/197 88.8% [83.4–92.7] | 22/197 11.2% [7.28–16.6] |
| Unvaccinated with a known history of infection | 10/34 29.4% [15.7–47.7] | 24/34 70.6% [52.3–84.3] | 15/18 83.3% [57.7–95.6] | 3/18 16.7% [4.41–42.3] | 13/20 65.0% [40.9–83.7] | 7/20 35.0% [16.3–59.1] |
| Vaccinated with no known history of infection | ~ | ~ | 7/8 87.5% [46.7–99.3] | 1/8 12.5% [0.66–53.3] | 141/154 91.6% [85.7–95.2] | 13/154 8.44% [4.76–14.3] |
| Vaccinated with a known history of infection | ~ | ~ | ~ | ~ | 21/23 91.3% [70.5–98.5] | 2/23 8.70% [1.52–29.5] |
| NA * | 0 | 0 | 5 | 5 | 4 | 4 |

* NA means “Not applicable”, corresponding to missing data. ~ means no data in this category.

In phase 1, 34 participants had a positive ELISA-S serological result and all of whom were grouped in the “unvaccinated with a known history of infection” category. Of these 34 participants, 29.4% (n = 10) had a positive seroneutralization result (Table 5).

In phase 2, 31 participants had a positive ELISA-S serological result. Of these 31 participants, 83.9% were tested by seroneutralization (n = 26). Overall, 84.6% of the participants (n = 22 out of 26) had a positive seroneutralization result. Of these 22 participants, 68.2% (n = 15) were in the “unvaccinated with a known history of infection” group and 31.8% (n = 7) were vaccinated with no known history of infection. In total, approximately 80% of the participants in these two categories had a positive seroneutralization result.

In phase 3, 201 participants had a positive ELISA-S serological result. Of these 201 participants, 98.0% (n = 197) were tested by seroneutralization. Overall, 88.8% (n = 175 out of 197) of the participants had a positive seroneutralization result. Of these 175 participants, 7.4% (n = 13) were in the “unvaccinated with a known history of infection” group, 80.6% (n = 141) were “vaccinated with no known history of infection”, and 12.0% (n = 21) were “vaccinated with a known history of infection”. In total, 65% (n = 13 out of 20) of the participants with an “unvaccinated with a known history of infection” status had a positive seroneutralization result. Finally, seroneutralization was greater in vaccinated participants with or without a known history of infection, with approximately 91% of the vaccinated participants without or with a known history of infection having a positive seroneutralization result compared with 65% of unvaccinated participants with a known history of infection (Table 5).

The quantitative ELISA-S results according to neutralizing antibody titers among the participants are presented in Figure 5.

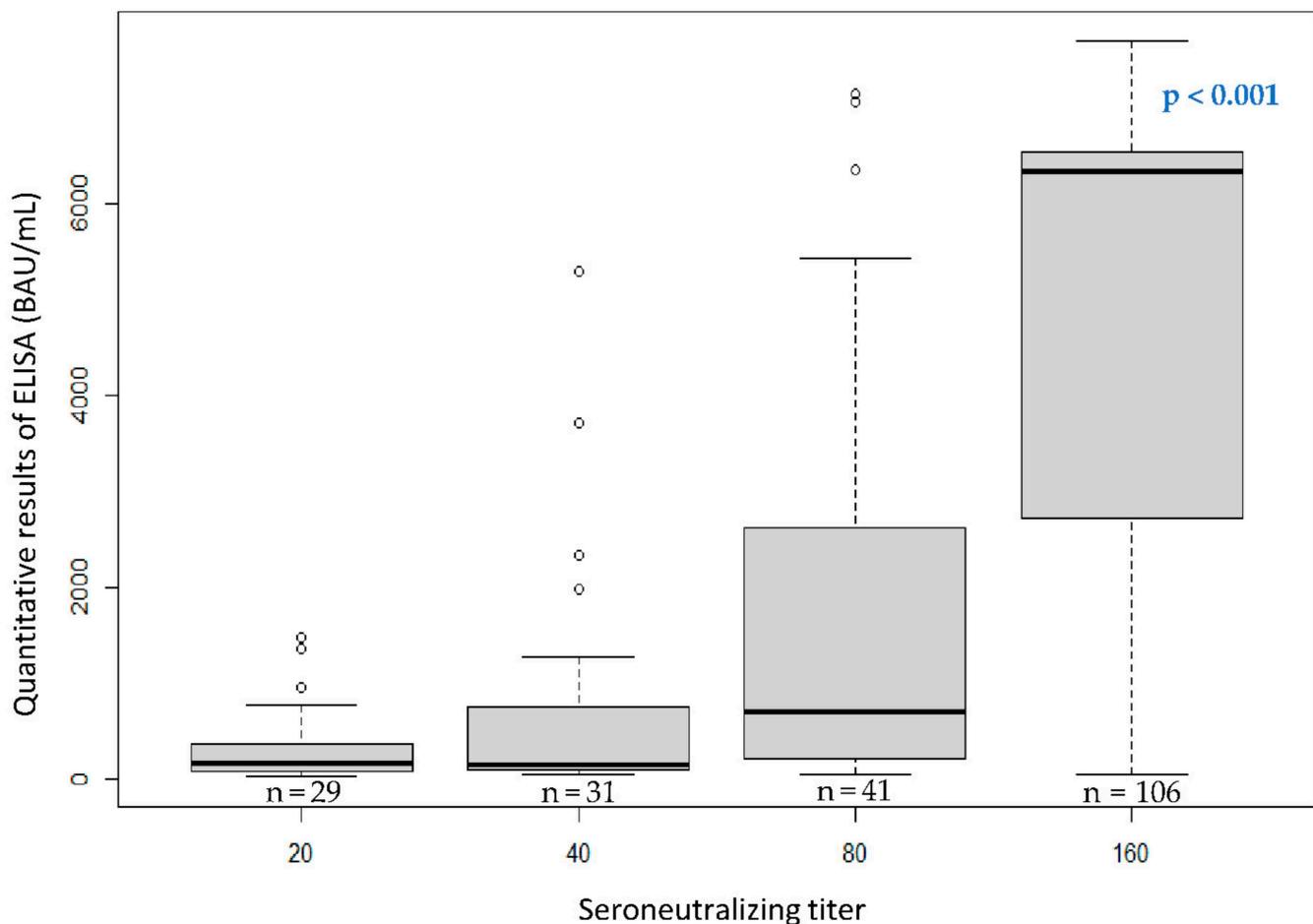


Figure 5. Boxplot of the quantitative ELISA-S results according to neutralizing antibody titers among the participants.

Finally, the anti-S protein IgG antibody titers were strongly and positively correlated to the neutralizing antibody titers (Spearman's rank correlation coefficient, 0.71), with statistical significance ($p < 0.001$; Figure 5).

4. Discussion

The findings of this study, which included serum samples from 295 participants collected from 23 November 2020 to 31 July 2021 and covering 3 distinct time periods during the SARS-CoV-2 pandemic, are presented here. The first study took place from 23 November 2020 to 31 January 2021 [18], occurring between the second and third epidemic wave of COVID-19, and showed a seroprevalence of 11.5%. The follow-up study took place from 1 March 2021 to 9 May 2021 for phase 2, and from 14 June 2021 to 31 July 2021 for phase 3, occurring in the third epidemic wave for phase 2 and the fourth epidemic wave of COVID-19 for phase 3, respectively. In this study, we characterized the temporal changes in the anti-SARS-CoV-2 IgG antibody levels in the participants. The results demonstrated: (i) a slight decrease in seroprevalence between phase 1 and 2, from 11.5% to 10.5%, respectively, and (ii) an increase in seroprevalence between phases 2 and 3 from 10.5% to 68.1%, respectively. In addition, the French national vaccination campaigns started at the end of 2020 with a priority for health-care workers, fragile people on 4 January 2021, then for all volunteers >18 years of age starting on 15 June 2020 [21]. This also reflects the increase in seroprevalence during the third phase, which occurred mostly among those who were vaccinated. However, in the absence of a vaccine, the seroprevalence measured during the first phase reflected viral infections only.

In fact, seroprevalence surveillance and knowledge about humoral responses are essential to guide vaccination strategies in population. However, few data are available on the durability of humoral responses against SARS-CoV-2 over a long period [9,14,22–24]. Our results demonstrated that some participants lost their natural antibodies between phase 1 and phase 2 of the study with a delay of approximately 3 months between the first and second sampling. These results are in agreement with previous studies showing a decrease in natural antibody levels among infected and convalescent individuals after 2 to 4 months, and with significantly reduced levels of anti-SARS-CoV-2 [14,25,26]. In our study, participants with a known history of infection and without vaccination exhibited relatively low antibody titers. This finding demonstrated that a natural infection without vaccination does not confer effective protection against SARS-CoV-2. Importantly, natural IgG antibody levels remained stable for 5 months between phase 1, with a mean of 86.6 BAU/mL, and phase 2, with a mean of 88.2 BAU/mL, for unvaccinated participants with a known history of infection. It was previously reported that the titers anti-SARS-CoV-2 remained stable for 5 months after infection [4]. In addition, previous studies have investigated the long-term humoral immune response in naive and previously infected volunteers who received SPUTNIK V vaccine, demonstrating that antibody titers following vaccination began to decrease after 60 days post-vaccination, remained detectable at 90 days, and persisted at 180 days [27].

Furthermore, we analyzed the effects of vaccination on antibody levels. Several vaccinated individuals did not have IgG antibodies at the time of the study because of the short delay between the date of the vaccine injection and the date of the blood collection (between 3 and 26 days). With the exception of these few individuals, vaccinated participants with no known history of infection showed antibody levels increased by a factor 2 between phases 2 and 3. One explanation for this finding may be that, between the second and third phases, the participants received a new dose of vaccine, which increased antibody titers. This is consistent with another study that showed that, even after only the first vaccine dose, the levels of IgG generated are substantial [14,27]. Interestingly, the evidence showed that the immune response was stronger in those with a known history of infection than it was in those with no known history of infection, regardless of vaccination status. This is in line with previous studies [28,29] that reported a significant increase in antibody levels in previously infected individuals. Importantly, the IgG antibody

levels after the first dose of vaccine were approximately 22 times higher than those of a simple natural infection. As observed in previous studies [27,30,31], we could confirm that vaccination leads to a strong increase in the amount of antibodies. Consistent with the findings of the clinical trials [32–34], we found that individuals who received two vaccine doses had higher antibody levels than unvaccinated individuals or those who received a single vaccine dose. In addition, we found a slight increase in the amount of antibodies in vaccinated participants with a known history of infection compared to vaccinated participants with no known history of infection. Previous studies [17,35,36] have shown that vaccinated individuals who experienced COVID-19 developed more antibodies, in contrast to vaccinated individuals who did not. This striking variation in the rates of seroconversion may account for the lower incidence of breakthrough infection previously described in this particular population [35]. This point reinforces the single-dose strategy for vaccinated individuals with previous COVID-19 infection.

The determination of neutralizing antibodies to anti-SARS-CoV-2 antibodies is essential for understanding the possible protective effects of the immune response. Effectively, seroconversion of neutralizing antibodies in individuals with mild COVID-19 may take longer than in those with severe COVID-19 [23]. Studies have reported that 50% to 100% of patients with confirmed COVID-19 seroconverted to have neutralizing antibodies. Our analysis indicated similar rates of neutralizing antibodies and showed also that vaccinated participants with or without a known history of infection were more likely to seroneutralize than those unvaccinated with a known history of infection. This is in agreement with another study, in which most plasmas obtained from individuals recovering from COVID-19 did not contain high levels of neutralizing activity [37]. In contrast to the finding that vaccination induces the production of abundant neutralizing antibodies, this has been confirmed by a previous study [38]. The determination of the immune correlates of protection against SARS-CoV-2 is necessary to predict the decrease in antibodies and determine vaccination strategies. In agreement with previous studies [4,10,39], we found a strong positive correlation between anti-S and neutralizing antibodies.

The main strength of this study was that it evaluated seropositivity during an eight-months follow-up, thus allowing the determination of the evolution of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies. Furthermore, the use of two serological tests among participants (ELISA-S, and seroneutralization), and the quantification of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies and neutralization titers, were other strengths of this study. Nevertheless, our study also had several limitations. First, it is possible that the participants are not representative of the population as a whole, thus limiting the generalizability of our findings. Second, we relied on self-reported results of SARS-CoV-2 infection, which may have introduced a bias in the reporting of the results. Third, in order to use the same methodology as before, we could not measure antibodies against the N protein of SARS-CoV-2, and all previous asymptomatic cases were certainly not detected; this may lead to misclassification in the pre-exposure groups. Lastly, we analyzed the humoral immune response, but we could not evaluate the cellular immune response.

5. Conclusions

The results reported here primarily reflect the circulation of SARS-CoV-2 among the participants from November 2020, during the second wave in France and at the start of the COVID-19 vaccination campaign, to the end of July, at the time of the fourth wave. We assessed the dynamics of antibody responses in participants as a function of their immune status. The results of our study demonstrated that single infection does not confer effective protection against SARS-CoV-2. Our results support vaccination because of the rapid decline in antibody titers after a single infection. In individuals with a known history of SARS-CoV-2 infection, two doses of vaccine provide effective coverage. The timing of subsequent booster doses still needs to be determined.

Our findings, together with others, indicate the need to monitor the antibodies of individuals to inform the development of future vaccination strategies.

Author Contributions: Conceptualization, A.F., L.C., S.M., M.V. and D.D.; methodology, D.D., J.S., S.M., L.C., T.F., P.M.S.V., A.A., E.N., T.B., X.d.L., R.C. and A.F.; software, A.F., J.S. and D.D.; validation, A.F.; formal analysis, A.F., J.S. and D.D.; investigation, S.M., J.S. and D.D.; data curation, D.D.; writing—original draft preparation, D.D. and A.F.; writing—review and editing, A.F., S.M., J.S. and L.C.; supervision, A.F. and T.B. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work was supported by the European Commission (European Virus Archive Global project (EVA GLOBAL, grant agreement No. 871029) of the Horizon 2020 research and innovation program). The material was provided by the European virus archive-Marseille (EVAM) under the label technological platforms of Aix-Marseille University. This research has been partially funded by EpiCoV and SAPRIS-SERO projects Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) and Direction de la recherche, des études, de l'évaluation, et des statistiques (Drees) (NCT04392388), and by the University of Corsica, France.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the French Data Protection Agency and the French ethics research committee (CPP#2020-A00711-38).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: Not applicable.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Ren, L.-L.; Wang, Y.-M.; Wu, Z.-Q.; Xiang, Z.-C.; Guo, L.; Xu, T.; Jiang, Y.-Z.; Xiong, Y.; Li, Y.-J.; Li, X.-W.; et al. Identification of a Novel Coronavirus Causing Severe Pneumonia in Human: A Descriptive Study. *Chin. Med. J.* **2020**, *133*, 1015–1024. [CrossRef]
- Ministère des Solidarités et de la Santé. Le Calendrier de la Campagne Vaccinale Contre la COVID-19. Mise à Jour le 26 Novembre 2021. Available online: <https://solidarites-sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-communiqués-de-presse/article/vaccination-contre-la-covid-en-france-au-26-novembre-2021-pres-de-104-413-200> (accessed on 25 October 2022).
- Guo, L.; Ren, L.; Yang, S.; Xiao, M.; Chang, D.; Yang, F.; Dela Cruz, C.S.; Wang, Y.; Wu, C.; Xiao, Y.; et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin. Infect. Dis.* **2020**, *71*, 778–785. [CrossRef]
- Wajnberg, A.; Amanat, F.; Firpo, A.; Altman, D.R.; Bailey, M.J.; Mansour, M.; McMahon, M.; Meade, P.; Mendu, D.R.; Muellers, K.; et al. Robust Neutralizing Antibodies to SARS-CoV-2 Infection Persist for Months. *Science* **2020**, *370*, 1227–1230. [CrossRef]
- Earle, K.A.; Ambrosino, D.M.; Fiore-Gartland, A.; Goldblatt, D.; Gilbert, P.B.; Siber, G.R.; Dull, P.; Plotkin, S.A. Evidence for Antibody as a Protective Correlate for COVID-19 Vaccines. *Vaccine* **2021**, *39*, 4423–4428. [CrossRef]
- Castro Dopico, X.; Ols, S.; Loré, K.; Karlsson Hedestam, G.B. Immunity to SARS-CoV-2 Induced by Infection or Vaccination. *J. Intern. Med.* **2021**, *291*, 32–50. [CrossRef]
- Lumley, S.F.; Wei, J.; O'Donnell, D.; Stoesser, N.E.; Matthews, P.C.; Howarth, A.; Hatch, S.B.; Marsden, B.D.; Cox, S.; James, T.; et al. The Duration, Dynamics, and Determinants of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Antibody Responses in Individual Healthcare Workers. *Clin. Infect. Dis.* **2021**, *73*, e699–e709. [CrossRef]
- Figueiredo-Campos, P.; Blankenhaus, B.; Mota, C.; Gomes, A.; Serrano, M.; Ariotti, S.; Costa, C.; Nunes-Cabaço, H.; Mendes, A.M.; Gaspar, P.; et al. Seroprevalence of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies in COVID-19 Patients and Healthy Volunteers up to 6 Months Post Disease Onset. *Eur. J. Immunol.* **2020**, *50*, 2025–2040. [CrossRef]
- Gudbjartsson, D.F.; Norddahl, G.L.; Melsted, P.; Gunnarsdottir, K.; Holm, H.; Eythorsson, E.; Arnthorsson, A.O.; Helgason, D.; Bjarnadottir, K.; Ingvarsson, R.F.; et al. Humoral Immune Response to SARS-CoV-2 in Iceland. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *383*, 1724–1734. [CrossRef]
- Iyer, A.S.; Jones, F.K.; Nodoushani, A.; Kelly, M.; Becker, M.; Slater, D.; Mills, R.; Teng, E.; Kamruzzaman, M.; Garcia-Beltran, W.F.; et al. Persistence and Decay of Human Antibody Responses to the Receptor Binding Domain of SARS-CoV-2 Spike Protein in COVID-19 Patients. *Sci. Immunol.* **2020**, *5*, eabe0367. [CrossRef]
- Zhang, J.; Lin, H.; Ye, B.; Zhao, M.; Zhan, J.; Dong, S.; Guo, Y.; Zhao, Y.; Li, M.; Liu, S.; et al. One-Year Sustained Cellular and Humoral Immunities in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Convalescents. *Clin. Infect. Dis.* **2022**, *75*, e1072–e1081. [CrossRef]
- Garcia, L.; Woudenberg, T.; Rosado, J.; Dyer, A.H.; Donnadiu, F.; Planas, D.; Bruel, T.; Schwartz, O.; Prazuck, T.; Velay, A.; et al. Kinetics of the SARS-CoV-2 Antibody Avidity Response Following Infection and Vaccination. *Viruses* **2022**, *14*, 1491. [CrossRef]
- Gallais, F.; Gantner, P.; Bruel, T.; Velay, A.; Planas, D.; Wendling, M.-J.; Bayer, S.; Solis, M.; Laugel, E.; Reix, N.; et al. Evolution of Antibody Responses up to 13 Months after SARS-CoV-2 Infection and Risk of Reinfection. *eBioMedicine* **2021**, *71*, 103561. [CrossRef]

14. Canto e Castro, L.; Gomes, A.; Serrano, M.; Pereira, A.H.G.; Ribeiro, R.; Napoleão, P.; Domingues, I.; Silva, C.; Fanczal, J.; Afonso, Â.; et al. Longitudinal SARS-CoV-2 Seroprevalence in Portugal and Antibody Maintenance 12 Months after Infection. *Eur. J. Immunol.* **2021**, *52*, 149–160. [CrossRef]
15. Goel, R.R.; Painter, M.M.; Apostolidis, S.A.; Mathew, D.; Meng, W.; Rosenfeld, A.M.; Lundgreen, K.A.; Reynaldi, A.; Khoury, D.S.; Pattekar, A.; et al. mRNA Vaccines Induce Durable Immune Memory to SARS-CoV-2 and Variants of Concern. *Science* **2021**, *374*, abm0829. [CrossRef]
16. Cromer, D.; Steain, M.; Reynaldi, A.; Schlub, T.E.; Wheatley, A.K.; Juno, J.A.; Kent, S.J.; Triccas, J.A.; Khoury, D.S.; Davenport, M.P. Neutralising Antibody Titres as Predictors of Protection against SARS-CoV-2 Variants and the Impact of Boosting: A Meta-Analysis. *Lancet Microbe* **2022**, *3*, e52–e61. [CrossRef]
17. Levin, E.G.; Lustig, Y.; Cohen, C.; Fluss, R.; Indenbaum, V.; Amit, S.; Doolman, R.; Asraf, K.; Mendelson, E.; Ziv, A.; et al. Waning Immune Humoral Response to BNT162b2 COVID-19 Vaccine over 6 Months. *N. Engl. J. Med.* **2021**, *385*, e84. [CrossRef]
18. Decarreux, D.; Sevila, J.; Masse, S.; Capai, L.; Fourié, T.; Saba Villarroel, P.M.; Amroun, A.; Nurtop, E.; Vareille, M.; Pouquet, M.; et al. A Cross-Sectional Study of Exposure Factors Associated with Seropositivity for SARS-CoV-2 Antibodies during the Second Epidemic Wave among a Sample of the University of Corsica (France). *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2022**, *19*, 1953. [CrossRef]
19. Gallian, P.; Pastorino, B.; Morel, P.; Chiaroni, J.; Ninove, L.; de Lamballerie, X. Lower Prevalence of Antibodies Neutralizing SARS-CoV-2 in Group O French Blood Donors. *Antivir. Res.* **2020**, *181*, 104880. [CrossRef]
20. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*; R Foundation for Statistical Computing: Vienna, Austria, 2006; Available online: <https://www.eea.europa.eu/data-and-maps/indicators/oxygen-consuming-substances-in-rivers/r-development-core-team-2006> (accessed on 22 November 2021).
21. Stratégie de Vaccination Contre le SARS-CoV-2—Vaccination des Personnes Ayant un Antécédent de COVID-19. Available online: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3237271/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-vaccination-des-personnes-ayant-un-antecedent-de-covid-19 (accessed on 17 March 2022).
22. Ren, L.; Fan, G.; Wu, W.; Guo, L.; Wang, Y.; Li, X.; Wang, C.; Gu, X.; Li, C.; Wang, Y.; et al. Antibody Responses and Clinical Outcomes in Adults Hospitalized With Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Post Hoc Analysis of LOTUS China Trial. *Clin. Infect. Dis.* **2021**, *72*, e545–e551. [CrossRef]
23. Seow, J.; Graham, C.; Merrick, B.; Acors, S.; Pickering, S.; Steel, K.J.A.; Hemmings, O.; O’Byrne, A.; Kouphou, N.; Galao, R.P.; et al. Longitudinal Evaluation and Decline of Antibody Responses in SARS-CoV-2 Infection. *Nat. Microbiol.* **2020**, *5*, 1598–1607. [CrossRef]
24. He, Z.; Ren, L.; Yang, J.; Guo, L.; Feng, L.; Ma, C.; Wang, X.; Leng, Z.; Tong, X.; Zhou, W.; et al. Seroprevalence and Humoral Immune Durability of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies in Wuhan, China: A Longitudinal, Population-Level, Cross-Sectional Study. *Lancet* **2021**, *397*, 1075–1084. [CrossRef]
25. Long, Q.-X.; Tang, X.-J.; Shi, Q.-L.; Li, Q.; Deng, H.-J.; Yuan, J.; Hu, J.-L.; Xu, W.; Zhang, Y.; Lv, F.-J.; et al. Clinical and Immunological Assessment of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections. *Nat. Med.* **2020**, *26*, 1200–1204. [CrossRef]
26. Ibarondo, F.J.; Fulcher, J.A.; Goodman-Meza, D.; Elliott, J.; Hofmann, C.; Hausner, M.A.; Ferbas, K.G.; Tobin, N.H.; Aldrovandi, G.M.; Yang, O.O. Rapid Decay of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies in Persons with Mild COVID-19. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *383*, 1085–1087. [CrossRef]
27. Chahla, R.E.; Tomas-Grau, R.H.; Cazorla, S.I.; Ploper, D.; Vera Pingitore, E.; López, M.A.; Aznar, P.; Alcorta, M.E.; Vélez, E.M.D.M.; Stagnetto, A.; et al. Long-Term Analysis of Antibodies Elicited by SPUTNIK V: A Prospective Cohort Study in Tucumán, Argentina. *Lancet Reg. Health Am.* **2022**, *6*, 100123. [CrossRef]
28. Ward, H.; Whitaker, M.; Flower, B.; Tang, S.N.; Atchison, C.; Darzi, A.; Donnelly, C.A.; Cann, A.; Diggle, P.J.; Ashby, D.; et al. Population Antibody Responses Following COVID-19 Vaccination in 212,102 Individuals. *Nat. Commun.* **2022**, *13*, 907. [CrossRef]
29. Moncunill, G.; Aguilar, R.; Ribes, M.; Ortega, N.; Rubio, R.; Salmerón, G.; Molina, M.J.; Vidal, M.; Barrios, D.; Mitchell, R.A.; et al. Determinants of Early Antibody Responses to COVID-19 mRNA Vaccines in a Cohort of Exposed and Naïve Healthcare Workers. *eBioMedicine* **2022**, *75*, 103805. [CrossRef]
30. Krammer, F.; Srivastava, K.; Alshammary, H.; Amoako, A.A.; Awawda, M.H.; Beach, K.F.; Bermúdez-González, M.C.; Bielak, D.A.; Carreño, J.M.; Chernet, R.L.; et al. Antibody Responses in Seropositive Persons after a Single Dose of SARS-CoV-2 mRNA Vaccine. *N. Engl. J. Med.* **2021**, *384*, 1372–1374. [CrossRef]
31. Perkmann, T.; Perkmann-Nagele, N.; Koller, T.; Mucher, P.; Radakovics, A.; Marculescu, R.; Wolzt, M.; Wagner, O.F.; Binder, C.J.; Haslacher, H. Anti-Spike Protein Assays to Determine SARS-CoV-2 Antibody Levels: A Head-to-Head Comparison of Five Quantitative Assays. *Microbiol. Spectr.* **2021**, *9*, e00247-21. [CrossRef]
32. Chodick, G.; Tene, L.; Rotem, R.S.; Patalon, T.; Gazit, S.; Ben-Tov, A.; Weil, C.; Goldshtein, I.; Twig, G.; Cohen, D.; et al. The Effectiveness of the TWO-DOSE BNT162b2 Vaccine: Analysis of Real-World Data. *Clin. Infect. Dis.* **2021**, *74*, ciab438. [CrossRef]
33. Dagan, N.; Barda, N.; Kepten, E.; Miron, O.; Perchik, S.; Katz, M.A.; Hernán, M.A.; Lipsitch, M.; Reis, B.; Balicer, R.D. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N. Engl. J. Med.* **2021**, *384*, 1412–1423. [CrossRef]
34. Baden, L.R.; El Sahly, H.M.; Essink, B.; Kotloff, K.; Frey, S.; Novak, R.; Diemert, D.; Spector, S.A.; Rouphael, N.; Creech, C.B.; et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *384*, 403–416. [CrossRef]
35. Anderson, M.; Stec, M.; Rewane, A.; Landay, A.; Cloherty, G.; Moy, J. SARS-CoV-2 Antibody Responses in Infection-Naive or Previously Infected Individuals After 1 and 2 Doses of the BNT162b2 Vaccine. *JAMA Netw. Open* **2021**, *4*, e2119741. [CrossRef] [PubMed]

36. Ivanova, E.N.; Devlin, J.C.; Buus, T.B.; Koide, A.; Shwetar, J.; Cornelius, A.; Samanovic, M.I.; Herrera, A.; Mimitou, E.P.; Zhang, C.; et al. SARS-CoV-2 MRNA Vaccine Elicits a Potent Adaptive Immune Response in the Absence of IFN-Mediated Inflammation Observed in COVID-19. *medRxiv* **2021**. [[CrossRef](#)]
37. Robbiani, D.F.; Gaebler, C.; Muecksch, F.; Lorenzi, J.C.C.; Wang, Z.; Cho, A.; Agudelo, M.; Barnes, C.O.; Gazumyan, A.; Finkin, S.; et al. Convergent Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Convalescent Individuals. *Nature* **2020**, *584*, 437–442. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Dou, X.; Wang, E.; Jiang, R.; Li, M.; Xiong, D.; Sun, B.; Zhang, X. Longitudinal Profile of Neutralizing and Binding Antibodies in Vaccinated and Convalescent COVID-19 Cohorts by Chemiluminescent Immunoassays. *Immun. Inflamm. Dis.* **2022**, *10*, e612. [[CrossRef](#)]
39. Wajnberg, A.; Mansour, M.; Leven, E.; Bouvier, N.M.; Patel, G.; Firpo-Betancourt, A.; Mendu, R.; Jhang, J.; Arinsburg, S.; Gitman, M.; et al. Humoral Response and PCR Positivity in Patients with COVID-19 in the New York City Region, USA: An Observational Study. *Lancet Microbe* **2020**, *1*, e283–e289. [[CrossRef](#)]

Chapitre 3 : Séroprévalence des anticorps anti-SARS-CoV-2 et facteurs associés à la présence d'anticorps neutralisants chez les professionnels de la santé exerçant en soins primaires, à la fin de la troisième vague, du 10 mai au 31 août 2021, en France métropolitaine.

Résumé et résultats majeurs de l'article : Seroprevalence of SARS-CoV-2 IgG Antibodies and Factors Associated with SARS-CoV-2 IgG Neutralizing Activity among Primary Health Care Workers 6 Months after Vaccination Rollout in France, 2022.

Contexte

Plus de deux ans après le début de la pandémie, la priorité principale de la communauté scientifique était l'évaluation de l'immunogénicité des vaccins. Ces données étaient importantes pour surveiller les performances des programmes de vaccination contre la COVID-19 et pour planifier les décisions en matière de politiques de santé publique. Bien que divers antigènes aient été examinés à cette fin, la protéine de la nucléocapside N et la protéine de pointe S du SARS-CoV-2 ont été les plus étudiées. Peu d'études se sont concentrées sur les anticorps neutralisants, bien qu'il ait été suggéré qu'ils jouent probablement un rôle très important dans une protection efficace contre la réinfection et pourraient servir de corrélat à la protection vaccinale contre le SARS-CoV-2 chez l'Homme.

En première ligne dans la lutte contre la COVID-19, les professionnels de santé en soins primaires ont été particulièrement exposés au risque de contracter le SARS-CoV-2 en raison de leur exposition professionnelle et communautaire, ainsi qu'en tant que sources potentielles de transmission pour leurs patients, collègues et entourage. Ainsi, six mois après le lancement de la campagne de vaccination contre la COVID-19, une enquête nationale française a été mise en place, au sein de cette population à risque, afin d'évaluer le niveau et la durée des réponses des IgG et l'activité neutralisante induites par chaque schéma de vaccination. Pour cela, le nombre de doses, les antécédents d'infection par le SARS-CoV-2, les facteurs démographiques et le temps écoulé depuis la vaccination ont été pris en considération.

Méthodes

Une étude transversale a été effectuée entre le 10 mai et le 31 août 2021, auprès de quatre groupes de professionnels de santé exerçant en soins primaires (médecins généralistes, pédiatres, pharmaciens et assistants, dentistes et assistants) sur l'ensemble de la France métropolitaine. Les participants ont réalisé un auto-prélèvement sanguin par piqûre au bout du doigt, complété un formulaire de consentement et rempli un questionnaire. Les échantillons de sérums ont été testés pour détecter la présence d'anticorps dirigés contre la

protéine N et S, ainsi que pour les anticorps neutralisants. Les questionnaires ont été utilisés pour déterminer les facteurs associés à la présence d'anticorps neutralisants.

Résultats

Au total, 1 612 professionnels de la santé ont été inclus dans cette étude. Les séroprévalences globales étaient de 23,6% pour les anticorps contre la protéine N, 94,7% pour les anticorps contre la protéine S, et 81,3% pour les anticorps neutralisants. Les analyses de régression multivariées ont révélé que la détection d'anticorps neutralisants était significativement plus probable chez les participants ayant déjà été infectés par le SARS-CoV-2 que chez ceux n'ayant jamais été infectés (zéro dose de vaccin : OR = 16,57 [IC95% 5,96 – 59,36] ; une dose de vaccin : OR = 41,66 [IC95% 16,05 – 120,78]). Parmi les participants ayant reçu deux doses de vaccin (n = 1292), les analyses de régression multivariées ont indiqué que la détection d'anticorps neutralisants n'était pas significativement associée à une infection antérieure par le SARS-CoV-2 (OR = 1,31 [IC95% 0,86 – 2,07]), mais était plus probable chez ceux ayant reçu leur deuxième dose de vaccin dans les trois mois précédant leur participation à l'étude que chez ceux ayant été vaccinés plus de trois mois avant l'étude (OR = 5,28 [IC95% 3,51 – 8,23]).

Les résultats majeurs de l'étude sont présentés dans le Tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 : Tableau récapitulatif des principaux résultats de l'étude COVID-SéroPRIM 1

| | | |
|---|---|---|
| Séroprévalence ELISA-N | 1612 échantillons analysés (527 médecins généralistes, 430 pédiatres, 381 dentistes et assistants, 274 pharmaciens et assistants) | 23,6% (n = 381) |
| Séroprévalence ELISA-S | | 94,7% (n = 1526) |
| Séroprévalence anticorps neutralisants | | 81,3% (n = 1311) |
| Niveaux d'anticorps IgG anti-SARS-CoV-2 (ELISA-S) | Significativement plus élevés chez les participants avec un antécédent vs sans antécédent | Pas de dose avec antécédent : 297,95 BAU/mL Pas de dose sans antécédent : 58,37 BAU/mL Une dose avec antécédent : 2089,69 BAU/mL Une dose sans antécédent : 500,87 BAU/mL Deux doses avec antécédent : 2298,07 BAU/mL Deux doses sans antécédent : 1076,21 BAU/mL p < 0,001 |
| | Augmentation de la quantité d'anticorps en fonction du nombre de doses de vaccin reçus | Pas de dose sans antécédent : 58,37 BAU/mL Une dose sans antécédent : 500,87 BAU/mL Deux doses sans antécédent : 1076,21 BAU/mL Pas de dose avec antécédent : 297,95 BAU/mL Une dose avec antécédent : 2089,69 BAU/mL Deux doses avec antécédent : 2298,07 BAU/mL |
| | Diminution de la quantité d'anticorps en fonction de l'âge | Moins de 50 ans : 1522,38 BAU/mL Plus de 50 ans : 738,33 BAU/mL p < 0,001 |
| | Diminution de la quantité d'anticorps en fonction du délai écoulé depuis la vaccination | 0 à 2 mois : 1923,85 BAU/mL 3 mois et plus : 578,54 BAU/mL p < 0,001 |
| Résultats de séroneutralisation | Taux de séroneutralisation plus élevés chez les vaccinés et les participants ayant eu un antécédent | Pas de dose sans antécédent : 6,5% Pas de dose avec antécédent : 62,9% Une dose sans antécédent : 42,2% Une dose avec antécédent : 94,3% Deux doses sans antécédent : 85,4% Deux doses avec antécédent : 93,8% Trois doses sans antécédent : 100,0% |
| Corrélation | Anticorps ELISA-S modérément corrélés aux anticorps neutralisants | Coefficient de corrélation de Spearman : 0,65 p < 0,001 |
| Facteurs associés à la détection d'anticorps neutralisants | Antécédent d'infection | Pour les participants non vaccinés et ayant une dose |
| | Délai inférieur à 3 mois depuis la vaccination | Pour les participants ayant deux doses |

Conclusion

Les résultats rapportés ici concernent principalement la circulation du SARS-CoV-2 parmi les participants, depuis décembre 2020 jusqu'à la fin de la deuxième vague en France, et durant le début de la campagne de vaccination contre la COVID-19. Ces conclusions mettent en lumière le risque significatif de contracter la COVID-19 chez les professionnels de la santé, soulignant ainsi l'importance cruciale de la vaccination pour cette population. Par conséquent, cette étude souligne l'importance de tenir compte de l'infection antérieure par le SARS-CoV-2 et du temps écoulé depuis la vaccination lors de la planification des doses de rappel et de l'élaboration des stratégies vaccinales contre la COVID-19.

Ce travail a été publié dans le journal *Viruses* (IF : 5,048) le 3 mai 2022 et l'article est présenté ci-dessous.

Article

Seroprevalence of SARS-CoV-2 IgG Antibodies and Factors Associated with SARS-CoV-2 IgG Neutralizing Activity among Primary Health Care Workers 6 Months after Vaccination Rollout in France

Dorine Decarreaux ^{1,2,3,*}, Marie Pouquet ^{2,*}, Cecile Souty ², Ana-Maria Vilcu ², Pol Prévot-Monsacre ², Toscane Fourié ³, Paola Mariela Saba Villarroel ³, Stephane Priet ³, Hélène Blanché ⁴, Jean-Marc Sebaoun ⁴, Jean-François Deleuze ⁴, Clément Turbelin ², Andréas Werner ⁵, Fabienne Kochert ⁵, Brigitte Grosogeat ^{6,7,8,9}, Pascaline Rabiega ¹⁰, Julien Laupie ⁸, Nathalie Abraham ¹⁰, Caroline Guerrisi ², Harold Noël ¹¹, Sylvie van der Werf ^{12,13}, Fabrice Carrat ^{2,14}, Thomas Hanslik ^{2,15,16}, Remi Charrel ³, Xavier de Lamballerie ³, Thierry Blanchon ² and Alessandra Falchi ^{1,*}



Citation: Decarreaux, D.; Pouquet, M.; Souty, C.; Vilcu, A.-M.; Prévot-Monsacre, P.; Fourié, T.; Villarroel, P.M.S.; Priet, S.; Blanché, H.; Sebaoun, J.-M.; et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 IgG antibodies and Factors Associated with SARS-CoV-2 IgG Neutralizing Activity among Primary Health Care Workers 6 Months after Vaccination Rollout in France. *Viruses* **2022**, *14*, 957. <https://doi.org/10.3390/v14050957>

Academic Editors: Célia F. Rodrigues, Natália Cruz-Martins and Stefano Aquaro

Received: 1 April 2022

Accepted: 29 April 2022

Published: 3 May 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

- ¹ Laboratoire de Virologie, Université de Corse Pascal Paoli, UR7310 Bioscope, 20250 Corte, France
 - ² INSERM, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, (IPLESP), Sorbonne Université, 75012 Paris, France; cecile.souty@iplesp.upmc.fr (C.S.); ana-maria.vilcu@iplesp.upmc.fr (A.-M.V.); pol.prevast@iplesp.upmc.fr (P.P.-M.); clement.turbelin@iplesp.upmc.fr (C.T.); caroline.guerrisi@iplesp.upmc.fr (C.G.); fabrice.carrat@iplesp.upmc.fr (F.C.); thomas.hanslik@aphp.fr (T.H.); thierry.blanchon@iplesp.upmc.fr (T.B.)
 - ³ Unité des Virus Emergents, Aix Marseille University, IRD 190, INSERM U1207, 13005 Marseille, France; toscane.fourie@gmail.com (T.F.); marielasaba@gmail.com (P.M.S.V.); stephpriet@gmail.com (S.P.); remi.charrel@univ-amu.fr (R.C.); xavier.de-lamballerie@univ-amu.fr (X.d.L.)
 - ⁴ Fondation Jean Dausset-CEPH, 75000 Paris, France; helene.blanche@fjd-ceph.org (H.B.); jean-marc.sebaoun@fjd-ceph.org (J.-M.S.); jean-françois.deleuze@fjd-ceph.org (J.-F.D.)
 - ⁵ Association Française de Pédiatrie Ambulatoire (AFPA), 69000 Orléans, France; docteur.werner.pediatre@wanadoo.fr (A.W.); fabienne.kochert@wanadoo.fr (F.K.)
 - ⁶ Faculté d'Odontologie, Université Claude Bernard Lyon 1, Université de Lyon, 69000 Lyon, France; brigitte.grosogeat@univ-lyon1.fr
 - ⁷ Laboratoire des Multimériques et Interfaces, UMR CNRS 5615, Université Claude Bernard Lyon 1, Université de Lyon, 69000 Lyon, France
 - ⁸ Réseau ReCOL, Association Dentaire Française, 75000 Paris, France; reseau.recol@gmail.com
 - ⁹ Service d'Odontologie, Hospices Civils de Lyon, 69007 Lyon, France
 - ¹⁰ IQVIA, Réseau de Pharmaciens, 75000 Paris, France; pascaline.rabiega@iqvia.com (P.R.); nabraham@fr.imshealth.com (N.A.)
 - ¹¹ Infectious Diseases Division, Santé Publique France, 94410 Saint Maurice, France; harold.noel@santepubliquefrance.fr
 - ¹² Institut Pasteur, Université Paris Cité, CNRS UMR3569, Molecular Genetics of RNA Viruses Unit, 75015 Paris, France; sylvie.van-der-werf@pasteur.fr
 - ¹³ Institut Pasteur, Université Paris Cité, National Reference Center for Respiratory Viruses, 75015 Paris, France
 - ¹⁴ Département de Santé Publique, Hôpital Saint-Antoine, APHP, 75012 Paris, France
 - ¹⁵ Faculty of Health Sciences Simone Veil, Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, UVSQ, UFR de Médecine, 78000 Versailles, France
 - ¹⁶ Service de Médecine Interne, Hôpital Ambroise Paré, Assistance Publique—Hôpitaux de Paris (APHP), 92100 Boulogne Billancourt, France
- * Correspondence: decarreaux_d@univ-corse.fr (D.D.); marie.pouquet@iplesp.upmc.fr (M.P.); falchi_a@univ-corse.fr (A.F.)
- † These authors contributed equally to this work.

Abstract: We aimed to investigate the immunoglobulin G response and neutralizing activity against severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) among primary health care workers (PHCW) in France and assess the association between the neutralizing activity and several factors, including the coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccination scheme. A cross-sectional survey was conducted between 10 May 2021 and 31 August 2021. Participants underwent capillary blood sampling and completed a questionnaire. Sera were tested for the presence of antibodies against the nucleocapsid (N) protein and the S-1 portion of the spike (S) protein and neutralizing antibodies.

In total, 1612 PHCW were included. The overall seroprevalences were: 23.6% (95% confidence interval (CI) 21.6–25.7%) for antibodies against the N protein, 94.7% (93.6–95.7%) for antibodies against the S protein, and 81.3% (79.4–83.2%) for neutralizing antibodies. Multivariate regression analyses showed that detection of neutralizing antibodies was significantly more likely in PHCW with previous SARS-CoV-2 infection than in those with no such history among the unvaccinated (odds ratio (OR) 16.57, 95% CI 5.96–59.36) and those vaccinated with one vaccine dose (OR 41.66, 95% CI 16.05–120.78). Among PHCW vaccinated with two vaccine doses, the detection of neutralizing antibodies was not significantly associated with previous SARS-CoV-2 infection (OR 1.31, 95% CI 0.86–2.07), but was more likely in those that received their second vaccine dose within the three months before study entry than in those vaccinated more than three months earlier (OR 5.28, 95% CI 3.51–8.23). This study highlights that previous SARS-CoV-2 infection and the time since vaccination should be considered when planning booster doses and the design of COVID-19 vaccine strategies.

Keywords: seroprevalence; SARS-CoV-2 antibodies; neutralizing antibodies; primary care; health care workers

1. Introduction

Since the identification of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) as the etiological agent of coronavirus disease 2019 (COVID-19), efforts have been made worldwide to prevent infection and disease [1–4]. Since December 2020, highly effective vaccines that offer high levels of protection against severe disease have been introduced worldwide. However, they do not confer mucosal immunity preventing virus entry into the respiratory tract [1–4]. In France, national vaccination campaigns were rapidly implemented at the end of 2020 to limit hospitalizations, severe consequences, and deaths due to COVID-19 [5,6]. The initial campaign phase targeted populations at risk of severe COVID-19, but it was also rapidly implemented for health care workers (HCWs) aged > 50 years on 2 January 2021, and then for all voluntary HCWs on 6 February 2021. The vaccination schedule consisted of two vaccine doses, except for the vaccination of people who had recovered from COVID-19 within 6 months before vaccination [5,6]. When mostly mild cases of breakthrough infection were reported in different countries, there was a concern that individuals in whom the immune response to the standard vaccination schedule rapidly waned could become seriously ill if infected [7–9]. The waning of vaccine-induced immunity over time and a possible increased immune evasion by the SARS-CoV-2 variants led many countries, including France, to plan the administration of a booster dose of the COVID-19 vaccine from September 2021 [5,10]. The first variants of concern (VOCs) appeared at the end of 2020. The Alpha variant spread rapidly in France after its introduction at the end of 2020 and became the majority variant in March 2021. The Beta and Gamma variants also circulated in the first half of 2021, although to a lesser extent. The Delta variant appeared in May 2021 and rapidly replaced the previous variants, becoming the major variant in France in July 2021 and represented more than 99% of the circulating variants from August 2021 [11].

More than two years after the beginning of the pandemic, the main priority of the scientific community remains the evaluation of the immunogenicity of the vaccines. Field data on vaccine immunogenicity are important for monitoring the performance of COVID-19 vaccination programs and for the planning of public health policy decisions. Various antigens have been studied for this purpose, but the nucleocapsid (N) protein and spike (S) protein are the most widely studied SARS-CoV-2 antigens. A proportion of the spike-binding antibodies are likely to have neutralizing activity. Thus, numerous studies have shown a correlation between S protein binding assays and various forms of functional virus neutralization assays [12]. Although it has been suggested that neutralizing antibodies are likely to be highly important for efficient protection against reinfection and could serve as a correlate for vaccine protection against SARS-CoV-2 in humans [13], few studies have relied on neutralizing antibodies [14].

Primary health care workers are at risk of COVID-19 through work and community exposure as well as being potential transmission sources of nosocomial infection for patients and co-workers [15]. Thus, six months after the COVID-19 vaccination campaign was launched, we conducted a French nationwide cross-sectional survey to investigate the immunoglobulin (Ig) G response and neutralizing activity in a sample of primary HCW (PHCW) populations to evaluate the titer and duration of antibody responses elicited by each vaccination scheme. For this purpose, we considered the number of COVID-19 doses received, previous SARS-CoV-2 infection, demographic factors, and the time since vaccination for the vaccinees.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design, Time Frame, and Population

We conducted a cross-sectional study between 10 May 2021 and 31 August 2021, among the following four PHCW populations throughout metropolitan France: general practitioners (GPs), pediatricians, pharmacists and assistants, and dentists and assistants. In France, HCWs aged >50 years were eligible for COVID-19 vaccination from 4 January 2021, and all of them, regardless of age, became eligible on February 5, 2021 [16]. At the time of the survey, the third COVID-19 wave in France had ended (March 2021–May 2021). This study followed the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) reporting guideline for cross-sectional studies.

2.2. Participant Sampling

The protocol study has been described in detail elsewhere [16]. Briefly, the PHCWs were recruited from the following four primary care research and monitoring networks: the French *Sentinelles* Network (GPs), the French Association of Ambulatory Pediatrics (pediatricians), the ReCOL network (dentists and assistants), and IQVIA (pharmacists and assistants). The PHCWs were invited by each network to enroll in the study via e-mail communication, virtual meetings, and announcements on the social media platforms for each network. All PHCWs were eligible to participate, except for those who had participated in a chemoprophylaxis clinical trial of SARS-CoV-2 infection. Participation was voluntary, and the participants registered online. Electronic informed consent was obtained from each participant before their enrolment in the study.

2.3. Data Collection and Sample Preparation

Data collection included capillary blood sampling and a questionnaire.

Collection kits were mailed to each participant for at-home sample collection, including a dried blood spot (DBS) card, lancets, a pad, detailed printed instructions for performing the blood sampling, and a prepaid envelope. Returned DBSs were received at a centralized biobank (CEPH Biobank, Paris, France), and blood spots were visually assessed, registered, and punched in 2D FluidX 96-Format 0.5-mL tubes (Brooks, Chelmsford, MA, USA). Tubes containing the punches were stored before shipment at room temperature and were sent to a virology laboratory (Unité des Virus Emergents, Marseille, France) for serological analysis.

At the time of specimen collection (from May to August 2021), the PHCWs were also asked to complete a computer-based questionnaire about demographic characteristics, occupation, and clinical information, including the history since January 2020 of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccination.

2.4. Laboratory Analysis

Four chads from each dried blood spot were diluted in 380 μ L PBS with 1% of penicillin/streptomycin using EpMotion 96 in fluidX micro tubes. The tubes were shaken in 96 well plates at 1050 rpm for 30 min followed by centrifugation at $4500\times g$ for 10 min. The volume of PBS, which was decided after obtaining correspondence results for more than 1000 serum and dried blood spots, corresponds to a titration of 40. Moreover, before performing the ELISA, the hemoglobin levels in the blood spots were quantified to evaluate

the quality of the serum obtained from each blood spot. The threshold median hemoglobin level was decided after more than 1000 samples were tested beforehand. The ELISA and virus-neutralizing tests were performed using sera obtained from blood spots.

All samples were tested for antibodies against the N protein (NTD and CTD domains) and the S-1 portion of the S protein as well as neutralizing activity against SARS-CoV-2. The NTD and CTD domains of the SARS-CoV-2 N proteins used in the Luminex assay were available at the European Viral Archive goes global (EVAg) repository (www.european-virus-archive.com) (accessed on 14 February 2022), ref: 100P-03956 and 100P-03957). Optimal antigen quantities and sample dilutions were selected based on the highest signal-to-noise ratio, most reproducible results, and economical use of antigen stocks. Each antigen (60 pmol/106 beads) was coupled to a separate region of MAGPLEX[®] magnetic microspheres (Luminex Corporation, MV's-Hertogenbosch, the Netherlands) using the xMAP[®] Antibody Coupling Kit (Luminex Corporation, MV's-Hertogenbosch, The Netherlands) following manufacturer's recommendations. Samples diluted 1/400 in Wash Solution (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) were incubated with 1000 coupled beads for each antigen per well for 1 h at room temperature in a light-protected plate shaker. After washing, the beads were incubated with R-Phycoerythrin AffiniPure F (ab')₂ Fragment Goat Anti-Human IgG (H + L) (Jackson ImmunoResearch, West Grove, PA, USA) for 1 h at room temperature in a light-protected plate shaker. After washing, antigen-antibody reactions were read on a MAGPIX[®] system using xPONENT[®] Software (Luminex Corporation, MV's-Hertogenbosch, the Netherlands) and the results were expressed as median fluorescence intensity (MFI). Using a panel of 486 plasma donors tested with commercial Anti-SARS-CoV-2 Spike S1-domain and -SARS-CoV-2 NCP IgG ELISAs from Euroimmun and a virus neutralization test in order to determine their serological status against SARS-CoV-2, the cut-off values and assay performance indicators were calculated by receiver operating characteristic curve (ROC) analysis. The specificity/sensitivity values for the CTD and NTD domains in the duplex assay were 96.1%/97.8% and 87.8%/88.5%, respectively.

A second test was performed to detect IgG antibodies against the S portion. According to the manufacturer's (EUROIMMUN, Lübeck, Germany) instructions, a test was considered ELISA-S-positive when the results indicated an optical density ratio ≥ 1.1 (sensitivity, 87%; specificity, 97.5%) [17]. Antibody levels for ELISA-S were assigned an arbitrary binding unit (BAU) to allow comparison with other studies, as recommended by the seventy-fourth report (WHO TRS N°1039) of the WHO Expert Committee on Biological Standardization.

Finally, an in-house virus neutralization test (VNT) was used to detect neutralizing anti-SARS-CoV-2 antibodies [18]. Vero E6 cells were cultured in 96-well microplates with 100 50% tissue culture infective doses of the SARS-CoV-2 ancestral strain BavPat1 (courtesy of Prof. Drosten, Berlin, Germany) and serial dilutions of each serum sample (1/10–1/10,240). Dilutions associated with a cytopathic effect were considered negative (no neutralization), and those with no such effect at day 4 post-infection were considered positive (complete neutralization). The neutralization titer was defined as the highest dilution of serum that still yielded neutralization. Specimens with a VNT titer ≥ 20 were considered positive with a specificity of 100%. The participants received their serology test results by mail or e-mail.

2.5. Outcomes

The main outcome of this study was the presence of SARS-CoV-2 neutralizing antibodies defined as a titer ≥ 20 . The secondary outcome measures were defined as the following: (i) a positive ELISA-S test, (ii) a positive ELISA-N test.

2.6. Variable Definitions

During the study period, the primary COVID-19 vaccination consisted of two vaccine doses, except for the vaccination of people who had recovered from COVID-19 within 6 months before vaccination [5,6]. Three doses were recommended for frail adults in August 2021 [19].

Participants were grouped into four different categories based on vaccination status and then self-reported biologically confirmed SARS-CoV-2 infection since January 2020. Not vaccinated participants represent participants who did not receive any doses of a COVID-19 vaccine. Vaccinated participants were grouped according to the number of COVID-19 vaccine doses (either one, two, or three doses).

A self-reported confirmed SARS-CoV-2 infection was defined as having a positive SARS-CoV-2 reverse transcription-quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR), antigenic test, and/or enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) test result (before the first vaccine dose for vaccinees) since January 2020. Self-reported SARS-CoV-2 testing history was assessed using the following question: “Since January 2020, have you ever tested positive for a SARS-CoV-2 infection (RT-qPCR and/or antigenic test)?” (Responses: “Yes”, “No”, “Don’t Know”). This variable is cited in the text as “self-reported SARS-CoV-2 infection”. Historical strain was defined as having reported a confirmed SARS-CoV-2 infection before 31 December 2020, consistent with the virus circulation in France [11].

A previous SARS-CoV-2 infection was defined as a self-reported SARS-CoV-2 infection (as previously defined) and/or yielding a positive ELISA-N test result for the sera analyzed in this study. The variable “previous SARS-CoV-2 infection” has been used in the univariate and multivariate analysis (see §Statistical analysis).

Participants who reported a biologically confirmed SARS-CoV-2 infection more than twenty-one days after a complete primo-vaccination schedule were considered post-vaccination infected in concordance with recommendations. A complete primo-vaccination schedule was defined as having received two doses or one dose at least three months after a biologically confirmed SARS-CoV-2 infection in accordance with recommendations in France [5].

2.7. Statistical Analysis

The minimum sample size was initially calculated assuming the following: an a priori 10% seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG acquired by natural immunity (ELISA-S+ and ELISA-N+) among participants in each PHCW subpopulation, a confidence in the estimate of 95%, a maximum allowable error in the prevalence of 3%, and a minimum 20% dropout rate. Details regarding this aspect have been described elsewhere [16]. For the descriptive analysis, we selected all consenting participants who provided a serology test and returned the DBS before 31 August 2021, had interpretable serology results, and had completed the questionnaire. Standard descriptive statistics were used to present the sociodemographic and clinical characteristics of the participants. Categorical data are presented as counts and percentages. Data on continuous variables are presented as the median and inter-quartile range (IQR).

Seropositivity of neutralizing and IgG antibodies against the SARS-CoV-2 N (ELISA-N) and S (ELISA-S) proteins and their 95% confidence intervals (CIs) were estimated for all PHCWs. The seropositivity in each assay was calculated using the rate of the number of participants with a positive antibody test as the numerator and the number of participants as the denominator. Seropositivity was also presented according to the number of doses received and the presence or absence of self-reported SARS-CoV-2 infection. To calculate the 95% confidence interval for seroprevalence, we used a normal approximation interval except for samples with a seroprevalence < 5% or >95% or for a sample size < 30, when the Clopper Pearson exact method based on binomial distribution was used [20]. ELISA-S titers (BAU/mL) showed a skewed distribution and were log transformed. Log-transformed antibody levels were compared using Student’s *t* test and analysis of variance between groups defined by the following: (i) number of COVID-19 vaccine doses (zero, one, or two); (ii) the presence or absence of self-reported SARS-CoV-2 infection; (iii) time since the last COVID-19 vaccination (months); (iv) age (<40 years, 40–49 years, 50–59 years, or ≥60 years). The Spearman rank test was used for the analysis of correlations between the quantitative levels of anti-SARS-CoV-2 S1 IgG and the titers of neutralizing antibodies. The results were

interpreted as negligible (<0–0.19), weak (0.2–0.39), moderate (0.40–0.69), strong (0.70–0.89), or very strong (>0.9).

To identify the factors associated with the detection of neutralizing antibodies, we used a binary logistic regression model. All the following variables with p -values < 0.2 in the univariable analysis were considered in the multivariable analysis: age, sex, presence of chronic diseases, number of vaccine doses received, and previous SARS-CoV-2 infection. A step-by-step backward elimination procedure was used to identify the independent covariates associated with the presence of neutralizing antibodies in the multivariable analysis (p -value level of 0.05). To explore whether the association between the detection of neutralizing antibodies and a previous SARS-CoV-2 infection might differ according to the number of vaccine doses received, the interaction between the number of vaccine doses and previous SARS-CoV-2 infection was explored for effect modification. To evaluate the potential association between the time since vaccination and the presence of neutralizing antibodies, the variable of time since the last vaccination (in months) was also tested in models among the PHCW who received one dose and those who received two doses. Individuals with missing data for covariables considered in the regression models were excluded from the analysis. All statistical analyses were conducted using R software, version 4.0.3 (R Foundation, Vienna, Austria) [21]. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

2.8. Ethics

This work was approved by the “CPP Île de France V” ethics committee (ID RCB: 2020-A03298-31). Written informed consent was obtained from all participants.

3. Results

3.1. Characteristics of Study Participants

From June 2021 to August 2021, a total of 1612 PHCWs (527 GPs, 430 pediatricians, 381 dentists and assistants, and 274 pharmacists and assistants) who completed a questionnaire and had an interpretable serological analysis were included in this study. A flow chart of the PHCW participants is shown in Figure 1.

The majority of participants were women (69%; $n = 1112$) and the median participant age was 47 (range, 21–79) years (Table 1).

Table 1. Sociodemographic and clinical characteristics of the PHCWs ($N = 1612$; COVID-SéroPRIM study, France, 2021).

| Variable | Total ($N = 1612$) | |
|-----------------------------|----------------------|------|
| | n | % |
| Median age (min–max) | 47 (21–79) | |
| Age group (years) | | |
| <40 | 430 | 26.7 |
| 40–49 | 460 | 28.5 |
| 50–59 | 420 | 26.1 |
| ≥60 | 302 | 18.7 |
| Sex | | |
| Female | 1112 | 69.0 |
| Geographical area | | |
| Ile de France | 297 | 18.4 |
| Northeast | 387 | 24.0 |
| Southeast | 362 | 22.5 |
| Northwest | 304 | 18.9 |
| Southwest | 262 | 16.3 |
| Occupation | | |
| GP | 527 | 32.7 |
| Pediatrician | 430 | 26.7 |
| Dentist | 331 | 20.5 |

Table 1. Cont.

| Variable | Total (N = 1612) | |
|---|------------------|-------------|
| | n | % |
| Dental assistant | 50 | 3.1 |
| Pharmacist | 238 | 14.8 |
| Pharmacist assistant | 36 | 2.2 |
| Chronic disease | | |
| Yes | 309 | 19.2 |
| Self-reported SARS-CoV-2 infection confirmed biologically * since January 2020 | 253 | 15.7 |
| RT-qPCR and/or antigenic confirmed | 191 | 75.5 |
| Symptomatic infection ^{YYY} | 185 | 94.4 |
| Historical strain ^Y | 138 | 72.3 |
| ELISA confirmed | 62 | 3.8 |
| SARS-CoV-2 infection ≤6 months ^{YY} | 126 | 50.2 |
| COVID-19 vaccination and/or reported SARS-CoV-2 infection * (N = 1604) | | |
| Not vaccinated | 124 | 7.8 |
| No self-reported SARS-CoV-2 infection | 62 | 3.9 |
| Self-reported SARS-CoV-2 infection | 62 | 3.9 |
| One vaccine dose | 186 | 11.6 |
| No self-reported SARS-CoV-2 infection | 45 | 2.8 |
| Self-reported SARS-CoV-2 infection | 141 | 8.8 |
| Two vaccine doses | 1292 | 80.5 |
| No self-reported SARS-CoV-2 infection | 1244 | 77.6 |
| Self-reported SARS-CoV-2 infection | 48 | 3.0 |
| Three vaccine doses without self-reported SARS-CoV-2 infection ** | 2 | 0.1 |

* Self-reported SARS-CoV-2 infection was defined as a positive RT-qPCR or antigenic and/or ELISA test declared by the participants since January 2020. ^Y Historical strain was defined as being tested RT-qPCR positive before 31 December 2020, consistent with the virus circulation in France. ^{YY} Information available for 251 participants. ^{YYY} Information available for 190 participants. ** Participants who received three vaccine doses were considered immunocompromised, in accordance with the COVID-19 vaccination recommendations at the time of the survey.

Approximately 19.2% ($n = 309$) of the participants had a chronic disease. Of the 1612 participants, 15.7% ($n = 253$) self-reported a SARS-CoV-2 infection. Among the 191 PHCWs who reported a positive RT-qPCR and/or antigenic result, 185 (94.4%) declared having at least one symptom at the time of the diagnostic test. Regarding the COVID-19 vaccination schedule (vaccine doses and/or self-reported SARS-CoV-2 infection) of the 1604 PHCWs for whom the information was available, 80.5% ($n = 1292$) had received two vaccine doses, 11.6% ($n = 186$) one vaccine dose, and 0.1% ($n = 2$) three vaccine doses, whereas 7.8% ($n = 124$) declared that they had not been vaccinated (Table 1). Among the 1480 PHCWs who received at least one vaccine dose, 87.9% ($n = 1301$) were vaccinated using the BNT162b2 mRNA vaccine. The details of the vaccine types received by the participants are provided in Supplementary Table S1.

3.2. Characteristics of Participants with Self-Reported SARS-CoV-2 Infection after Primary COVID-19 Vaccination

Of those with a primary COVID-19 vaccination, 0.3% ($n = 4$ out of 1417) reported having a positive diagnostic COVID-19 test at least 21 days after being vaccinated. Their characteristics are presented in Table 2.

The median age of this group was 57 (range, 51–63) years and 75% were men ($n = 3$). None declared having a biologically confirmed SARS-CoV-2 infection before vaccination. All experienced a symptomatic post vaccination infection; one was positive for the α variant, one for the γ variant, and the variant had not been identified for the other two participants. The time between the last vaccination and infection ranged from 1 to 3 months, and the time between infection and study sampling ranged from 2 to 3 months. All these participants

showed seropositivity for IgG against the SARS-CoV-2 S and N proteins. At the time of the survey, neutralizing antibodies were detected among all of them.

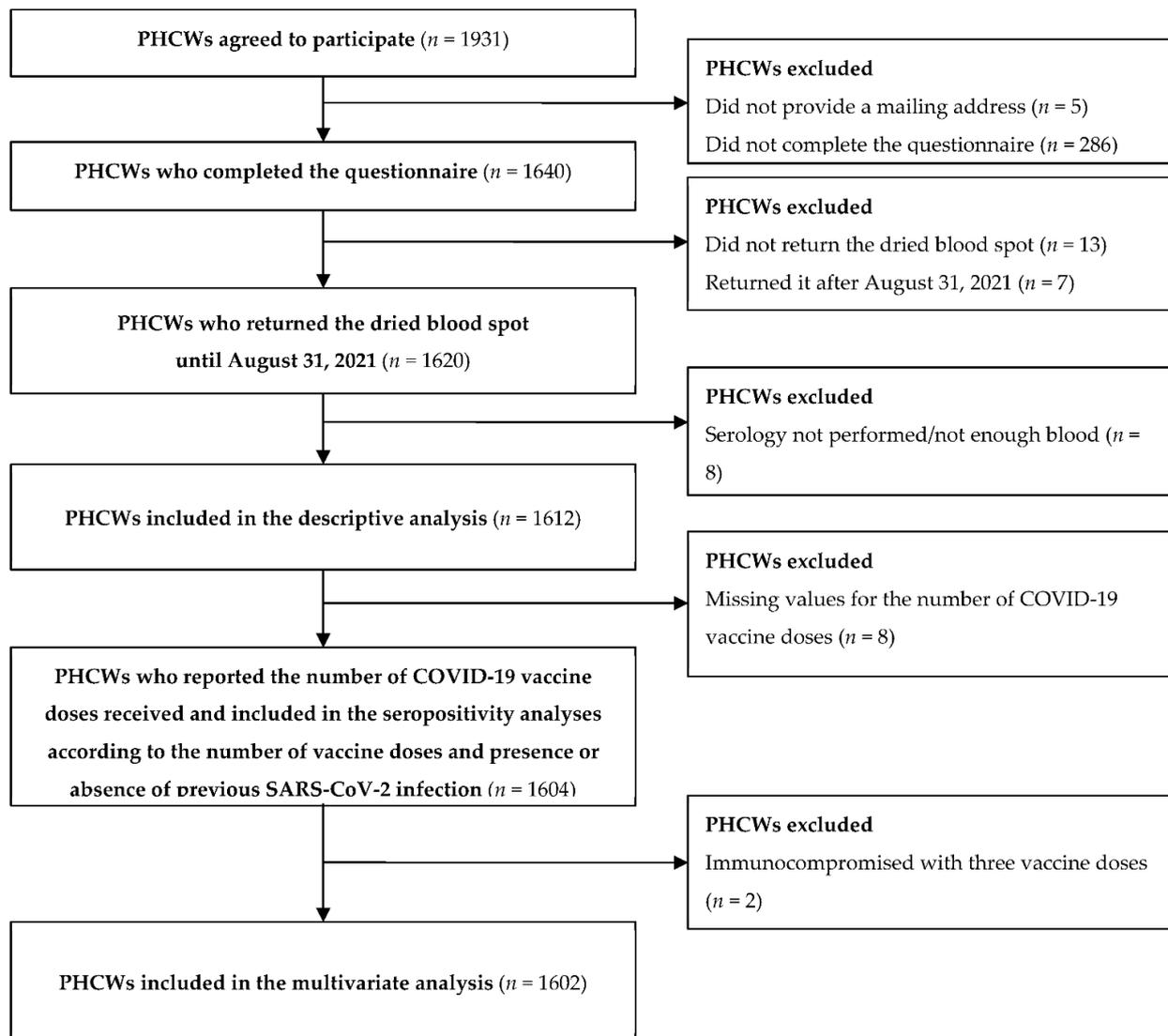


Figure 1. Flow chart of the primary healthcare worker (PHCW) participants enrolled from May to August 2021 (COVID-SéroPRIM study, France, 2021).

Table 2. Characteristics of the PHCWs who tested positive for SARS-CoV-2 after a complete primary COVID-19 vaccination schedule ($N = 4$; COVID-SéroPRIM study, France, 2021).

| PHCW | Sociodemographic Characteristics | | | Vaccination | | Infection | | | | | Seropositivity | | | |
|------|----------------------------------|--------|--------------|-----------------|---|---|--------------------|----------------------------|---|--|---|-------|--------------|-------------------------------------|
| | Age (Years) | Sex | Occupation | Number of Doses | Vaccine (Name First Vaccine Dose* Name Second Vaccine Dose) | Time between Vaccination (Last Injection) and Study Sampling (Months) | Before Vaccination | After Vaccination: Variant | Time between Vaccination and Infection (Months) | Time between Infection and Study Sampling (Months) | Symptoms | Spike | Nucleocapsid | Neutralizing Antibodies (VNT Titer) |
| 1 | 63 | Male | GP | 2 | BNT162b2* missing value | 5 | No | Not known | 2 | 3 | Rhinorrhea | Pos | Pos | 1280 |
| 2 | 60 | Male | Dentist | 2 | BNT162b2* BNT162b2 | 4 | No | Alpha | 2 | 2 | Cough, rhinorrhea, sore throat, diarrhea, chest pain or tightness, loss of smell, sleep disorders | Pos | Pos | 160 |
| 3 | 51 | Male | Pediatrician | 2 | BNT162b2* BNT162b2 | 5 | No | Gamma | 3 | 2 | Cough, fever, rhinorrhea, sore throat, headaches, chest pain or tightness, loss of smell, loss of taste, loss of weight, loss of appetite, tiredness, muscular pains, thrills | Pos | Pos | 320 |
| 4 | 54 | Female | Pediatrician | 2 | BNT162b2* BNT162b2 | 4 | No | Not known | 1 | 3 | Cough, fever, tiredness, diarrhea, loss of smell, loss of taste, dyspnea while exercising, loss of appetite, muscular pains, heart rhythm disorders, dyspnea while performing activities of daily living, feeling of dizziness, loss of balance | Pos | Pos | 640 |

A complete primo-vaccination schedule was defined as having received two doses or one dose at least three months after a biologically confirmed SARS-CoV-2 infection in accordance with recommendations in France [5].

3.3. Seroprevalence of SARS-CoV-2 Antibodies

Table 3 shows the proportion of participants with a positive ELISA result for IgG antibodies against the SARS-CoV-2 N and S proteins and positive neutralizing antibodies according to the vaccination schedule.

3.4. Seroprevalence of Antibodies against the SARS-CoV-2 N Protein

A total of 381 of the 1612 PHCWs analyzed tested positive for antibodies against the SARS-CoV-2 N protein for a prevalence rate of 23.6% (95% CI 21.6%–25.7%, Table 3). Among them, 47.2% ($n = 180$) had a self-reported SARS-CoV-2 infection. Among the 251 PHCWs who had a self-reported SARS-CoV-2 infection, 71.9% ($n = 180$) had a positive ELISA-N test, whereas among the 1353 PHCW not declaring a self-reported SARS-CoV-2 infection, 14.6% ($n = 197$) had a positive ELISA-N test ($p < 0.0001$).

Table 3. Proportion of participants with a positive ELISA result for IgG antibodies against the SARS-CoV-2 N and S proteins and positive neutralizing antibodies according to the number of vaccine doses received and the presence or absence of a self-reported SARS-CoV-2 infection, May 2021 to August 2021, ($N = 1612$; COVID-SéroPRIM study, France, 2021).

| Variable | Seroprevalence | | | | | |
|---|---|------------------|---|--------------------|--------------------|--------------------|
| | Anti-SARS-CoV-2 N Protein Antibodies | | Anti-SARS-CoV-2 S Protein Antibodies | | Seroneutralization | |
| | <i>N</i> | % (95% CI) | <i>N</i> | % (95% CI) | <i>N</i> | % (95% CI) |
| Total ($N = 1612$) | 381 | 23.6 (21.6–25.7) | 1526 | 94.7 (93.6–95.7) | 1311 | 81.3 (79.4–83.2) |
| COVID-19 vaccination and/or self-reported SARS-CoV-2 infection * ($N = 1604$) | | | | | | |
| Not vaccinated | | | | | | |
| No self-reported SARS-CoV-2 infection ($N = 62$) | 7 | 11.3 (3.4–19.2) | 4 | 6.5 (0.3–12.6) | 4 | 6.5 (0.3–12.6) |
| Self-reported SARS-CoV-2 infection ($N = 62$) | 52 | 83.9 (74.7–93.0) | 49 | 79.0 (68.9–89.2) | 39 | 62.9 (50.9–74.9) |
| One vaccine dose | | | | | | |
| No self-reported SARS-CoV-2 infection ($N = 45$) | 8 | 17.8 (6.6–28.9) | 34 | 75.6 (63.0–88.1) | 19 | 42.2 (27.8–56.7) |
| Self-reported SARS-CoV-2 infection ($N = 141$) | 97 | 68.8 (61.1–76.4) | 139 | 98.6 (95.0–99.8) | 133 | 94.3 (90.5–98.1) |
| Two vaccine doses | | | | | | |
| No self-reported SARS-CoV-2 infection ($N = 1244$) | 182 | 14.6 (12.7–16.6) | 1242 | 99.8 (99.4–100.0) | 1062 | 85.4 (83.4–87.3) |
| Self-reported SARS-CoV-2 infection ($N = 48$) | 31 | 64.6 (51.1–78.1) | 48 | 100.0 (92.6–100.0) | 45 | 93.8 (86.9–100.0) |
| Three vaccine doses | | | | | | |
| No self-reported SARS-CoV-2 infection ($N = 2$) | 0 | 0 | 2 | 100.0 (15.8–100.0) | 2 | 100.0 (15.8–100.0) |

The normal approximation interval was used to calculate the 95% confidence interval for seroprevalence, except when the Clopper Pearson exact method based on binomial distribution was used for samples with a seroprevalence < 5% or > 95% or for a sample size < 30 [20].

3.5. Seroprevalence of Antibodies against the SARS-CoV-2 S Protein and Quantitative ELISA-S Results

Among the 1612 PHCWs, 1526 tested positive for antibodies against the SARS-CoV-2 S protein for a prevalence rate of 94.7% (95% CI 93.6%–95.7%) (Table 3). The seropositivity rate for antibodies against the S protein was nearly 100% among the PHCWs who had received two vaccine doses or one vaccine dose and a self-reported SARS-CoV-2 infection.

Among the 1526 PHCWs with detectable IgG antibodies against the S protein, the mean antibody level was 1168.81 BAU/mL. Comparisons of IgG antibody levels (BAU/mL) against the S protein with the vaccination and participant characteristics are presented in Figure 2.

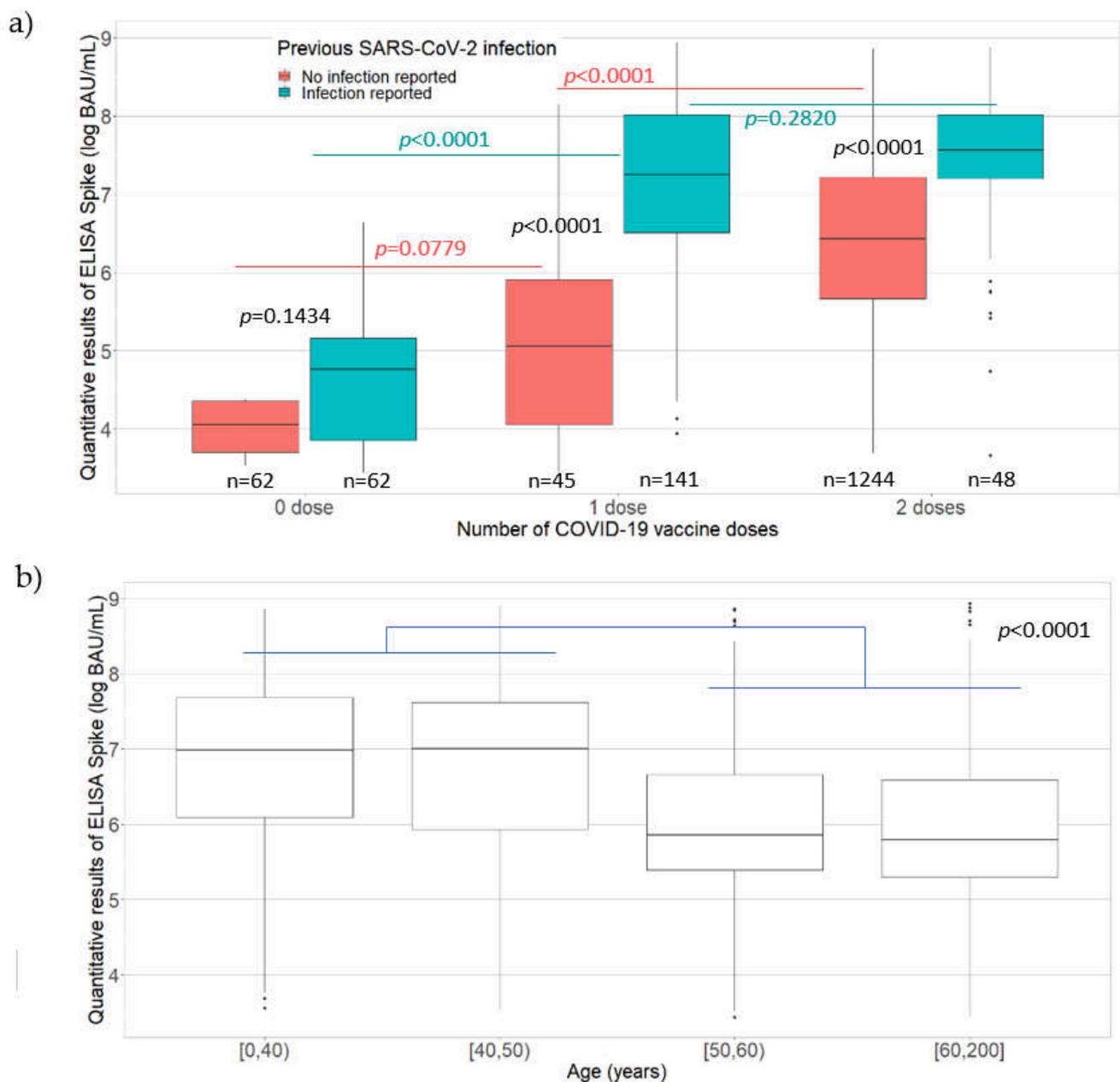


Figure 2. Cont.

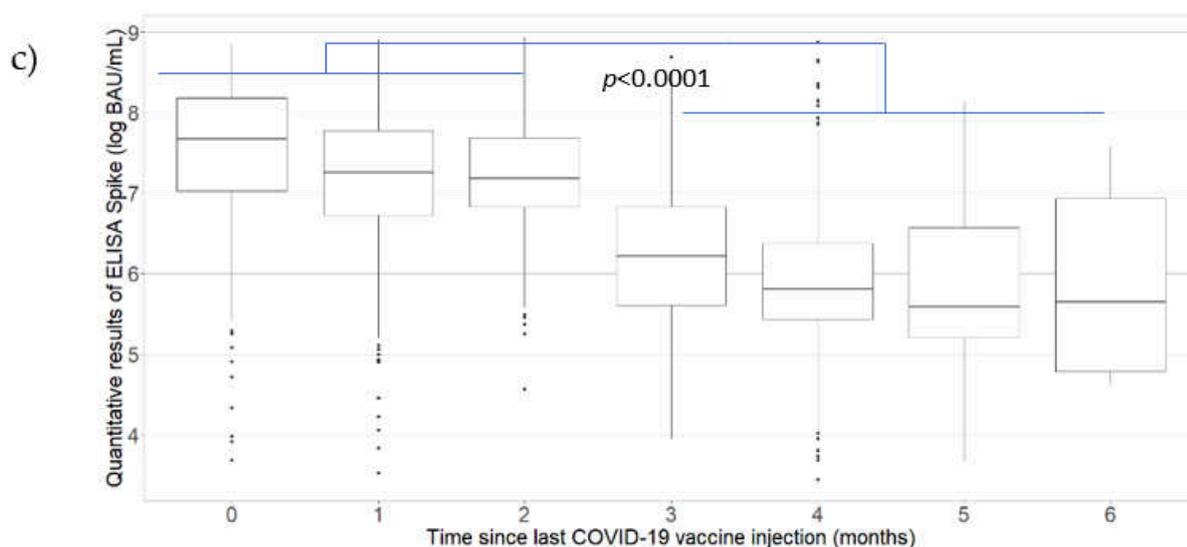


Figure 2. Antibody levels (BAU/mL) for IgG antibodies against the S protein according to (a) the number of COVID-19 vaccine doses received along with the presence or absence of self-reported SARS-CoV-2 infection among the PHCWs; (b) time since the last vaccination among vaccinees; (c) age (years) of the PHCWs, May 2021 to August 2021 ($n = 1602$; COVID-SéroPRIM study, France, 2021).

The line in the center of each box depicts the median; the lower and upper hinges correspond to the first and third quartiles; and the distance between the first and third quartiles corresponds to the interquartile range. Student's t test and analysis of variance were used to assess statistically significant differences in antibody levels according to the number of vaccine doses, the presence or absence of self-reported SARS-CoV-2 infection, the time since vaccination, and age categories.

A significantly higher mean antibody level was found among the PHCWs who had a self-reported SARS-CoV-2 infection than those who did not, except for unvaccinated PHCWs (zero vaccine dose, 297.95 BAU/mL versus 58.37 BAU/mL, $p = 0.1434$; one vaccine dose, 2089.69 BAU/mL versus 500.87 BAU/mL, $p < 0.0001$; two vaccine doses, 2298.07 BAU/mL versus 1076.21 BAU/mL, $p < 0.0001$; Figure 2a). Among the PHCWs without a self-reported SARS-CoV-2 infection, there was no statistically significant difference in the mean antibody level for those who received one vaccine dose compared to those who did not receive the vaccine, although it was close to significance (500.87 BAU/mL versus 58.37 BAU/mL; $p = 0.0779$). Among the PHCWs without a self-reported SARS-CoV-2 infection, there was a higher mean antibody level for those who received two vaccine doses than those who received one vaccine dose (1076.21 BAU/mL versus 500.87 BAU/mL; $p < 0.0001$). Among the PHCWs with a self-reported SARS-CoV-2 infection, a significantly higher mean antibody level was observed for those who received one vaccine dose than those who did not receive the vaccine (2089.69 BAU/mL versus 297.95 BAU/mL; $p < 0.0001$) but the antibody levels were similar for those who received two vaccine doses compared to those who received one vaccine dose (2298.07 BAU/mL versus 2089.69 BAU/mL; $p = 0.2820$). The quantitative ELISA-S results showed a decrease in antibody levels as the time since the last vaccination ($p < 0.0001$) or age ($p < 0.0001$) increased (Figure 2b,c, respectively). A significantly higher mean antibody level was observed for participants who received their last vaccine dose within the 3 months before participating in the study compared to those vaccinated more than 3 months before the study ($p < 0.0001$), and among those aged less than 50 years compared to those aged 50 years or more ($p < 0.0001$).

3.6. Seroneutralizing Antibodies and Correlation with ELISA Test

A total of 1311 PHCWs (81.3%; 95% CI 79.4–83.2%) had a positive result for the VNT (Table 3). The seropositivity rate for neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 was >90%

for the PHCWs who received at least one vaccine dose and had a self-reported SARS-CoV-2 infection. This rate was 85.4% for those who received two vaccine doses and did not have a self-reported SARS-CoV-2 infection ($n = 1062$ out of 1244), 62.9% for those who were not vaccinated but had a self-reported SARS-CoV-2 infection ($n = 39$ out of 62), 42.2% for those who received one vaccine dose without a self-reported SARS-CoV-2 infection ($n = 19$ out of 45), and 6.5% for those who were not vaccinated and did not have a self-reported SARS-CoV-2 infection ($n = 4$ out of 62; Table 3).

As shown in Figure 3, among the 1311 participants with neutralizing antibodies, 104 (7.9%), 295 (22.5%), 294 (22.4%), 252 (19.2%), 197 (15.0%), 112 (8.5%), and 57 (4.3%) participants had VNT titers of 20, 40, 80, 160, 320, 640, and ≥ 1280 , respectively.

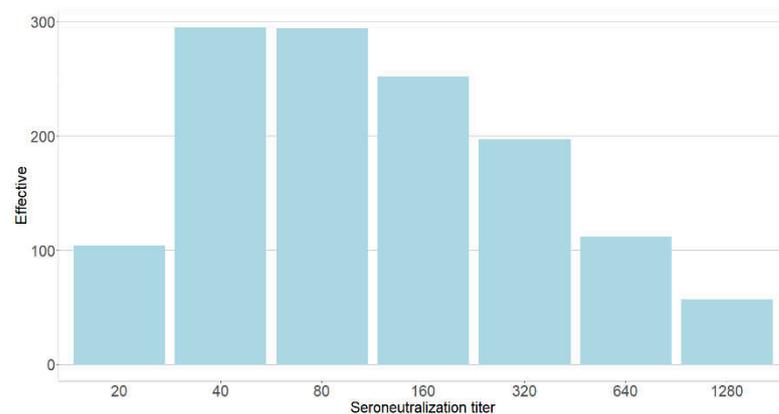


Figure 3. Distribution of seroneutralization titers among the PHCWs, May 2021 to August 2021 ($N = 1602$; COVID-SéroPRIM study, France, 2021).

The anti-S protein IgG titers were moderately correlated with the neutralizing antibody titers (Spearman's rank correlation coefficient, 0.65) that was statistically significant ($p < 0.0001$; Figure 4).

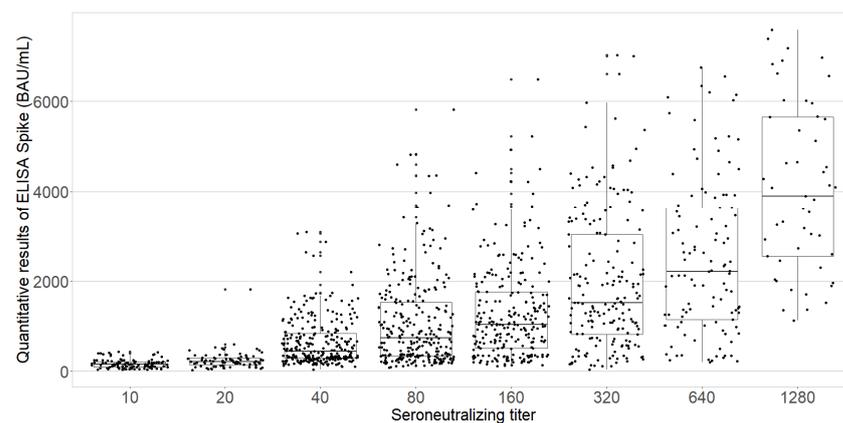


Figure 4. Boxplot of the quantitative ELISA-S results according to neutralizing antibody titers among the PHCWs ($N = 1602$; COVID-SéroPRIM study, France, 2021).

3.7. Factors Associated with the Detection of Neutralizing Antibodies

Table 4 shows the results of univariable and multivariable analyses of factors associated with the detection of neutralizing antibodies among the PHCWs.

Table 4. Univariate and multivariate analyses of factors associated with the detection of neutralizing antibodies among the PHCWs according to the number of COVID-19 vaccine doses ($n = 1602$; COVID-SéroPRIM study, France, 2021).

| Variables * | <i>n</i> (% Positive in VNT) | Univariate | | | Multivariate | | |
|----------------------------------|---------------------------------|------------|----------------|-----------------|--------------|----------------|-----------------|
| | | Odds Ratio | 95% CI | <i>p</i> -Value | Odds Ratio | 95% CI | <i>p</i> -Value |
| Zero vaccine dose | 124 | | | | | | |
| Age (years) | | | | 0.3759 | | | |
| <50 | 73 (31.5) | | Reference | | | | |
| ≥50 | 51 (39.2) | 1.40 | (0.66–2.97) | | | | |
| Sex | | | | 0.9541 | | | |
| Female | 89 (34.8) | | Reference | | | | |
| Male | 35 (34.3) | 0.98 | (0.42–2.20) | | | | |
| Chronic disease | | | | 0.0555 | | | |
| No | 101 (30.7) | | Reference | | | | |
| Yes | 13 (52.2) | 2.46 | (0.98–6.28) | | | | |
| Previous SARS-CoV-2 infection ** | | | | <0.0001 | | | <0.0001 |
| No | 55 (92.7) | | Reference | | | Reference | |
| Yes | 69 (56.5) | 16.57 | (5.96–59.36) | | 16.57 | (5.96–59.36) | |
| One vaccine dose | 186 | | | | | | |
| Age (years) | | | | 0.9499 | | | |
| <50 | 114 (81.6) | | Reference | | | | |
| ≥50 | 72 (81.9) | 1.02 | (0.48–2.25) | | | | |
| Sex | | | | 0.1879 | | | |
| Female | 137 (79.6) | | Reference | | | | |
| Male | 49 (87.8) | 1.84 | (0.75–5.20) | | | | |
| Chronic disease | | | | 0.7136 | | | |
| No | 149 (81.2) | | Reference | | | | |
| Yes | 37 (83.8) | 1.2 | (0.48–3.42) | | | | |
| Previous SARS-CoV-2 infection ** | | | | <0.0001 | | | <0.0001 |
| No | 35 (29.7) | | Reference | | | Reference | |
| Yes | 149 (94.6) | 41.66 | (16.05–120.78) | | 41.66 | (16.05–120.78) | |
| Time since vaccination (months) | | | | 0.2641 | | | |
| <3 | 109 (78.9) | | (0.28–1.39) | | | | |
| ≥3 | 75 (85.3) | 0.64 | Reference | | | | |

Table 4. Cont.

| Variables * | n (% Positive in VNT) | Univariate | | | Multivariate | | |
|----------------------------------|--------------------------|------------|-------------|-------------------|--------------|-------------|-------------------|
| | | Odds Ratio | 95% CI | p-Value | Odds Ratio | 95% CI | p-Value |
| Two vaccine doses | 1292 | | | | | | |
| Age (years) | | | | <0.0001 | | | |
| <50 | 701 (91.3) | | Reference | | | | |
| ≥50 | 591 (79.0) | 0.36 | (0.26–0.50) | | | | |
| Sex | | | | 0.0385 | | | |
| Female | 882 (87.1) | | Reference | | | | |
| Male | 410 (82.7) | 0.71 | (0.51–0.98) | | | | |
| Chronic disease | | | | 0.0830 | | | |
| No | 1046 (86.5) | | Reference | | | | |
| Yes | 246 (82.1) | 0.72 | (0.50–1.05) | | | | |
| Previous SARS-CoV-2 infection ** | | | | 0.2082 | | | |
| No | 1062 (85.1) | | Reference | | | | |
| Yes | 230 (88.3) | 1.31 | (0.86–2.07) | | | | |
| Time since vaccination (months) | | | | <0.0001 | | | <0.0001 |
| <3 | 549 (95.1) | | (3.51–8.23) | | 5.28 | (3.51–8.23) | |
| ≥3 | 737 (78.6) | 5.28 | Reference | | | Reference | |

* In a model including all participants, the interaction term between the number of COVID-19 vaccine doses received and the presence or absence of previous SARS-CoV-2 infection was statistically significant ($p < 0.0001$); thus, analyses using subgroups defined by the number of vaccine doses received were performed. ** Previous SARS-CoV-2 infection was defined as a self-reported SARS-CoV-2 infection and/or yielding ELISA-N test result achieved on the sera analyzed in this study.

Because the interaction term between the number of COVID-19 vaccine doses and the presence or absence of previous SARS-CoV-2 infection was statistically significant ($p < 0.0001$), we have presented subgroup analyses according to the number of vaccine doses. Among the participants who were not vaccinated ($n = 124$) and those who received one vaccine dose ($n = 186$), multivariable regression analyses showed that detection of neutralizing antibodies was significantly more likely in those with previous SARS-CoV-2 infection than in those with no previous SARS-CoV-2 infection (zero vaccine doses, odds ratio (OR) 16.57, 95% CI 5.96–59.36; one vaccine dose, OR 41.66, 95% CI 16.05–120.78). Among participants who received two vaccine doses ($n = 1292$), multivariate regression analyses showed that the detection of neutralizing antibodies was not significantly associated with previous SARS-CoV-2 infection (OR 1.31, 95% CI 0.86–2.07), but was more likely for those who received their second vaccine dose within the 3 months before participating in the study than those vaccinated more than 3 months before the study (OR 5.28, 95% CI 3.51–8.23). In all multivariate regression analyses, age, sex, and chronic disease were not statistically associated with the detection of neutralizing antibodies.

4. Discussion

The findings of this cross-sectional nationwide study, which included serum samples from 1612 PHCWs collected from June 2021 to August 2021, demonstrated a stronger immune response in PHCWs with a previous SARS-CoV-2 infection than those with no evidence of a previous SARS-CoV-2 infection, particularly PHCWs with a single vaccine dose. This is in line with previous studies [22–24] reporting higher and longer-lasting anti-S antibody levels among individuals with evidence of a previous SARS-CoV-2 infection than vaccinated individuals, which represents a remarkable and sustained enhancement of both the humoral and cellular responses, including higher neutralizing antibody responses [25–28]. As in previous studies [26–28], we show that PHCWs who experienced COVID-19 after a single dose of vaccine exhibited antibody titers similar to those that had received two doses of vaccine. This is in contrast with the marked antibody increase after the second dose of vaccine in PHCWs with no evidence of a previous infection before vaccination. This striking difference in antibody kinetics between previously infected and vaccinated individuals could explain the significantly lower incidence of breakthrough infection in previously infected individuals than vaccinated individuals [29–31]. In agreement with clinical trials [2] and real-world settings [32,33], we observed that PHCWs who received a two vaccine doses had higher antibody responses than unvaccinated individuals or those who received a single vaccine dose and had no reported SARS-CoV-2 infection. We found that a second vaccine dose in pre-exposed PHCWs did not increase their antibody levels, in line with previous studies [23,34]. This supports the strategy of a single-dose vaccination for PHCWs who experienced COVID-19 to achieve a primary vaccination.

Not surprisingly, given the kinetics of immune responses, the degree of protection offered by a vaccine against infection may decrease over time, allowing for more breakthrough infections as the immune response wanes over months. Notably, we identified a significant correlation between time-from-vaccine and antibody levels by reporting waning of humoral responses more than 3 months after the administration of the second vaccine dose compared to the first 3 months. This result is consistent with recent publications showing a significant decline in S-antibody levels and neutralizing antibody levels with time after the second vaccine dose [35–39]. The clinical implications for the waning of the humoral response after vaccination are therefore still unclear and it remains crucial to establish the S antibody threshold associated with protection against clinical outcomes [35–37]. In our sample, four participants who had been vaccinated declared a SARS-CoV-2 infection post vaccination. Although we cannot draw robust statistical conclusions from so few cases, it is interesting to note that none of them had a previous SARS-CoV-2 infection, and that the time between last vaccination and infection was between 1 and 3 months. Notably, these estimates were obtained at times when the α variant was dominant, and the estimated titers may be less effective against infection with the δ variant [40]. Determining the immune

correlates for protection against SARS-CoV-2 is necessary to predict how a decrease in antibodies will affect clinical outcomes. This will also help determine if and when a booster dose will be needed, and whether vaccinated individuals are protected from SARS-CoV-2. In line with previous studies, we found a correlation (albeit moderate) between anti-S and neutralizing antibodies [30]. An 80% vaccine efficacy against symptomatic SARS-CoV-2 infection was observed for an antibody level of 264 BAU/mL, which declined to 60% for a level of 54 BAU/mL [41]. Our findings suggest that antibody titers had declined below these threshold levels in a subgroup of the PHCWs within 3 months of the second vaccination, indicating the need for a booster. Although we did not find that antibodies waned over time in PHCWs who received one vaccine dose, vaccine recall should be considered when a long time has passed since natural infection or vaccination, because antibodies consistently decline over time. In the present study, almost one-third of the PHCWs had antibodies against the SARS-CoV-2 N protein that developed as the result of a natural SARS-CoV-2 infection. Importantly, anti-N IgG antibodies remained quite stable over a period of at least 3 months following mild or asymptomatic infection [42]. The results reported here mainly relate to the circulation of SARS-CoV-2 among the participants since December 2020 at the end of the second wave in France and at the start of the COVID-19 vaccination campaign. This finding indicates that PHCWs represent a population at considerable risk of contracting COVID-19 and highlights the relevance of vaccination for this population.

Strengths and Limitations

The main strength of this real-world study was the use of three serological tests among PHCWs, which were one of the first populations to have access to COVID-19 vaccines because of their high risk of SARS-CoV-2 exposure. Another strength was the availability of sociodemographic and clinical data. Nevertheless, our study also had several limitations. First, we did not evaluate the cellular immune response, though a correlation between cellular and humoral immunity has been reported [43]. Second, it is possible that the responders in this study may not be representative of the population as a whole, therefore limiting generalizability of our findings. In particular, the HCW sample is composed mostly of young adults, and it is important to consider the elderly in studies on immune responses, since they may have a weaker antibody response to vaccination. Third, although we measured antibodies against the N protein of SARS-CoV-2, all previous asymptomatic cases were certainly not detected given the short duration of detectable N antibodies [44]. This may lead to misclassification in pre-exposure groups. In addition, we were not able to model the antibody response according to previous symptomatic versus asymptomatic SARS-CoV-2 infection. Fourth, although we controlled for age, sex, and chronic disease, our findings might have been affected by other possible confounders that were not assessed. Fifth, we relied on self-reported results for SARS-CoV-2 infection, which may have introduced a bias in the reporting of results, leading to misclassification. Other study limitations include insufficient data to model the antibody response according to different vaccines.

5. Conclusions

Immunity due to either previous SARS-CoV-2 infection or vaccination can contribute to herd immunity and control the COVID-19 pandemic. Our study, together with others, underscores the fact that previous SARS-CoV-2 infection should be considered when planning booster doses and the design of COVID-19 vaccination strategies. Further studies should be conducted in the following months and after the booster dose to reassess seroprevalence and identify factors associated with infection among PHCWs.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/v14050957/s1>, Table S1: Name of the vaccine received by the PHCWs (N = 1612; COVID-SéroPRIM study, France, 2021).

Author Contributions: Conceptualization, A.F., D.D. and M.P.; methodology, A.F., D.D., M.P., P.P.-M., S.P., C.S., A.-M.V., T.F., P.M.S.V., H.B., J.-M.S., J.-F.D., H.N., S.v.d.W., C.G., T.B., F.C., T.H., X.d.L. and R.C.; software, C.T.; validation, A.F.; formal analysis, D.D., M.P., C.S. and A.-M.V.; investigation, D.D., M.P., A.W., F.K., N.A., P.R., J.L. and B.G.; data curation, D.D., M.P. and C.S.; writing—original draft preparation, D.D., M.P. and A.F.; writing—review and editing, D.D., M.P. and A.F.; supervision, A.F.; project administration, A.F.; funding acquisition, A.F. and M.P. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by Agence Nationale de la Recherche: ANR-20-COV5-0005-01. The CEPH-Biobank is supported by the Ministère de l’Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l’Innovation.

Institutional Review Board Statement: This study has been approved by the ethics committee “CPP Île de France V” (ID RCB: 2020-A03298-31) and the National Data Protection Agency (CNIL, registration number MLD/MFI/AR213778). The protocol described in this article is V.3 of the COVID-SéroPRIM study protocol approved on March 5 2020. Inserm is the sponsor of this study. Any substantial amendment to the protocol will be submitted to the sponsor and sent to the ethics committee for approval before implementation.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: Not applicable.

Acknowledgments: The authors would like to thank all participants in the SéroPRIM study. We thank the CEPH-Biobank staff for the quality of their work. We thank also the Ministère de l’Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l’Innovation for the CEPH-Biobank funding.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Polack, F.P.; Thomas, S.J.; Kitchin, N.; Absalon, J.; Gurtman, A.; Lockhart, S.; Perez, J.L.; Pérez Marc, G.; Moreira, E.D.; Zerbini, C.; et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *383*, 2603–2615. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Baden, L.R.; El Sahly, H.M.; Essink, B.; Kotloff, K.; Frey, S.; Novak, R.; Diemert, D.; Spector, S.A.; Rouphael, N.; Creech, C.B.; et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *384*, 403–416. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Sadoff, J.; Gray, G.; Vandebosch, A.; Cárdenas, V.; Shukarev, G.; Grinsztejn, B.; Goepfert, P.A.; Truyers, C.; Fennema, H.; Spiessens, B.; et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against COVID-19. *N. Engl. J. Med.* **2021**, *384*, 2187–2201. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Voysey, M.; Clemens, S.A.C.; Madhi, S.A.; Weckx, L.Y.; Folegatti, P.M.; Aley, P.K.; Angus, B.; Baillie, V.L.; Barnabas, S.L.; Bhorat, Q.E.; et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: An interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* **2021**, *397*, 99–111. [[CrossRef](#)]
5. Haute Autorité de Santé. Stratégie de Vaccination Contre le SARS-CoV-2—Vaccination des Personnes Ayant un Antécédent de COVID-19. 2021. Available online: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3237355/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-vaccination-des-personnes-ayant-un-antecedent-de-covid-19-synthese (accessed on 2 March 2022).
6. Haute Autorité de Santé. Décision n° 2021.0139/DC/SEESP du 31 Mai 2021 du Collège de la Haute Autorité de Santé Complétant les Recommandations du 11 Février 2021 Relatives à «la Vaccination des Personnes Ayant un Antécédent de COVID-19». 2021. Available online: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3269858/fr/decision-n2021-0139-dc-seesp-du-31-mai-2021-du-college-de-la-has-completant-les-reco-du-11-fevrier-2021-relatives-a-la-vaccination-des-personnes-ayant-un-antecedent-de-covid-19 (accessed on 2 March 2022).
7. Regev-Yochay, G.; Amit, S.; Bergwerk, M.; Lipsitch, M.; Leshem, E.; Kahn, R.; Lustig, Y.; Cohen, C.; Doolman, R.; Ziv, A.; et al. Decreased infectivity following BNT162b2 vaccination: A prospective cohort study in Israel. *Lancet Reg. Health* **2021**, *7*, 100150. [[CrossRef](#)]
8. Levine-Tiefenbrun, M.; Yelin, I.; Alapi, H.; Katz, R.; Herzog, E.; Kuint, J.; Chodick, G.; Gazit, S.; Patalon, T.; Kishony, R. Viral loads of Delta-variant SARS-CoV-2 breakthrough infections after vaccination and booster with BNT162b2. *Nat. Med.* **2021**, *27*, 2108–2110. [[CrossRef](#)]
9. Yewdell, J.W. Individuals cannot rely on COVID-19 herd immunity: Durable immunity to viral disease is limited to viruses with obligate viremic spread. *PLoS Pathog.* **2021**, *17*, e1009509. [[CrossRef](#)]
10. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee. BNT162b2 [COMIRNATY (COVID-19 Vaccine, mRNA)]. Evaluation of a Booster Dose (Third Dose). In *Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Briefing Document Meeting Date: 17 September 2021*; VRBPAC: Silver Spring, MD, USA, 2021. Available online: <https://www.fda.gov/media/152161/download> (accessed on 14 March 2022).

11. Santé Publique France. Coronavirus: Circulation des Variants du SARS-CoV-2. 2022. Available online: <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-circulation-des-variants-du-sars-cov-2#block-331390> (accessed on 14 March 2022).
12. Dolscheid-Pommerich, R.; Bartok, E.; Renn, M.; Kümmerer, B.M.; Schulte, B.; Schmithausen, R.M.; Stoffel-Wagner, B.; Streeck, H.; Saschenbrecker, S.; Steinhagen, K.; et al. Correlation between a quantitative anti-SARS-CoV-2 IgG ELISA and neutralization activity. *J. Med. Virol.* **2022**, *94*, 388–392. [[CrossRef](#)]
13. Khoury, D.S.; Cromer, D.; Reynaldi, A.; Schlub, T.E.; Wheatley, A.K.; Juno, J.A.; Subbarao, K.; Kent, S.J.; Triccas, J.A.; Davenport, M.P. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat. Med.* **2021**, *27*, 1205–1211. [[CrossRef](#)]
14. Wei, J.; Pouwels, K.B.; Stoesser, N.; Matthews, P.C.; Diamond, I.; Studley, R.; Rourke, E.; Cook, D.; Bell, J.I.; Newton, J.N.; et al. Antibody responses and correlates of protection in the general population after two doses of the ChAdOx1 or BNT162b2 vaccines. *Nat. Med.* **2022**, 1–11. [[CrossRef](#)]
15. Rivett, L.; Sridhar, S.; Sparkes, D.; Routledge, M.; Jones, N.K.; Forrest, S.; Young, J.; Pereira-Dias, J.; Hamilton, W.L.; Ferris, M.; et al. Screening of healthcare workers for SARS-CoV-2 highlights the role of asymptomatic carriage in COVID-19 transmission. *eLife* **2020**, *9*, e58728. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Pouquet, M.; Decarreux, D.; Prévot-Monsacré, P.; Hervé, C.; Werner, A.; Grosogeat, B.; Blanché, H.; Rabiega, P.; Laupie, J.; Kochert, F.; et al. Nationwide Seroprevalence of SARS-CoV-2 IgG Antibodies among Four Groups of Primary Health-Care Workers and Their Household Contacts 6 Months after the Initiation of the COVID-19 Vaccination Campaign in France: SeroPRIM Study Protocol. *Pathogens* **2021**, *10*, 911. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Patel, E.U.; Bloch, E.M.; Clarke, W.; Hsieh, Y.H.; Boon, D.; Eby, Y.; Fernandez, R.E.; Baker, O.R.; Keruly, M.; Kirby, C.S.; et al. Comparative Performance of Five Commercially Available Serologic Assays to Detect Antibodies to SARS-CoV-2 and Identify Individuals with High Neutralizing Titers. *J. Clin. Microbiol.* **2021**, *59*, e02257-20. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Gallian, P.; Pastorino, B.; Morel, P.; Chiaroni, J.; Ninove, L.; de Lamballerie, X. Lower prevalence of antibodies neutralizing SARS-CoV-2 in group O French blood donors. *Antivir. Res.* **2020**, *181*, 104880. [[CrossRef](#)]
19. Haute Autorité de Santé. Avis n° 2021.0069/AC/SESPEV du 23 Septembre 2021 du Collège de la Haute Autorité de Santé Venant Compléter l’Avis du 23 août 2021 Relatif à la Définition des Populations à Cibler par la Campagne de Rappel Vaccinal Chez les Personnes Ayant eu une Primovaccination Complète Contre la COVID-19. 2021. Available online: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3288596/fr/avis-n-2021-0069/ac/sespev-du-23-septembre-2021-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-venant-completer-l-avis-du-23-aout-2021-relatif-a-la-definition-des-populations-a-cibler-par-la-campagne-de-rappel-vaccinal-chez-les-personnes-ayant-eu-une-primovaccination-complete-contre-la-covid-19 (accessed on 2 March 2022).
20. Clopper, C.J.; Pearson, E.S. The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial. *Biometrika* **1934**, *26*, 404–413. [[CrossRef](#)]
21. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*; R Foundation for Statistical Computing: Vienna, Austria, 2006. Available online: <https://www.eea.europa.eu/data-and-maps/indicators/oxygen-consuming-substances-in-rivers/rdevelopment-core-team-2006> (accessed on 3 March 2022).
22. Saadat, S.; Rikhtegaran Tehrani, Z.; Logue, J.; Newman, M.; Frieman, M.B.; Harris, A.D.; Sajadi, M.M. Binding and Neutralization Antibody Titers after a Single Vaccine Dose in Health Care Workers Previously Infected with SARS-CoV-2. *JAMA* **2021**, *325*, 1467–1469. [[CrossRef](#)]
23. Moncunill, G.; Aguilar, R.; Ribes, M.; Ortega, N.; Rubio, R.; Salmerón, G.; Molina, M.J.; Vidal, M.; Barrios, D.; Mitchell, R.A.; et al. Determinants of early antibody responses to COVID-19 mRNA vaccines in a cohort of exposed and naïve healthcare workers. *eBioMedicine* **2022**, *75*, 103805. [[CrossRef](#)]
24. Ward, H.; Whitaker, M.; Flower, B.; Tang, S.N.; Atchison, C.; Darzi, A.; Donnelly, C.A.; Cann, A.; Diggle, P.J.; Ashby, D.; et al. Population antibody responses following COVID-19 vaccination in 212,102 individuals. *Nat. Commun.* **2022**, *13*, 907. [[CrossRef](#)]
25. Havervall, S.; Marking, U.; Greilert-Norin, N.; Gordon, M.; Ng, H.; Christ, W.; Phillipson, M.; Nilsson, P.; Hober, S.; Blom, K.; et al. Impact of SARS-CoV-2 infection on vaccine-induced immune responses over time. *Clin. Transl. Immunol.* **2022**, *11*, e1388. [[CrossRef](#)]
26. Krammer, F.; Srivastava, K.; Alshammary, H.; Amoako, A.A.; Awawda, M.H.; Beach, K.F.; Bermúdez-González, M.C.; Bielak, D.A.; Carreño, J.M.; Chernet, R.L.; et al. Antibody Responses in Seropositive Persons after a Single Dose of SARS-CoV-2 mRNA Vaccine. *N. Engl. J. Med.* **2021**, *384*, 1372–1374. [[CrossRef](#)]
27. Perkmann, T.; Perkmann-Nagele, N.; Koller, T.; Mucher, P.; Radakovics, A.; Marculescu, R.; Wolzt, M.; Wagner, O.F.; Binder, C.J.; Haslacher, H. Anti-Spike Protein Assays to Determine SARS-CoV-2 Antibody Levels: A Head-to-Head Comparison of Five Quantitative Assays. *Microbiol. Spectr.* **2021**, *9*, e0024721. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Ontañón, J.; Blas, J.; de Cabo, C.; Santos, C.; Ruiz-Escribano, E.; García, A.; Marín, L.; Sáez, L.; Beato, J.L.; Rada, R.; et al. Influence of past infection with SARS-CoV-2 on the response to the BNT162b2 mRNA vaccine in health care workers: Kinetics and durability of the humoral immune response. *eBioMedicine* **2021**, *73*, 103656. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Rudberg, A.-S.; Havervall, S.; Månberg, A.; Jernbom Falk, A.; Aguilera, K.; Ng, H.; Gabrielsson, L.; Salomonsson, A.-C.; Hanke, L.; Murrell, B.; et al. SARS-CoV-2 exposure, symptoms and seroprevalence in healthcare workers in Sweden. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 5064. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

30. Levin, E.G.; Lustig, Y.; Cohen, C.; Fluss, R.; Indenbaum, V.; Amit, S.; Doolman, R.; Asraf, K.; Mendelson, E.; Ziv, A.; et al. Waning Immune Humoral Response to BNT162b2 COVID-19 Vaccine over 6 Months. *N. Engl. J. Med.* **2021**, *385*, e84. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Ivanova, E.N.; Devlin, J.C.; Buus, T.B.; Koide, A.; Shwetar, J.; Cornelius, A.; Samanovic, M.I.; Herrera, A.; Mimitou, E.P.; Zhang, C.; et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccine elicits a potent adaptive immune response in the absence of IFN-mediated inflammation observed in COVID-19. *medRxiv* **2021**. [[CrossRef](#)]
32. Dagan, N.; Barda, N.; Kepten, E.; Miron, O.; Perchik, S.; Katz, M.A.; Hernán, M.A.; Lipsitch, M.; Reis, B.; Balicer, R.D. BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N. Engl. J. Med.* **2021**, *384*, 1412–1423. [[CrossRef](#)]
33. Chodick, G.; Tene, L.; Rotem, R.S.; Patalon, T.; Gazit, S.; Ben-Tov, A.; Weil, C.; Goldshtein, I.; Twig, G.; Cohen, D.; et al. The Effectiveness of the Two-Dose BNT162b2 Vaccine: Analysis of Real-World Data. *Clin. Infect. Dis.* **2022**, *74*, 472–478. [[CrossRef](#)]
34. Vicenti, I.; Gatti, F.; Scaggiante, R.; Boccutto, A.; Zago, D.; Basso, M.; Dragoni, F.; Parisi, S.G.; Zazzi, M. The second dose of the BNT162b2 mRNA vaccine does not boost SARS-CoV-2 neutralizing antibody response in previously infected subjects. *Infection* **2022**, *50*, 541–543. [[CrossRef](#)]
35. Shrotri, M.; Fragaszy, E.; Geismar, C.; Nguyen, V.; Beale, S.; Braithwaite, I.; Byrne, T.E.; Fong, W.L.E.; Kovar, J.; Navaratnam, A.M.D.; et al. Spike-antibody responses to ChAdOx1 and BNT162b2 vaccines by demographic and clinical factors (Virus Watch study). *medRxiv* **2021**. [[CrossRef](#)]
36. Seow, J.; Graham, C.; Merrick, B.; Acors, S.; Pickering, S.; Steel, K.J.A.; Hemmings, O.; O’Byrne, A.; Kouphou, N.; Galao, R.P.; et al. Longitudinal observation and decline of neutralizing antibody responses in the three months following SARS-CoV-2 infection in humans. *Nat. Microbiol.* **2020**, *5*, 1598–1607. [[CrossRef](#)]
37. Mizrahi, B.; Lotan, R.; Kalkstein, N.; Peretz, A.; Perez, G.; Ben-Tov, A.; Chodick, G.; Gazit, S.; Patalon, T. Correlation of SARS-CoV-2-breakthrough infections to time-from-vaccine. *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 6379. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Jo, D.H.; Minn, D.; Lim, J.; Lee, K.D.; Kang, Y.M.; Choe, K.W.; Kim, K.-N. Rapidly Declining SARS-CoV-2 Antibody Titers within 4 Months after BNT162b2 Vaccination. *Vaccines* **2021**, *9*, 1145. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Abu Jabal, K.; Ben-Amram, H.; Beiruti, K.; Batheesh, Y.; Sussan, C.; Zarka, S.; Edelstein, M. Impact of age, ethnicity, sex and prior infection status on immunogenicity following a single dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: Real-world evidence from healthcare workers, Israel, December 2020 to January 2021. *Eurosurveillance* **2021**, *26*, 2100096. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
40. Ong, S.W.X.; Chiew, C.J.; Ang, L.W.; Mak, T.M.; Cui, L.; Toh, M.; Lim, Y.D.; Lee, P.H.; Lee, T.H.; Chia, P.Y.; et al. Clinical and virological features of SARS-CoV-2 variants of concern: A retrospective cohort study comparing B.1.1.7 (Alpha), B.1.315 (Beta), and B.1.617.2 (Delta). *Clin. Infect. Dis.* **2021**; *in press*. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. Feng, S.; Phillips, D.; White, T.; Sayal, H.; Aley, P.; Bibi, S.; Dold, C.; Fuskova, M.; Gilbert, S.C.; Hirsch, I.; et al. Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *medRxiv* **2021**. [[CrossRef](#)]
42. Dobaño, C.; Santano, R.; Jiménez, A.; Vidal, M.; Chi, J.; Rodrigo Melero, N.; Popovic, M.; López-Aladid, R.; Fernández-Barat, L.; Tortajada, M.; et al. Immunogenicity and crossreactivity of antibodies to the nucleocapsid protein of SARS-CoV-2: Utility and limitations in seroprevalence and immunity studies. *Transl. Res.* **2021**, *232*, 60–74. [[CrossRef](#)]
43. Lozano-Ojalvo, D.; Camara, C.; Lopez-Granados, E.; Nozal, P.; Del Pino-Molina, L.; Bravo-Gallego, L.Y.; Paz-Artal, E.; Pion, M.; Correa-Rocha, R.; Ortiz, A.; et al. Differential effects of the second SARS-CoV-2 mRNA vaccine dose on T cell immunity in naive and COVID-19 recovered individuals. *Cell Rep.* **2021**, *36*, 109570. [[CrossRef](#)]
44. Krutikov, M.; Palmer, T.; Tut, G.; Fuller, C.; Azmi, B.; Giddings, R.; Shrotri, M.; Kaur, N.; Sylla, P.; Lancaster, T.; et al. Prevalence and duration of detectable SARS-CoV-2 nucleocapsid antibodies in staff and residents of long-term care facilities over the first year of the pandemic (VIVALDI study): Prospective cohort study in England. *Lancet Healthy Longev.* **2022**, *3*, e13–e21. [[CrossRef](#)]

*Travaux complémentaires réalisés chez
les professionnels de la santé exerçant en
soins primaires*

Chapitre 4 : Prévalence de l'infection par le SARS-CoV-2 et facteurs associés parmi les professionnels de la santé exerçant en soins primaires, après la troisième vague, du 10 mai au 31 août 2021, en France métropolitaine.

Résumé et résultats majeurs de l'article : SARS-CoV-2 infection prevalence and associated factors among primary healthcare workers in France after the third COVID-19 wave, 2024.

Contexte

Les professionnels de la santé jouent un rôle essentiel en tant que premiers intervenants lors de la pandémie de COVID-19. Il est impératif de les préserver de l'infection afin de garantir leur propre santé, assurer la continuité des soins aux patients et prévenir toute contamination croisée entre eux et les patients qu'ils traitent. Tout au long de la pandémie, la protection prioritaire des professionnels de la santé a reposé sur l'utilisation d'EPI, la mise en œuvre de mesures préventives sur le lieu de travail et l'accès rapide à la vaccination.

Des études antérieures ont démontré une variabilité substantielle dans la prévalence et les facteurs de risque d'infection par le SARS-CoV-2 parmi les différents professionnels de la santé, attribuée à différents rôles professionnels, à l'exposition aux patients COVID-19, à l'accès aux EPI, aux périodes de collecte de données et à la prévalence communautaire. Des études ont suggéré que les professionnels de la santé exerçant en soins primaires étaient plus exposés au risque d'infection qu'en milieu hospitalier en raison d'une disponibilité plus faible des EPI, en plus d'un grand flux de patients. Cependant, la plupart des études publiées au début de l'épidémie ont été menées parmi les professionnels de la santé en milieu hospitaliers. En France, l'étendue de l'infection par le SARS-CoV-2 parmi les médecins généralistes, les pédiatres, les chirurgiens-dentistes et les pharmaciens reste inconnue malgré leur implication significative tout au long de la pandémie.

Fournir des données sur l'étendue de l'infection par le SARS-CoV-2 parmi les professionnels de la santé exerçant en soins primaires est crucial, à la fois pour informer les politiques concernant les mesures de prévention et de contrôle, et également pour répondre aux appels en faveur d'une intégration plus approfondie de ces professionnels dans la planification des interventions d'urgence en santé. Nos objectifs dans cette étude étaient d'évaluer la prévalence de l'infection parmi plusieurs populations de professionnels de la santé exerçant en soins primaires en France métropolitaine après la troisième vague de la COVID-19, de comparer ces estimations à celles obtenues par modélisation mathématique pour la population générale, et enfin, d'identifier les facteurs associés.

Méthodes

Une étude transversale a été menée auprès de médecins généralistes, de pédiatres, de chirurgiens-dentistes, et de pharmaciens travaillant en soins primaires entre le 10 mai et le 31 août 2021 en France métropolitaine. L'enquête a été réalisée après la troisième vague de la COVID-19. Les participants ont fourni un échantillon de sang pour l'évaluation des anticorps anti-SARS-CoV-2 et ont rempli un questionnaire. Le critère principal de jugement était défini comme la détection d'anticorps induits par l'infection (IgG anti-nucléocapside, et pour les non-vaccinés : IgG anti-Spike et anticorps neutralisants) ou une infection antérieure autodéclarée (test RT-qPCR ou test antigénique positif, ou test ELISA positif avant la vaccination). Les estimations ont été ajustées en utilisant des pondérations pour la représentativité et comparées aux prédictions de la population générale. Des régressions de Poisson ont été utilisées pour quantifier les facteurs associés.

Résultats

L'analyse comprenait 1 612 professionnels de santé exerçant en soins primaires. Les prévalences pondérées étaient les suivantes : 31,7% pour les médecins généralistes, 28,7% pour les pédiatres, 25,2% pour les chirurgiens-dentistes et 25,5% pour les pharmaciens. Les estimations étaient compatibles avec les prédictions du modèle pour la population générale. Les professionnels de la santé les plus susceptibles d'être infectés étaient : les médecins généralistes par rapport aux assistants en pharmacie (OR = 2,26 [IC95% 1,01 – 5,07]), ceux vivant en Île-de-France (OR = 1,53 [IC95% 1,14 – 2,05]), dans le Sud-Est (OR = 1,57 [IC95% 1,19 – 2,08]), dans le Nord-Est (OR = 1,81 [IC95% 1,38 – 2,37]), et ceux ayant eu un contact non protégé avec un cas de COVID-19 au sein du foyer (OR = 1,48 [IC95% 1,22 – 1,80]).

Les principaux résultats de l'étude sont présentés dans le Tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4 : Tableau récapitulatif des principaux résultats de l'étude COVID-SéroPRIM 2

| | | |
|---|--|---|
| Population totale | 1 612 professionnels de santé | |
| Prévalence globale de l'antécédent d'infection | n = 457 (28,3%) | n = 381 (83,4%) avaient des anticorps anti-N n = 75 (16,6%) avaient un antécédent d'infection |
| Prévalences pondérées par profession | Médecins généralistes : 31,7% [IC95% 27,5 – 36,0] Pédiatres : 28,7% [IC95% 24,4 – 33,0] Chirurgiens-dentistes : 25,2% [IC95% 20,6 – 31,0] Pharmaciens : 25,5% [IC95% 18,2 – 34,0] | |
| Comparaison des prévalences (professionnels de santé vs population générale) | Pas de différence significative entre les professionnels de santé et la population générale | |
| Comparaison des prévalences par régions | Forte corrélation positive (coefficient de 0,76) entre la répartition géographique des antécédents d'infection entre les professionnels de santé et la population générale (p = 0,004) | |
| Facteurs de risque non professionnels associés à l'infection par le SARS-CoV-2 | Région du lieu de travail | Île-de-France : OR = 1,57 [IC95% 1,19 – 2,09] (p = 0,0009) Sud-Est : OR = 1,58 [IC95% 1,22 – 2,09] (p = 0,0005) Nord-Est : OR = 1,72 [IC95% 1,32 – 2,25] (p < 0,0001) |
| | Contact non protégé avec un cas COVID-19 au sein du foyer | OR = 1,36 [IC95% 1,16 – 1,61] (p < 0,0001) |
| Facteurs de risque professionnels associés à l'infection par le SARS-CoV-2 | Ne travaillant pas exclusivement dans les soins primaires | OR = 1,31 [IC95% 1,08 – 1,58] (p = 0,0065) |
| | Ne pas porter de masque FFP2 ou chirurgical tous les jours pendant le premier confinement | OR = 1,37 [IC95% 1,02 – 1,84] (p = 0,0393) |
| | Médecins généralistes > assistants pharmaciens | OR = 2,31 [IC95% 1,01 – 5,26] (p = 0,0462) |
| Analyse multivariée : association entre l'infection par le SARS-CoV-2 et ... | - la région du lieu de travail - le contact non protégé avec un cas de COVID-19 au sein du foyer - les médecins généralistes par rapport aux assistants pharmaciens | - Régions : Île-de-France : OR = 1,53 [IC95% 1,14 – 2,05] Sud-Est : OR = 1,57 [IC95% 1,19 – 2,08] Nord-Est : OR = 1,81 [IC95% 1,38 – 2,37] - Contact : OR = 1,48 [IC95% 1,22 – 1,80] - Médecins généralistes : OR = 2,26 [IC95% 1,01 – 5,07] |

Conclusion

Les conclusions tirées de cette étude indiquent que les professionnels de la santé travaillant en soins primaires n'ont pas été davantage infectés par le SARS-CoV-2 que la population générale en France métropolitaine après dix-huit mois de pandémie. Les facteurs les plus associés à l'infection par le SARS-CoV-2 parmi les professionnels de la santé étaient des facteurs non professionnels. Durant la pandémie de la COVID-19, les professionnels de la santé ont bénéficié d'un accès prioritaire aux EPI sur leur lieu de travail. Ces résultats revêtent une importance significative pour réfléchir aux politiques concernant les mesures de prévention et de contrôle. Bien que les stratégies mises en place dans les établissements de soins primaires en France semblent être efficaces pour limiter la propagation du SARS-CoV-2, l'utilisation d'un équipement de protection adéquat à domicile devrait être encouragée en cas de détection d'un cas.

Ce travail a été publié le 5 mars 2024 dans le journal Scientific Reports (IF : 4,6) et l'article est présenté ci-dessous.



OPEN SARS-CoV-2 infection prevalence and associated factors among primary healthcare workers in France after the third COVID-19 wave

Marie Pouquet¹  , Dorine Decarreaux^{1,2,3}, Laura Di Domenico¹, Chiara E. Sabbatini¹, Pol Prévot-Monsacre¹, Toscane Fourié³, Paola Mariela Saba Villarroel³, Stephane Priet³, Hélène Blanché⁴, Jean-Marc Sebaoun⁴, Jean-François Deleuze⁴, Clément Turbelin¹, Louise Rossignol¹, Andréas Werner⁵, Fabienne Kochert⁵, Brigitte Grosogoeat^{6,7,8,9}, Pascaline Rabiega¹⁰, Julien Laupie⁸, Nathalie Abraham¹⁰, Harold Noël¹¹, Sylvie van der Werf^{12,13}, Vittoria Colizza¹, Fabrice Carrat^{1,14}, Remi Charrel^{3,15}, Xavier de Lamballerie³, Thierry Blanchon¹ & Alessandra Falchi^{2,3}

Data on the SARS-CoV-2 infection among primary health care workers (PHCWs) are scarce but essential to reflect on policy regarding prevention and control measures. We assessed the prevalence of PHCWs who have been infected by SARS-CoV-2 in comparison with modeling from the general population in metropolitan France, and associated factors. A cross-sectional study was conducted among general practitioners (GPs), pediatricians, dental and pharmacy workers in primary care between May and August 2021. Participants volunteered to provide a dried-blood spot for SARS-CoV-2 antibody assessment and completed a questionnaire. The primary outcome was defined as the detection of infection-induced antibodies (anti-nucleocapsid IgG, and for non-vaccines: anti-Spike IgG and neutralizing antibodies) or previous self-reported infection (positive RT-qPCR or antigenic test, or positive ELISA test before vaccination). Estimates were adjusted using weights for representativeness and compared with prediction from the general population. Poisson regressions were used to quantify associated factors. The analysis included 1612 PHCWs. Weighted prevalences were: 31.7% (95% CI 27.5–36.0) for GPs, 28.7% (95% CI 24.4–33.0) for pediatricians, 25.2% (95% CI 20.6–31.0) for dentists, and 25.5% (95% CI 18.2–34.0) for pharmacists. Estimates were compatible with model predictions for the general population. PHCWs more likely to be infected were: GPs compared to pharmacist assistants (adjusted prevalence ratio [aPR] = 2.26; CI 95% 1.01–5.07), those living in Île-de-France (aPR = 1.53; CI 95% 1.14–2.05), South-East (aPR = 1.57; CI 95% 1.19–2.08),

¹Sorbonne Université, INSERM, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique (IPLESP), 75012 Paris, France. ²Laboratoire de Virologie, Université de Corse Pascal Paoli, UR7310 Bioscope, 20250 Corte, France. ³Unité Des Virus Emergents, Aix Marseille University, IRD 190, INSERM U1207, 13005 Marseille, France. ⁴Fondation Jean Dausset-CEPH, 75010 Paris, France. ⁵Association Française de Pédiatrie Ambulatoire (AFPA), Zone de la Fouquetièrre, 155 Rue Edouard Branly, 44150 Ancenis-Saint-Géréon, France. ⁶Faculté d'Odontologie, Université Claude Bernard Lyon 1, Université de Lyon, 69000 Lyon, France. ⁷Laboratoire des Multimatériaux et Interfaces, UMR CNRS 5615, Université Claude Bernard Lyon 1, Université de Lyon, 69000 Lyon, France. ⁸Réseau ReCOL, Association Dentaire Française, 75000 Paris, France. ⁹Service d'Odontologie, Hospices Civils de Lyon, 69007 Lyon, France. ¹⁰IQVIA, Réseau de Pharmaciens, 75000 Paris, France. ¹¹Infectious Diseases Division, Santé Publique France, 94410 Saint Maurice, France. ¹²Institut Pasteur, Université Paris Cité, CNRS UMR3569, Molecular Genetics of RNA Viruses Unit, 75015 Paris, France. ¹³Institut Pasteur, Université Paris Cité, National Reference Center for Respiratory Viruses, 75015 Paris, France. ¹⁴Département de Santé Publique, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Saint-Antoine, Sorbonne Université, 75012 Paris, France. ¹⁵LE Service de Prévention du Risque Infectieux (LESPRI), CLIN AP-HM Hôpitaux Universitaires de Marseille, 13005 Marseille, France. ✉email: marie.pouquet@iplesp.upmc.fr

North-East (aPR = 1.81; CI 95% 1.38–2.37), and those having an unprotected contact with a COVID-19 case within the household (aPR = 1.48; CI 95% 1.22–1.80). Occupational factors were not associated with infection. In conclusion, the risk of SARS-CoV-2 exposure for PHCWs was more likely to have occurred in the community rather than at their workplace.

Keywords SARS-CoV-2, COVID-19, Healthcare workers, Primary healthcare, General population, Prevalence, Risk factors

Abbreviations

| | |
|----------|--|
| aPR | Adjusted prevalence ratio |
| COVID-19 | Coronavirus disease 2019 |
| DBS | Dried-blood collection card |
| GPs | General practitioners |
| HCWs | Healthcare workers |
| N | Nucleocapsid |
| PHCWs | Primary Healthcare Workers |
| PPE | Personal protective equipment |
| ROC | Receiver operating characteristic |
| RT-qPCR | Reverse transcription-quantitative polymerase chain reaction |
| S | Spike |
| VNT | Virus neutralization test |

Healthcare workers (HCWs) play a crucial role as frontline responders during infectious disease outbreaks such as the coronavirus disease 2019 (COVID-19). Protecting them from infection is vital to ensure their own health, to maintain continuous patient care and to prevent HCW-to-patient contamination¹. The World Health Organization estimated that between 80,000 and 180,000 HCWs could have died from the COVID-19 between January 2020 and May 2021¹. Throughout the pandemic, the prioritized protection of HCWs has relied on the use of personal protective equipment (PPE), the implementation of preventive measures in the workplace, and the rapid access to vaccination^{1,2}. Measuring the extent of the SARS-CoV-2 infection among HCWs is essential to reflect on policy regarding prevention and control measures.

Previous studies showed substantial variability in prevalence and risk factors for SARS-CoV-2 infection among HCWs, attributed to different job roles, exposure to COVID-19 patient, access to PPE, data collection periods, and community prevalence^{3,4}. Some studies reported a higher risk (between two- and seven-fold) of infection among HCWs from hospital or other healthcare settings than in the general population⁵, while others have not found such differences^{4,6,7}. While some authors reported a dose–response association between COVID-19-patient exposure and the risk of SARS-CoV-2 infection^{8,9}, others showed that community exposure was associated with infection but workplace factors were not^{10–12}. Several studies have also suggested that HCWs in primary care were at higher risk of infection than in hospital settings due to lower availability of PPE, in addition to a high flow of patients^{13,14}. However, most studies published to date were conducted among hospital HCWs. In France, the extent of the SARS-CoV-2 infection among general practitioners (GPs), pediatricians and pharmacist workers in primary care remains unknown despite their significant involvement throughout the pandemic, particularly in carrying out COVID-19 tests and vaccination. Some PHCWs, such as dentists, have also extended their support beyond their usual practices¹⁵. Providing data of SARS-CoV-2 infection in these populations is crucial in a context of calls to better integrate them into the planning of health emergency responses¹⁶.

Our aims were to (1) assess the prevalence of PHCWs infected with SARS-CoV-2 infection in metropolitan France after the third COVID-19 wave among several populations, including GPs, pediatricians, dentists and pharmacy workers; (2) compare these estimates with those obtained through mathematical modeling for the general population; (3) identify associated factors.

Methods

Study design and PHCWs recruitment

We used data from the COVID-SéroPRIM study described elsewhere^{17,18}. Briefly, this nationwide cross-sectional study was conducted between May 10, 2021 and August 31, 2021 among GPs, pediatricians, dental workers (dentists and assistants), and pharmacy workers (pharmacists and assistants) in primary care thorough metropolitan France. The survey was conducted after the third wave of COVID-19 in France. COVID-19 vaccination of HCWs was available for HCWs without limitations from early February 2021.

The PHCWs were recruited from the following four primary care research and monitoring networks: the French Sentinelles Network (GPs), which collects real-time epidemiological data from 1338 GPs (2.3% of French GPs) for surveillance and research purposes¹⁹, the French Association of Ambulatory Pediatrics, a nonprofit association with 1500 pediatricians (71.8% of French pediatricians) that aims to promote medical research in the field of ambulatory pediatrics, the Clinical Research in Liberal Dentistry (ReCOL) network, a national research network with 830 liberal dentists (2.4% of French dentists), and IQVIA (pharmacy workers), an international company that collects data from 14,000 records of retail pharmacies (50.2% of French pharmacies). This recruitment process based on pre-existing networks allowed us to rapidly initiate and collect data, which was crucial at that time of the pandemic, and to ensure that the study was properly designed according to professional specialty. The PHCWs were invited by each network to enroll in the study via e-mail communication, virtual meetings, and announcements on the social media platforms for each network. Volunteers could register for the

study by following a link to the COVID-SéroPRIM study website. All PHWCs were eligible to participate in the study except those who had previously taken part in a clinical trial for chemoprophylaxis against SARS-CoV-2 infection. Electronic informed consent was obtained from each participant before their enrolment in the study.

Data collection and serological analysis

After providing online consent, PHCWs were invited to fill a self-administered electronic questionnaire and to perform a capillary blood sampling. Participants had access to the online questionnaire on the COVID-SéroPRIM study website, where they could log in using their own identifier. The questionnaire collected data on socio-demographic characteristics, household size and composition, smoking status, clinical characteristics (chronic disease, history of SARS-CoV-2 RT-PCR/antigenic or ELISA testing, and of COVID-19 vaccination), history of unprotected COVID-19 case contact (defined as face-to-face contact with a confirmed COVID-19 case without the use of recommended PPE), and occupational activities during the first lockdown and the following period (place of work, care of COVID-19 patients, performance of COVID-19 tests, use of PPE).

PHCWs received a dried-blood collection card (DBS) kit to be returned to the centralized biobank (CEPH Biobank, Paris, France) after self-sampling of capillary blood. Samples were prepared and sent for serological analyses (Unité des Virus Emergents, Marseille, France). More details on serological methods can be found in previous published work^{17,18}.

All samples were tested for IgG antibodies against the Spike (S) and the Nucleocapsid (N) proteins as well as neutralizing activity against SARS-CoV-2. An ELISA test (Euroimmun[®], Lübeck, Germany) was used to detect anti-SARS-CoV-2 IgG against the S1 domain of the S protein (ELISA-S). In accordance with the manufacturer's instructions, a test was considered ELISA-S-positive if the sample density ratio ≥ 1.1 (sensitivity, 87%; specificity, 97.5%)²⁰. An immunoassay on Luminex was used to detect IgG directed against the N-protein (CTD and NTD domains, N-immunoassay). The cut-off values and assay performance indicators were calculated by receiver operating characteristic curve (ROC) analysis²¹. The specificity/sensitivity values for the CTD and NTD domains in the duplex assay were 96.1%/97.8% and 87.8%/88.5%, respectively. An in-house microneutralization assay was used to detect neutralizing anti-SARS-CoV-2 antibodies²². The neutralization titer referred to the highest dilution of serum with a positive result. Specimens with a VNT titer ≥ 20 were considered positive.

Outcome

The main outcome was a history of SARS-CoV-2 infection, as defined by the following criteria. (1) A positive N-immunoassay from DBS samples. Indeed, anti-N antibodies are not elicited by COVID-19 vaccines that target the S protein, including all vaccines that had been used in France at the time of the survey, and are developed as a result of SARS-CoV-2 infection²³. However, using anti-N antibodies alone as a marker for natural infection may be problematic as anti-N antibodies have been shown to wane quickly in the first months after infection²⁴. Thus, to avoid the risk of misclassification among individuals with negative N-immunoassay despite previous infection, SARS-CoV-2 infection was also determined by the following information: (2) a positive S-ELISA or neutralizing assay from DBS samples in unvaccinated individuals; (3) a self-reporting of a positive SARS-CoV-2 confirmed by reverse transcription-quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR) or antigenic test; (4) a self-reporting of a positive ELISA test (before the first dose in vaccinated individuals) (See Supplementary Table S1 for details).

Covariables

PHCWs were categorized in 6-level group categories according to occupation. Non-occupational factors potentially associated with SARS-CoV-2 infection comprised: age ($< 40/40-49/50-59/> 60$), sex, household factors (number of adults: $1/2/\geq 3$; of children: $0/\geq 1$; of rooms: $< 3/3/\geq 4$), comorbidities (obesity, hypertension, diabetes, others chronic diseases), smoking status, unprotected contact with a COVID-19 case and region of workplace (a five-category variable defined according to the telephone area code and consistent with the various degrees of pandemic intensity across the regions: Île-de-France/North-West/North-East/South-East/South-West). Occupational factors included place of work (primary care only/other place), number of days worked per week ($< 3/3-4/> 4$), care of COVID-19 patients, performance of COVID-19 test, occupational activities during the first lockdown and access to PPE (FFP2 or surgical mask, gloves and coat, glasses and coverall).

Statistical analysis

Categorical variables were described by numbers and percentages, with comparison using Chi-square test or Fisher's exact test when appropriate.

Region- and age-weighted prevalences were estimated for GPs, pediatricians, dentists and pharmacists. Our weights were the age-region proportion in the population (from the French 2021 census for each population) divided by the age-region proportion in our sample, for each age-region combination (Supplementary Table S2). Since national data were not available for dental and pharmacist assistants, we could not estimate weighted prevalence for these groups. 95% confidence intervals (CI) for estimates were Wald-type intervals computed on the log-odds scale, as implemented in the R "survey" package.

We compared the estimates among PHCWs with the proportion of the general population that has been infected by the SARS-CoV-2, at the national and regional levels, obtained with a mathematical model fitted to the virus spread in France²⁵. For the national estimate, we used a stochastic age-stratified transmission model, integrating data on demography, age profile, and social contacts for the French population²⁵. Four age classes were considered: [0–11], [11–19], [19–65] and 65+ years old. Transmission dynamics follows a compartmental scheme where individuals are divided into susceptible, exposed, infectious, hospitalized and recovered. For the regional estimates, we used a stochastic metapopulation transmission model, with individuals divided in the 12 regions of mainland France (excluding Corsica). Regions are interconnected by coupling probabilities, inferred

from mobility data. Both models were parameterized with estimates from the literature on the infection-hospitalization ratio, and were fitted to hospital admission data, to reproduce the observed epidemic and estimate the total number of infections. Model predictions were validated against serological estimates [Pullano, 2021 #268]. We extracted the predicted proportion of SARS-CoV-2 infection as of June 1, 2021. Median and 95% probability ranges of the estimated proportions were computed from 100 independent stochastic runs for each model. We compared the estimates for adults (age bracket [19–65]) at national level with the prevalences among PHCW (non-overlapped 95% CI and probability ranges indicating a statistical difference between the two estimates). We analyzed the correlation of the estimates among PHCWs and the general population by using Pearson correlation test.

Poisson regression models with robust standard errors were used on unweighted data to identify the factors associated with the SARS-CoV-2 infection. A backward elimination procedure was used. The initial multivariable model included all factors with a p -value < 0.20 in the univariable models. Elimination of covariates was based on the significance of the Wald chi-square test for parameter estimates (p -value < 0.05). Improvement of model fit was determined through the Akaike Information Criterion (lowest value was preferable). To account for possible interactions, we compared model fit before and after addition of an interaction term between occupational group and occupational exposure factors using likelihood ratio tests, with interactions included where p -value < 0.05 for the likelihood ratio test. Missing values were excluded from analysis. Statistically significant was considered if p value ≤ 0.05 . All the analyses were computed with R software, version 4.0.3 (4.0.3, R Core Team, 2021, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; <https://www.r-project.org/>), with the R packages “ggplot2”, “dplyr”, “sandwich”.

Ethical statements

The COVID-SéroPRIM study was approved by the ethical committee Île de France V (Paris, France, registration number ID RCB: 2020-A03298-31). All research was performed in accordance with relevant guidelines and regulations for research involving human beings, with all methods conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Electronic informed consents were obtained from each participant before enrolment.

Ethics approval and consent to participate

This study has been approved by the ethics committee “CPP Île de France V” (ID RCB: 2020-A03298-31) and the National Data Protection Agency (CNIL, registration number MLD/MFI/AR213778). The protocol described in this article is V.3 of the COVID-SéroPRIM study protocol approved on March 5 2020. Inserm is the sponsor of this study. Any substantial amendment to the protocol will be submitted to the sponsor and sent to the ethics committee for approval before implementation. Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Results

Participants

The recruitment of the study participants has been previously described and details are showed in flow chart in Fig. 1¹⁸.

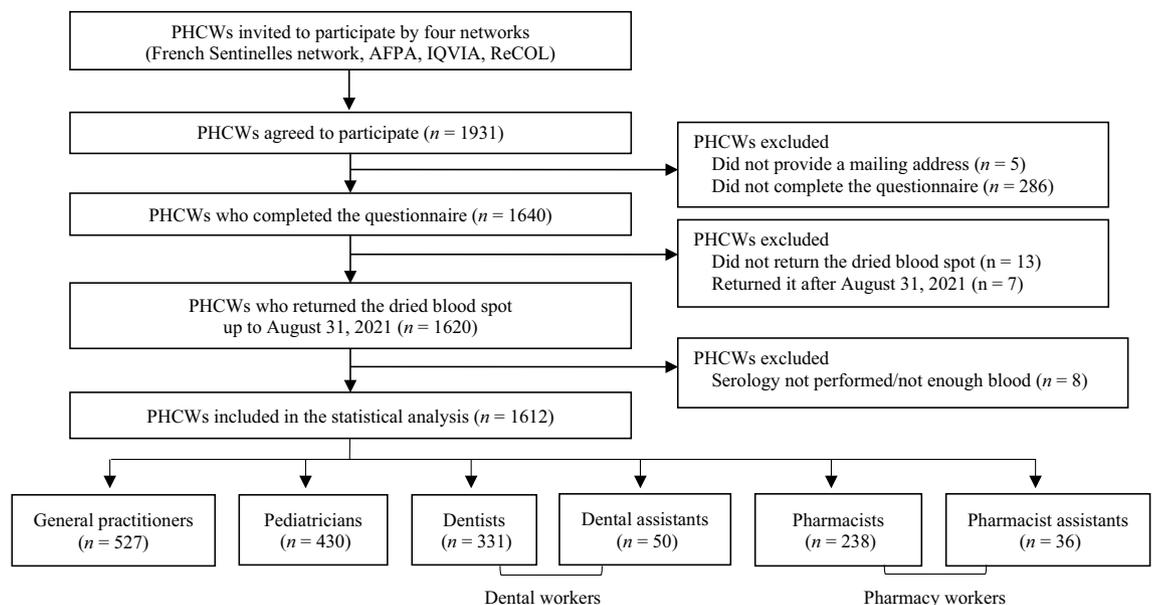


Figure 1. Flow chart of primary healthcare worker (PHCW) participants, COVID-SéroPRIM study, France, May–August 2021.

A total of 1612 PHCWs were included in the analysis, including 32.7% GPs ($n = 527$; participation rate: 39.4%; coverage: 0.9% of the French GPs), 26.7% pediatricians ($n = 430$; participation rate: 28.7%; coverage: 20.6% of the French pediatricians), 20.5% dentists ($n = 331$; participation rate: 39.9%; coverage: 1.0% of the French dentists), 3.1% ($n = 50$) dental assistants, 14.8% pharmacists ($n = 238$; participation rate: 1.7%; coverage: 0.9% of the French pharmacy) and 2.2% ($n = 36$) pharmacist assistants.

Non-occupational and occupational factors

PHCW characteristics for the overall population and for each occupational group are shown in Supplementary Table S3. Briefly, the median age of PHCWs was 47 years (Interquartile Range 39–57), and 69.0% ($n = 1112$) were women. There were 64.5% ($n = 1039$) living with one adult (≥ 18 year-old), 24.1% ($n = 388$) with two adults and 44.8% ($n = 588$) with at least one child (< 18 year-old). Of PHCWs, 23.3% ($n = 376$) had an unprotected contact with a COVID-19 case, most frequently within household (11.0% of all PHCWs; $n = 178$), or with colleagues (6.3%; $n = 101$).

Regarding their occupational characteristics, 85.3% ($n = 1375$) were working exclusively in primary care settings, 71.3% ($n = 1149$) were involved in care of COVID-19 patients (ranging from 12.0 to 97.5% according to occupational groups, $p < 0.0001$), and 30.4% ($n = 483$) performed COVID-19 test (from 2.0 to 48.5% according to occupational groups, $p < 0.0001$). During the first lockdown, 5.0% ($n = 80$) worked in face-to-face without using FFP2 or surgical mask every day (from 2.0 to 11.1% according to occupational groups, $p < 0.0005$). All occupational characteristics were statistically different according to occupational groups ($p < 0.001$) (see Supplementary Table S3 for further details).

Unweighted and weighted prevalences

A total of 457 PHCWs (28.3%) had a history of SARS-CoV-2 infection. Supplementary Tables S4–S7 report more details about SARS-CoV-2 infection among PHCWs. Among the 457 PHCWs with a history of SARS-CoV-2 infection, 381 (83.4%) had anti-N antibodies. Of the remaining 75 (16.6%) classified as having a history of SARS-CoV-2 infection, 13 (2.8%) non-vaccinees had anti-S antibodies, 45 (9.9%) had a history of a positive RT-qPCR or antigenic test, and 18 (3.9%) had a history of a positive ELISA test before the vaccination (Table S1).

Overall, among the 1345 (83.4%) PHCWs having concordant results between the serology and the self-reported history of SARS-CoV-2 infection, 1155 (71.6%) had a positive serology and a self-reported history of infection, and 190 (11.8%) had a negative serology and no self-reported history of infection (Table S4). A total of 267 (16.6%) PHCWs had discordant results: 204 (12.7%) had a positive serology without any report of infection, and 63 (3.9%) had a negative serology with a self-reported history of infection.

Unweighted and weighted prevalence of PHCWs that have been infected by SARS-CoV-2 infection are presented in Table 1. Region- and age-weighted prevalences by occupation were: 31.7% (95% CI 27.5–36.0) for GPs, 28.7% (95% CI 24.4–33.0) for pediatricians, 25.2% (95% CI 20.6–31.0) for dentists, and 25.5% (95% CI 18.2–34.0) for pharmacists.

Prevalences among PHCWs in comparison with modelling from the general population

Estimates of PHCWs and of the general adult population that have been infected by the SARS-CoV-2 at national level are presented in Fig. 2. We found no significant difference between the two (estimates for the general population lied in the confidence intervals of the estimates for PHCWs). Figure 3a,b present the estimations at regional levels (see Supplementary Table S8 for details). There was a strong positive correlation (coefficient of 0.76) between the geographical distribution of the estimates of PHCWs and of the model-based estimates of the general adult population that have been infected by the SARS-CoV-2 ($p = 0.004$).

Among general practitioners, pediatricians, dentists and pharmacists, region-age weighted estimates are presented with 95% confidence interval, and for modeling from the general adult population with 95% probability range.

Estimates and their 95% confidence intervals or 95% probability range are presented in Supplementary Table S8. Modeling estimates for the regions in gray (Corsica) were not available.

| SARS-CoV-2 infection | GPs $n = 527$ | Pediatricians $n = 430$ | Dentists $n = 331$ | Dental assistants $n = 50$ | Pharmacists $n = 238$ | Pharmacist assistants $n = 36$ | Total $n = 1612$ |
|----------------------------------|-------------------|----------------------------|-----------------------|-------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|---------------------|
| Number | 169 | 120 | 93 | 11 | 59 | 5 | 457 |
| Prevalence (confidence interval) | | | | | | | |
| Unweighted | 32.1 (28.1, 36.1) | 27.9 (23.7, 32.1) | 28.1 (23.3, 32.9) | 22.0 (10.5–33.5) | 24.8 (19.3, 30.3) | 13.9 (2.6, 25.2) | 28.3 (26.1, 30.6) |
| Region-age weighted | 31.7 (27.5, 36.0) | 28.7 (24.4, 33.0) | 25.2 (20.6, 31.0) | n/a | 25.5 (18.2, 34.0) | n/a | |

Table 1. Unweighted and region-age weighted prevalence estimates for previous or current SARS-CoV-2 infection among PHCWs and by occupational group in France, COVID-SéroPRIM study, May–August 2021. n/a: non-applicable, since no data were available about the distribution of dental assistants and pharmacist assistants in metropolitan France to estimate region-age weighted prevalence for these two populations.

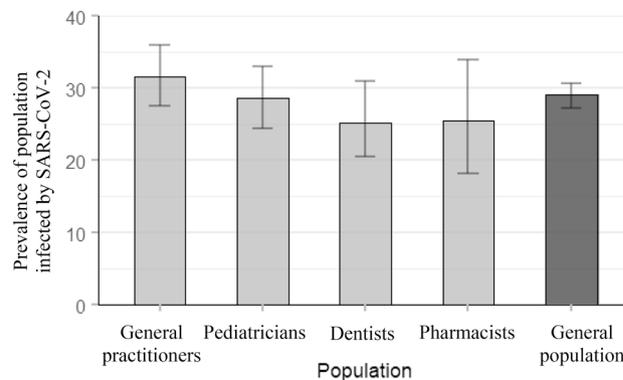


Figure 2. Estimates of PHCWs (COVID-SéroPRIM study, France, May–August 2021) and of the general adult population (from mathematical modeling) that have been infected by the SARS-CoV-2 in metropolitan France after the third COVID-19 wave (as of June 1, 2021).

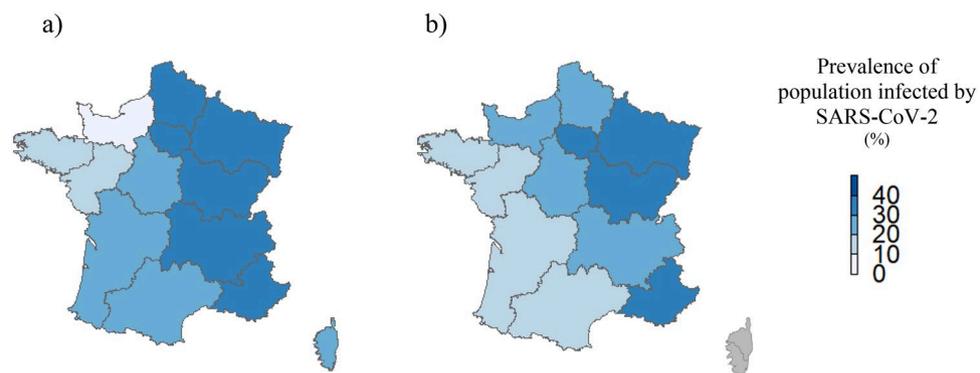


Figure 3. Estimates of (a) PHCWs (COVID-SéroPRIM study, France, May–August 2021) and of (b) the general adult population (from mathematical modeling) that have been infected by the SARS-CoV-2 in metropolitan France by administrative region after the third COVID-19 wave (as of June 1, 2021). The maps were generated with R software, version 4.0.3 (4.0.3, R Core Team, 2021, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; <https://www.r-project.org/>).

Factors associated with SARS-CoV-2 infection

Bivariate analyses are presented on Table 2 and showed that there were significant differences in prevalence of SARS-CoV-2 infection according to two non-occupational factors: the region of work place (higher level in Île-de-France [PR = 1.57; CI 95% 1.19–2.09] South-East [aPR = 1.58; CI 95% 1.22–2.09], North-East [PR = 1.72; CI 95% 1.32–2.25]), and among those having an unprotected COVID-19 case contact within the household (PR = 1.36; CI 95% 1.16–1.61). The following occupational factors were also significantly associated with the SARS-CoV-2 infection: PHCWs who were not working in primary care exclusively had higher level of infection than those who worked exclusively in primary care (PR = 1.31; CI 95% 1.08–1.58) and not wearing FFP2 or surgical mask every day during the first lockdown was associated with a higher level of infection compared to those who wore them every day (PR = 1.37; CI 95% 1.02–1.84). GPs had higher prevalence than pharmacist assistants (PR = 2.31; CI 95% 1.01–5.26). Other factors (demographic, clinical, household characteristics, and contact with COVID-19 patient) were not associated with SARS-CoV-2 infection. There were no significant interaction terms.

In the adjusted model, an independent association was found between SARS-CoV-2 infection and region of workplace, unprotected COVID-19 case contact within household, and one occupational group. Compared to PHCWs working in North-West, those working in Île-de-France (adjusted prevalence ratio [aPR] = 1.53; CI 95% 1.14–2.05), South-East (aPR = 1.57; CI 95% 1.19–2.08), and North-East (aPR = 1.81; CI 95% 1.38–2.37) had higher prevalences. PHCWs who had an unprotected COVID-19 case contact had higher prevalence than those who did not (aPR = 1.48; CI 95% 1.22–1.80), and GPs had higher prevalence than pharmacist assistants (aPR = 2.26; CI 95% 1.01–5.07). Multivariate analysis is showed in Fig. 4.

Discussion

In this study, more than a quarter of French PHCWs have been infected with the SARS-CoV-2 after the third COVID-19 wave. However, we did not observe a higher infection rate among PHCWs compared to the general population. While two non-occupational factors, namely having an unprotected contact with a COVID-19

| | SARS-CoV-2 infection/total (%) | Unadjusted prevalence ratio | 95% CI | P-value |
|--|--------------------------------|-----------------------------|-----------|--------------------|
| Demographic, clinical and household factors | | | | |
| Age group (years) | | | | |
| < 40 | 118/430 (24.4) | Reference | | |
| 40–49 | 132/460 (28.7) | 1.05 | 0.85–1.29 | 0.6776 |
| 50–59 | 120/420 (28.6) | 1.04 | 0.84–1.29 | 0.7139 |
| > 60 | 87/302 (28.8) | 1.05 | 0.83–1.33 | 0.6849 |
| Sex | | | | |
| Male | 136/500 (27.2) | Reference | | |
| Female | 321/1112 (28.9) | 1.06 | 0.89–1.26 | 0.4942 |
| Chronic diseases | | | | |
| No | 363/1303 (27.9) | Reference | | |
| Yes | 94/309 (30.4) | 1.09 | 0.90–1.32 | 0.3639 |
| Chronic diseases (Yes vs No) | | | | |
| Obesity* | 30/106 (28.3) | 1.00 | 0.73–1.37 | 0.9910 |
| Hypertension | 34/117 (29.1) | 1.03 | 0.77–1.38 | 0.8589 |
| Diabetes | 8/21 (38.1) | 1.35 | 0.78–2.34 | 0.2857 |
| Smoking status | | | | |
| Smoker | 29/138 (21.0) | Reference | | |
| Non-smoker | 428/1474 (29.0) | 1.38 | 0.99–1.93 | 0.0571 |
| Household size and composition | | | | |
| Nb adults (inc.participant) | | | | |
| 1 | 44/185 (23.8) | Reference | | |
| 2 | 303/1039 (29.2) | 1.23 | 0.93–1.61 | 0.1459 |
| 3+ | 110/388 (28.4) | 1.19 | 0.88–1.61 | 0.2553 |
| Nb children (< 18) | | | | |
| 0 | 205/724 (28.3) | Reference | | |
| 1+ | 251/885 (28.4) | 1.00 | 0.86–1.17 | 0.9835 |
| Nb rooms | | | | |
| 1–2 | 20/84 (23.8) | Reference | | |
| 3–4 | 116/398 (29.1) | 1.22 | 0.81–1.85 | 0.3361 |
| ≥ 5 | 321/1130(28.4) | 1.19 | 0.80–1.77 | 0.3793 |
| Community exposure to SARS-CoV-2 | | | | |
| Region* | | | | |
| North-West | 57/304 (18.8) | Reference | | |
| South-West | 63/262 (24.0) | 1.22 | 0.90–1.65 | 0.1251 |
| Île-de-France | 91/297 (30.6) | 1.57 | 1.19–2.09 | 0.0009 |
| South-East | 112/362 (30.3) | 1.58 | 1.22–2.09 | 0.0005 |
| North-East | 134/387 (34.6) | 1.72 | 1.33–2.25 | < 0.0001 |
| Unprotected COVID-19 case contact [#] | | | | |
| No | 323/1236 (26.1) | Reference | | |
| Yes | 134/376 (35.6) | 1.36 | 1.16–1.61 | 0.0002 |
| Unprotected COVID-19 case contact (Yes vs No) | | | | |
| Within the household | 77/178 (40.4) | 1.51 | 1.24–1.84 | < 0.0001 |
| During leisure activity | 21/67 (31.3) | 1.11 | 0.77–1.60 | 0.5664 |
| Among colleagues | 30/101 (29.7) | 1.05 | 0.77–1.43 | 0.7532 |
| Occupational factors [§] | | | | |
| Occupation | | | | 0.1759 |
| Pharmacist assistant | 5/36 (13.9) | Reference | | |
| Dentist assistant | 11/50 (22.0) | 1.58 | 0.60–4.16 | 0.3509 |
| Pharmacist | 59/238 (24.8) | 1.78 | 0.77–4.15 | 0.1780 |
| Pediatrician | 120/430 (27.9) | 2.01 | 0.88–4.60 | 0.0984 |
| Dentist | 93/331 (28.1) | 2.02 | 0.88–4.65 | 0.0967 |
| General practitioner | 169/527 (32.1) | 2.31 | 1.01–5.26 | 0.0462 |
| Work in primary care exclusively | | | | |
| Yes | 373/1375 (27.1) | Reference | | |
| No | 84/237 (35.4) | 1.31 | 1.08–1.58 | 0.0065 |
| Continued | | | | |

| | SARS-CoV-2 infection/total (%) | Unadjusted prevalence ratio | 95% CI | P-value |
|---|--------------------------------|-----------------------------|-----------|---------------|
| Number of days worked/week | | | | |
| < 3 | 27/111 (24.3) | Reference | | |
| 3–4 | 277/858 (28.9) | 1.19 | 0.84–1.67 | 0.3230 |
| ≥ 5 | 153/543 (28.2) | 1.16 | 0.81–1.65 | 0.4164 |
| Care of COVID-19 patients | | | | |
| No | 119/463 (25.7) | Reference | | |
| Yes | 338/1149 (29.4) | 1.14 | 0.96–1.37 | 0.1391 |
| Performance of COVID-19 test | | | | |
| No | 309/1107 (27.9) | Reference | | |
| Yes | 138/483 (28.6) | 1.02 | 0.86–1.21 | 0.2689 |
| Missing | 22 | | | |
| Occupational factors during the first lockdown [§] | | | | |
| Place of work | | | | |
| Primary care (exclusively) | 288/1038 (27.7) | Reference | | |
| Did not work/remote work | 97/324 (29.9) | 1.08 | 0.89–1.31 | 0.4407 |
| Hospital/COVID-19 center | 58/194 (29.9) | 1.08 | 0.85–1.37 | 0.5365 |
| Missing | 56 | | | |
| Working conditions | | | | |
| Face-to-face (exclusively) | 138/500 (27.6) | Reference | | |
| Remote and face-to-face | 222/788 (29.9) | 1.02 | 0.85–1.22 | 0.8236 |
| Did not work/remote work | 97/324 (28.2) | 1.08 | 0.87–1.35 | 0.4665 |
| Care of COVID-19 patients | | | | |
| Do not know | 64/251 (25.5) | Reference | | |
| No | 149/542 (27.5) | 1.08 | 0.84–1.39 | 0.5581 |
| Yes | 244/819 (29.8) | 1.17 | 0.92–1.48 | 0.1964 |
| Performance of COVID-19 test | | | | |
| No | 393/1392 (28.2) | Reference | | |
| Yes | 60/210 (28.6) | 1.01 | 0.80–1.27 | 0.9189 |
| Missing | 10 | | | |
| PPE use almost every day | | | | |
| FFP2 or surgical mask | | | | |
| Yes | 330/1203 (28.4) | Reference | | |
| Did not work/remote work | 97/324 (29.9) | 1.09 | 0.90–1.32 | 0.3676 |
| No | 30/80 (37.5) | 1.37 | 1.02–1.84 | 0.0393 |
| Missing | 5 | | | |
| Gloves and coat | | | | |
| Yes | 237/867 (27.3) | Reference | | |
| No | 122/411 (29.7) | 1.09 | 0.90–1.31 | 0.3699 |
| Did not work/remote work | 97/324 (29.9) | 1.10 | 0.90–1.34 | 0.3805 |
| Missing | 10 | | | |
| Glasses and coverall | | | | |
| Yes | 64/262 (24.4) | Reference | | |
| No | 288/994 (29.0) | 1.19 | 0.94–1.50 | 0.1531 |
| Did not work/remote work | 102/324 (29.9) | 1.23 | 0.94–1.61 | 0.1403 |
| Missing | 32 | | | |

Table 2. Demographic, clinical, household and occupational characteristics of PHCWs and their association with SARS-CoV-2 infection, COVID-SéroPRIM study, France, May–August 2021. Significant values are in bold. *Body mass index ≥ 30 kg/m². [‡]Defined as face-to-face contact with a confirmed COVID-19 case, without the use of recommended personal protective equipment. [§]No occupational-effect modification between SARS-CoV-2 infection and occupational-related factors were found (p -value of Wald chi-square test for interaction terms > 0.05).

case within household and working in certain regions of France, were associated with SARS-CoV-2 infection, occupational exposure factors did not show any significant association.

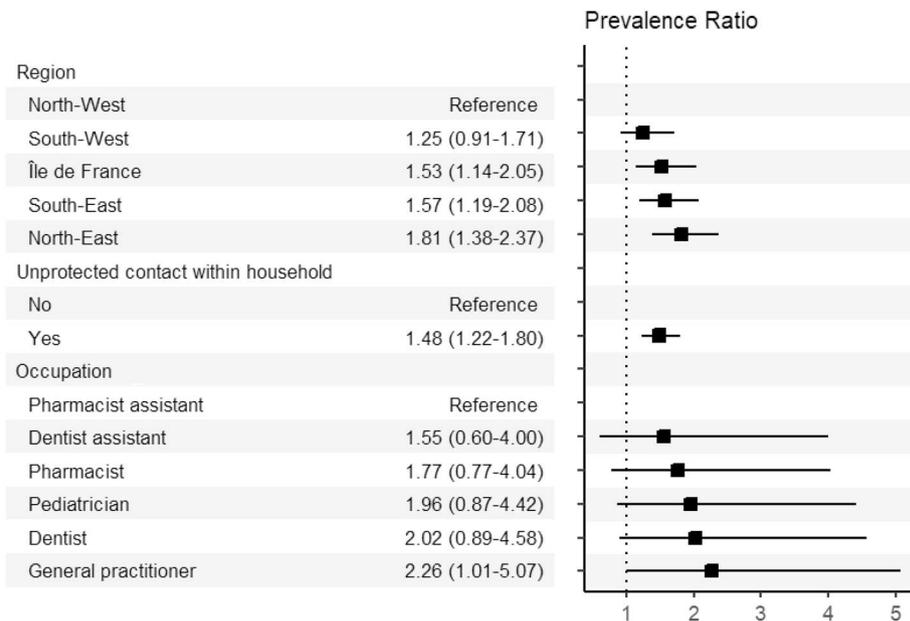


Figure 4. Results of the multivariable analysis of factors associated with SARS-CoV-2 infection among PHCWs, COVID-SéroPRIM study, France, May–August 2021. Estimates are prevalence ratio (black square) with 95% confidence intervals.

Our estimate of a 28.3% infection for SARS-CoV-2 aligns with the prevalence of 25.4% reported among PHCWs in Belgium during a similar stage of the epidemic²⁶. Lower prevalences ranged from 6.2 to 16.5% were reported among GPs in Belgium, in Italy, in community pharmacists in Italy and in Lebanon, and also by a meta-analysis on dental workers infection to SARS-CoV-2^{26–28}. These variations were expected, since these studies were conducted at an earlier stage of the pandemic. Our prevalence is lower compared to that reported among physicians and nurses in Kosovo at the end of 2020 (48.63%), likely due to extensive and thorough PCR testing of HCWs in that place or different sampling population²⁹. Due to different methodologies, and particularly different definitions of the outcome, the comparison between studies remains limited. Regarding our outcome, we found that 38.3% of PHCWs have been infected with SARS-CoV-2, including 16.6% who were negative to anti-N antibodies but classified as having a history of infection according to the other predefined criteria. This result was expected since anti-N antibodies have been shown to wane quickly in the first months after infection²⁴. Most PHCWs who had discordant results between positive serology and self-reported SARS-CoV-2 infection had a positive serology without any known history of infection. This result was also expected given a high proportion of asymptomatic SARS-CoV-2 infection³⁰. For those who had a negative serology despite a known history of infection, the discordance of results may be due to a decrease in antibodies that have become undetectable, or to a lack of sensitivity of the serology. Overall, these results highlight the importance of defining the outcome based on multiple to avoid misclassification in SARS-CoV-2 infection history.

Our results suggest that PHCWs were not at higher risk of SARS-CoV-2 infection than the general adult population (19–64 years old) over the first eighteen months of the pandemic. These findings are consistent with some studies^{4,6,7} but conflicting with others⁵. The discrepancies in results may be explained by the study periods. Many studies which reported higher risk of infection among HCWs were conducted during the first wave of the pandemic^{3–5} when frontline healthcare workers faced shortages of PPE in many places and no vaccine available, while most people from the general population were under social restrictions and teleworking. Discordances in results may also be attributed to variations in job-related exposure, access to PPE, community prevalence and implementation of control strategies. Interestingly, we found a lower prevalence of infection-induced antibodies among PHCWs after the third wave of COVID-19 compared to a socially deprived neighborhood in the South of France after the first wave (35.9%)³¹. Together, these results may reflect that PPE use, vaccination, and workplace-based protective measures in care settings can effectively prevent infection.

We found that two non-occupational factors (region of workplace and contact with a COVID-19 case at home) were associated with SARS-CoV-2 infection, while workplace factors did not show any significant association. This adds to the body of evidence that community exposures may be major drivers for infection among HCWs¹⁰. Not surprisingly, PHCWs living in the most COVID-19-affected area were those having higher prevalences. Since occupational health measures have been implemented consistently across the country, the variability in the prevalence of infected PHCWs according to the regions may be attributed to the COVID-19 community levels (as suggesting by the strong correlation we found between the estimates among the PHCWs and the general population). This is in line with several previous studies^{10,13}. Many authors reported a strong positive association between SARS-CoV-2 infection and being in contact with a COVID-19 case at home, including in Switzerland (aOR, 7.79; 95% CI, 5.98–10.15)⁹, in France (aOR 2.00; 95% CI 2.23–3.28) and in Belgium (aOR 3.15; 95% CI 2.33–4.25)^{7,14}. In contrast to some studies conducted among hospital HCWs⁷, but consistent with others^{10,11}, we

did not find associations between the SARS-CoV-2 infection and workplace factors (i.e. number of days worked, care of patients, test performance and PPE use during the first lockdown) in multivariate analysis, albeit two of them were significant in bivariate analyses (higher levels of infection for PHCWs not working exclusively in primary care and for those who were not wearing FFP2 or surgical mask every day during the first lockdown). In France, previous studies reported that close or prolonged contact with patients, aerosol-generating procedures, and performance of upper respiratory tract samples were associated with SARS-CoV-2 infection⁷. Discordance in results might be explained by different study populations, as those studies were conducted among HCWs from hospitals (some served as a referral center for COVID-19 during the first wave). Our result of higher level of SARS-CoV-2 infection among PHCWs who were not working exclusively in primary care are in line with this hypothesis. The lack of power due to a small sample size may explain that the results did not remain significant in multivariate analysis, but it is also possible that the association in bivariate analyses was biased by confounding factors. The same two hypotheses (true association in bivariate analyses but lack of power to show it in multivariate analyses, or biased association in bivariate analyses by confounding factor) may explain the significant association in bivariate analyses between the use of mask and the infection. It was reported in some studies with both occupational and non-occupational factors associated with SARS-CoV-2 infection, that the strongest predictor of contracting COVID-19 was exposure to an infected person outside work^{9,14}. Our findings are in lines with the fact that for PHCWs, the risk of SARS-CoV-2 infection from community exposure may be more significant than the risk of occupational exposure.

This study has several strengths. The strengths include national recruitment of PHCWs from different occupations with 85.3% of participants working exclusively in primary care settings, the use of several assays including three serological methods (minimize a potential misclassification bias or underestimation of estimates), and the control for several covariates. This study also has several limitations. Firstly, convenience sampling is a potential source of sampling bias and limit the representativeness of our sample. While we were able to adjust estimates for age and region for GPs, pediatricians, dentists and pharmacists, data were not available for pharmacist and dental assistants in France. In addition, we cannot assure that PHCWs from the networks were representative of the French PHCWs in terms of practices. Furthermore, it is likely that PHCWs who were volunteers were influenced by their history of SARS-CoV-2 infection, which could result in either an underestimate or an overestimate of the true prevalence. Secondly, the small sample sizes may have led to low power to detect differences in estimates, and limit interpretation of the results for dental and pharmacist assistants. Third, PHCWs may have been misclassified with regards to SARS-CoV-2 infection due to the imperfect nature of serological and also because antibody level may wane with time. We might underestimate the actual proportion of infection. Although we included self-reporting history of positive ELISA or PCR to overcome this limitation, undetected infected PHCWs may still be misclassified. Fourth, we recognize that our comparison of estimates between PHCWs and the general population should be taken with caution as they were estimated with different methods. Moreover, modeling study relies on the assumption that infection-hospitalization ratio remains constant over time, which was not the case during the course of the pandemic. However, to our knowledge, there is not statewide data collected during the same period to compare the prevalence of the SARS-CoV-2 infection among PHCWs with that in the general population. Fifth, we cannot exclude recall bias since information was self-reported, including information about practices during the first lockdown. Sixth, we used workplace region as a proxy measure for community exposure, that is area of residence, which may not be accurate due to inter-region travel from home to work. Seventh, residual confounding may exist due to unmeasured factors. Finally, we cannot extrapolate our results to SARS-CoV-2 variant of concerns because our study was conducted prior to the emergence of several variants, including the highly transmissible Delta variant.

This study suggests that PHCWs have not been more infected by SARS-CoV-2 than the general population in metropolitan France after 18 months of pandemic. Factors the most associated with SARS-CoV-2 infection among French PHCWs were non-occupational factors. During the COVID-19 pandemic, PHCWs have had priority access to personal protective equipment at their workplaces. These results hold significant importance for reflecting on policy regarding prevention and control measures. While measures implemented in primary care settings in France seems to be effective at limiting the spread of SARS-CoV-2, the use of adequate protective equipment at home should be further encouraged around a detected case.

Data availability

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Received: 10 November 2023; Accepted: 23 February 2024

Published online: 05 March 2024

References

1. World Health Organization. *The impact of COVID-19 on health and care workers: a closer look at deaths*. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HWF-WorkingPaper-2021.1> (Accessed on 8 January 2024).
2. Lancet, T. COVID-19: Protecting health-care workers. *Lancet* **395**, 922. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30644-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30644-9) (2020).
3. Galanis, P., Vraka, I., Fragkou, D., Bilali, A. & Kaitelidou, D. Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies and associated factors in healthcare workers: A systematic review and meta-analysis. *J. Hosp. Infect.* **108**, 120–134. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.11.008> (2021).
4. Kayi, İ et al. The seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies among health care workers before the era of vaccination: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* **27**, 1242–1249. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.05.036> (2021).
5. Chen, X. et al. Serological evidence of human infection with SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob. Health.* **9**, e598–e609. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00026-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00026-7) (2021).

6. Adriaenssens, N. *et al.* Prevalence, incidence and longevity of antibodies against SARS-CoV-2 among primary healthcare providers in Belgium: A prospective cohort study with 12 months of follow-up. *BMJ Open* **12**, e065897. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-065897> (2022).
7. Garlantezec, R. *et al.* SARS-CoV-2 seroprevalence and antibodies persistence among health care workers after the first COVID-19 wave in nine hospitals in Western France. *Infect. Dis. Now.* **52**, 447–452. <https://doi.org/10.1016/j.idnow.2022.09.004> (2022).
8. Iversen, K. *et al.* Risk of COVID-19 in health-care workers in Denmark: An observational cohort study. *Lancet Infect. Dis.* **20**, 1401–1408. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30589-2](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30589-2) (2020).
9. Dörr, T. *et al.* Risk of SARS-CoV-2 acquisition in health care workers according to cumulative patient exposure and preferred mask type. *JAMA Netw. Open* **5**, e2226816. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.26816> (2022).
10. Jacob, J. T. *et al.* Risk factors associated with SARS-CoV-2 seropositivity among US health care personnel. *JAMA Netw. Open* **4**, e211283. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.1283> (2021).
11. Steensels, D. *et al.* Hospital-wide SARS-CoV-2 antibody screening in 3056 staff in a tertiary center in Belgium. *JAMA* **324**, 195–197. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.11160> (2020).
12. Paris, C. *et al.* Risk factors for SARS-CoV-2 infection among health care workers. *Am. J. Infect. Control* **50**, 375–382. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2021.11.001> (2022).
13. Bandyopadhyay, S. *et al.* Infection and mortality of healthcare workers worldwide from COVID-19: A systematic review. *BMJ Glob. Health.* <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2020-003097> (2020).
14. Belan, M. *et al.* SARS-CoV-2 exposures of healthcare workers from primary care, long-term care facilities and hospitals: A nationwide matched case-control study. *Clin. Microbiol. Infect.* **28**, 1471–1476. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.05.038> (2022).
15. Seneviratne, C. J., Lau, M. W. J. & Goh, B. T. The role of dentists in COVID-19 is beyond dentistry: voluntary medical engagements and future preparedness. *Front. Med.* **7**, 566. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00566> (2020).
16. World Health Organization. *Primary health care and health emergencies: brief.* <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/326451/WHO-HIS-SDS-2018.52-eng.pdf?sequence=1> (Accessed 8 January 2024).
17. Pouquet, M. *et al.* Nationwide seroprevalence of SARS-CoV-2 IgG antibodies among four groups of primary health-care workers and their household contacts 6 months after the initiation of the COVID-19 vaccination campaign in France: seroprime study protocol. *Pathogens* **10**, 911. <https://doi.org/10.3390/pathogens10070911> (2021).
18. Decarreaux, D. *et al.* Seroprevalence of SARS-CoV-2 IgG antibodies and factors associated with SARS-CoV-2 IgG neutralizing activity among primary health care workers 6 months after vaccination rollout in France. *Viruses.* <https://doi.org/10.3390/v14050957> (2022).
19. Souty, C. *et al.* Improving disease incidence estimates in primary care surveillance systems. *Popul. Health Metr.* **12**, 19. <https://doi.org/10.1186/s12963-014-0019-8> (2014).
20. Patel, E. U. *et al.* Comparative performance of five commercially available serologic assays to detect antibodies to SARS-CoV-2 and identify individuals with high neutralizing titers. *J. Clin. Microbiol.* <https://doi.org/10.1128/jcm.02257-20> (2021).
21. Voysey, M. *et al.* Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: An interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* **397**, 99–111. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1) (2021).
22. Gallian, P. *et al.* Lower prevalence of antibodies neutralizing SARS-CoV-2 in group O French blood donors. *Antiviral Res.* **181**, 104880. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104880> (2020).
23. Assis, R. *et al.* Distinct SARS-CoV-2 antibody reactivity patterns elicited by natural infection and mRNA vaccination. *NPJ Vaccines* **6**, 132. <https://doi.org/10.1038/s41541-021-00396-3> (2021).
24. Van Elslande, J. *et al.* Longitudinal follow-up of IgG anti-nucleocapsid antibodies in SARS-CoV-2 infected patients up to eight months after infection. *J. Clin. Virol.* **136**, 104765. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2021.104765> (2021).
25. Di Domenico, L. *et al.* Adherence and sustainability of interventions informing optimal control against the COVID-19 pandemic. *Commun. Med.* **1**, 57. <https://doi.org/10.1038/s43856-021-00057-5> (2021).
26. Adriaenssens, N. *et al.* Prevalence and incidence of antibodies against SARS-CoV-2 among primary healthcare providers in Belgium during 1 year of the COVID-19 epidemic: Prospective cohort study protocol. *BMJ Open* **12**, e054688. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-054688> (2022).
27. Ledda, C., Carrasi, F., Longombardo, M. T., Paravizzini, G. & Rapisarda, V. SARS-CoV-2 seroprevalence post-first wave among primary care physicians in Catania (Italy). *Trop. Med. Infect. Dis.* **6**, 21. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed6010021> (2021).
28. Bitencourt, F. V. *et al.* Prevalence of SARS-CoV-2 infection among oral health care workers worldwide: A meta-analysis. *Community Dent. Oral Epidemiol.* <https://doi.org/10.1111/cdoe.12827> (2022).
29. Halili, R. *et al.* Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 antibodies among staff at primary healthcare institutions in Prishtina. *BMC Infect. Dis.* **22**, 57. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07038-6> (2022).
30. Wang, Y. *et al.* Asymptomatic and pre-symptomatic infection in Coronavirus Disease 2019 pandemic. *Med. Rev.* **2**, 66–88. <https://doi.org/10.1515/mr-2021-0034> (2022).
31. Beaumont, A. *et al.* Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 antibodies after the first wave of the COVID-19 pandemic in a vulnerable population in France: A cross-sectional study. *BMJ Open* **11**, e053201. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-053201> (2021).

Acknowledgements

The authors would like to thank all participants in the SéroPRIM study. We thank also the Ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation for the CEPH-Biobank funding.

Author contributions

Conceptualization, A.F., M.P., D.D., L.D.D., C.E.S., V.C., S.P., T.F., P.M.S.V., H.B., J-M.S., J-F.D., L.R., H.N., S.v.d.W., T.B., F.C., X.d.L. and R.C.; software, C.T.; investigation, M.P., D.D., P.P.-M., A.W., F.K., N.A., P.R., J.L. and B.G.; blood sample preparation, serological analysis and interpretation: H.B., J-M.S., J-F.D., T.F., P.M.S.V., S.P., X.d.L. and R.C.; data curation, M.P.; formal analysis, M.P., L.D.D., C.E.S.; writing—original draft preparation, M.P.; writing—review and editing: all authors; supervision, A.F.; project administration, A.F.; funding acquisition, A.F. and M.P. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding

This research was funded by Agence Nationale de la Recherche: ANR-20-COV5-0005-01. The CEPH-Biobank is supported by the Ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation.

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Additional information

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1038/s41598-024-55477-9>.

Correspondence and requests for materials should be addressed to M.P.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2024

*V. Discussion générale, conclusion et
perspectives*

Discussion générale

L'émergence de la COVID-19 a provoqué une crise de santé publique mondiale sans précédent. Du fait de la nouveauté et de la propagation rapide et continue du virus à travers le monde au début de la pandémie, une exploration approfondie des caractéristiques épidémiologiques, cliniques et virologiques de la maladie était indispensable en raison des lacunes dans la compréhension initiale. Les objectifs de cette thèse étaient donc les suivants : (i) établir une séroprévalence régionale des IgG anti-SARS-CoV-2 parmi la communauté universitaire corse ; (ii) approfondir les connaissances sur la persistance des niveaux d'anticorps IgG anti-SARS-CoV-2 au sein de cette population ; (iii) déterminer les facteurs associés à la détection d'anticorps IgG anti-SARS-CoV-2 ; (iv) établir une séroprévalence nationale des IgG anti-SARS-CoV-2 parmi des professionnels de la santé exerçant en soins primaires et les membres de leur ménage en France métropolitaine ; (v) déterminer les facteurs associés à l'infection.

Une séroprévalence plus élevée au sein de la communauté universitaire corse

Dans le prolongement des recherches initiées par Capai *et al.* (2020) sur la population générale corse, qui avait révélé une séroprévalence des IgG anti-SARS-CoV-2 de 5,27% lors de la première vague épidémique [184], l'étude CRONOS-COVID a été mise en place à l'Université de Corse durant la deuxième vague.

Pour garantir la comparabilité de nos données avec cette précédente étude, et compte tenu de la grande hétérogénéité des kits commerciaux disponibles, nous avons choisi d'utiliser le même kit ELISA anti-SARS-CoV-2 d'Euroimmun que celui employé par Capai *et al.* (2020) [184]. Ce kit est largement répandu et garantit une spécificité et une sensibilité de 99,8% et 90,3%, respectivement (référence : EI 2606- 9601 G ; EUROIMMUN, Bussy-Saint-Martin, France). Dans le cadre de cette première étude CRONOS-COVID, nous avons choisi d'utiliser uniquement le test ELISA-S. Cette décision s'explique par le fait que les participants n'étaient pas vaccinés, le test ELISA-S permettait donc de refléter uniquement les anticorps acquis à la suite d'une infection naturelle par le SARS-CoV-2.

La première étude CRONOS-COVID a marqué une avancée significative dans la compréhension de la propagation du virus au sein de la population universitaire corse. Basée sur l'analyse des échantillons de sérum de 418 participants, cette étude a révélé une séroprévalence IgG anti-S de 11,7% [8,8 – 15,3] au sein de cette communauté. Cette séroprévalence, bien que démontrant une certaine immunité acquise, témoigne également

d'une transmission active du virus. Cette recherche a mis en évidence une similitude de séroprévalence entre les étudiants et le personnel (10,5% contre 12,4% respectivement), suggérant une exposition équivalente au sein de cette population universitaire ($p = 0,57$). Comparativement, la séroprévalence observée dans la population générale corse était évaluée à 8,04% [7,24 – 8,84], durant la même période [190], ce qui indique une augmentation significative de l'exposition au virus au sein des établissements d'enseignement supérieur. Ces résultats suggèrent une possible corrélation entre le milieu universitaire et une exposition ou transmission accrue du virus. De plus, il est remarquable de noter que la séroprévalence universitaire surpassait de manière significative la séroprévalence nationale, se situant entre 3,67% à 5,54% pendant la même période [191], soulignant ainsi une dynamique spécifique au sein des établissements d'enseignement supérieur en Corse. Ces données ont été rendues disponibles à l'ensemble de la communauté universitaire et ont également été prises en compte pour sensibiliser la population à la vaccination par le biais de la médecine préventive.

Une situation épidémiologique du SARS-CoV-2 parmi les communautés universitaires peu référencée

Les événements survenus en 2020 et 2021 ont démontré que les campus universitaires pourraient poser des défis importants pour contrôler la propagation du SARS-CoV-2. Une meilleure compréhension de la circulation du virus au sein des populations universitaires était essentielle pour guider les établissements d'enseignement supérieur.

Au moment de l'initiation de ce projet, une lacune majeure dans la littérature était l'absence d'études exhaustives portant sur la séroprévalence du SARS-CoV-2 parmi les populations universitaires. Les travaux menés par Tilley *et al.*, Tuells *et al.*, Araújo *et al.*, Arnold *et al.*, Tsitsilonis *et al.* ont fourni des données précieuses provenant de différentes régions du monde. Ces recherches ont révélé les séroprévalences suivantes : 4,0% en Californie aux États-Unis, 2,64% à Alicante en Espagne, 22,5% à Sergipe au Brésil, 3,2% en Pennsylvanie aux États-Unis, 1% à Athènes en Grèce, respectivement. Les résultats de leurs études révèlent des variations importantes de la séroprévalence dans les populations universitaires en 2020, allant de 1% à 22,5% [168,173,192–194] (Tableau 5). Jusqu'à ce moment, aucune étude de séroprévalence n'avait été menée parmi les communautés universitaires en France, ce qui représentait une lacune considérable dans la compréhension de l'épidémiologie du SARS-CoV-2. L'un des principaux objectifs de notre étude était de combler cette lacune en

fournissant des données spécifiques à la population universitaire en Corse. Notre étude a mis en évidence une séroprévalence assez élevée de 11,7%, comparativement à d'autres études [193,195,196], durant la deuxième vague épidémique. Par ailleurs, la séroprévalence au sein de l'université dépassait significativement la séroprévalence nationale, estimée entre 3,67% et 5,54% pendant la même période [191]. Ces résultats indiquent que les étudiants et le personnel de l'Université de Corse ont été relativement exposés au SARS-CoV-2.

L'ensemble de ces études [168,171,173,192–201] illustrent la diversité des situations épidémiologiques observées dans les environnements universitaires. Ces données sont présentées dans le Tableau 5 ci-dessous. Ces résultats soulignent l'importance des stratégies de prévention et de contrôle adaptées à chaque contexte géographique. En fin de compte, ces données fournissent une contribution précieuse à la compréhension globale de la propagation du virus et aux mesures requises pour atténuer son impact au sein des campus universitaires.

Tableau 5 : Récapitulatif des différentes études de séroprévalence menées

| Article | Nombre d'inclusions | Période de collecte | Lieu de collecte | Séroprévalence |
|------------------------------------|----------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|-----------------------|
| Tilley <i>et al.</i> | 790 | 29 avril 2020 au 8 mai 2020 | Californie, États-Unis | 4,0% |
| Lopes <i>et al.</i> | 1 624 | 15 au 30 juin 2020 | Lisbonne, Portugal | 3,1% |
| Pérez-Tanoira <i>et al.</i> | 705 | 8 au 16 juin 2020 | Madrid et Castille-La-Manche, Espagne | 18,5% |
| Tsitsilonis <i>et al.</i> | 2 500 | Juin à juillet 2020 | Athènes, Grèce | 1% |
| Tuells <i>et al.</i> | 1 479 | 6 au 22 juillet 2020 | Alicante, Espagne | 2,64% |
| Muro <i>et al.</i> | 8 197 | 14 juillet au 30 octobre 2020 | Salamanque, Espagne | 8,25% |
| Arnold <i>et al.</i> | 1 313 | 7 août au 2 octobre 2020 | Pennsylvanie, États-Unis | 3,2% |

| | | | | |
|--------------------------|--------|--|------------------------------------|-------|
| Araújo et al. | 276 | 15 septembre au 6 octobre 2020 | Sergipe, Brésil | 22,5% |
| Ulivieri et al. | 2 423 | Septembre 2020 à juillet 2021 | Rome, Italie | 2,6% |
| Allen et al. | 344 | Septembre 2020 | Arkansas, États-Unis | 18,2% |
| Arnold et al. | 684 | 26 octobre au 21 décembre 2020 | Pennsylvanie, États-Unis | 30,4% |
| Diepstra et al. | 19 395 | 12 novembre 2020 au 10 décembre 2020 | Caroline du Nord, États-Unis | 7,3% |
| Decarreux et al. | 418 | 23 novembre 2020 au 31 janvier 2021 | Corse, France | 11,7% |
| Vusirikala et al. | 2 905 | 2 au 11 décembre 2020 | Royaume-Uni, Angleterre | 17,8% |
| Allen et al. | 275 | Décembre 2020 | Arkansas, États-Unis | 13,1% |
| Arnold et al. | 1 313 | 19 février 2021 | Pennsylvanie, États-Unis | 7,3% |
| Allen et al. | 241 | Mars 2021 | Arkansas, États-Unis | 45,5% |
| Wondeu et al. | 106 | Décembre 2021 et février 2022 | Bandjoun, Cameroun | 73,6% |

Des facteurs d'exposition associés à la présence d'anticorps IgG anti-SARS-CoV-2 au sein des populations universitaires

Ces études précédentes ont soulevé d'importantes interrogations quant aux facteurs spécifiques qui pourraient contribuer à la propagation du virus au sein des établissements d'enseignement supérieur.

Dans notre étude, nous avons examiné les associations entre les caractéristiques démographiques, cliniques, liées au mode de vie et la présence d'anticorps IgG anti-SARS-CoV-2 à l'aide d'un questionnaire spécifique. Nos résultats ont démontré une corrélation entre le lieu de résidence et le risque de contracter le virus. Plus spécifiquement, les résidents vivant à Corte, ville où se situe le campus universitaire, à la fois en semaine et le week-end, ont présenté un risque plus élevé que ceux vivant en dehors de la ville pendant ces périodes (OR = 3,74 [IC95% 1,40 – 12,00] p = 0,014). Cette observation suggère que la proximité sociale joue un rôle crucial dans la transmission du virus, particulièrement dans une petite ville comme Corte, comptant environ 7 000 habitants [202], où les interactions sont plus fréquentes, notamment dans les espaces intérieurs partagés [203]. La présence d'un unique supermarché dans la région peut favoriser également des rencontres plus fréquentes entre les habitants, augmentant ainsi la probabilité de transmission du virus.

Nos résultats, cohérents avec des recherches antérieures [204,205], ont indiqué que les personnes vivant dans des maisons individuelles présentaient un risque d'infection moindre que ceux résidant dans des appartements (OR = 0,36 [IC95% 0,15 – 0,77] p = 0,013). Cette disparité peut être attribuée à plusieurs facteurs. Tout d'abord, les maisons unifamiliales offrent généralement un accès plus facile à l'extérieur, permettant ainsi aux résidents de limiter leur exposition à des espaces intérieurs potentiellement contaminés [206]. En revanche, les appartements sont souvent dotés d'espaces communs tels que des cages d'escaliers, des ascenseurs et des locaux collectifs, qui peuvent favoriser la transmission du virus en raison d'une ventilation insuffisante et d'une plus grande proximité entre les individus [207].

Tout comme une étude menée à l'échelle nationale française durant la deuxième vague épidémique [208], notre recherche a également mis en évidence les transports publics et le covoiturage comme des vecteurs potentiels de transmission du SARS-CoV-2 (OR = 2,00 [IC95% 1,01 – 4,02] p = 0,048). Les systèmes de transport en commun et la mobilité de la population constituent en effet des environnements propices à une propagation rapide des virus, en particulier lors d'une pandémie telle que celle du SARS-CoV-2 [209,210]. Les véhicules surchargés, les espaces confinés et la proximité entre les passagers favorisent la transmission du virus, accentuant ainsi le risque d'infection [211].

Notre étude a également examiné le lien entre la présence d'anticorps IgG anti-SARS-CoV-2 et les antécédents de la maladie. Nos résultats ont identifié une corrélation significative entre un résultat ELISA-S positif et des facteurs tels que le contact avec des cas confirmés ($p = 0,012$) ou la déclaration d'un test RT-qPCR ou antigénique positif depuis janvier 2020 ($p < 0,001$). Une analyse approfondie des interactions des participants a mis en évidence que la plupart des contacts signalés avec des cas confirmés étaient des interactions avec des collègues ou des camarades de classe, suggérant ainsi un rôle potentiel de la communauté universitaire dans la transmission du virus. Ces constatations concordent avec des recherches antérieures qui ont établi que les contacts étroits avec des individus infectés par la COVID-19 augmentent considérablement le risque de transmission virale [212].

Dans notre recherche, nous avons investigué la corrélation entre la présence de symptômes chez les participants et leur séropositivité au SARS-CoV-2. Nos résultats ont révélé une forte association entre la séroprévalence au SARS-CoV-2 et la présence d'au moins un symptôme autodéclaré depuis le 1^{er} janvier 2020. Les principaux symptômes liés à la séropositivité étaient l'infection respiratoire aiguë ($p = 0,005$) et l'anosmie ($p < 0,001$). Des études antérieures ont indiqué que l'anosmie, peut être le premier symptôme perceptible de la maladie [213], précédant l'apparition d'autres symptômes comme la toux et la fièvre, qui sont moins spécifiques. Toutefois, il est intéressant de noter que près de 40% des participants ayant obtenu un résultat positif au test ELISA-S n'ont signalé aucun symptôme depuis janvier 2020. Cette observation est en accord avec des données antérieures qui suggèrent que même en l'absence de symptôme, une proportion significative de la population peut être infectée par le SARS-CoV-2 et donc potentiellement capable de propager le virus [214–216]. Cette réalité souligne l'importance de reconnaître que la transmission du SARS-CoV-2 peut se produire en l'absence de symptômes cliniques. Ce constat met en évidence la nécessité pour les stratégies de lutte contre la COVID-19 de tenir compte de la séroprévalence et du risque de transmission de l'infection asymptomatique et présymptomatique par le SARS-CoV-2.

La quantification des anticorps IgG anti-SARS-CoV-2, une donnée rare dans la littérature

Lors de la réalisation du projet CRONOS-COVID, un manque crucial de données existait dans la littérature scientifique concernant la réponse immunitaire associée aux anticorps IgG anti-SARS-CoV-2, ainsi que sur les niveaux de protection qu'ils confèrent et la durée de cette réponse. L'ampleur de la pandémie a conduit à un besoin urgent de comprendre la dynamique

de l'immunité acquise contre le virus. Les anticorps IgG anti-SARS-CoV-2 jouent un rôle essentiel dans la lutte contre les infections virales, car ils sont produits en réponse à l'exposition au virus et peuvent potentiellement conférer une protection à long terme. Par conséquent, il était impératif de mener des recherches approfondies pour combler ces lacunes et éclairer les stratégies de santé publique ainsi que les programmes de vaccination.

Dans la première étude, les niveaux d'anticorps IgG dirigés contre le SARS-CoV-2 des échantillons testés positifs au test ELISA-S, totalisant 38 échantillons sur 49, ont été mesurés quantitativement à l'aide du kit QuantiVac ELISA-S. Le niveau moyen des anticorps IgG anti-SARS-CoV-2 après une infection naturelle s'est avéré être de 108,14 BAU/mL. Nos résultats ont révélé que le niveau moyen d'anticorps IgG anti-SARS-CoV-2 chez les individus symptomatiques était de 124,37 BAU/mL, légèrement plus élevé que celui observé chez les individus asymptomatiques, qui était de 62,33 BAU/mL ($p = 0,081$). Ces observations sont en accord avec une étude antérieure, démontrant que les individus atteints d'une infection asymptomatique par le SARS-CoV-2 ont présenté des niveaux d'anticorps IgG inférieurs à ceux des individus symptomatiques, variant respectivement de 58,8 à 285,8 U/mL, et que ces réponses immunitaires étaient également de plus courtes durées, passant de 69 à 257 jours respectivement [57]. Une seconde étude a également confirmé nos observations, indiquant une corrélation positive entre les niveaux d'anticorps IgG spécifiques du virus et la gravité de la COVID-19 (asymptomatique, légère, modérée ou sévère) [217]. L'ensemble de ces données suggèrent une association entre la présence de symptômes et les niveaux d'anticorps IgG anti-SARS-CoV-2. En effet, les individus symptomatiques semblaient présenter une réponse immunitaire plus robuste que les individus asymptomatiques. Cette analyse a contribué à éclairer la compréhension de la dynamique de la réponse immunitaire face à l'infection par le SARS-CoV-2 au sein d'une population universitaire non vaccinée durant la deuxième vague épidémique.

Des incertitudes concernant la durabilité de la réponse immunitaire au SARS-CoV-2

La nature et la persistance de la réponse immunitaire face au SARS-CoV-2 ont suscité de nombreuses interrogations. Alors que des progrès scientifiques ont été réalisés dans la compréhension de l'immunité contre ce virus, des incertitudes demeurent quant à sa durabilité à long terme et à son efficacité face aux variants émergents [218–222]. Les rares études concernant l'évolution temporelle des niveaux d'anticorps après infection ont donné

des résultats contradictoires. Certaines recherches ont suggéré que les anticorps IgG anti-SARS-CoV-2 demeurent stables pendant 4 à 6 mois [218,223–225], tandis que d'autres ont démontré une persistance jusqu'à un an, bien que les niveaux d'anticorps diminuent progressivement [226,227]. En effet, des études ont démontré une diminution progressive des anticorps induits par une infection naturelle [219,228] ou la vaccination, y compris les anticorps neutralisants [229–231].

Pour aborder ces questions, une deuxième étude CRONOS-COVID a été mise en place, comprenant un suivi sérologique sur huit mois en trois étapes, entre la période de la deuxième à la quatrième vague épidémique, auprès de la population universitaire ayant participé à la première étude. Dans le cadre de cette deuxième étude, nous avons essayé de déterminer si une immunité durable peut être acquise à la suite d'une infection naturelle ou de la vaccination, et comment cette immunité peut évoluer au fil du temps.

Les résultats de cette étude reposent sur l'analyse des échantillons de sérum de 295 participants, rassemblés du 23 novembre 2020 au 31 juillet 2021, couvrant ainsi trois périodes distinctes de la pandémie de SARS-CoV-2. La première phase de l'étude s'est déroulée du 23 novembre 2020 au 31 janvier 2021, entre la deuxième et la troisième vague de la COVID-19, révélant une séroprévalence de 11,5%. L'étude de suivi s'est déroulée du 1^{er} mars 2021 au 9 mai 2021 pour la deuxième phase, avec une séroprévalence de 10,5%, et du 14 juin 2021 au 31 juillet 2021 pour la troisième phase, avec une séroprévalence de 68,1%, correspondant respectivement à la troisième vague et à la quatrième vague. Les résultats ont indiqué une légère diminution de la séroprévalence entre la première et la deuxième phase, suivie d'une augmentation de la séroprévalence entre la deuxième et la troisième phase. Les campagnes nationales de vaccination française ont débuté fin 2020 [98], ce qui reflète l'augmentation de la séroprévalence observée au cours de la troisième phase de l'étude, principalement parmi les personnes vaccinées. Néanmoins, en l'absence de vaccination, la séroprévalence mesurée lors de la première phase reflétait uniquement les infections naturelles virales.

Dans cette deuxième étude, nos résultats ont démontré qu'un certain nombre de participants ont perdu leurs anticorps naturels entre la première et la deuxième phase de l'étude, avec un délai d'environ trois mois entre les deux prélèvements. Cette constatation est en accord avec des recherches antérieures qui ont montré une diminution significative des niveaux d'anticorps naturels chez les personnes infectées et en phase de convalescence après

une période de deux à quatre mois [219,232,233]. De plus, une grande étude a montré que 13% des individus ont perdu leurs anticorps IgG anti-S 10 mois après l'infection [234].

Par ailleurs, nous avons également remarqué que les participants ayant été infectés précédemment par le SARS-CoV-2 mais n'ayant pas été vaccinés ont présenté des niveaux d'anticorps relativement faibles, estimés à environ 86,6 et 88,2 BAU/mL lors des phases 1 et 2 respectivement. Cette observation soulève une interrogation cruciale quant à l'efficacité d'une protection durable conférée par une infection naturelle sans administration d'un vaccin contre le SARS-CoV-2. De plus, ces résultats démontrent que les niveaux d'anticorps IgG naturels sont restés stables sur une période de cinq mois, passant d'une moyenne de 86,6 BAU/mL lors de la première phase à 88,2 BAU/mL lors de la deuxième phase, pour les participants non vaccinés ayant été infectés. De précédentes études ont également signalé une stabilité similaire des niveaux d'anticorps anti-SARS-CoV-2 pendant une période de cinq mois après l'infection [235]. Ces différentes conclusions soulignent l'importance de suivre de près l'évolution de l'immunité dans le temps et la nécessité potentielle de renforcer l'immunité par le biais de vaccins et d'autres mesures pour maintenir une protection adéquate contre le virus.

De plus, nous avons également examiné les effets de la vaccination sur les niveaux d'anticorps. Quelques participants vaccinés ne présentaient pas d'anticorps IgG au moment de l'étude, principalement en raison du court laps de temps entre la date d'injection du vaccin et celle de la réalisation du prélèvement sanguin, qui variait de 3 à 26 jours. Cependant, à l'exception de ces participants, ceux qui étaient vaccinés sans antécédents d'infection avérés ont présenté des taux d'anticorps doublés, passant de 1 909 BAU/mL à 3 402,9 BAU/mL, entre la deuxième et la troisième phase de l'étude. Cette augmentation pourrait être attribuée à l'administration d'une nouvelle dose de vaccin entre ces deux phases, comme le suggère d'autres études indiquant que même après la première dose de vaccin, les niveaux d'anticorps IgG anti-SARS-CoV-2 générés sont substantiels [219,236]. Il est intéressant de noter que les données ont démontré que la réponse immunitaire était plus prononcée chez les participants ayant des antécédents d'infection avérés, indépendamment de leur statut vaccinal. Cette observation est conforme aux études précédentes, qui ont signalé une augmentation significative des niveaux d'anticorps chez les individus précédemment infectés [237,238]. De plus, les niveaux d'anticorps IgG après la première dose de vaccin étaient environ 22 fois supérieurs à ceux observés après une simple infection naturelle (1 909,3 BAU/mL contre 88,2

BAU/mL, respectivement, $p = 0,04$), ce qui confirme que la vaccination entraîne une forte augmentation de la quantité d'anticorps, comme rapporté dans des études antérieures [236,239,240]. Conformément aux résultats des essais cliniques [241–243], les participants ayant reçu deux doses de vaccin avaient des taux d'anticorps plus élevés (4 180 BAU/mL), que ceux non vaccinés (166 BAU/mL) ou ceux ayant reçu une seule dose (934 BAU/mL). De plus, une légère augmentation de la quantité d'anticorps a été observée chez les participants vaccinés ayant des antécédents d'infection (3 593,8 BAU/mL) par rapport aux participants vaccinés sans antécédents d'infection (3 402,9 BAU/mL), ce qui est conforme à la littérature [231,244,245]. Cette variation frappante des taux de séroconversion pourrait être une explication de la moindre incidence d'infections ultérieures précédemment décrite dans cette population particulière [244]. Ce point renforce la stratégie d'une dose unique pour les personnes vaccinées ayant déjà été infectées par la COVID-19. L'ensemble de ces résultats soulignent l'importance de la vaccination comme un moyen essentiel de renforcer l'immunité individuelle et collective contre le virus, surtout dans le contexte de l'émergence de variants potentiellement infectieux ou résistants.

Les anticorps neutralisants du SARS-CoV-2, une lacune dans la littérature

Lors de la mise en place du projet CRONOS-COVID, un deuxième manque important dans la littérature scientifique était remarquable, concernant cette fois-ci les anticorps neutralisants associés à l'infection par le SARS-CoV-2. Les connaissances sur les niveaux de protection et la durée de ces anticorps étaient également très limitées. Cette absence de données était tout aussi préoccupante, soulignant l'urgence de mieux comprendre la réponse immunitaire au virus. En effet, les anticorps neutralisants sont des éléments clés de la réponse immunitaire protectrice contre le virus, jouant un rôle crucial dans la prévention de l'infection, la réduction de la gravité de la maladie et la protection à long terme contre la réinfection. Toutefois, leur quantification précise et leur corrélation avec la protection contre le SARS-CoV-2 étaient largement inconnus. Par conséquent, il était essentiel de conduire des études approfondies afin de pallier ces lacunes et également pour orienter les stratégies de santé publique et les programmes de vaccination.

Dans la première étude CRONOS, l'ensemble des sérums des participants ayant obtenu un résultat positif au test ELISA-S ont été soumis à une analyse approfondie par séroneutralisation. Sur les 49 individus étudiés, il a été observé que 31% avaient développé

des anticorps neutralisants dirigés contre le virus. Parmi ces participants, une variabilité dans les titres de séroneutralisation a été constatée : 46,7% présentaient un titre de séroneutralisation de 40, 33,3% un titre de 80 et 20,0% un titre de 160. Les titres de séroneutralisation sérique ne différaient pas significativement entre les étudiants et le personnel, ni en fonction de l'âge ou du sexe des participants. Néanmoins, il est à noter que les participants ayant manifesté des symptômes ($p = 0,024$) ou ayant été diagnostiqués positifs à la COVID-19 depuis janvier 2020 ($p = < 0,001$) avaient présenté des titres de séroneutralisation plus élevés que les participants asymptomatiques. Ces constatations corroborent les résultats d'études antérieures indiquant que les personnes asymptomatiques atteintes de la COVID-19 développent une réponse humorale neutralisante inférieure à celle observée chez les personnes symptomatiques ou les patients hospitalisés [80]. Ces conclusions soulignent l'importance de considérer le contexte clinique et le profil symptomatique des participants lors de l'analyse de la réponse immunitaire à une infection virale.

Dans la deuxième étude CRONOS, les résultats ont révélé que les participants vaccinés, qu'ils aient ou non des antécédents d'infection, étaient significativement plus enclins à développer davantage d'anticorps neutralisants (environ 91%) que les participants non vaccinés ayant déjà été infectés (65%). Les taux d'anticorps neutralisants constatés dans notre étude étaient comparables à ceux rapportés dans une étude antérieure [80]. Des recherches ont indiqué que 50 à 100% des patients atteints de la COVID-19 ont développé des anticorps neutralisants, confirmant ainsi l'importance de ces marqueurs dans la réponse immunitaire [246]. De plus, il a été constaté une variation de la séroconversion des anticorps neutralisants en fonction de la gravité de la maladie, où les individus atteints de formes légères de COVID-19 pourrait nécessiter plus de temps pour développer une réponse immunitaire plus robuste par rapport à ceux présentant des formes sévères [247,248]. Ces résultats concordent avec d'autres études qui ont révélé que la majorité des plasmas collectés chez des individus en phase de convalescence de la COVID-19 ne présentaient pas de niveaux élevés d'anticorps neutralisants [80]. En revanche, la vaccination a démontré une capacité notable à stimuler la production de ces anticorps neutralisants [249], soutenant ainsi les conclusions antérieures. La détermination des corrélats immunitaires de protection contre le SARS-CoV-2 est nécessaire pour prédire la diminution des anticorps au fil du temps et pour élaborer des

stratégies de vaccination efficaces. En accord avec des recherches précédentes [225,235,250], notre étude a également mis en évidence une forte corrélation positive entre les anticorps anti-S et les anticorps neutralisants, soulignant ainsi leur potentiel dans la lutte contre la maladie.

Une absence de données épidémiologiques sur le SARS-CoV-2 parmi les professionnels de santé exerçant en soins primaires

Depuis le début de la pandémie du SARS-CoV-2, les études épidémiologiques ont principalement mis en lumière le fardeau de l'infection parmi le personnel de santé travaillant dans le secteur hospitalier [179,251]. Néanmoins, il est essentiel de reconnaître que les médecins de premiers recours et le personnel soignant du secteur ambulatoire ont également été confrontés à des défis croissants liés à la COVID-19 [252]. Les médecins généralistes et les pédiatres, en plus d'assurer des consultations traditionnelles en présentiel, ont dû rapidement mettre en place des consultations à distance, tout en organisant des circuits de soins dédiés et des soins spécifiques pour les patients suspects de la COVID-19 [253,254]. Les pharmaciens, en tant qu'acteurs essentiels du système de santé, ont également joué un rôle central pendant la pandémie, en servant de point d'accès direct pour leurs patients [255]. Les dentistes se sont révélés être parmi les professionnels de la santé les plus exposés au risque d'infection par le SARS-CoV-2. En raison de la nature des interventions dentaires, qui impliquent souvent la production d'aérosols et une exposition constante à la salive du patient, les dentistes et leur personnel sont ainsi confrontés à un risque accru d'infection [256].

Des séroprévalences élevées des anticorps IgG chez les professionnels de santé exerçant en soins primaires en France métropolitaine

À la suite des investigations préliminaires menées par Galanis et al. (2020) auprès des professionnels de la santé, principalement dans le secteur hospitalier, révélant une séroprévalence globale de 8,7% [IC95% 6,7 – 10,9] basée sur l'analyse de 49 études [179], l'étude COVID-SéroPRIM a été mise en place en France métropolitaine à la fin de la troisième vague de la COVID-19. Cette étude a ciblé les professionnels de la santé exerçant en soins primaires et notamment les médecins généralistes, les pédiatres, les pharmaciens et leurs assistants, les chirurgiens-dentistes et leurs assistants.

Dans le cadre de ce deuxième projet COVID-SéroPRIM, nous avons ajouté le test ELISA-N en complément du test ELISA-S. Les participants de cette étude étaient vaccinés, ce qui nécessitait une approche différente pour distinguer les infections naturelles des anticorps acquis par la vaccination. Le test ELISA-N a permis de détecter spécifiquement les infections naturelles, indépendamment du statut vaccinal.

Les résultats de la première étude COVID-SéroPRIM, fondée sur l'analyse des échantillons de sérum provenant de 1 612 professionnels de la santé exerçant en soins primaires et collectés entre mai et août 2021, ont permis de déterminer les séroprévalences globales des IgG anti-SARS-CoV-2, qui étaient de : 23,6% [IC95% 21,6 – 25,7] pour les anticorps dirigés contre la protéine N, 94,7% [IC95% 93,6 – 95,7] pour les anticorps ciblant la protéine S et 81,3% [IC95% 79,4 – 83,2] pour les anticorps neutralisants. Cette étude a mis en évidence des séroprévalences des anticorps IgG anti-S et des anticorps neutralisants parmi les professionnels de la santé exerçant en soins primaires très élevées, en grande partie due à la vaccination. En effet, 80,5% des participants avaient reçu deux doses de vaccin, 11,6% une dose, 0,1% trois doses tandis que 7,8% n'étaient pas vaccinés.

Ces résultats concordent avec des études antérieures démontrant des séroprévalences élevées d'anticorps IgG anti-S chez les professionnels de la santé. Par exemple, une première étude menée auprès de 401 professionnels de la santé à Kalmar, en Suède, a révélé une séroprévalence des anticorps IgG anti-S de 95% en mai 2021 [257]. De même, une seconde étude réalisée à Delhi, en Inde, parmi 625 professionnels de la santé de décembre 2020 à mai 2021, a montré des séroprévalences de 82,1% à 100% en fonction de nombre de doses de vaccin reçues [258]. Une troisième étude effectuée à Bogota, en Colombie, d'avril à octobre 2021, a mis en évidence des séroprévalences comprises entre 81,2% à 97,7% parmi 307 professionnels de la santé [259]. Enfin, une quatrième étude, organisée en Inde entre juin et juillet 2021, a exposé une séroprévalence de 87,4% [260].

De plus, ces résultats sont également en accord avec des études précédentes démontrant des séroprévalences élevées d'anticorps neutralisants chez les professionnels de la santé. Par exemple, une première étude menée au Mexique auprès de professionnels de la santé vaccinés a rapporté une séroprévalence des anticorps neutralisants de 90,7% [261]. Une seconde étude réalisée en Argentine au sein de 1 121 agents de santé vaccinés entre décembre 2020 et mars 2021 a montré que 100% des personnes testées positives à la COVID-19 présentaient des anticorps neutralisants détectables [262]. Enfin, une troisième étude mise en place en Allemagne en novembre 2021 parmi 243 professionnels de la santé vaccinés d'un secteur hospitalier a révélé que suite à l'administration d'une troisième dose de vaccin, 99,7% avaient développé des anticorps neutralisants [263].

Une analyse comparative des réponses en immunoglobulines IgG et en anticorps neutralisants chez les professionnels de la santé en fonction de leur schéma de vaccination et de leur historique d'infection

Plus de deux ans après le début de la pandémie, l'évaluation de l'immunogénicité des vaccins était la principale priorité de la communauté scientifique [264,265]. Les données de terrain concernant l'immunogénicité des vaccins étaient essentielles pour surveiller les performances des programmes de vaccination contre la COVID-19 et pour orienter les décisions politiques en matière de santé publique [266]. Bien que divers antigènes aient été étudiés à cette fin, un intérêt particulier s'est porté sur la protéine N et la protéine S du SARS-CoV-2 [267–269]. Cependant, jusqu'à la création du projet COVID-SéroPRIM, peu d'études se sont concentrées sur les anticorps neutralisants [270], bien qu'ils soient soupçonnés de jouer un rôle crucial pour une protection efficace contre une réinfection et pourraient potentiellement servir de corrélat à la protection vaccinale contre le SARS-CoV-2 chez l'Homme [271]. Par conséquent, six mois après le lancement de la campagne de vaccination contre la COVID-19 en France, nous avons mis en place l'étude COVID-SéroPRIM afin d'étudier le niveau et la durée des réponses des anticorps IgG et l'activité neutralisante provoquées par chaque programme de vaccination chez les professionnels de la santé.

Dans notre étude, nous avons constaté que l'âge semblait être significativement associé à un déclin des niveaux d'anticorps IgG anti-S. En effet, les participants âgés de moins de 50 ans présentaient des niveaux d'anticorps anti-S considérablement plus élevés par rapport aux participants de plus de 50 ans (moins de 50 ans : 1 522,39 BAU/mL contre plus de 50 ans : 738,33 BAU/mL, $p < 0,0001$). Ces résultats rejoignent les conclusions de recherches antérieures, soulignant que les réponses en anticorps suite à la vaccination contre la COVID-19 sont négativement corrélées à l'âge. La vaccination suscite des réponses en anticorps plus robustes chez les sujets plus jeunes tandis qu'elles sont plus modérées chez les sujets âgés de 65 ans et plus [272–275]. Par ailleurs, il a également été démontré que la concentration en anticorps neutralisants diminue plus rapidement avec l'âge [231,276]. Cette disparité pourrait être attribuée à plusieurs facteurs. D'une part, le processus de vieillissement s'accompagne souvent d'une altération du système immunitaire, rendant la réponse immunitaire moins vigoureuse chez les personnes âgées. De plus, les individus plus âgés sont plus susceptibles de présenter des comorbidités, telles que des maladies chroniques, qui peuvent compromettre

leur capacité à générer une réponse immunitaire forte. En outre, l'immunogénicité des vaccins peut être moins efficace chez les personnes âgées en raison de l'immunosénescence, un phénomène où le système immunitaire subit des changements structurels et fonctionnels avec l'âge. Ces facteurs combinés pourraient expliquer pourquoi les personnes âgées, qu'elles soient vaccinées ou non, présentent généralement des niveaux d'anticorps contre la COVID-19 plus faibles que les individus plus jeunes [277,278].

Par ailleurs, nous avons observé une réponse immunitaire plus forte chez les professionnels de la santé ayant été précédemment infectés par le SARS-CoV-2, en comparaison avec ceux n'ayant pas eu d'infection antérieure (0 dose avec infection : 297,95 BAU/mL contre 0 dose sans infection : 58,37 BAU/mL, $p = 0,1434$; 1 dose avec infection : 2 089,69 BAU/mL contre 1 dose sans infection : 500,87 BAU/mL, $p < 0,0001$; 2 doses avec infection : 2 298,07 BAU/mL contre 2 doses sans infection : 1 076,21 BAU/mL, $p < 0,0001$). De manière significative, cette tendance est particulièrement marquée chez les professionnels de la santé qui ont reçu une seule dose de vaccin. Nos données sont en accord avec des recherches antérieures signalant des niveaux d'anticorps anti-S plus élevés et durables chez les individus présentant des signes d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 que chez les individus vaccinés [237,238,279]. Cette constatation représente une amélioration notable et soutenue des réponses humorales et cellulaires, incluant également les niveaux accrus d'anticorps neutralisants [239,240,280,281]. Tout comme observé dans des études précédentes [239,240,281], nous avons démontré que les professionnels de la santé ayant été infectés par la COVID-19 après une seule dose de vaccin présentaient des niveaux d'anticorps similaires à ceux ayant reçu deux doses de vaccin (1 dose avec infection : 2 089,69 BAU/mL contre 2 doses avec infection : 2 298,07 BAU/mL, $p = 0,2820$). Cependant, cette observation contraste nettement avec l'augmentation significative des niveaux d'anticorps observée après l'administration d'une deuxième dose de vaccin chez les professionnels de la santé n'ayant pas présenté d'infection antérieure avant la vaccination (1 dose sans infection : 500,87 BAU/mL contre 2 doses sans infection : 1 076,21 BAU/mL, $p < 0,0001$). Cette disparité frappante dans la cinétique des anticorps entre les individus précédemment infectés et vaccinés pourrait expliquer la fréquence significativement moindre d'infections post-vaccinales chez les individus ayant eu une infection préalable par rapport à ceux ayant uniquement reçu le vaccin [231,245,282]. Conformément aux données des essais cliniques

[243] et aux observations sur le terrain [241,242], nous avons observé que les professionnels de la santé qui ont reçu deux doses de vaccin présentaient des niveaux d'anticorps plus élevés que ceux qui n'étaient pas vaccinés ou ceux qui avaient reçu une seule dose de vaccin et qui n'avaient pas signalé d'infection par le SARS-CoV-2 (2 doses sans infection : 1 076,21 BAU/mL ; 0 dose sans infection : 58,37 BAU/mL ; 1 dose sans infection : 500,87 BAU/mL, $p < 0,0001$). Néanmoins, nous avons constaté que l'administration d'une deuxième dose de vaccin aux professionnels de la santé préalablement exposés n'entraînait pas une augmentation de leurs niveaux d'anticorps (1 dose avec infection : 2 089,69 BAU/mL contre 2 doses avec infection : 2 298,07 BAU/mL, $p = 0,2820$), ce qui était en accord avec des recherches antérieures [238,283]. Ces résultats appuient la stratégie de vaccination à dose unique pour les professionnels de la santé ayant été atteints de la COVID-19, en vue d'obtenir une primo-vaccination.

De plus, nous avons noté des variations dans les titres de séroneutralisation chez les professionnels de la santé exerçant en soins primaires. Parmi les 1 311 participants présentant des anticorps neutralisants, les titres de séroneutralisation étaient répartis comme suit : 7,9% avec un titre de 20 ; 22,5% avec un titre de 40 ; 22,4% avec un titre de 80 ; 19,2% avec un titre de 160 ; 15,0% avec un titre de 320 ; 8,5% avec un titre de 640 et 4,3% avec un titre $\geq 1 280$. Par ailleurs, des différences significatives ont été observées dans les taux de séropositivité pour les anticorps neutralisants dirigés contre le SARS-CoV-2, en fonction du statut vaccinal et de l'antécédent d'infection par le virus. Les professionnels de la santé ayant reçu au moins une dose de vaccin et ayant déclaré une infection antérieure par le SARS-CoV-2 ont présenté un taux de séropositivité supérieur à 90%. Ce taux était légèrement inférieur chez ceux ayant reçu deux doses de vaccin et n'ayant pas déclaré d'infection antérieure, s'élevant à 85,4%. En revanche, les professionnels de la santé non vaccinés mais ayant eu une infection ont présenté un taux de séropositivité de 62,9%. Ces chiffres étaient encore plus bas chez ceux qui ont reçu une dose de vaccin sans infection antérieure par le SARS-CoV-2, soit de 42,2%, et au plus bas chez ceux qui étaient non vaccinés et n'avaient pas eu d'infection antérieure, affichant 6,5%. Nos résultats sont en accord avec une étude précédente démontrant que la combinaison de la vaccination avec un antécédent d'infection induit une réponse en anticorps neutralisants la plus élevée, suivi de la vaccination puis de l'antécédent d'infection séparément. Cette étude a donc révélé une immunité plus robuste chez les individus ayant reçu toutes les doses de

vaccin requises, une immunité partielle chez ceux ayant reçu une seule dose et une immunité très faible pour les non vaccinés. Ces conclusions soulignent donc l'importance cruciale de la vaccination dans la stimulation de la réponse immunitaire et dans la prévention des infections par le SARS-CoV-2 [284].

Il n'est pas surprenant que, compte tenu de la cinétique des réponses immunitaires, le degré de protection offert par un vaccin contre une infection puisse diminuer progressivement avec le temps, permettant ainsi davantage d'infections à mesure que la réponse immunitaire s'affaiblit au fil des mois suivant la vaccination. En analysant nos données, nous avons remarqué une corrélation significative entre la durée écoulée depuis la vaccination et les niveaux d'anticorps, indiquant une diminution des réponses humores au-delà de trois mois après l'administration de la deuxième dose de vaccin par rapport aux trois premiers mois (plus de 3 mois : 578,54 BAU/mL contre moins de 3 mois : 1 923,85 BAU/mL, $p < 0,0001$). Ce constat est en accord avec des études récentes montrant une baisse significative des niveaux d'anticorps IgG anti-S et des niveaux d'anticorps neutralisants au fil du temps après la deuxième dose de vaccin [221,285–288]. Par ailleurs, une revue comprenant 150 articles a révélé qu'en moyenne, les anticorps neutralisants deviennent détectables dans les 7 à 15 jours suivant le début de la maladie, avec des niveaux augmentant jusqu'au 14 à 22 jours, avant d'atteindre un plateau puis de diminuer [289]. De plus, une étude approfondie sur les facteurs affectant les titres et la longévité des anticorps neutralisants chez les patients post-COVID a démontré que les titres diminuaient, chez tous les patients, de 6 à 9 mois après l'infection [290].

Les implications cliniques de la diminution de la réponse immunitaire humorale après la vaccination suscitent encore des interrogations, nécessitant l'établissement d'un seuil d'anticorps anti-S associé à une protection [221,285,286]. Dans notre étude, quatre participants vaccinés ont signalé une infection par le SARS-CoV-2 après la vaccination. Bien que la taille réduite de cet échantillon ne permette pas de tirer de conclusions statistiques robustes, il est intéressant de noter qu'aucun de ces individus n'avait été préalablement infecté par le SARS-CoV-2 et que le délai entre la dernière vaccination et l'infection variait d'un à trois mois. Ces estimations ont été obtenues à une période où le variant α prédominait, et il est possible que les niveaux d'anticorps estimés étaient moins efficaces contre l'infection par le variant δ [291]. Ainsi, la détermination des corrélats immunitaires associés à la protection

contre le SARS-CoV-2 est nécessaire pour prédire comment l'impact d'une diminution des anticorps affectera les résultats cliniques. Cette démarche permettra également de déterminer la nécessité et le moment éventuel d'une dose de rappel, ainsi que le niveau de protection conféré aux individus vaccinés contre le SARS-CoV-2. Conformément à une étude précédente [231], nous avons constaté une corrélation, bien que modérée, entre les niveaux d'anticorps anti-S et les anticorps neutralisants ($p < 0,0001$). Une étude a révélé une efficacité vaccinale de 80% contre l'infection symptomatique par le SARS-CoV-2 lorsque les niveaux d'anticorps ont atteint 264 BAU/mL, une efficacité qui a diminué à 60 % lorsque les niveaux ont chuté à 54 BAU/mL [292]. Nos résultats suggèrent que, dans un sous-groupe de professionnels de la santé, les niveaux d'anticorps ont chuté en dessous de ces seuils critiques dans les trois mois suivant la seconde dose de vaccination, soulignant ainsi la nécessité des doses de rappel. Bien que notre étude n'ait pas mis en évidence une diminution des anticorps dans le temps chez les professionnels de la santé ayant reçu une seule dose de vaccin, il est important de considérer la possibilité d'un rappel vaccinal lorsqu'un laps de temps prolongé s'est écoulé depuis une infection naturelle ou la vaccination, étant donné que les niveaux d'anticorps diminuent systématiquement au fil du temps.

Les professionnels de la santé exerçant en soins primaires, une population exposée

L'étude COVID-SéroPRIM a démontré que près d'un tiers des professionnels de la santé exerçant en soins primaires, soit 23,6%, présentaient des anticorps dirigés contre la protéine N, témoignant d'une infection naturelle par le SARS-CoV-2 au moment de l'étude. En comparaison, d'autres études ont également rapporté des taux similaires de séroprévalences anti-N parmi les professionnels de la santé, comme par exemple 28% en Suède [257] et 31,5% en Inde [258], ce qui suggère que l'ensemble de ces professionnels de la santé ont été particulièrement exposés au SARS-CoV-2.

Ces découvertes soulignent la fréquence de l'exposition au virus au sein même de la population médicale qui joue un rôle crucial dans la lutte contre la pandémie. De plus, une étude a constaté que les anticorps IgG anti-N, une fois produits suite à une infection légère ou asymptomatique, demeuraient relativement stables pendant au moins trois mois [293]. Ces découvertes, en mettant en exergue la vulnérabilité des professionnels de la santé, soulignent l'urgence de leur protection par le biais de la vaccination. En effet, la vaccination apparaît non seulement comme une mesure cruciale pour protéger individuellement ces travailleurs

essentiels mais également pour enrayer la propagation du virus dans les établissements de santé et parmi les populations qu'ils servent. En garantissant une couverture vaccinale adéquate au sein de cette population, il est possible de réduire considérablement le risque d'infections, de maladies graves et de transmission du virus.

Des facteurs associés à la présence d'anticorps neutralisants chez les professionnels de la santé exerçant en soins primaires

Devant le manque d'études centrées spécifiquement sur les anticorps neutralisants, nous avons entrepris une analyse approfondie des facteurs associés à leur présence. Nos résultats ont mis en évidence des nuances importantes en fonction du statut vaccinal et de l'antécédent d'infection par le SARS-CoV-2.

Parmi les participants non vaccinés ainsi que ceux ayant reçu une dose de vaccin, la probabilité de détecter des anticorps neutralisants était significativement plus élevée chez ceux ayant déjà été infectés par le SARS-CoV-2 que chez ceux qui n'avaient jamais été infectés (OR = 16,57 [IC95% 5,96 – 59,36] $p < 0,0001$; OR = 41,66 [IC95% 16,05 – 120,78] $p < 0,0001$, respectivement). Des recherches antérieures ont également montré que les titres d'anticorps neutralisants étaient corrélés au risque d'infection par le SARS-CoV-2 et à l'efficacité du vaccin [271,294].

En revanche, parmi les participants ayant reçu deux doses de vaccin, la présence d'anticorps neutralisants n'était pas associée de manière significative à une infection antérieure par le SARS-CoV-2 (OR = 1,31 [IC95% 0,86 – 2,07] $p = 0,2082$). Toutefois, elle était plus probable chez ceux ayant reçu leur deuxième dose de vaccin dans les trois mois précédant leur participation à l'étude par rapport à ceux vaccinés plus de trois mois auparavant (OR = 5,28 [IC95% 3,51 – 8,23] $p < 0,0001$). Ces observations sont cohérentes avec d'autres études suggérant que la durée des anticorps neutralisants a tendance à diminuer au fil du temps. Selon une première étude, le pic des niveaux d'anticorps neutralisants est d'environ 43 jours après l'administration de deux doses de vaccins, quel que soit l'âge, avant de diminuer progressivement par la suite [295]. D'après une deuxième étude, les taux d'anticorps neutralisants ont chuté proportionnellement à 97,3% en un mois, 91,0% en trois mois et 75,2% après trois mois d'administration du vaccin et quel que soit le type de vaccin [296]. Suivant une troisième étude, les titres d'anticorps neutralisants ont diminué relativement rapidement,

environ 20% des individus ayant perdu leurs anticorps neutralisants dans les cinq mois suivant une infection antérieure [297].

Par ailleurs, notre analyse n'a pas révélé d'association significative entre la détection d'anticorps neutralisants et des facteurs tels que le sexe, l'âge et la présence de pathologies chroniques. Conformément à nos résultats, certaines études n'ont pas observé de différences significatives en termes d'anticorps neutralisants entre les hommes et les femmes [296,298]. Toutefois, des études ont indiqué que les individus âgés de plus de 80 ans présentaient une réponse de neutralisation plus faible que les individus plus jeunes après la vaccination [299,300]. De plus, il a été rapporté dans la littérature que les antécédents médicaux ou le statut immunitaire pouvaient affecter la production d'anticorps neutralisants. D'après certaines études, les personnes souffrant d'hypertension, de diabète, d'hyperlipidémie, de cancers et du syndrome de fatigue chronique étaient moins susceptibles de produire des anticorps neutralisants que les individus n'ayant pas de pathologies chroniques [296,298]. De plus, une forte présence d'anticorps neutralisants a été constatée chez les patients atteints de formes graves de la COVID-19 par rapport à ceux atteints de formes légères ou modérées [301].

L'étendue de l'infection par le SARS-CoV-2 chez les professionnels de la santé

Des études précédentes ont mis en évidence une diversité notable dans la prévalence et les facteurs de risque d'infection par le SARS-CoV-2 parmi les professionnels de la santé, influencée par divers paramètres tels que les différents rôles professionnels, l'exposition directe aux patients atteints de la COVID-19, l'accès aux EPI, les périodes de collecte de données et la prévalence communautaire [179,180]. Certaines recherches ont fait état d'un risque accru d'infection chez les professionnels de la santé provenant d'établissements hospitaliers ou d'autres établissements de soins de santé par rapport à la population générale [302], tandis que d'autres n'ont pas confirmé de telles différences [180,303,304]. Bien que certains auteurs ont signalé une association dose-réponse entre l'exposition des patients atteints de la COVID-19 et le risque d'infection par le SARS-CoV-2 [305,306], d'autres ont souligné que l'exposition communautaire était un facteur prédominant, mais que les facteurs liés au milieu professionnel ne l'étaient pas [307–309]. Plusieurs études ont également suggéré que les professionnels de la santé exerçant en soins primaires étaient exposés à un risque d'infection plus élevé qu'en milieu hospitalier, en raison d'une disponibilité moindre

des EPI, ainsi qu'un flux élevé de patients [310,311]. Cependant, la majorité des études publiées se sont concentrées sur le personnel hospitalier. En France, malgré leur contribution cruciale tout au long de la pandémie, les données sur l'ampleur de l'infection par le SARS-CoV-2 chez les médecins généralistes, les pédiatres, les pharmaciens et les chirurgiens-dentistes en soins primaires était limitées voire inexistantes. Fournir des informations sur la prévalence de l'infection par le SARS-CoV-2 dans ces populations était essentiel afin de mieux les intégrer dans la planification des interventions en réponse aux urgences sanitaires [312]. Dans cette optique, nous avons effectué une deuxième analyse COVID-SéroPRIM visant à évaluer la prévalence des infections par le SARS-CoV-2 parmi les professionnels de la santé exerçant en soins primaires en France métropolitaine après la troisième vague de la COVID-19. Cette analyse visait également à comparer ces estimations avec celles obtenues par modélisation mathématique pour la population générale, ainsi qu'à identifier les facteurs associés à ces infections.

Des séroprévalences de l'infection par le SARS-CoV-2 comparables entre les professionnels de la santé et la modélisation mathématique de la population générale française

Dans le cadre de l'étude COVID-SéroPRIM, il a été observé que plus d'un quart des professionnels de la santé français (28,3%) ont été infectés par le SARS-CoV-2 après la troisième vague de la COVID-19. Cette recherche, réalisée auprès de 1 612 professionnels de la santé exerçant en soins primaires, a permis de déterminer que les prévalences globales d'infection par le SARS-CoV-2 selon les catégories professionnelles : 31,7% [IC95% 27,5 – 36,0] pour les médecins généralistes ; 28,7% [IC95% 24,4 – 33,0] pour les pédiatres ; 25,2% [IC95% 20,6 – 31,0] pour les dentistes et 25,5% [IC95% 18,2 – 34,0] pour les pharmaciens.

Notre estimation d'une infection par le SARS-CoV-2 de 28,3% correspondait à la prévalence de 25,4 % signalée chez les professionnels de la santé en Belgique à une phase similaire de l'épidémie [313]. Des prévalences plus faibles, variant de 6,2% à 16,5%, ont été rapportés chez les médecins généralistes en Belgique et en Italie, chez les pharmaciens d'officine en Italie et au Liban, ainsi que dans une méta-analyse sur l'infection par le SARS-CoV-2 chez des travailleurs dentaires [313–315]. Ces variations étaient anticipées, puisque ces études ont été menées à des stades plus précoces de la pandémie. Cependant, nos résultats ont démontré une prévalence inférieure à celle signalée chez les médecins et les infirmières au Kosovo à la fin de 2020 (48,63%), probablement en raison de tests RT-qPCR approfondis et

effectués auprès de professionnels de la santé dans cette région ou d'une population échantillonnée différente [316].

Par la suite, nous avons comparés nos résultats à ceux obtenus par une modélisation mathématique de la population générale. Ces résultats suggèrent que les professionnels de la santé n'étaient pas plus à risque d'infection par le SARS-CoV-2 que la population générale au cours des dix-huit premiers mois de la pandémie. Bien que nos résultats concordent avec certaines études [180,303,304], ils sont en désaccord avec d'autres [302]. Les divergences des résultats observées peuvent être expliquées par les différences dans les périodes d'étude. De nombreuses recherches ont rapporté un risque plus élevé d'infection chez les professionnels de la santé lors de la première vague de la pandémie [179,180,302] lorsque ces professionnels étaient confrontés à des pénuries d'EPI et qu'aucun vaccin n'était disponible. Pendant ce temps, la population générale était soumise à des restrictions sociales et au télétravail. Les discordances dans les résultats peuvent également être attribuées à des variations dans l'exposition professionnelle, l'accès aux EPI, la prévalence communautaire et la mise en œuvre de stratégies de contrôle. Il est intéressant de noter que nous avons constaté une prévalence plus faible d'anticorps induits par l'infection chez les professionnels de la santé après la troisième vague de COVID-19 par rapport à un quartier socialement défavorisé du sud de la France après la première vague (35,9%) [317]. Ensemble, ces résultats peuvent refléter que l'efficacité des mesures de protection mises en place sur les lieux de travail comme l'utilisation des EPI et la vaccination peuvent prévenir efficacement l'infection.

Des facteurs associés à l'infection par le SARS-CoV-2 chez les professionnels de la santé exerçant en soins primaires

Les découvertes issues de notre étude ont soulevé des interrogations concernant les facteurs susceptibles de favoriser l'infection par le SARS-CoV-2 chez les professionnels de la santé exerçant en soins primaires.

Notre étude, à l'aide d'analyses bivariées, a révélé des différences significatives dans la prévalence de l'infection par le SARS-CoV-2 en relation avec divers facteurs. Parmi les facteurs non professionnels, la région géographique du lieu de travail s'est avérée étroitement liée à l'infection par le SARS-CoV-2, en particulier en Île-de-France (OR = 1,57 [IC95% 1,19 – 2,09] p = 0,0009), dans le Sud-Est (OR = 1,58 [IC95% 1,22 – 2,09] p = 0,0005) et dans le Nord-

Est (OR = 1,72 [IC95% 1,32 – 2,25] $p < 0,0001$), ainsi qu'un contact non protégé avec un cas de COVID-19 au sein du ménage (OR = 1,36 [IC95% 1,16 – 1,61] $p < 0,0001$). En ce qui concerne les facteurs professionnels, les professionnels de la santé qui ne travaillaient pas exclusivement dans les soins primaires présentaient un risque d'infection plus élevé (OR = 1,31 [IC95% 1,08 – 1,58] $p = 0,0065$) que ceux travaillant exclusivement dans ce domaine. De plus, le fait de ne pas porter quotidiennement de masques FFP2 ou chirurgicaux pendant le premier confinement était également associé à un risque accru d'infection (OR = 1,37 [IC95% 1,02 – 1,84] $p = 0,0383$) par rapport à ceux qui en portaient tous les jours. Par ailleurs, la prévalence de l'infection était plus élevée chez les médecins généralistes que chez les assistants pharmaciens (OR = 2,31 [IC95% 1,01 – 5,26] $p = 0,0462$).

Suite à une analyse ajustée, nous avons constaté une association indépendante entre l'infection par le SARS-CoV-2 et plusieurs variables, notamment la région géographique du lieu de travail, un contact non protégé avec un cas de COVID-19 au sein du ménage, ainsi qu'un groupe professionnel. En revanche, les facteurs liés au lieu de travail n'ont montré aucune association significative. Ces résultats renforcent l'idée que l'exposition communautaire peut avoir un impact majeur sur l'infection chez les professionnels de la santé [307]. Comme on pouvait s'y attendre, les professionnels de la santé résidant dans les régions les plus touchées par la COVID-19 affichaient des taux d'infection plus élevés (Île-de-France : OR = 1,53 [IC95% 1,14 – 2,05] ; Sud-Est : OR = 1,57 [IC95% 1,19 – 2,08] ; Nord-Est : OR = 1,81 [IC95% 1,38 – 2,37]). Puisque les mesures de santé au travail ont été uniformément appliquées à travers le pays, la variation de la prévalence des infections parmi les professionnels de la santé selon les régions pourrait être attribuée aux niveaux communautaires de la COVID-19, comme le suggère la forte corrélation que nous avons observé entre les estimations parmi les professionnels de la santé et celles de la population générale. Cette observation est conforme à plusieurs études [307–310]. De plus, de nombreux chercheurs ont signalé une forte association positive entre l'infection par le SARS-CoV-2 et le fait d'être en contact avec un cas de COVID-19 au sein du ménage (OR = 1,48 [IC95% 1,22 – 1,80]). Cette tendance a été observée en Suisse [306], en France [304,311] et en Belgique [308]. Contrairement à certaines études menées auprès de professionnels de la santé hospitaliers [304], mais en accord avec d'autres [307,308], nous n'avons pas identifié d'associations entre l'infection par le SARS-CoV-2 et des facteurs professionnels dans nos analyses multivariées. Ces facteurs incluaient le

nombre de jours travaillés, les interactions avec les patients, la performance des tests et l'utilisation des EPI pendant le premier confinement. Toutefois, il convient de noter que deux variables étaient significatives dans nos analyses bivariées, avec un niveau d'infection plus élevé chez les professionnels de la santé ne travaillant pas exclusivement en soins primaires, ainsi que chez ceux qui ne portaient pas quotidiennement de masques FFP2 ou chirurgicaux pendant le premier confinement. En France, une étude antérieure a rapporté que le contact étroit ou prolongé avec les patients, les procédures générant des aérosols et les performances des échantillons des voies respiratoires supérieures étaient associés à l'infection par le SARS-CoV-2 [304]. La discordance des résultats pourrait s'expliquer par des différences dans les populations étudiées, étant donné que ces études ont été menées auprès de professionnels de la santé hospitaliers (dont certains étaient des centres de référence pour la COVID-19 pendant la première vague). Nos résultats, montrant un niveau plus élevé d'infection par le SARS-CoV-2 chez les professionnels de la santé qui ne travaillaient pas exclusivement en soins primaires sont conformes à cette hypothèse. Le manque de puissance statistique en raison de la taille réduite de l'échantillon peut expliquer pourquoi les résultats ne sont pas restés significatifs dans l'analyse multivariée. Cependant, il est également possible que l'association observée dans les analyses bivariées ait été biaisée par des facteurs de confusion. Ces mêmes hypothèses (association réelle dans les analyses bivariées mais impossibilité de la démontrer dans les analyses multivariées, ou association biaisée dans les analyses bivariées par des facteurs de confusion) pourraient expliquer la relation significative observée dans les analyses bivariées entre l'utilisation des masques et l'infection. Dans certaines études portant sur les facteurs professionnels et non professionnels associés à l'infection par le SARS-CoV-2, il a été rapporté que le principal prédicteur de la COVID-19 était l'exposition à une personne infectée en dehors du milieu professionnel [306,311]. Nos résultats soutiennent l'idée que, pour les professionnels de la santé, le risque d'infection par le SARS-CoV-2 résultant d'une exposition communautaire peut être plus important que le risque d'exposition professionnelle.

Les limites des études

La recherche exposée dans cette thèse a donné lieu à une série d'articles qui ont permis d'explorer divers aspects de la réponse immunitaire et de la prévalence de l'infection par le SARS-CoV-2 au sein de populations spécifiques. Néanmoins, chaque étude comporte des limites qu'il est important de discuter pour contextualiser correctement les résultats

obtenus. Tout d'abord, la méthode d'échantillonnage utilisée pourrait introduire un biais, car il est envisageable que les participants ne soient pas représentatifs de la population dans son ensemble, ce qui restreint la généralisation des résultats. De plus, il est probable que les antécédents d'infection par le SARS-CoV-2 des participants aient influencé leur participation et leurs réponses, entraînant ainsi une possible sous-estimation ou surestimation de la prévalence réelle. Par ailleurs, la collecte de données basée sur des autodéclarations d'infection peut être sujette à des biais de mémoire ou de déclaration, compromettant la précision des estimations de prévalence et des associations étudiées. En outre, l'absence d'évaluation de la réponse cellulaire constitue également une lacune, étant donné l'importance des réponses cellulaires dans la protection contre les infections virales. De plus, l'émergence de nouveaux variants du SARS-CoV-2, tels que le variant Delta, n'a pas pu être prise en compte dans l'analyse, ce qui limite la pertinence des résultats par rapport à la situation épidémiologique actuelle. Enfin, malgré les tentatives pour contrôler les facteurs de confusion potentiels, il est possible que la classification de certaines variables soient potentiellement erronées. En résumé, bien que ces études aient fourni des informations précieuses, il est important de reconnaître et de prendre en compte les limites propres à chaque contexte d'étude pour une interprétation adéquate des résultats.

Conclusion et perspectives

La présente thèse a contribué à la compréhension de la propagation du SARS-CoV-2 au sein de deux populations spécifiques : la population universitaire corse et les professionnels de la santé exerçant en soins primaires en France métropolitaine. À travers l'ensemble des études réalisées durant ce travail de thèse, plusieurs conclusions ont émergé.

Tout d'abord, le projet CRONOS-COVID menée au sein de la population universitaire corse a permis d'apporter des données sur la séroprévalence, les facteurs d'exposition et la réponse immunitaire au SARS-CoV-2 dans ce contexte spécifique. Les résultats obtenus dans le cadre de ce projet ont permis de mettre en évidence une séroprévalence de 11,7% parmi les étudiants et le personnel universitaire, qui était significativement plus élevée par rapport à la population générale corse, témoignant ainsi d'une exposition significative au virus au sein de cette communauté.

Plus de 30% des participants testés positifs au test ELISA-S étaient asymptomatiques, soulignant la possibilité de transmission silencieuse de la maladie au sein de cette population.

L'analyse approfondie des facteurs associés a révélé que le lieu de résidence, en particulier à Corte, l'utilisation des transports en commun ou le covoiturage ainsi que le contact avec un cas confirmé de la COVID-19 étaient des facteurs de risque vis-à-vis de l'infection. En revanche, vivre dans une maison a été identifié comme un facteur protecteur.

De plus, cette étude a permis de quantifier les niveaux d'anticorps IgG anti-SARS-CoV-2 et d'anticorps neutralisants, offrant ainsi des informations sur la dynamique de la réponse immunitaire après une infection naturelle et/ou la vaccination. Nos résultats ont démontré une variation significative des niveaux d'anticorps en fonction de la présence de symptômes, du statut vaccinal et de l'antécédent d'infection, soulignant l'importance de la vaccination pour renforcer à la fois l'immunité individuelle et collective.

Une observation particulièrement notable a été effectuée concernant les participants ayant perdu leurs anticorps naturels au fil du temps, démontrant la nécessité d'adopter des actions préventives pour maintenir une protection immunitaire adéquate. Dans ce contexte, nos résultats ont mis en évidence l'importance de la vaccination. En effet, les participants vaccinés, en particulier ceux ayant des antécédents d'infection, ont présenté des niveaux

d'anticorps significativement plus élevés, démontrant le rôle crucial de la vaccination dans le renforcement de l'immunité. De plus, la vaccination a stimulé la production d'anticorps neutralisants, éléments clés de la réponse immunitaire protectrice contre le virus.

En conclusion, l'ensemble des résultats issus du projet CRONOS-COVID ont souligné l'importance d'instaurer des mesures barrières telle que l'hygiène des mains, le maintien de la distance physique, le port de masques et une ventilation adéquate des espaces intérieurs pour contrôler la propagation du virus. Ces constatations ont également démontré que ces mesures étaient nécessaires, notamment en tenant compte du fait qu'une seule infection ne confère pas de protection efficace contre le SARS-CoV-2. Ainsi, la vaccination apparaît comme une stratégie indispensable pour maintenir une protection durable contre le virus, surtout face à l'émergence de variants potentiellement infectieux ou résistants. Encourager la vaccination au sein des populations universitaires et assurer un suivi régulier de l'efficacité vaccinale peuvent contribuer de manière significative à réduire la transmission du virus et à protéger la santé de la communauté universitaire dans son ensemble.

Ensuite, le projet COVID-SéroPRIM réalisée chez les professionnels de la santé exerçant en soins primaires en France métropolitaine a permis, dans un premier temps, de fournir des données sur la séroprévalence, la réponse immunitaire au SARS-CoV-2 et les facteurs associés aux anticorps neutralisants. Les résultats de ce projet ont révélé des séroprévalences élevées des anticorps IgG anti-S de 94,7% et des anticorps neutralisants de 81,3% parmi cette population, en grande partie attribuables à la vaccination. En effet, la majorité des participants avait reçu au moins une dose de vaccin.

De plus, nous avons observé une corrélation entre l'âge des participants et la réponse immunitaire, les individus plus jeunes présentaient des niveaux d'anticorps plus élevés que les individus plus âgés.

Une analyse comparative des réponses immunitaires en fonction du schéma de vaccination et de l'antécédent d'infection a révélé des variations importantes. Les professionnels de la santé ayant été préalablement infectés par le virus présentaient des niveaux d'anticorps IgG anti-S et d'anticorps neutralisants plus élevés, même après une seule dose de vaccin, comparativement à ceux n'ayant pas eu d'infection antérieure. Ces résultats

ont souligné l'importance de la vaccination chez les personnes non infectées afin de stimuler la réponse immunitaire et de réduire le risque d'infection.

Par ailleurs, notre étude a mis en évidence une diminution des niveaux d'anticorps au fil du temps après la vaccination, soulignant la nécessité potentielle de doses de rappel pour maintenir une protection efficace contre le virus.

En outre, nos résultats ont mis en lumière la vulnérabilité des professionnels de la santé exerçant en soins primaires à l'infection par le SARS-CoV-2, comme en témoigne la séroprévalence assez élevée des anticorps anti-N de 28,3%, indiquant une exposition au virus au moment de l'étude. Ces conclusions démontrent l'importance de la vaccination pour protéger cette population essentielle et pour prévenir la propagation du virus dans les établissements de santé.

Dans un second temps, le projet COVID-SéroPRIM a également permis d'examiner la prévalence de l'infection par le SARS-CoV-2 parmi ces professionnels de la santé exerçant en soins primaires ainsi que les facteurs associés à cette infection. Les résultats de ce projet ont révélé une prévalence de l'infection parmi ces professionnels de 28,3%, avec des taux comparables à ceux observés dans d'autres contextes nationaux et internationaux. En effet, nous avons constaté que plus d'un quart des professionnels de la santé français étudiés avaient été infectés par le SARS-CoV-2 après la troisième vague de la COVID-19, avec des variations selon les catégories professionnelles.

Une comparaison avec les estimations de la population générale obtenues par modélisation mathématique a démontré que les professionnels de la santé n'étaient pas plus à risque d'infection par le SARS-CoV-2 que le reste de la population française. Ces résultats suggèrent que les mesures de protection mises en place sur les lieux de travail, telles que l'utilisation d'EPI et la vaccination, peuvent être efficaces pour prévenir l'infection, malgré des risques d'exposition professionnelle potentiellement plus élevés.

Nos analyses ont également identifié plusieurs facteurs associés à l'infection par le SARS-CoV-2 chez les professionnels de la santé exerçant en soins primaires. Parmi ceux-ci, la région géographique du lieu de travail, les contacts non protégés avec des cas de COVID-19 au sein du ménage et le type de pratique professionnelle ont émergé comme des déterminants importants de l'infection. Ces résultats soulignent l'importance de prendre en

compte à la fois les facteurs professionnels et non professionnels dans la gestion des risques d'infection au sein de cette population.

En conclusion, l'ensemble des résultats issus du projet COVID-SéroPRIM ont fourni des données essentielles sur l'immunogénicité des vaccins contre le SARS-CoV-2 parmi les professionnels de santé en soins primaires. Ce projet a également contribué à la compréhension de l'impact de la pandémie de la COVID-19 chez les professionnels de la santé exerçant en soins primaires, mettant en lumière l'importance de renforcer les mesures de protection sur le lieu de travail et de prendre en compte les facteurs individuels et environnementaux dans la gestion des risques d'infection. Ces résultats peuvent donc orienter les stratégies de vaccination et les mesures de prévention pour protéger efficacement cette population clé et réduire la transmission du virus dans la communauté.

Il est important de souligner que ces conclusions ne sont pas seulement pertinentes pour la gestion actuelle de la pandémie, mais également pour la préparation aux futures épidémies. Les méthodologies développées et les données recueillies dans le cadre de ce projet de thèse peuvent servir de référence pour la surveillance et la gestion des maladies infectieuses à l'avenir. En tirant des leçons des expériences passées, les autorités de santé publique pourront mieux anticiper et répondre aux défis posés par de nouvelles menaces pour la santé publique.

Par conséquent, les conclusions de cette thèse pourraient servir de base à des programmes de formation et de sensibilisation visant à éduquer le grand public, les communautés universitaires, les professionnels de la santé et les décideurs sur les mesures de prévention, l'importance de la vaccination et la gestion des risques d'infection.

Enfin, nos futurs travaux se concentreront sur les membres des ménages des professionnels de la santé exerçant en soins primaires en France métropolitaine. Ces investigations permettront une meilleure compréhension de la transmission du virus dans des contextes familiaux spécifiques, d'identifier les groupes les plus à risque et de guider le développement de stratégies de prévention efficaces ciblées pour contrôler la propagation du virus au sein des ménages. Ainsi, un troisième article est en cours de rédaction concernant les membres mineurs. Par la suite, un quatrième article se focalisera sur les membres majeurs.

Références bibliographiques

1. Coronavirus Disease (COVID-19) - events as they happen Available online: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen> (accessed on 4 September 2023).
2. Wu, F.; Zhao, S.; Yu, B.; Chen, Y.-M.; Wang, W.; Song, Z.-G.; Hu, Y.; Tao, Z.-W.; Tian, J.-H.; Pei, Y.-Y.; et al. A New Coronavirus Associated with Human Respiratory Disease in China. *Nature* **2020**, *579*, 265–269, doi:10.1038/s41586-020-2008-3.
3. Coronavirus Disease (COVID-19) - Situation Reports Available online: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> (accessed on 4 September 2023).
4. Wang, C.; Horby, P.W.; Hayden, F.G.; Gao, G.F. A Novel Coronavirus Outbreak of Global Health Concern. *Lancet* **2020**, *395*, 470–473, doi:10.1016/S0140-6736(20)30185-9.
5. Zhang, N.; Yang, X.; Su, B.; Dou, Z. Analysis of SARS-CoV-2 Transmission in a University Classroom Based on Real Human Close Contact Behaviors. *Science of The Total Environment* **2024**, *917*, 170346, doi:10.1016/j.scitotenv.2024.170346.
6. Ren, L.-L.; Wang, Y.-M.; Wu, Z.-Q.; Xiang, Z.-C.; Guo, L.; Xu, T.; Jiang, Y.-Z.; Xiong, Y.; Li, Y.-J.; Li, X.-W.; et al. Identification of a Novel Coronavirus Causing Severe Pneumonia in Human: A Descriptive Study. *Chinese Medical Journal* **2020**, *133*, 1015–1024, doi:10.1097/CM9.0000000000000722.
7. WHO Chronologie de l'action de l'OMS face à la COVID-19 Available online: <https://www.who.int/fr/news/item/29-06-2020-covid-timeline> (accessed on 17 January 2023).
8. Gorbalenya, A.E.; Baker, S.C.; Baric, R.S.; Groot, R.J. de; Drosten, C.; Gulyaeva, A.A.; Haagmans, B.L.; Lauber, C.; Leontovich, A.M.; Neuman, B.W.; et al. Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus: The Species and Its Viruses – a Statement of the Coronavirus Study Group. *BioRxiv* **2020**, doi:10.1101/2020.02.07.937862.
9. WHO Appellation de la maladie à coronavirus (COVID-19) et du virus qui la cause Available online: [https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it) (accessed on 18 January 2023).
10. Zhou, P.; Yang, X.-L.; Wang, X.-G.; Hu, B.; Zhang, L.; Zhang, W.; Si, H.-R.; Zhu, Y.; Li, B.; Huang, C.-L.; et al. A Pneumonia Outbreak Associated with a New Coronavirus of Probable Bat Origin. *Nature* **2020**, *579*, 270–273, doi:10.1038/s41586-020-2012-7.
11. Seyed Hosseini, E.; Riahi Kashani, N.; Nikzad, H.; Azadbakht, J.; Hassani Bafrani, H.; Haddad Kashani, H. The Novel Coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of Action, Detection and Recent Therapeutic Strategies. *Virology* **2020**, *551*, 1–9, doi:10.1016/j.virol.2020.08.011.
12. Kirtipal, N.; Bharadwaj, S.; Kang, S.G. From SARS to SARS-CoV-2, Insights on Structure, Pathogenicity and Immunity Aspects of Pandemic Human Coronaviruses. *Infection, Genetics and Evolution* **2020**, *85*, 104502, doi:10.1016/j.meegid.2020.104502.
13. Zhu, N.; Zhang, D.; Wang, W.; Li, X.; Yang, B.; Song, J.; Zhao, X.; Huang, B.; Shi, W.; Lu, R.; et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine* **2020**, *382*, 727–733, doi:10.1056/NEJMoa2001017.
14. Worobey, M.; Levy, J.I.; Serrano, L.M.; Crits-Christoph, A.; Pekar, J.E.; Goldstein, S.A.; Rasmussen, A.L.; Kraemer, M.U.G.; Newman, C.; Koopmans, M.P.G.; et al. The Huanan Seafood Wholesale Market in Wuhan Was the Early Epicenter of the COVID-19 Pandemic. *Science* **2022**, doi:10.1126/science.abp8715.

15. Okada, P.; Buathong, R.; Phuygun, S.; Thanadachakul, T.; Parnmen, S.; Wongboot, W.; Waicharoen, S.; Wacharapluesadee, S.; Uttayamakul, S.; Vachiraphan, A.; et al. Early Transmission Patterns of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Travellers from Wuhan to Thailand, January 2020. *Euro Surveill* **2020**, *25*, 2000097, doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.8.2000097.
16. Phan, L.T.; Nguyen, T.V.; Luong, Q.C.; Nguyen, T.V.; Nguyen, H.T.; Le, H.Q.; Nguyen, T.T.; Cao, T.M.; Pham, Q.D. Importation and Human-to-Human Transmission of a Novel Coronavirus in Vietnam. *N Engl J Med* **2020**, *382*, 872–874, doi:10.1056/NEJMc2001272.
17. Holshue, M.L.; DeBolt, C.; Lindquist, S.; Lofy, K.H.; Wiesman, J.; Bruce, H.; Spitters, C.; Ericson, K.; Wilkerson, S.; Tural, A.; et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *New England Journal of Medicine* **2020**, *382*, 929–936, doi:10.1056/NEJMoa2001191.
18. Or, Z.; Gandré, C.; Durand Zaleski, I.; Steffen, M. France's Response to the Covid-19 Pandemic: Between a Rock and a Hard Place. *Health Econ Policy Law* **2021**, 1–13, doi:10.1017/S1744133121000165.
19. Sreedharan, S.; Mian, M.; McArdle, D.J.T.; Rhodes, A. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Diagnostic Imaging Services in Australia. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology* **2022**, *66*, 377–384, doi:10.1111/1754-9485.13291.
20. Saied, A.A.; Metwally, A.A.; Madkhali, N.A.B.; Haque, S.; Dhama, K. Egypt's COVID-19 Recent Happenings and Perspectives: A Mini-Review. *Frontiers in Public Health* **2021**, *9*, doi: 10.3389/fpubh.2021.696082.
21. WHO Déclaration sur la deuxième réunion du Comité d'urgence du Règlement sanitaire international (2005) concernant la flambée de nouveau coronavirus 2019 (2019-nCoV) Available online: [https://www.who.int/fr/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/fr/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)) (accessed on 18 January 2023).
22. WHO Director-General's Opening Remarks at the Media Briefing on COVID-19 - 11 March 2020 Available online: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (accessed on 18 January 2023).
23. Holmes, E.C.; Goldstein, S.A.; Rasmussen, A.L.; Robertson, D.L.; Crits-Christoph, A.; Wertheim, J.O.; Anthony, S.J.; Barclay, W.S.; Boni, M.F.; Doherty, P.C.; et al. The Origins of SARS-CoV-2: A Critical Review. *Cell* **2021**, *184*, 4848–4856, doi:10.1016/j.cell.2021.08.017.
24. Segondy, M. Les Coronavirus Humains. *Rev Francoph Lab* **2020**, *2020*, 32–39, doi:10.1016/S1773-035X(20)30311-7.
25. Ravi, V.; Saxena, S.; Panda, P.S. Basic Virology of SARS-CoV 2. *Indian Journal of Medical Microbiology* **2022**, *40*, 182–186, doi:10.1016/j.ijmmb.2022.02.005.
26. Hu, B.; Guo, H.; Zhou, P.; Shi, Z.-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* **2021**, *19*, 141–154, doi:10.1038/s41579-020-00459-7.
27. Jamaï Amir, I.; Lebar, Z.; yahyaoui, G.; Mahmoud, M. Covid-19 : Virologie, Épidémiologie et Diagnostic Biologique. *Option/Bio* **2020**, *31*, 15–20, doi:10.1016/S0992-5945(20)30178-1.
28. Lu, R.; Zhao, X.; Li, J.; Niu, P.; Yang, B.; Wu, H.; Wang, W.; Song, H.; Huang, B.; Zhu, N.; et al. Genomic Characterisation and Epidemiology of 2019 Novel Coronavirus: Implications for Virus Origins and Receptor Binding. *Lancet* **2020**, *395*, 565–574, doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8.

29. Kadam, S.B.; Sukhramani, G.S.; Bishnoi, P.; Pable, A.A.; Barvkar, V.T. SARS-CoV-2, the Pandemic Coronavirus: Molecular and Structural Insights. *Journal of Basic Microbiology* **2021**, *61*, 180–202, doi:10.1002/jobm.202000537.
30. Tang, X.; Wu, C.; Li, X.; Song, Y.; Yao, X.; Wu, X.; Duan, Y.; Zhang, H.; Wang, Y.; Qian, Z.; et al. On the Origin and Continuing Evolution of SARS-CoV-2. *National Science Review* **2020**, *7*, 1012–1023, doi:10.1093/nsr/nwaa036.
31. Aboubakr, H.A.; Sharafeldin, T.A.; Goyal, S.M. Stability of SARS-CoV-2 and Other Coronaviruses in the Environment and on Common Touch Surfaces and the Influence of Climatic Conditions: A Review. *Transboundary and Emerging Diseases* **2021**, *68*, 296–312, doi:10.1111/tbed.13707.
32. Chan, K.H.; Peiris, J.S.M.; Lam, S.Y.; Poon, L.L.M.; Yuen, K.Y.; Seto, W.H. The Effects of Temperature and Relative Humidity on the Viability of the SARS Coronavirus. *Adv Virol* **2011**, 734690, doi:10.1155/2011/734690.
33. van Doremalen, N.; Bushmaker, T.; Morris, D.H.; Holbrook, M.G.; Gamble, A.; Williamson, B.N.; Tamin, A.; Harcourt, J.L.; Thornburg, N.J.; Gerber, S.I.; et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *New England Journal of Medicine* **2020**, *382*, 1564–1567, doi:10.1056/NEJMc2004973.
34. Kampf, G.; Todt, D.; Pfaender, S.; Steinmann, E. Persistence of Coronaviruses on Inanimate Surfaces and Their Inactivation with Biocidal Agents. *Journal of Hospital Infection* **2020**, *104*, 246–251, doi:10.1016/j.jhin.2020.01.022.
35. Kratzel, A.; Todt, D.; V'kovski, P.; Steiner, S.; Gultom, M.L.; Thao, T.T.N.; Ebert, N.; Holwerda, M.; Steinmann, J.; Niemeyer, D.; et al. Efficient Inactivation of SARS-CoV-2 by WHO-Recommended Hand Rub Formulations and Alcohols. *BioRxiv* **2020**, doi:2020.03.10.986711.
36. Matthew Borok Le cycle viral de SARS-CoV-2 | Arbre des Connaissances Available online: <https://arbre-des-connaissances-apsr.org/le-cycle-viral-de-sars-cov-2/> (accessed on 14 March 2023).
37. Santos-López, G.; Cortés-Hernández, P.; Vallejo-Ruiz, V.; Reyes-Leyva, J. SARS-CoV-2: Generalidades, Origen y Avances En El Tratamiento. *Gaceta Médica de México* **2021**, *157*, doi:10.24875/GMM.20000505.
38. Li, W.; Zhang, C.; Sui, J.; Kuhn, J.H.; Moore, M.J.; Luo, S.; Wong, S.-K.; Huang, I.-C.; Xu, K.; Vasilieva, N.; et al. Receptor and Viral Determinants of SARS-Coronavirus Adaptation to Human ACE2. *EMBO J* **2005**, *24*, 1634–1643, doi:10.1038/sj.emboj.7600640.
39. Bonny, V.; Maillard, A.; Mousseaux, C.; Plaçais, L.; Richier, Q. COVID-19 : Physiopathologie d'une Maladie à Plusieurs Visages. *Rev Med Interne* **2020**, *41*, 375–389, doi:10.1016/j.revmed.2020.05.003.
40. Hamming, I.; Timens, W.; Bulthuis, M.; Lely, A.; Navis, G.; van Goor, H. Tissue Distribution of ACE2 Protein, the Functional Receptor for SARS Coronavirus. A First Step in Understanding SARS Pathogenesis. *The Journal of Pathology* **2004**, *203*, 631–637, doi:10.1002/path.1570.
41. Shukla, A.K.; Banerjee, M. Angiotensin-Converting-Enzyme 2 and Renin-Angiotensin System Inhibitors in COVID-19: An Update. *High Blood Press Cardiovasc Prev* **2021**, *28*, 129–139, doi:10.1007/s40292-021-00439-9.
42. Yesudhas, D.; Srivastava, A.; Gromiha, M.M. COVID-19 Outbreak: History, Mechanism, Transmission, Structural Studies and Therapeutics. *Infection* **2021**, *49*, 199–213, doi:10.1007/s15010-020-01516-2.
43. Jackson, C.B.; Farzan, M.; Chen, B.; Choe, H. Mechanisms of SARS-CoV-2 Entry into Cells. *Nat Rev Mol Cell Biol* **2022**, *23*, 3–20, doi:10.1038/s41580-021-00418-x.

44. Mohamadian, M.; Chiti, H.; Shoghli, A.; Biglari, S.; Parsamanesh, N.; Esmaeilzadeh, A. COVID-19: Virology, Biology and Novel Laboratory Diagnosis. *The Journal of Gene Medicine* **2021**, *23*, e3303, doi:10.1002/jgm.3303.
45. Lim, Y.X.; Ng, Y.L.; Tam, J.P.; Liu, D.X. Human Coronaviruses: A Review of Virus–Host Interactions. *Diseases* **2016**, *4*, 26, doi:10.3390/diseases4030026.
46. de Wit, E.; van Doremalen, N.; Falzarano, D.; Munster, V.J. SARS and MERS: Recent Insights into Emerging Coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* **2016**, *14*, 523–534, doi:10.1038/nrmicro.2016.81.
47. Meyerowitz, E.A.; Richterman, A.; Gandhi, R.T.; Sax, P.E. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med* **2021**, *174*, 69–79, doi:10.7326/M20-5008.
48. Abd, E.W.; Eassa, S.M.; Metwally, M.; Al-Hraishawi, H.; Omar, S.R. SARS-CoV-2 Transmission Channels: A Review of the Literature. *MEDICC Rev* **2020**, *22*, 51–69, doi:10.37757/MR2020.V22.N4.3.
49. Lina, B.; Peiffer-Smadja, N. Coronavirus et Covid-19 · Inserm, La science pour la santé Available online: <https://www.inserm.fr/dossier/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov/> (accessed on 16 March 2023).
50. Centeno-Tablante, E.; Medina-Rivera, M.; Finkelstein, J.L.; Rayco-Solon, P.; Garcia-Casal, M.N.; Rogers, L.; Ghezzi-Kopel, K.; Ridwan, P.; Peña-Rosas, J.P.; Mehta, S. Transmission of SARS-CoV-2 through Breast Milk and Breastfeeding: A Living Systematic Review. *Annals of the New York Academy of Sciences* **2021**, *1484*, 32–54, doi:10.1111/nyas.14477.
51. Kyle, M.H.; Hussain, M.; Saltz, V.; Mollicone, I.; Bence, M.; Dumitriu, D. Vertical Transmission and Neonatal Outcomes Following Maternal SARS-CoV-2 Infection During Pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology* **2022**, *65*, 195, doi:10.1097/GRF.0000000000000667.
52. Boechat, J.L.; Chora, I.; Morais, A.; Delgado, L. The Immune Response to SARS-CoV-2 and COVID-19 Immunopathology – Current Perspectives. *Pulmonology* **2021**, *27*, 423–437, doi:10.1016/j.pulmoe.2021.03.008.
53. A, D. Tout savoir sur le COVID-19 - Ministère de la santé et de la prévention Available online: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/coronavirus/tout-savoir-sur-le-covid-19/article/reponses-a-vos-questions> (accessed on 16 March 2023).
54. Michelen, M.; Jones, N.; Stavropoulou, C. In patients of COVID-19, what are the symptoms and clinical features of mild and moderate cases? Available online: <https://www.cebm.net/covid-19/in-patients-of-covid-19-what-are-the-symptoms-and-clinical-features-of-mild-and-moderate-case/> (accessed on 22 March 2023).
55. Ravindra, K.; Malik, V.S.; Padhi, B.K.; Goel, S.; Gupta, M. Asymptomatic Infection and Transmission of COVID-19 among Clusters: Systematic Review and Meta-Analysis. *Public Health* **2022**, *203*, 100–109, doi:10.1016/j.puhe.2021.12.003.
56. You, Y.; Yang, X.; Hung, D.; Yang, Q.; Wu, T.; Deng, M. Asymptomatic COVID-19 Infection: Diagnosis, Transmission, Population Characteristics. *BMJ Supportive & Palliative Care* **2021**, doi:10.1136/bmjspcare-2020-002813.
57. Sui, Z.; Dai, X.; Lu, Q.; Zhang, Y.; Huang, M.; Li, S.; Peng, T.; Xie, J.; Zhang, Y.; Wu, C.; et al. Viral Dynamics and Antibody Responses in People with Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *Sig Transduct Target Ther* **2021**, *6*, 1–7, doi:10.1038/s41392-021-00596-2.

58. Wiersinga, W.J.; Rhodes, A.; Cheng, A.C.; Peacock, S.J.; Prescott, H.C. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* **2020**, *324*, 782–793, doi:10.1001/jama.2020.12839.
59. Umakanthan, S.; Sahu, P.; Ranade, A.V.; Bukelo, M.M.; Rao, J.S.; Abrahao-Machado, L.F.; Dahal, S.; Kumar, H.; Kv, D. Origin, Transmission, Diagnosis and Management of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Postgraduate Medical Journal* **2020**, *96*, 753–758, doi:10.1136/postgradmedj-2020-138234.
60. Hubiche, T.; Cardot-Leccia, N.; Le Duff, F.; Seitz-Polski, B.; Giordana, P.; Chiaverini, C.; Giordanengo, V.; Gonfrier, G.; Raimondi, V.; Bausset, O.; et al. Clinical, Laboratory, and Interferon-Alpha Response Characteristics of Patients With Chilblain-like Lesions During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Dermatology* **2021**, *157*, 202–206, doi:10.1001/jamadermatol.2020.4324.
61. Rahman, S.; Montero, M.T.V.; Rowe, K.; Kirton, R.; Kunik, F. Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Presentations, Diagnosis and Treatment of COVID-19: A Review of Current Evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol* **2021**, 1–21, doi:10.1080/17512433.2021.1902303.
62. Chams, N.; Chams, S.; Badran, R.; Shams, A.; Araji, A.; Raad, M.; Mukhopadhyay, S.; Stroberg, E.; Duval, E.J.; Barton, L.M.; et al. COVID-19: A Multidisciplinary Review. *Frontiers in Public Health* **2020**, *8*, doi:10.3389/fpubh.2020.00383.
63. Perrotta, F.; Corbi, G.; Mazzeo, G.; Boccia, M.; Aronne, L.; D’Agnano, V.; Komici, K.; Mazzarella, G.; Parrella, R.; Bianco, A. COVID-19 and the Elderly: Insights into Pathogenesis and Clinical Decision-Making. *Aging Clin Exp Res* **2020**, *32*, 1599–1608, doi:10.1007/s40520-020-01631-y.
64. Wirth, R.; Becker, C.; Djukic, M.; Drebenstedt, C.; Heppner, H.J.; Jacobs, A.H.; Meisel, M.; Michels, G.; Nau, R.; Pantel, J.; et al. COVID-19 im Alter – Die geriatrische Perspektive. *Z Gerontol Geriatr* **2021**, *54*, 152–160, doi:10.1007/s00391-021-01864-0.
65. Jimeno-Almazán, A.; Pallarés, J.G.; Buendía-Romero, Á.; Martínez-Cava, A.; Franco-López, F.; Sánchez-Alcaraz Martínez, B.J.; Bernal-Morel, E.; Courel-Ibáñez, J. Post-COVID-19 Syndrome and the Potential Benefits of Exercise. *International Journal of Environmental Research and Public Health* **2021**, *18*, 5329, doi:10.3390/ijerph18105329.
66. Raveendran, A.V.; Jayadevan, R.; Sashidharan, S. Long COVID: An Overview. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* **2021**, *15*, 869–875, doi:10.1016/j.dsx.2021.04.007.
67. Akbarialiabad, H.; Taghrir, M.H.; Abdollahi, A.; Ghahramani, N.; Kumar, M.; Paydar, S.; Razani, B.; Mwangi, J.; Asadi-Pooya, A.A.; Malekmakan, L.; et al. Long COVID, a Comprehensive Systematic Scoping Review. *Infection* **2021**, *49*, 1163–1186, doi:10.1007/s15010-021-01666-x.
68. Hossain, M.M.; Tasnim, S.; Sultana, A.; Faizah, F.; Mazumder, H.; Zou, L.; McKyer, E.L.J.; Ahmed, H.U.; Ma, P. Epidemiology of Mental Health Problems in COVID-19: A Review. *F1000Res* **2020**, *9*, 636, doi:10.12688/f1000research.24457.1.
69. Walton, M.; Murray, E.; Christian, M.D. Mental Health Care for Medical Staff and Affiliated Healthcare Workers during the COVID-19 Pandemic. *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care* **2020**, *9*, 241–247, doi:10.1177/2048872620922795.
70. Zhang, J.; Dong, X.; Liu, G.; Gao, Y. Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality. *Clinic Rev Allerg Immunol* **2023**, *64*, 90–107, doi:10.1007/s12016-022-08921-5.

71. L'Institut Pasteur séquence le génome complet du coronavirus SARS-CoV-2 Available online: <https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/institut-pasteur-sequence-genome-complet-du-coronavirus-sars-cov-2> (accessed on 3 October 2023).
72. Bertholom, C. Sars-CoV-2 : Émergence, Aspects Virologiques et Diagnostiques. *Option/Bio* **2020**, *31*, 21–23, doi:10.1016/S0992-5945(20)30235-X.
73. Wölfel, R.; Corman, V.M.; Guggemos, W.; Seilmaier, M.; Zange, S.; Müller, M.A.; Niemeyer, D.; Jones, T.C.; Vollmar, P.; Rothe, C.; et al. Virological Assessment of Hospitalized Patients with COVID-2019. *Nature* **2020**, *581*, 465–469, doi:10.1038/s41586-020-2196-x.
74. Suzie, D. Revue rapide sur les tests de détection antigénique du virus SARS-CoV-2. 2020. Available online: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-10/synthese_test_antigeniques_vd.pdf (accessed on 10 May 2023).
75. Dalour, S. Place des tests sérologiques dans la prise en charge de la maladie COVID-19. 2020. Available online: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-04/cadrage_tests_serologiques_covid-19_vf.pdf
76. Ong, D.S.Y.; Fragkou, P.C.; Schweitzer, V.A.; Chemaly, R.F.; Moschopoulos, C.D.; Skevaki, C. How to Interpret and Use COVID-19 Serology and Immunology Tests. *Clinical Microbiology and Infection* **2021**, *27*, 981–986, doi:10.1016/j.cmi.2021.05.001.
77. a.schoening Anti-SARS-CoV-2 QuantiVac ELISA IgG 2021. Available online: https://www.coronavirus-diagnostics.com/documents/Indications/Infections/Coronavirus/El_2606_D_UK_E.pdf (accessed on 5 October 2023).
78. Marqueurs Biologiques d'immunité Dans Le Cadre de La Covid 19 – Eurofins Biomnis Available online: <https://www.eurofins-biomnis.com/biomnis-live/actualites/marqueurs-biologiques-dimmunité-dans-le-cadre-de-la-covid-19/#> (accessed on 29 January 2024).
79. Guo, L.; Ren, L.; Yang, S.; Xiao, M.; Chang, D.; Yang, F.; Dela Cruz, C.S.; Wang, Y.; Wu, C.; Xiao, Y.; et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis* **2020**, *71*, 778–785, doi:10.1093/cid/ciaa310.
80. Robbiani, D.F.; Gaebler, C.; Muecksch, F.; Lorenzi, J.C.C.; Wang, Z.; Cho, A.; Agudelo, M.; Barnes, C.O.; Gazumyan, A.; Finkin, S.; et al. Convergent Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Convalescent Individuals. *Nature* **2020**, *584*, 437–442, doi:10.1038/s41586-020-2456-9.
81. Chen, X.; Pan, Z.; Yue, S.; Yu, F.; Zhang, J.; Yang, Y.; Li, R.; Liu, B.; Yang, X.; Gao, L.; et al. Disease Severity Dictates SARS-CoV-2-Specific Neutralizing Antibody Responses in COVID-19. *Sig Transduct Target Ther* **2020**, *5*, 1–6, doi:10.1038/s41392-020-00301-9.
82. Dan, J.M.; Mateus, J.; Kato, Y.; Hastie, K.M.; Yu, E.D.; Faliti, C.E.; Grifoni, A.; Ramirez, S.I.; Haupt, S.; Frazier, A.; et al. Immunological Memory to SARS-CoV-2 Assessed for up to 8 Months after Infection. *Science* **2021**, eabf4063, doi:10.1126/science.abf4063.
83. Qi, H.; Liu, B.; Wang, X.; Zhang, L. The Humoral Response and Antibodies against SARS-CoV-2 Infection. *Nat Immunol* **2022**, *23*, 1008–1020, doi:10.1038/s41590-022-01248-5.
84. Laëtitia, L.G. Réponse rapide dans le cadre de la COVID-19 Traitement de la Covid-19. 2023. Available online: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-06/reco468_fiche_rr_traitement_covid_19_mel.pdf (accessed on 5 October 2023).
85. Wagner^a, C.; Griesel^a, M.; Mikolajewska, A.; Mueller, A.; Nothacker, M.; Kley, K.; Metzendorf, M.-I.; Fischer, A.-L.; Kopp, M.; Stegemann, M.; et al. Systemic Corticosteroids for the Treatment of COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2021**, doi:10.1002/14651858.CD014963.
86. Info Coronavirus Covid-19 Available online: <https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus> (accessed on 5 October 2023).
87. COVID-19 – Point de situation au 23 août 2023 Available online: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2023/covid-19-point-de-situation-au-23-aout-2023-le-virus-sars-cov-2-continue-de-circuler-la-vigilance-se-poursuit> (accessed on 5 October 2023).

88. DICOM_Boris.R Vaccination contre la Covid en France : au 26 novembre 2021, près de 104 413 200 injections ont été réalisées Available online: <https://sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-communiqués-de-presse/article/vaccination-contre-la-covid-en-france-au-26-novembre-2021-pres-de-104-413-200> (accessed on 1 February 2024).
89. Sophie, T. Stratégie de vaccination contre le SARS-CoV-2 : Vaccination des personnes ayant un antécédent de Covid-19. 2021, 15. Available online: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3237271/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-vaccination-des-personnes-ayant-un-antecedent-de-covid-19 (accessed on 19 March 2024).
90. Décision n° 2021.0139/DC/SEESP du 31 mai 2021 du collège de la Haute Autorité de santé complétant les recommandations du 11 février 2021 relatives à « la vaccination des personnes ayant un antécédent de Covid-19 » Available online: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3269859/fr/decision-n-2021-0139/dc/seesp-du-31-mai-2021-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-completant-les-recommandations-du-11-fevrier-2021-relatives-a-la-vaccination-des-personnes-ayant-un-antecedent-de-covid-19 (accessed on 17 March 2022).
91. Dossier thématique - Vaccins contre le Covid-19 disponibles en Available online: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vaccins/covid-19-vaccins-autorises> (accessed on 1 February 2024).
92. Vaccins contre le Covid-19 Available online: <https://www.ameli.fr/haute-corse/assure/sante/themes/covid-19/vaccination-contre-le-covid-19/vaccins-covid19> (accessed on 1 February 2024).
93. Hassett, K.J.; Benenato, K.E.; Jacquinet, E.; Lee, A.; Woods, A.; Yuzhakov, O.; Himansu, S.; Deterling, J.; Geilich, B.M.; Ketova, T.; et al. Optimization of Lipid Nanoparticles for Intramuscular Administration of mRNA Vaccines. *Mol Ther Nucleic Acids* **2019**, *15*, 1–11, doi:10.1016/j.omtn.2019.01.013.
94. Bangari, D.S.; Mittal, S.K. Development of Nonhuman Adenoviruses as Vaccine Vectors. *Vaccine* **2006**, *24*, 849–862, doi:10.1016/j.vaccine.2005.08.101.
95. Bayani, F.; Hashkavaei, N.S.; Arjmand, S.; Rezaei, S.; Uskoković, V.; Alijanianzadeh, M.; Uversky, V.N.; Ranaei Siadat, S.O.; Mozaffari-Jovin, S.; Sefidbakht, Y. An Overview of the Vaccine Platforms to Combat COVID-19 with a Focus on the Subunit Vaccines. *Prog Biophys Mol Biol* **2023**, *178*, 32–49, doi:10.1016/j.pbiomolbio.2023.02.004.
96. Sadarangani, M.; Marchant, A.; Kollmann, T.R. Immunological Mechanisms of Vaccine-Induced Protection against COVID-19 in Humans. *Nat Rev Immunol* **2021**, *21*, 475–484, doi:10.1038/s41577-021-00578-z.
97. Azamor, T.; Horbach, I.S.; Brito e Cunha, D.; Melgaço, J.G.; da Silva, A.M.V.; Tubarão, L.N.; Azevedo, A. de S.; Santos, R.T.; Alves, N. dos S.; Machado, T.L.; et al. Protective Immunity of COVID-19 Vaccination with ChAdOx1 nCoV-19 Following Previous SARS-CoV-2 Infection: A Humoral and Cellular Investigation. *Viruses* **2022**, *14*, 1916, doi:10.3390/v14091916.
98. Stratégie de vaccination contre le SARS-CoV-2 - Vaccination des personnes ayant un antécédent de Covid-19 Available online: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3237271/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-vaccination-des-personnes-ayant-un-antecedent-de-covid-19 (accessed on 17 March 2022).
99. Thomas, S.J.; Moreira, E.D.; Kitchin, N.; Absalon, J.; Gurtman, A.; Lockhart, S.; Perez, J.L.; Pérez Marc, G.; Polack, F.P.; Zerbini, C.; et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. *N Engl J Med* **2021**, *385*, 1761–1773, doi:10.1056/NEJMoa2110345.
100. Li, H.; Li, Y.; Liu, J.; Liu, J.; Han, J.; Yang, L. Vaccination Reduces Viral Load and Accelerates Viral Clearance in SARS-CoV-2 Delta Variant-Infected Patients. *Ann Med* **2023**, *55*, 419–427, doi:10.1080/07853890.2023.2166681.

101. The Effects of Virus Variants on COVID-19 Vaccines Available online: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-effects-of-virus-variants-on-covid-19-vaccines> (accessed on 2 February 2024).
102. Tamandjou Tchuem, C.R.; Auvigne, V.; Vaux, S.; Montagnat, C.; Paireau, J.; Monnier Besnard, S.; Gabet, A.; Benhajkassen, N.; Le Strat, Y.; Parent Du Chatelet, I.; et al. Vaccine Effectiveness and Duration of Protection of COVID-19 mRNA Vaccines against Delta and Omicron BA.1 Symptomatic and Severe COVID-19 Outcomes in Adults Aged 50 Years and over in France. *Vaccine* **2023**, *41*, 2280–2288, doi:10.1016/j.vaccine.2023.02.062.
103. Liang, X.-M.; Xu, Q.-Y.; Jia, Z.-J.; Wu, M.-J.; Liu, Y.-Y.; Lin, L.-R.; Liu, L.-L.; Yang, T.-C. A Third Dose of an Inactivated Vaccine Dramatically Increased the Levels and Decay Times of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies, but Disappointingly Declined Again: A Prospective, Longitudinal, Cohort Study at 18 Serial Time Points Over 368 Days. *Front Immunol* **2022**, *13*, 876037, doi:10.3389/fimmu.2022.876037.
104. A, D.; Prévention, M. de la S. et de la La vaccination contre le Covid-19 - Tout savoir, tout comprendre Available online: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/coronavirus/vaccin-covid-19/la-vaccination-contre-le-covid-19-tout-savoir-tout-comprendre/article/la-vaccination-contre-le-covid-19-tout-savoir-tout-comprendre> (accessed on 2 February 2024).
105. Sun, T.; Wang, Y. Modeling COVID-19 Epidemic in Heilongjiang Province, China. *Chaos Solitons Fractals* **2020**, *138*, 109949, doi:10.1016/j.chaos.2020.109949.
106. Taylor, D.B. A Timeline of the Coronavirus Pandemic. *The New York Times* 2021. Available online: <https://www.nytimes.com/article/coronavirus-timeline.html> (accessed on 5 February 2024).
107. Kang, C.; Meng, F.; Feng, Q.; Yuan, J.; Liu, L.; Xu, L.; Yang, S.; Wei, Y.; Zhao, X.; Yang, J. Implementation of Quarantine in China during the Outbreak of COVID-19. *Psychiatry Res* **2020**, *289*, 113038, doi:10.1016/j.psychres.2020.113038.
108. Allocution liminaire du Directeur général de l’OMS lors du point presse sur la flambée de COVID-19 du 14 février 2020 Available online: <https://www.who.int/fr/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-2019-outbreak-on-14-february-2020> (accessed on 5 February 2024).
109. Gao, J.; Zhang, P. China’s Public Health Policies in Response to COVID-19: From an “Authoritarian” Perspective. *Front Public Health* **2021**, *9*, 756677, doi:10.3389/fpubh.2021.756677.
110. COVID-19 Map Available online: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (accessed on 19 February 2024).
111. Bernard Stoecklin, S.; Rolland, P.; Silue, Y.; Mailles, A.; Campese, C.; Simondon, A.; Mechain, M.; Meurice, L.; Nguyen, M.; Bassi, C.; et al. First Cases of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in France: Surveillance, Investigations and Control Measures, January 2020. *Euro Surveill* **2020**, *25*, 2000094, doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.6.2000094.
112. Bezzini, D.; Schiavetti, I.; Manacorda, T.; Franzone, G.; Battaglia, M.A. First Wave of COVID-19 Pandemic in Italy: Data and Evidence. *Adv Exp Med Biol* **2021**, *1353*, 91–113, doi:10.1007/978-3-030-85113-2_6.
113. Redondo-Bravo, L.; Sierra Moros, M.J.; Martínez Sánchez, E.V.; Lorusso, N.; Carmona Ubago, A.; Gallardo García, V.; Sánchez Villanueva, P.; Puy Azón, A.; Guimbao Bescós, J.; Boone, A.L.; et al. The First Wave of the COVID-19 Pandemic in Spain: Characterisation of Cases and Risk Factors for Severe Outcomes, as at 27 April 2020. *Euro Surveill* **2020**, *25*, 2001431, doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.50.2001431.
114. Spiteri, G.; Fielding, J.; Diercke, M.; Campese, C.; Enouf, V.; Gaymard, A.; Bella, A.; Sognamiglio, P.; Sierra Moros, M.J.; Riutort, A.N.; et al. First Cases of Coronavirus Disease

- 2019 (COVID-19) in the WHO European Region, 24 January to 21 February 2020. *Euro Surveill* **2020**, *25*, 2000178, doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.9.2000178.
115. Serdan, T.D.A.; Masi, L.N.; Gorjao, R.; Pithon-Curi, T.C.; Curi, R.; Hirabara, S.M. COVID-19 in Brazil: Historical Cases, Disease Milestones, and Estimated Outbreak Peak. *Travel Med Infect Dis* **2020**, *38*, 101733, doi:10.1016/j.tmaid.2020.101733.
 116. Care, A.G.D. of H. and A. First Confirmed Case of Novel Coronavirus in Australia Available online: <https://www.health.gov.au/ministers/the-hon-greg-hunt-mp/media/first-confirmed-case-of-novel-coronavirus-in-australia> (accessed on 5 February 2024).
 117. Medhat, M.A.; El Kassas, M. COVID-19 in Egypt: Uncovered Figures or a Different Situation? *J Glob Health* **2020**, *10*, 010368, doi:10.7189/jogh.10.010368.
 118. Coronavirus : chiffres clés et évolution de la COVID-19 en France et dans le Monde Available online: </dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde> (accessed on 16 March 2021).
 119. SPF Bulletin de santé publique COVID-19. Juillet 2022. Available online: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/bulletin-de-sante-publique-covid-19.-juillet-2022> (accessed on 21 February 2024).
 120. SPF COVID-19 : point épidémiologique du 7 mai 2020 Available online: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-7-mai-2020> (accessed on 21 February 2024).
 121. Adresse aux Français, ^{12 mars 2020} ~~12 mars 2020~~ Available online: <https://www.elysee.fr/emmanuel-macron/2020/03/12/adresse-aux-francais> (accessed on 6 February 2024).
 122. SPF COVID-19 : point épidémiologique du 12 novembre 2020 Available online: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-12-novembre-2020> (accessed on 21 February 2024).
 123. Adresse aux Français - 28 octobre 2020 Available online: <https://www.elysee.fr/emmanuel-macron/2020/10/28/adresse-aux-francais-28-octobre> (accessed on 6 February 2024).
 124. VaccinTracker Covid19 : nombre de français vaccinés. *CovidTracker*. Available online: <https://covidtracker.fr/vaccintracker/> (accessed on 6 February 2024).
 125. SPF COVID-19 : point épidémiologique du 8 avril 2021 Available online: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-8-avril-2021> (accessed on 21 February 2024).
 126. Adresse aux Français - 31 mars 2021 Available online: <https://www.elysee.fr/emmanuel-macron/2021/03/31/adresse-aux-francais-31-mars-2021> (accessed on 19 February 2024).
 127. SPF COVID-19 : point épidémiologique du 19 aout 2021 Available online: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-19-aout-2021> (accessed on 21 February 2024).
 128. Adresse aux Français - 12 juillet 2021 Available online: <https://www.elysee.fr/emmanuel-macron/2021/07/12/adresse-aux-francais-12-juillet-2021> (accessed on 7 February 2024).

129. Avis n° 2021.0061/AC/SEESP du 23 août 2021 du collège de la HAS relatif à la définition des populations à cibler par la campagne de rappel vaccinal chez les personnes ayant eu une primovaccination complète contre la Covid-19 Available online: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3283044/fr/avis-n-2021-0061/ac/seesp-du-23-aout-2021-du-college-de-la-has-relatif-a-la-definition-des-populations-a-cibler-par-la-campagne-de-rappel-vaccinal-chez-les-personnes-ayant-eu-une-primovaccination-compleete-contre-la-covid-19 (accessed on 7 February 2024).
130. SPF COVID-19 : point épidémiologique du 27 janvier 2022 Available online: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-27-janvier-2022> (accessed on 21 February 2024).
131. DICOM_Alexandre.A Vaccination contre la Covid en France : au 15 décembre 2021, 16 678 837 doses de rappel ont été réalisées Available online: <https://sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-communiques-de-presse/article/vaccination-contre-la-covid-en-france-au-15-decembre-2021-16-678-837-doses-de> (accessed on 7 February 2024).
132. Protocole sanitaire : le niveau 3 s’appliquera dans toutes les écoles primaires Available online: <https://www.gouvernement.fr/actualite/protocole-sanitaire-le-niveau-3-s-appliquera-dans-toutes-les-ecoles-primaires> (accessed on 7 February 2024).
133. Les discothèques resteront fermées trois semaines supplémentaires Available online: <https://www.gouvernement.fr/actualite/les-discotheques-resteront-fermees-trois-semaines-supplementaires> (accessed on 7 February 2024).
134. Assemblée nationale. Projet de loi n°9 - 16e législature Available online: https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/16/textes/l16b0009_projet-loi (accessed on 7 February 2024).
135. Variant Omicron : que sait-on du sous-lignage BA.2 ? Available online: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2022/variant-omicron-que-sait-on-du-sous-lignage-ba.2> (accessed on 7 February 2024).
136. SPF COVID-19 : point épidémiologique du 7 avril 2022 Available online: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-7-avril-2022> (accessed on 21 February 2024).
137. Situation sanitaire : le calendrier d’allègement des mesures pour les professionnels Available online: <https://www.economie.gouv.fr/covid19-soutien-entreprises/situation-sanitaire-calendrier-allegement-mesures-professionnels> (accessed on 7 February 2024).
138. SPF COVID-19 : point épidémiologique du 12 mai 2022 Available online: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-12-mai-2022> (accessed on 21 February 2024).
139. SPF COVID-19 : point épidémiologique du 9 juin 2022 Available online: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-9-juin-2022> (accessed on 21 February 2024).
140. SPF COVID-19 : point épidémiologique du 14 juillet 2022 Available online: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-national-du-14-juillet-2022> (accessed on 21 February 2024).

141. SPF COVID-19 : point épidémiologique du 28 juillet 2022 Available online: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-28-juillet-2022> (accessed on 21 February 2024).
142. Les restrictions sanitaires en janvier 2022 : adaptation des activités associatives Available online: <https://www.associations.gouv.fr/les-restrictions-sanitaires-en-janvier-2022-adaptation-des-activites-associatives.html> (accessed on 7 February 2024).
143. SPF COVID-19 : point épidémiologique du 18 octobre 2022 Available online: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-18-octobre-2022> (accessed on 21 February 2024).
144. Analyse de risque sur les variants émergents du SARS-CoV-2 Available online: <https://www.santepubliquefrance.fr/media/files/01-maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/analyse-de-risque-liee-aux-variants-emergents-de-sars-cov-2-26-10-22> (accessed 26 October 2022).
145. SPF COVID-19 : point épidémiologique du 15 décembre 2022 Available online: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-15-decembre-2022> (accessed on 21 February 2024).
146. SPF COVID-19 : point épidémiologique du 12 janvier 2023 Available online: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-12-janvier-2023> (accessed on 21 February 2024).
147. DICOM_Boris.R Lutte contre l'épidémie de Covid-19 : entrée en vigueur de plusieurs évolutions législatives à compter du 31 janvier 2023 Available online: <https://sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/lutte-contre-l-epidemie-de-covid-19-entree-en-vigueur-de-plusieurs-evolutions> (accessed on 19 February 2024).
148. Coronavirus : circulation des variants du SARS-CoV-2 Available online: <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-circulation-des-variants-du-sars-cov-2> (accessed on 20 February 2024).
149. SPF Bulletin de santé publique COVID-19 en Corse, novembre 2021 Available online: <https://www.santepubliquefrance.fr/regions/provence-alpes-cote-d-azur-et-corse/documents/bulletin-regional/2021/bulletin-de-sante-publique-covid-19-en-corse-novembre-2021> (accessed on 21 February 2024).
150. Rapport d'activité 2022 Available online: <https://www.corse.ars.sante.fr/rapport-dactivite-2022> (accessed on 21 February 2024).
151. Rapport d'activité 2020 Corse Available online: [BSP_COVID-19_Corse_novembre_2021](https://www.corse.ars.sante.fr/rapport-dactivite-2020) (accessed on 20 February 2024).
152. Collectivité de Corse *Rapport d'information Relatif Au Point d'étape Du Dossier Aerien et Le Contexte "COVID-19"; 2020; p. 23.* Available online: <https://www.isula.corsica/assemblea/docs/rapports/2020E7386.pdf> (accessed on 21 February 2024).
153. Rapport d'activité 2021 Available online: <https://www.corse.ars.sante.fr/rapport-dactivite-2021-0> (accessed on 21 February 2024).
154. Préfet *Arrêté Portant Mesures de Prévention de La COVID-19; 2021.* Available online: [recueil-2b-2021-08-005-recueil-des-actes-administratifs-special%20\(1\).pdf](https://www.corse.ars.sante.fr/rapport-dactivite-2021-0) (accessed on 21 February 2024).
155. SPF Surveillance épidémiologique en Corse. Available online: <https://www.santepubliquefrance.fr/regions/provence-alpes-cote-d-azur-et-corse/documents/bulletin-regional/2021/surveillance-epidemiologique-en-corse.-point-au-8-decembre-2021> (accessed on 20 February 2024).

156. SPF Surveillance épidémiologique en Corse. Point au 15 décembre 2021. Available online: <https://www.santepubliquefrance.fr/regions/provence-alpes-cote-d-azur-et-corse/documents/bulletin-regional/2021/surveillance-epidemiologique-en-corse.-point-au-15-decembre-2021> (accessed on 20 February 2024).
157. Certains événements festifs interdits, déclarations préalables, etc. : les nouvelles mesures contre le Covid-19 en Corse Available online: <https://france3-regions.francetvinfo.fr/corse/corse-du-sud/corse-du-sud-face-a-la-cinquieme-vague-la-prefecture-annonce-un-renforcement-des-mesures-de-lutte-contre-le-covid-19-2352550.html> (accessed on 20 February 2024).
158. SPF Surveillance épidémiologique en Corse. Point au 22 décembre 2021. Available online: <https://www.santepubliquefrance.fr/regions/provence-alpes-cote-d-azur-et-corse/documents/bulletin-regional/2021/surveillance-epidemiologique-en-corse.-point-au-22-decembre-2021> (accessed on 20 February 2024).
159. SPF Surveillance épidémiologique en Corse. Point au 29 décembre 2021. Available online: <https://www.santepubliquefrance.fr/regions/provence-alpes-cote-d-azur-et-corse/documents/bulletin-regional/2021/surveillance-epidemiologique-en-corse.-point-au-29-decembre-2021> (accessed on 20 February 2024).
160. SPF Surveillance épidémiologique en Corse. Point au 27 janvier 2022. Available online: <https://www.santepubliquefrance.fr/regions/provence-alpes-cote-d-azur-et-corse/documents/bulletin-regional/2022/surveillance-epidemiologique-en-corse.-point-au-27-janvier-2022> (accessed on 20 February 2024).
161. SPF Surveillance épidémiologique en Corse. Point au 10 mars 2022 Available online: [https://www.santepubliquefrance.fr/regions/provence-alpes-cote-d-azur-et-corse/documents/bulletin-regional/2022/Surveillance épidémiologique en Corse. Point au 10 mars 2022](https://www.santepubliquefrance.fr/regions/provence-alpes-cote-d-azur-et-corse/documents/bulletin-regional/2022/Surveillance%20%C3%A9pid%C3%A9miologique%20en%20Corse.%20Point%20au%2010%20mars%202022) (accessed on 20 February 2024).
162. SPF Surveillance épidémiologique en Corse. Point au 24 février 2022. Available online: <https://www.santepubliquefrance.fr/regions/provence-alpes-cote-d-azur-et-corse/documents/bulletin-regional/2022/surveillance-epidemiologique-en-corse.-point-au-24-fevrier-2022> (accessed on 20 February 2024).
163. SPF Surveillance épidémiologique en Corse. Point au 7 avril 2022. Available online: <https://www.santepubliquefrance.fr/regions/provence-alpes-cote-d-azur-et-corse/documents/bulletin-regional/2022/surveillance-epidemiologique-en-corse.-point-au-7-avril-2022> (accessed on 20 February 2024).
164. Agence Régionale de Santé *Plan Estival 2022*. Available online: <https://www.corse.ars.sante.fr/media/96362/download?inline> (accessed on 24 July 2024).
165. SPF Surveillance épidémiologique en Corse. Point au 13 juillet 2022. Available online: <https://www.santepubliquefrance.fr/regions/provence-alpes-cote-d-azur-et-corse/documents/bulletin-regional/2022/surveillance-epidemiologique-en-corse.-point-au-13-juillet-2022> (accessed on 20 February 2024).
166. SPF Surveillance épidémiologique en Corse. Point au 5 janvier 2023. Available online: <https://www.santepubliquefrance.fr/regions/provence-alpes-cote-d-azur-et-corse/documents/bulletin-regional/2023/surveillance-epidemiologique-en-corse.-point-au-5-janvier-2023> (accessed on 20 February 2024).
167. Covid-19 : hausse des cas en Corse, un nouveau variant à surveiller Available online: <https://france3-regions.francetvinfo.fr/corse/covid-19-hausse-des-cas-en-corse-un-nouveau-variant-a-surveiller-2824568.html> (accessed on 20 February 2024).
168. Araújo, A.A. de S.; Quintans-Júnior, L.J.; Schimieguel, D.M.; Corrêa, C.B.; de Moura, T.R.; Cavalcante, R.C.M.; Grespan, R.; Cerqueira-Meneses, D. de V.; Barreto-Alves, J.A.; Martins-Filho, P.R. Seroprevalence of SARS-CoV-2 Antibodies in Low-Income University Students. *EXCLI J* **2021**, *20*, 276–280, doi:10.17179/excli2021-3459.

169. Xu, L.; Doyle, J.; Barbeau, D.J.; Le Sage, V.; Wells, A.; Duprex, W.P.; Shurin, M.R.; Wheeler, S.E.; McElroy, A.K. A Cross-Sectional Study of SARS-CoV-2 Seroprevalence between Fall 2020 and February 2021 in Allegheny County, Western Pennsylvania, USA. *Pathogens* **2021**, *10*, 710, doi:10.3390/pathogens10060710.
170. Vanbesien, M.; Molenberghs, G.; Geenen, C.; Thibaut, J.; Gorissen, S.; André, E.; Raymenants, J. Risk Factors for SARS-CoV-2 Transmission in Student Residences: A Case-Ascertained Study. *Arch Public Health* **2022**, *80*, 212, doi:10.1186/s13690-022-00966-4.
171. Vusirikala, A.; Whitaker, H.; Jones, S.; Tessier, E.; Borrow, R.; Linley, E.; Hoschler, K.; Baawuah, F.; Ahmad, S.; Andrews, N.; et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 Antibodies in University Students: Cross-Sectional Study, December 2020, England. *Journal of Infection* **2021**, *83*, 104–111, doi:10.1016/j.jinf.2021.04.028.
172. Gressman, P.T.; Peck, J.R. Simulating COVID-19 in a University Environment. *Math Biosci* **2020**, *328*, 108436, doi:10.1016/j.mbs.2020.108436.
173. Tilley, K.; Ayzvazyan, V.; Martinez, L.; Nanda, N.; Kawaguchi, E.S.; O’Gorman, M.; Conti, D.; Gauderman, W.J.; Van Orman, S. A Cross-Sectional Study Examining the Seroprevalence of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Antibodies in a University Student Population. *Journal of Adolescent Health* **2020**, *67*, 763–768, doi:10.1016/j.jadohealth.2020.09.001.
174. Leal Filho, W.; Wall, T.; Rayman-Bacchus, L.; Mifsud, M.; Pritchard, D.J.; Lovren, V.O.; Farinha, C.; Petrovic, D.S.; Balogun, A.-L. Impacts of COVID-19 and Social Isolation on Academic Staff and Students at Universities: A Cross-Sectional Study. *BMC Public Health* **2021**, *21*, 1213, doi:10.1186/s12889-021-11040-z.
175. Migliara, G.; Renzi, E.; Baccolini, V.; Cerri, A.; Donia, P.; Massimi, A.; Marzuillo, C.; De Vito, C.; Casini, L.; Polimeni, A.; et al. Predictors of SARS-CoV-2 Infection in University Students: A Case-Control Study. *Int J Environ Res Public Health* **2022**, *19*, 14376, doi:10.3390/ijerph192114376.
176. Wood, G. There’s No Simple Way to Reopen Universities Available online: <https://www.theatlantic.com/ideas/archive/2020/04/colleges-are-weighting-costs-reopening-fall/610759/> (accessed on 24 November 2021).
177. Gostin, L.O.; Wiley, L.F. Governmental Public Health Powers During the COVID-19 Pandemic: Stay-at-Home Orders, Business Closures, and Travel Restrictions. *JAMA* **2020**, *323*, 2137, doi:10.1001/jama.2020.5460.
178. Baskin, R.G.; Bartlett, R. Healthcare Worker Resilience during the COVID-19 Pandemic: An Integrative Review. *Journal of Nursing Management* **2021**, *29*, 2329, doi:10.1111/jonm.13395.
179. Galanis, P.; Vraika, I.; Fragkou, D.; Bilali, A.; Kaitelidou, D. Seroprevalence of SARS-CoV-2 Antibodies and Associated Factors in Healthcare Workers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Hosp Infect* **2021**, *108*, 120–134, doi:10.1016/j.jhin.2020.11.008.
180. Kayı, İ.; Madran, B.; Keske, Ş.; Karanfil, Ö.; Arribas, J.R.; Pshenichnaya, N.; Petrosillo, N.; Gönen, M.; Ergönül, Ö. The Seroprevalence of SARS-CoV-2 Antibodies among Health Care Workers before the Era of Vaccination: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Microbiol Infect* **2021**, *27*, 1242–1249, doi:10.1016/j.cmi.2021.05.036.
181. Bansal, A.; Trieu, M.-C.; Mohn, K.G.I.; Madsen, A.; Olofsson, J.S.; Sandnes, H.H.; Sævik, M.; Søyland, H.; Hansen, L.; Onyango, T.B.; et al. Risk Assessment and Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Healthcare Workers. *Front Public Health* **2023**, *11*, 1164326, doi:10.3389/fpubh.2023.1164326.

182. Arya, R.; Antonisamy, B.; Kumar, S. Sample Size Estimation in Prevalence Studies. *Indian J Pediatr* **2012**, *79*, 1482–1488, doi:10.1007/s12098-012-0763-3.
183. Sergeant, ESG. Calculateurs Épidémiologiques Epitools. Ausvet. Available online: <https://epitools.ausvet.com.au/> (accessed on 22 November 2021).
184. Capai, L.; Ayhan, N.; Masse, S.; Canarelli, J.; Priet, S.; Simeoni, M.-H.; Charrel, R.; Lamballerie, X. de; Falchi, A. Seroprevalence of SARS-CoV-2 IgG Antibodies in Corsica (France), April and June 2020. *J Clin Med* **2020**, *9*, doi:10.3390/jcm9113569.
185. Salje, H.; Tran Kiem, C.; Lefrancq, N.; Courtejoie, N.; Bosetti, P.; Paireau, J.; Andronico, A.; Hozé, N.; Richet, J.; Dubost, C.-L.; et al. Estimating the Burden of SARS-CoV-2 in France. *Science* **2020**, *369*, 208–211, doi:10.1126/science.abc3517.
186. Gallian, P.; Pastorino, B.; Morel, P.; Chiaroni, J.; Ninove, L.; de Lamballerie, X. Lower Prevalence of Antibodies Neutralizing SARS-CoV-2 in Group O French Blood Donors. *Antiviral Research* **2020**, *181*, 104880, doi:10.1016/j.antiviral.2020.104880.
187. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Available online: <https://www.eea.europa.eu/data-and-maps/indicators/oxygen-consuming-substances-in-rivers/r-development-core-team-2006> (accessed on 22 November 2021).
188. Clopper, C.J.; Pearson, E.S. The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial. *Biometrika* **1934**, *26*, 404–413, doi:10.1093/biomet/26.4.404.
189. Carrat, F.; de Lamballerie, X.; Rahib, D.; Blanché, H.; Lapidus, N.; Artaud, F.; Kab, S.; Renuy, A.; Szabo de Edelenyi, F.; Meyer, L.; et al. Antibody Status and Cumulative Incidence of SARS-CoV-2 Infection among Adults in Three Regions of France Following the First Lockdown and Associated Risk Factors: A Multicohort Study. *Int J Epidemiol* **2021**, *dyab110*, doi:10.1093/ije/dyab110.
190. Capai, L.; Masse, S.; Fourié, T.; Decarreaux, D.; Canarelli, J.; Simeoni, M.-H.; Amroun, A.; Mohammed-Ali, S.; Saba Villarroel, P.M.; de Lamballerie, X.; et al. Impact of the Second Epidemic Wave of SARS-CoV-2: Increased Exposure of Young People. *Front Public Health* **2021**, *9*, 715192, doi:10.3389/fpubh.2021.715192.
191. Géodes - Santé Publique France - Indicateurs : Cartes, Données et Graphiques Available online: https://geodes.santepubliquefrance.fr#c=indicator&i=seroprev_sarscov_reg.seroprevalence_sarscov2&s=2020-41&t=a01&view=map1 (accessed on 20 March 2024).
192. Tuells, J.; Egoavil, C.M.; Pena Pardo, M.A.; Montagud, A.C.; Montagud, E.; Caballero, P.; Zapater, P.; Puig-Barberá, J.; Hurtado-Sanchez, J.A. Seroprevalence Study and Cross-Sectional Survey on COVID-19 for a Plan to Reopen the University of Alicante (Spain). *Int J Environ Res Public Health* **2021**, *18*, 1908, doi:10.3390/ijerph18041908.
193. Arnold, C.R.K.; Srinivasan, S.; Herzog, C.M.; Gontu, A.; Bharti, N.; Small, M.; Rogers, C.J.; Schade, M.M.; Kuchipudi, S.V.; Kapur, V.; et al. SARS-CoV-2 Seroprevalence in a University Community: A Longitudinal Study of the Impact of Student Return to Campus on Infection Risk Among Community Members. *medRxiv* **2021**, 2021.02.17.21251942, doi:10.1101/2021.02.17.21251942.
194. Tsitsilonis, O.E.; Paraskevis, D.; Lianidou, E.; Pierros, V.; Akalestos, A.; Kastritis, E.; Moutsatsou, P.; Scorilas, A.; Sphicopoulos, T.; Terpos, E.; et al. Seroprevalence of Antibodies against SARS-CoV-2 among the Personnel and Students of the National and Kapodistrian University of Athens, Greece: A Preliminary Report. *Life (Basel)* **2020**, *10*, 214, doi:10.3390/life10090214.

195. Ulivieri, A.; Morgante, A.; Magi, F.; Salehi, L.B.; Lavra, L. Retrospective Analysis of Seroprevalence in a Cohort of University Students of Rome (Italy) between September 2020 and July 2021. *Epidemiol Prev* **2022**, *46*, 367–375, doi:10.19191/EP22.5-6.A461.088.
196. Diepstra, K.; Bullington, B.W.; Premkumar, L.; Shook-Sa, B.E.; Jones, C.; Pettifor, A. SARS-CoV-2 Seroprevalence: Demographic and Behavioral Factors Associated With Seropositivity Among College Students in a University Setting. *J Adolesc Health* **2022**, *71*, 559–569, doi:10.1016/j.jadohealth.2022.06.015.
197. Lopes, D.G.; Henriques, A.R.; Santos-Dias, M.; Nunes-da-Silva, C.; Gonçalves, J.; de Sousa, R.D.; Abdulghani, S.; Eletério, J.; Braga, S.J.; Soares, H.; et al. Staff SARS-CoV-2 Seroprevalence and Mental Health as Key Factors in University Response to COVID-19 Pandemic. *Front Public Health* **2021**, *9*, 689919, doi:10.3389/fpubh.2021.689919.
198. Pérez-Tanoira, R.; Lledó García, L.; Torralba González de Suso, M.; Rodríguez Zapata, M.; Arroyo Serrano, T.; Giménez Pardo, C.; Rodríguez Pedrosa, M.I.; Romero Badía, M.N.; Pérez-García, F.; González López, P.; et al. High Seroprevalence Against SARS-CoV-2 Among Faculty of Medicine and Health Sciences Personnel and Students of the University of Alcalá, Spain: Contributing Factors. *Int J Gen Med* **2021**, *14*, 7017–7024, doi:10.2147/IJGM.S332803.
199. Muro, A.; Belhassen-García, M.; Muñoz Bellido, J.L.; Lorenzo Juanes, H.; Vicente, B.; Pendones, J.; Adserias, J.; Sánchez Hernández, G.; Rodríguez Rosa, M.; Vicente Villardón, J.L.; et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 Antibodies and Factors Associated with Seropositivity at the University of Salamanca: The DIANCUSAL Study. *J Clin Med* **2021**, *10*, 3214, doi:10.3390/jcm10153214.
200. Allen, J.L.; Amick III., B.C.; Williams, M.L.; Kennedy, J.L.; Boehme, K.W.; Forrest, J.C.; Primack, B.; Sides, E.A.; Nembhard, W.N.; Gardner, S.F.; et al. A Longitudinal Study of SARS-CoV-2 Antibody Seroprevalence and Mitigation Behaviors among College Students at an Arkansas University. *Journal of American College Health* **2023**, *0*, 1–10, doi:10.1080/07448481.2023.2217456.
201. Deutou Wondeu, A.L.; Talom, B.M.; Linardos, G.; Ngoumo, B.T.; Bello, A.; Ndassi Soufo, A.M.; Momo, A.C.; Doll, C.; Tamuedjoun, A.T.; Kiuate, J.-R.; et al. The COVID-19 Wave Was Already Here: High Seroprevalence of SARS-CoV-2 Antibodies among Staff and Students in a Cameroon University. *J Public Health Afr* **2023**, *14*, 2242, doi:10.4081/jphia.2023.2242.
202. Dossier Complet – Commune de Corte (2B096) | Insee Available online: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2011101?geo=COM-2B096> (accessed on 5 March 2024).
203. Zhen, Q.; Zhang, A.; Huang, Q.; Li, J.; Du, Y.; Zhang, Q. Overview of the Role of Spatial Factors in Indoor SARS-CoV-2 Transmission: A Space-Based Framework for Assessing the Multi-Route Infection Risk. *Int J Environ Res Public Health* **2022**, *19*, 11007, doi:10.3390/ijerph191711007.
204. Alsaïdi, I.; De Sousa Santos, F.; Plard, B.; Janvier, E.; Tinland, A.; Hafni, A.; Mosnier, E. Factors Associated with SARS-CoV2 Infection and Care Pathways among the Most Vulnerable Populations Living in Marseille: A Case Control Study. *BMC Public Health* **2021**, *21*, 1704, doi:10.1186/s12889-021-11716-6.
205. van den Broek-Altenburg, E.M.; Atherly, A.J.; Diehl, S.A.; Gleason, K.M.; Hart, V.C.; MacLean, C.D.; Barkhuff, D.A.; Levine, M.A.; Carney, J.K. Jobs, Housing, and Mask Wearing: Cross-Sectional Study of Risk Factors for COVID-19. *JMIR Public Health Surveill* **2021**, *7*, e24320, doi:10.2196/24320.

206. Garrido-Cumbrera, M.; Braçe, O. What Have We Learned from the Impact of the Pandemic on Our Relationship with Nature? *Managing Protected Areas* **2024**, pp. 227–242, ISBN 978-3-031-40783-3.
207. Luo, W.; Baldwin, E.; Jiang, A.Y.; Li, S.; Yang, B.; Li, H. Effects of Housing Environments on COVID-19 Transmission and Mental Health Revealed by COVID-19 Participant Experience Data from the All of Us Research Program in the USA: A Case–Control Study. *BMJ Open* **2022**, *12*, e063714, doi:10.1136/bmjopen-2022-063714.
208. Galmiche, S.; Charmet, T.; Schaeffer, L.; Paireau, J.; Grant, R.; Chény, O.; Platen, C.V.; Maurizot, A.; Blanc, C.; Dinis, A.; et al. Exposures Associated with SARS-CoV-2 Infection in France: A Nationwide Online Case–Control Study. *The Lancet Regional Health – Europe* **2021**, *7*, doi:10.1016/j.lanepe.2021.100148.
209. Wei, J.-T.; Liu, Y.-X.; Zhu, Y.-C.; Qian, J.; Ye, R.-Z.; Li, C.-Y.; Ji, X.-K.; Li, H.-K.; Qi, C.; Wang, Y.; et al. Impacts of Transportation and Meteorological Factors on the Transmission of COVID-19. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* **2020**, *230*, 113610, doi:10.1016/j.ijheh.2020.113610.
210. Fang, L.-Q.; De Vlas, S.J.; Feng, D.; Liang, S.; Xu, Y.-F.; Zhou, J.-P.; Richardus, J.H.; Cao, W.-C. Geographical Spread of SARS in Mainland China. *Tropical Medicine & International Health* **2009**, *14*, 14–20, doi:10.1111/j.1365-3156.2008.02189.x.
211. Shen, J.; Duan, H.; Zhang, B.; Wang, J.; Ji, J.S.; Wang, J.; Pan, L.; Wang, X.; Zhao, K.; Ying, B.; et al. Prevention and Control of COVID-19 in Public Transportation: Experience from China. *Environ Pollut* **2020**, *266*, 115291, doi:10.1016/j.envpol.2020.115291.
212. Pollán, M.; Pérez-Gómez, B.; Pastor-Barriuso, R.; Oteo, J.; Hernán, M.A.; Pérez-Olmeda, M.; Sanmartín, J.L.; Fernández-García, A.; Cruz, I.; Larrea, N.F. de; et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): A Nationwide, Population-Based Seroepidemiological Study. *The Lancet* **2020**, *396*, 535–544, doi:10.1016/S0140-6736(20)31483-5.
213. Guan, W.; Ni, Z.; Hu, Y.; Liang, W.; Ou, C.; He, J.; Liu, L.; Shan, H.; Lei, C.; Hui, D.S.C.; et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine* **2020**, *382*, 1708–1720, doi:10.1056/NEJMoa2002032.
214. He, X.; Lau, E.H.Y.; Wu, P.; Deng, X.; Wang, J.; Hao, X.; Lau, Y.C.; Wong, J.Y.; Guan, Y.; Tan, X.; et al. Temporal Dynamics in Viral Shedding and Transmissibility of COVID-19. *Nat Med* **2020**, *26*, 672–675, doi:10.1038/s41591-020-0869-5.
215. Ma, S.; Zhang, J.; Zeng, M.; Yun, Q.; Guo, W.; Zheng, Y.; Zhao, S.; Wang, M.H.; Yang, Z. Epidemiological Parameters of COVID-19: Case Series Study. *Journal of Medical Internet Research* **2020**, *22*, e19994, doi:10.2196/19994.
216. Zhang, H.; Hong, C.; Zheng, Q.; Zhou, P.; Zhu, Y.; Zhang, Z.; Bi, Q.; Ma, T. A Multi-Family Cluster of COVID-19 Associated with Asymptomatic and Pre-Symptomatic Transmission in Jixi City, Heilongjiang, China, 2020. *Emerg Microbes Infect* **2020**, *9*, 2509–2514, doi:10.1080/22221751.2020.1837015.
217. Yan, X.; Chen, G.; Jin, Z.; Zhang, Z.; Zhang, B.; He, J.; Yin, S.; Huang, J.; Fan, M.; Li, Z.; et al. Anti-SARS-CoV-2 IgG Levels in Relation to Disease Severity of COVID-19. *J Med Virol* **2022**, *94*, 380–383, doi:10.1002/jmv.27274.
218. Gudbjartsson, D.F.; Norddahl, G.L.; Melsted, P.; Gunnarsdottir, K.; Holm, H.; Eythorsson, E.; Arnthorsson, A.O.; Helgason, D.; Bjarnadottir, K.; Ingvarsson, R.F.; et al. Humoral Immune Response to SARS-CoV-2 in Iceland. *N Engl J Med* **2020**, NEJMoa2026116, doi:10.1056/NEJMoa2026116.

219. Canto e Castro, L.; Gomes, A.; Serrano, M.; Pereira, A.H.G.; Ribeiro, R.; Napoleão, P.; Domingues, I.; Silva, C.; Fanczal, J.; Afonso, Â.; et al. Longitudinal SARS-CoV-2 Seroprevalence in Portugal and Antibody Maintenance 12 Months after Infection. *European Journal of Immunology* **2022**, *52*, 149–160, doi:10.1002/eji.202149619.
220. Ren, L.; Fan, G.; Wu, W.; Guo, L.; Wang, Y.; Li, X.; Wang, C.; Gu, X.; Li, C.; Wang, Y.; et al. Antibody Responses and Clinical Outcomes in Adults Hospitalized With Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Post Hoc Analysis of LOTUS China Trial. *Clinical Infectious Diseases* **2021**, *72*, e545–e551, doi:10.1093/cid/ciaa1247.
221. Seow, J.; Graham, C.; Merrick, B.; Acors, S.; Pickering, S.; Steel, K.J.A.; Hemmings, O.; O’Byrne, A.; Kouphou, N.; Galao, R.P.; et al. Longitudinal Observation and Decline of Neutralizing Antibody Responses in the Three Months Following SARS-CoV-2 Infection in Humans. *Nat Microbiol* **2020**, *5*, 1598–1607, doi:10.1038/s41564-020-00813-8.
222. He, Z.; Ren, L.; Yang, J.; Guo, L.; Feng, L.; Ma, C.; Wang, X.; Leng, Z.; Tong, X.; Zhou, W.; et al. Seroprevalence and Humoral Immune Durability of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies in Wuhan, China: A Longitudinal, Population-Level, Cross-Sectional Study. *Lancet* **2021**, *397*, 1075–1084, doi:10.1016/S0140-6736(21)00238-5.
223. Lumley, S.F.; Wei, J.; O’Donnell, D.; Stoesser, N.E.; Matthews, P.C.; Howarth, A.; Hatch, S.B.; Marsden, B.D.; Cox, S.; James, T.; et al. The Duration, Dynamics, and Determinants of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Antibody Responses in Individual Healthcare Workers. *Clin Infect Dis* **2021**, *73*, e699–e709, doi:10.1093/cid/ciab004.
224. Figueiredo-Campos, P.; Blankenhaus, B.; Mota, C.; Gomes, A.; Serrano, M.; Ariotti, S.; Costa, C.; Nunes-Cabaço, H.; Mendes, A.M.; Gaspar, P.; et al. Seroprevalence of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies in COVID-19 Patients and Healthy Volunteers up to 6 Months Post Disease Onset. *Eur J Immunol* **2020**, *50*, 2025–2040, doi:10.1002/eji.202048970.
225. Iyer, A.S.; Jones, F.K.; Nodoushani, A.; Kelly, M.; Becker, M.; Slater, D.; Mills, R.; Teng, E.; Kamruzzaman, M.; Garcia-Beltran, W.F.; et al. Persistence and Decay of Human Antibody Responses to the Receptor Binding Domain of SARS-CoV-2 Spike Protein in COVID-19 Patients. *Sci Immunol* **2020**, *5*, eabe0367, doi:10.1126/sciimmunol.abe0367.
226. Zhang, J.; Lin, H.; Ye, B.; Zhao, M.; Zhan, J.; Dong, S.; Guo, Y.; Zhao, Y.; Li, M.; Liu, S.; et al. One-Year Sustained Cellular and Humoral Immunities in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Convalescents. *Clin Infect Dis* **2022**, *75*, e1072–e1081, doi:10.1093/cid/ciab884.
227. Garcia, L.; Woudenberg, T.; Rosado, J.; Dyer, A.H.; Donnadieu, F.; Planas, D.; Bruel, T.; Schwartz, O.; Prazuck, T.; Velay, A.; et al. Kinetics of the SARS-CoV-2 Antibody Avidity Response Following Infection and Vaccination. *Viruses* **2022**, *14*, 1491, doi:10.3390/v14071491.
228. Gallais, F.; Gantner, P.; Bruel, T.; Velay, A.; Planas, D.; Wendling, M.-J.; Bayer, S.; Solis, M.; Laugel, E.; Reix, N.; et al. Evolution of Antibody Responses up to 13 Months after SARS-CoV-2 Infection and Risk of Reinfection. *eBioMedicine* **2021**, *71*, doi:10.1016/j.ebiom.2021.103561.
229. Goel, R.R.; Painter, M.M.; Apostolidis, S.A.; Mathew, D.; Meng, W.; Rosenfeld, A.M.; Lundgreen, K.A.; Reynaldi, A.; Khoury, D.S.; Pattekar, A.; et al. mRNA Vaccines Induce Durable Immune Memory to SARS-CoV-2 and Variants of Concern. *Science* **2021**, *374*, abm0829, doi:10.1126/science.abm0829.
230. Cromer, D.; Steain, M.; Reynaldi, A.; Schlub, T.E.; Wheatley, A.K.; Juno, J.A.; Kent, S.J.; Triccas, J.A.; Khoury, D.S.; Davenport, M.P. Neutralising Antibody Titres as Predictors of

- Protection against SARS-CoV-2 Variants and the Impact of Boosting: A Meta-Analysis. *The Lancet Microbe* **2022**, *3*, e52–e61, doi:10.1016/S2666-5247(21)00267-6.
231. Levin, E.G.; Lustig, Y.; Cohen, C.; Fluss, R.; Indenbaum, V.; Amit, S.; Doolman, R.; Asraf, K.; Mendelson, E.; Ziv, A.; et al. Waning Immune Humoral Response to BNT162b2 Covid-19 Vaccine over 6 Months. *N Engl J Med* **2021**, NEJMoa2114583, doi:10.1056/NEJMoa2114583.
 232. Long, Q.-X.; Tang, X.-J.; Shi, Q.-L.; Li, Q.; Deng, H.-J.; Yuan, J.; Hu, J.-L.; Xu, W.; Zhang, Y.; Lv, F.-J.; et al. Clinical and Immunological Assessment of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections. *Nat Med* **2020**, *26*, 1200–1204, doi:10.1038/s41591-020-0965-6.
 233. Ibarrodo, F.J.; Fulcher, J.A.; Goodman-Meza, D.; Elliott, J.; Hofmann, C.; Hausner, M.A.; Ferbas, K.G.; Tobin, N.H.; Aldrovandi, G.M.; Yang, O.O. Rapid Decay of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies in Persons with Mild Covid-19. *N Engl J Med* **2020**, NEJMc2025179, doi:10.1056/NEJMc2025179.
 234. Vanshylla, K.; Di Cristanziano, V.; Kleipass, F.; Dewald, F.; Schommers, P.; Gieselmann, L.; Gruell, H.; Schlotz, M.; Ercanoglu, M.S.; Stumpf, R.; et al. Kinetics and Correlates of the Neutralizing Antibody Response to SARS-CoV-2 Infection in Humans. *Cell Host Microbe* **2021**, *29*, 917-929.e4, doi:10.1016/j.chom.2021.04.015.
 235. Wajnberg, A.; Amanat, F.; Firpo, A.; Altman, D.R.; Bailey, M.J.; Mansour, M.; McMahon, M.; Meade, P.; Mendu, D.R.; Muellers, K.; et al. Robust Neutralizing Antibodies to SARS-CoV-2 Infection Persist for Months. *Science* **2020**, *370*, 1227–1230, doi:10.1126/science.abd7728.
 236. Chahla, R.E.; Tomas-Grau, R.H.; Cazorla, S.I.; Ploper, D.; Vera Pingitore, E.; López, M.A.; Aznar, P.; Alcorta, M.E.; Vélez, E.M.D.M.; Stagnetto, A.; et al. Long-Term Analysis of Antibodies Elicited by SPUTNIK V: A Prospective Cohort Study in Tucumán, Argentina. *Lancet Reg Health Am* **2022**, *6*, 100123, doi:10.1016/j.lana.2021.100123.
 237. Ward, H.; Whitaker, M.; Flower, B.; Tang, S.N.; Atchison, C.; Darzi, A.; Donnelly, C.A.; Cann, A.; Diggle, P.J.; Ashby, D.; et al. Population Antibody Responses Following COVID-19 Vaccination in 212,102 Individuals. *Nat Commun* **2022**, *13*, 907, doi:10.1038/s41467-022-28527-x.
 238. Moncunill, G.; Aguilar, R.; Ribes, M.; Ortega, N.; Rubio, R.; Salmerón, G.; Molina, M.J.; Vidal, M.; Barrios, D.; Mitchell, R.A.; et al. Determinants of Early Antibody Responses to COVID-19 mRNA Vaccines in a Cohort of Exposed and Naïve Healthcare Workers. *eBioMedicine* **2022**, *75*, doi:10.1016/j.ebiom.2021.103805.
 239. Krammer, F.; Srivastava, K.; Alshammary, H.; Amoako, A.A.; Awawda, M.H.; Beach, K.F.; Bermúdez-González, M.C.; Bielak, D.A.; Carreño, J.M.; Chernet, R.L.; et al. Antibody Responses in Seropositive Persons after a Single Dose of SARS-CoV-2 mRNA Vaccine. *N Engl J Med* **2021**, NEJMc2101667, doi:10.1056/NEJMc2101667.
 240. Perkmann, T.; Perkmann-Nagele, N.; Koller, T.; Mucher, P.; Radakovics, A.; Marculescu, R.; Wolzt, M.; Wagner, O.F.; Binder, C.J.; Haslacher, H. Anti-Spike Protein Assays to Determine SARS-CoV-2 Antibody Levels: A Head-to-Head Comparison of Five Quantitative Assays. *Microbiol Spectr* **2021**, *9*, e00247-21, doi:10.1128/Spectrum.00247-21.
 241. Chodick, G.; Tene, L.; Rotem, R.S.; Patalon, T.; Gazit, S.; Ben-Tov, A.; Weil, C.; Goldshtein, I.; Twig, G.; Cohen, D.; et al. The Effectiveness of the TWO-DOSE BNT162b2 Vaccine: Analysis of Real-World Data. *Clin Infect Dis* **2021**, ciab438, doi:10.1093/cid/ciab438.

242. Dagan, N.; Barda, N.; Kepten, E.; Miron, O.; Perchik, S.; Katz, M.A.; Hernán, M.A.; Lipsitch, M.; Reis, B.; Balicer, R.D. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med* **2021**, NEJMoa2101765, doi:10.1056/NEJMoa2101765.
243. Baden, L.R.; El Sahly, H.M.; Essink, B.; Kotloff, K.; Frey, S.; Novak, R.; Diemert, D.; Spector, S.A.; Rouphael, N.; Creech, C.B.; et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* **2020**, NEJMoa2035389, doi:10.1056/NEJMoa2035389.
244. Anderson, M.; Stec, M.; Rewane, A.; Landay, A.; Cloherty, G.; Moy, J. SARS-CoV-2 Antibody Responses in Infection-Naive or Previously Infected Individuals After 1 and 2 Doses of the BNT162b2 Vaccine. *JAMA Network Open* **2021**, *4*, e2119741, doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.19741.
245. Ivanova, E.N.; Shwetar, J.; Devlin, J.C.; Buus, T.B.; Gray-Gaillard, S.; Koide, A.; Cornelius, A.; Samanovic, M.I.; Herrera, A.; Mimitou, E.P.; et al. mRNA COVID-19 Vaccine Elicits Potent Adaptive Immune Response without the Persistent Inflammation Seen in SARS-CoV-2 Infection. *MedRxiv* **2023**, 2021.04.20.21255677.
246. Muruato, A.E.; Fontes-Garfias, C.R.; Ren, P.; Garcia-Blanco, M.A.; Menachery, V.D.; Xie, X.; Shi, P.-Y. A High-Throughput Neutralizing Antibody Assay for COVID-19 Diagnosis and Vaccine Evaluation. *Nat Commun* **2020**, *11*, 4059, doi:10.1038/s41467-020-17892-0.
247. Legros, V.; Denolly, S.; Vogrig, M.; Boson, B.; Siret, E.; Rigail, J.; Pillet, S.; Grattard, F.; Gonzalo, S.; Verhoeven, P.; et al. A Longitudinal Study of SARS-CoV-2-Infected Patients Reveals a High Correlation between Neutralizing Antibodies and COVID-19 Severity. *Cell Mol Immunol* **2021**, *18*, 318–327, doi:10.1038/s41423-020-00588-2.
248. Carrillo, J.; Izquierdo-Useros, N.; Ávila-Nieto, C.; Pradenas, E.; Clotet, B.; Blanco, J. Humoral Immune Responses and Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2; Implications in Pathogenesis and Protective Immunity. *Biochem Biophys Res Commun* **2021**, *538*, 187–191, doi:10.1016/j.bbrc.2020.10.108.
249. Dou, X.; Wang, E.; Jiang, R.; Li, M.; Xiong, D.; Sun, B.; Zhang, X. Longitudinal Profile of Neutralizing and Binding Antibodies in Vaccinated and Convalescent COVID-19 Cohorts by Chemiluminescent Immunoassays. *Immunity, Inflammation and Disease* **2022**, *10*, e612, doi:10.1002/iid3.612.
250. Wajnberg, A.; Mansour, M.; Leven, E.; Bouvier, N.M.; Patel, G.; Firpo-Betancourt, A.; Mendu, R.; Jhang, J.; Arinsburg, S.; Gitman, M.; et al. Humoral Response and PCR Positivity in Patients with COVID-19 in the New York City Region, USA: An Observational Study. *Lancet Microbe* **2020**, *1*, e283–e289, doi:10.1016/S2666-5247(20)30120-8.
251. Garcia-Basteiro, A.L.; Moncunill, G.; Tortajada, M.; Vidal, M.; Guinovart, C.; Jiménez, A.; Santano, R.; Sanz, S.; Méndez, S.; Llupià, A.; et al. Seroprevalence of Antibodies against SARS-CoV-2 among Health Care Workers in a Large Spanish Reference Hospital. *Nat Commun* **2020**, *11*, 3500, doi:10.1038/s41467-020-17318-x.
252. Belingheri, M.; Paladino, M.E.; Riva, M.A. Beyond the Assistance: Additional Exposure Situations to COVID-19 for Healthcare Workers. *J Hosp Infect* **2020**, doi:10.1016/j.jhin.2020.03.033.
253. Månsson Sandberg, H.; Landstad, B.J.; Tjulin, Å.; Brulin, E. COVID-19- Related Work, Managerial Factors and Exhaustion among General Practitioners in Sweden: A Cross-Sectional Study. *BMC Prim Care* **2023**, *24*, 269, doi:10.1186/s12875-023-02228-w.
254. Li, S.-T.T.; Turner, A.L.; Naifeh, M.M.; Stevenson, M.D.; Abramson, E.L.; Winn, A.S.; Gregg, C.; Leslie, L.K. COVID-19 Pandemic Impact on Pediatricians Entering the Pediatric Workforce. *Acad Pediatr* **2022**, doi:10.1016/j.acap.2022.11.017.

255. Elbeddini, A.; Prabakaran, T.; Almasalkhi, S.; Tran, C. Pharmacists and COVID-19. *J Pharm Policy Pract* **2020**, *13*, 36, doi:10.1186/s40545-020-00241-3.
256. Mallineni, S.K.; Nuvvula, S.; Bhumireddy, J.C.; Ismail, A.F.; Verma, P.; Sajja, R.; Alassaf, A.; Almulhim, B.; Alghamdi, S.; Saha, A.; et al. Knowledge and Perceptions Regarding Coronavirus (COVID-19) among Pediatric Dentists during Lockdown Period. *Int J Environ Res Public Health* **2021**, *19*, 209, doi:10.3390/ijerph19010209.
257. Hultqvist, V.; Bonnedahl, J.; Edwardsson, J.; Tjernberg, I.; Rydén, I. High Seroprevalence of SARS-CoV-2 Antibodies in Healthcare Workers in COVID-19 Wards Indicates an Occupational Hazard—a Prospective Cohort Study during the First Year of the COVID-19 Pandemic in Kalmar County, Sweden. *APMIS* **2023**, *131*, 491–497, doi:10.1111/apm.13343.
258. Sharma, P.; Chawla, R.; Basu, S.; Saxena, S.; Mariam, W.; Bharti, P.K.; Rao, S.; Tanwar, N.; Rahman, A.; Ahmad, M. Seroprevalence of SARS-CoV-2 and Risk Assessment Among Healthcare Workers at a Dedicated Tertiary Care COVID-19 Hospital in Delhi, India: A Cohort Study. *Cureus* **2021**, *13*, e20805, doi:10.7759/cureus.20805.
259. Beltrán, E.O.; Martignon, S.; Coronel-Ruiz, C.; Velandia-Romero, M.L.; Romero-Sanchez, C.; Avila, V.; Castellanos, J.E. Seroprevalence, Infection, and Personal Protective Equipment Use among Colombian Healthcare Workers during the COVID-19 Pandemic. *Front Public Health* **2023**, *11*, 1225037, doi:10.3389/fpubh.2023.1225037.
260. Murhekar, M.V.; Bhatnagar, T.; Thangaraj, J.W.V.; Saravanakumar, V.; Santhosh Kumar, M.; Selvaraju, S.; Rade, K.; Kumar, C.P.G.; Sabarinathan, R.; Asthana, S.; et al. Seroprevalence of IgG Antibodies against SARS-CoV-2 among the General Population and Healthcare Workers in India, June–July 2021: A Population-Based Cross-Sectional Study. *PLoS Med* **2021**, *18*, e1003877, doi:10.1371/journal.pmed.1003877.
261. Garfias, Y.; Magaña-Guerrero, F.S.; Buentello-Volante, B.; Cruz Vega, I.B.; Castro Salas, I.; Sánchez Cisneros, P. de J.; Aguayo Flores, J.E.; Salas Lais, A.G.; Muñoz Medina, J.E.; Mata-Haro, V.; et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 in Mexican Health Care Workers after Two Years of the Pandemic: The Picture of an Ophthalmic Medical Centre. *Ophthalmic Epidemiology* **2023**, *30*, 400–406, doi:10.1080/09286586.2022.2127789.
262. Castro, E.F.; Acosta, J.; Moriena, L.; Rios Medrano, M.; Tejerina Cibello, M.; Codino, E.; Tabora, M.Á.; Álvarez, D.E.; Cavatorta, A.L. Longitudinal Follow-Up of the Immunity to SARS-CoV-2 in Health Care Workers in Argentina: Persistence of Humoral Response and Neutralizing Capacity after Sputnik V Vaccination. *mSphere* **2023**, *8*, e00662-22, doi:10.1128/msphere.00662-22.
263. Herzberg, J.; Fischer, B.; Becher, H.; Becker, A.-K.; Honarpisheh, H.; Guraya, S.Y.; Strate, T.; Knabbe, C. Cellular and Humoral Immune Response to a Third Dose of BNT162b2 COVID-19 Vaccine – A Prospective Observational Study. *Front Immunol* **2022**, *13*, 896151, doi:10.3389/fimmu.2022.896151.
264. Benenson, S.; Oster, Y.; Cohen, M.J.; Nir-Paz, R. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine Effectiveness among Health Care Workers. *N Engl J Med* **2021**, NEJMc2101951, doi:10.1056/NEJMc2101951.
265. Pilishvili, T.; Fleming-Dutra, K.E.; Farrar, J.L.; Gierke, R.; Mohr, N.M.; Talan, D.A.; Krishnadasan, A.; Harland, K.K.; Smithline, H.A.; Hou, P.C.; et al. Interim Estimates of Vaccine Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna COVID-19 Vaccines Among Health Care Personnel - 33 U.S. Sites, January-March 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **2021**, *70*, 753–758, doi:10.15585/mmwr.mm7020e2.

266. Sharif, N.; Alzahrani, K.J.; Ahmed, S.N.; Dey, S.K. Efficacy, Immunogenicity and Safety of COVID-19 Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Immunology* **2021**, *12*, doi:10.3389/fimmu.2021.714170.
267. Asmar, I.; Almahmoud, O.; Yaseen, K.; Jamal, J.; Omar, A.; Naseef, H.; Hasan, S. Assessment of Immunoglobulin G (Spike and Nucleocapsid Protein) Response to COVID-19 Vaccination in Palestine. *Clin Epidemiol Glob Health* **2023**, *22*, 101330, doi:10.1016/j.cegh.2023.101330.
268. Chansaenroj, J.; Yorsaeng, R.; Posuwan, N.; Puenpa, J.; Wanlapakorn, N.; Sudhinaraset, N.; Sripramote, M.; Chalongsiriyalert, P.; Jirajariyavej, S.; Kiatpanabhikul, P.; et al. Long-Term Specific IgG Response to SARS-CoV-2 Nucleocapsid Protein in Recovered COVID-19 Patients. *Sci Rep* **2021**, *11*, 23216, doi:10.1038/s41598-021-02659-4.
269. Li, Y.; Lai, D.-Y.; Lei, Q.; Xu, Z.-W.; Wang, F.; Hou, H.; Chen, L.; Wu, J.; Ren, Y.; Ma, M.-L.; et al. Systematic Evaluation of IgG Responses to SARS-CoV-2 Spike Protein-Derived Peptides for Monitoring COVID-19 Patients. *Cell Mol Immunol* **2021**, *18*, 621–631, doi:10.1038/s41423-020-00612-5.
270. Wei, J.; Pouwels, K.B.; Stoesser, N.; Matthews, P.C.; Diamond, I.; Studley, R.; Rourke, E.; Cook, D.; Bell, J.I.; Newton, J.N.; et al. Antibody Responses and Correlates of Protection in the General Population after Two Doses of the ChAdOx1 or BNT162b2 Vaccines. *Nat Med* **2022**, 1–11, doi:10.1038/s41591-022-01721-6.
271. Khoury, D.S.; Cromer, D.; Reynaldi, A.; Schlub, T.E.; Wheatley, A.K.; Juno, J.A.; Subbarao, K.; Kent, S.J.; Triccas, J.A.; Davenport, M.P. Neutralizing Antibody Levels Are Highly Predictive of Immune Protection from Symptomatic SARS-CoV-2 Infection. *Nat Med* **2021**, *27*, 1205–1211, doi:10.1038/s41591-021-01377-8.
272. Haveri, A.; Solastie, A.; Ekström, N.; Österlund, P.; Nohynek, H.; Nieminen, T.; Palmu, A.A.; Melin, M. Neutralizing Antibodies to SARS-CoV-2 Omicron Variant after Third mRNA Vaccination in Health Care Workers and Elderly Subjects. *Eur J Immunol* **2022**, *52*, 816–824, doi:10.1002/eji.202149785.
273. Walsh, E.E.; Frenck, R.W.; Falsey, A.R.; Kitchin, N.; Absalon, J.; Gurtman, A.; Lockhart, S.; Neuzil, K.; Mulligan, M.J.; Bailey, R.; et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N Engl J Med* **2020**, *383*, 2439–2450, doi:10.1056/NEJMoa2027906.
274. Amodio, E.; Capra, G.; Casuccio, A.; Grazia, S.D.; Genovese, D.; Pizzo, S.; Calamusa, G.; Ferraro, D.; Giammanco, G.M.; Vitale, F.; et al. Antibodies Responses to SARS-CoV-2 in a Large Cohort of Vaccinated Subjects and Seropositive Patients. *Vaccines (Basel)* **2021**, *9*, 714, doi:10.3390/vaccines9070714.
275. Steensels, D.; Pierlet, N.; Penders, J.; Mesotten, D.; Heylen, L. Comparison of SARS-CoV-2 Antibody Response Following Vaccination With BNT162b2 and mRNA-1273. *JAMA* **2021**, *326*, 1533–1535, doi:10.1001/jama.2021.15125.
276. Doria-Rose, N.; Suthar, M.S.; Makowski, M.; O'Connell, S.; McDermott, A.B.; Flach, B.; Ledgerwood, J.E.; Mascola, J.R.; Graham, B.S.; Lin, B.C.; et al. Antibody Persistence through 6 Months after the Second Dose of mRNA-1273 Vaccine for Covid-19. *N Engl J Med* **2021**, *384*, 2259–2261, doi:10.1056/NEJMc2103916.
277. Wang, Y.; Dong, C.; Han, Y.; Gu, Z.; Sun, C. Immunosenescence, Aging and Successful Aging. *Front Immunol* **2022**, *13*, 942796, doi:10.3389/fimmu.2022.942796.
278. Janelle Barowski, M.R. COVID-19 Antibody Decay Most Rapid in Older Adults Despite Highest Initial Levels Available online: <https://www.infectiousdiseaseadvisor.com/home/topics/covid19/covid19-antibody-levels-rate-of-decay-after-onset-unvaccinated-older-adults/> (accessed on 19 March 2024).

279. Saadat, S.; Rikhtegaran Tehrani, Z.; Logue, J.; Newman, M.; Frieman, M.B.; Harris, A.D.; Sajadi, M.M. Binding and Neutralization Antibody Titers After a Single Vaccine Dose in Health Care Workers Previously Infected With SARS-CoV-2. *JAMA* **2021**, *325*, 1467–1469, doi:10.1001/jama.2021.3341.
280. Havervall, S.; Marking, U.; Greilert-Norin, N.; Gordon, M.; Ng, H.; Christ, W.; Phillipson, M.; Nilsson, P.; Hober, S.; Blom, K.; et al. Impact of SARS-CoV-2 Infection on Vaccine-Induced Immune Responses over Time. *Clinical & Translational Immunology* **2022**, 2021.10.16.21264948.
281. Ontañón, J.; Blas, J.; de Cabo, C.; Santos, C.; Ruiz-Escribano, E.; García, A.; Marín, L.; Sáez, L.; Beato, J.L.; Rada, R.; et al. Influence of Past Infection with SARS-CoV-2 on the Response to the BNT162b2 mRNA Vaccine in Health Care Workers: Kinetics and Durability of the Humoral Immune Response. *EBioMedicine* **2021**, *73*, 103656, doi:10.1016/j.ebiom.2021.103656.
282. Rudberg, A.-S.; Havervall, S.; Månberg, A.; Jernbom Falk, A.; Aguilera, K.; Ng, H.; Gabrielsson, L.; Salomonsson, A.-C.; Hanke, L.; Murrell, B.; et al. SARS-CoV-2 Exposure, Symptoms and Seroprevalence in Healthcare Workers in Sweden. *Nat Commun* **2020**, *11*, 5064, doi:10.1038/s41467-020-18848-0.
283. Vicenti, I.; Gatti, F.; Scaggiante, R.; Boccuto, A.; Zago, D.; Basso, M.; Dragoni, F.; Parisi, S.G.; Zazzi, M. The Second Dose of the BNT162b2 mRNA Vaccine Does Not Boost SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Response in Previously Infected Subjects. *Infection* **2021**, 1–3, doi:10.1007/s15010-021-01680-z.
284. Cervantes-Luevano, K.; Espino-Vazquez, A.N.; Flores-Acosta, G.; Bernaldez-Sarabia, J.; Cabanillas-Bernal, O.; Gasperin-Bulbarela, J.; Gonzalez-Sanchez, R.; Comas-Garcia, A.; Licea-Navarro, A.F. Neutralizing Antibodies Levels Are Increased in Individuals with Heterologous Vaccination and Hybrid Immunity with Ad5-nCoV in the North of Mexico. *PLoS One* **2022**, *17*, e0269032, doi:10.1371/journal.pone.0269032.
285. Shrotri, M.; Fragaszy, E.; Geismar, C.; Nguyen, V.; Beale, S.; Braithwaite, I.; Byrne, T.E.; Fong, W.L.E.; Kovar, J.; Navaratnam, A.M.D.; et al. Spike-Antibody Responses to ChAdOx1 and BNT162b2 Vaccines by Demographic and Clinical Factors (Virus Watch Study). *MedRxiv* **2021**, doi:2021.05.12.21257102.
286. Mizrahi, B.; Lotan, R.; Kalkstein, N.; Peretz, A.; Perez, G.; Ben-Tov, A.; Chodick, G.; Gazit, S.; Patalon, T. Correlation of SARS-CoV-2-Breakthrough Infections to Time-from-Vaccine. *Nat Commun* **2021**, *12*, 6379, doi:10.1038/s41467-021-26672-3.
287. Jo, D.-H.; Minn, D.; Lim, J.; Lee, K.-D.; Kang, Y.-M.; Choe, K.-W.; Kim, K.-N. Rapidly Declining SARS-CoV-2 Antibody Titers within 4 Months after BNT162b2 Vaccination. *Vaccines* **2021**, *9*, 1145, doi:10.3390/vaccines9101145.
288. Jabal, K.A.; Ben-Amram, H.; Beiruti, K.; Batheesh, Y.; Sussan, C.; Zarka, S.; Edelstein, M. Impact of Age, Ethnicity, Sex and Prior Infection Status on Immunogenicity Following a Single Dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine: Real-World Evidence from Healthcare Workers, Israel, December 2020 to January 2021. *Eurosurveillance* **2021**, *26*, 2100096, doi:10.2807/1560-7917.ES.2021.26.6.2100096.
289. Post, N.; Eddy, D.; Huntley, C.; van Schalkwyk, M.C.I.; Shrotri, M.; Leeman, D.; Rigby, S.; Williams, S.V.; Bermingham, W.H.; Kellam, P.; et al. Antibody Response to SARS-CoV-2 Infection in Humans: A Systematic Review. *PLoS One* **2020**, *15*, e0244126, doi:10.1371/journal.pone.0244126.

290. Kim, Y.; Bae, J.-Y.; Kwon, K.; Chang, H.-H.; Lee, W.K.; Park, H.; Kim, J.; Choi, I.; Park, M.-S.; Kim, S.-W. Kinetics of Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 Infection According to Sex, Age, and Disease Severity. *Sci Rep* **2022**, *12*, 13491, doi:10.1038/s41598-022-17605-1.
291. Ong, S.W.X.; Chiew, C.J.; Ang, L.W.; Mak, T.-M.; Cui, L.; Toh, M.P.H.S.; Lim, Y.D.; Lee, P.H.; Lee, T.H.; Chia, P.Y.; et al. Clinical and Virological Features of SARS-CoV-2 Variants of Concern: A Retrospective Cohort Study Comparing B.1.1.7 (Alpha), B.1.315 (Beta), and B.1.617.2 (Delta). *Clin Infect Dis* **2021**, ciab721, doi:10.1093/cid/ciab721.
292. Feng, S.; Phillips, D.J.; White, T.; Sayal, H.; Aley, P.K.; Bibi, S.; Dold, C.; Fuskova, M.; Gilbert, S.C.; Hirsch, I.; et al. Correlates of Protection against Symptomatic and Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *Nat Med* **2021**, *27*, 2032–2040, doi:10.1038/s41591-021-01540-1.
293. Dobaño, C.; Santano, R.; Jiménez, A.; Vidal, M.; Chi, J.; Rodrigo Melero, N.; Popovic, M.; López-Aladid, R.; Fernández-Barat, L.; Tortajada, M.; et al. Immunogenicity and Crossreactivity of Antibodies to the Nucleocapsid Protein of SARS-CoV-2: Utility and Limitations in Seroprevalence and Immunity Studies. *Transl Res* **2021**, *232*, 60–74, doi:10.1016/j.trsl.2021.02.006.
294. Earle, K.A.; Ambrosino, D.M.; Fiore-Gartland, A.; Goldblatt, D.; Gilbert, P.B.; Siber, G.R.; Dull, P.; Plotkin, S.A. Evidence for Antibody as a Protective Correlate for COVID-19 Vaccines. *Vaccine* **2021**, *39*, 4423–4428, doi:10.1016/j.vaccine.2021.05.063.
295. Markmann, A.J.; Giallourou, N.; Bhowmik, D.R.; Hou, Y.J.; Lerner, A.; Martinez, D.R.; Premkumar, L.; Root, H.; van Duin, D.; Napravnik, S.; et al. Sex Disparities and Neutralizing-Antibody Durability to SARS-CoV-2 Infection in Convalescent Individuals. *mSphere* **2021**, *6*, e0027521, doi:10.1128/mSphere.00275-21.
296. Shim, H.W.; Shin, J. hang; Shin, S.C.; Lee, H.J.; So, K.S.; Lee, S.Y.; Jun, J.W.; Seo, J.K.; Lee, H.S.; Lee, S.Y.; et al. Analysis of Factors Affecting Neutralizing Antibody Production after COVID-19 Vaccination Using Newly Developed Rapid Point-of-Care Test. *Diagnostics (Basel)* **2022**, *12*, 1924, doi:10.3390/diagnostics12081924.
297. Aziz, N.A.; Corman, V.M.; Echterhoff, A.K.C.; Müller, M.A.; Richter, A.; Schmandke, A.; Schmidt, M.L.; Schmidt, T.H.; de Vries, F.M.; Drosten, C.; et al. Seroprevalence and Correlates of SARS-CoV-2 Neutralizing Antibodies from a Population-Based Study in Bonn, Germany. *Nat Commun* **2021**, *12*, 2117, doi:10.1038/s41467-021-22351-5.
298. Kung, Y.-A.; Huang, S.-Y.; Huang, C.-G.; Liu, K.-T.; Huang, P.-N.; Yu, K.-Y.; Yang, S.-L.; Chen, C.-P.; Cheng, C.-Y.; Lee, I.-K.; et al. Factors Influencing Neutralizing Antibody Titers Elicited by Coronavirus Disease 2019 Vaccines. *Microbes Infect* **2023**, *25*, 105044, doi:10.1016/j.micinf.2022.105044.
299. Collier, D.A.; Ferreira, I.A.T.M.; Kotagiri, P.; Datir, R.P.; Lim, E.Y.; Touizer, E.; Meng, B.; Abdullahi, A.; CITIID-NIHR BioResource COVID-19 Collaboration; Elmer, A.; et al. Age-Related Immune Response Heterogeneity to SARS-CoV-2 Vaccine BNT162b2. *Nature* **2021**, *596*, 417–422, doi:10.1038/s41586-021-03739-1.
300. Müller, L.; Andrée, M.; Moskorz, W.; Drexler, I.; Walotka, L.; Grothmann, R.; Ptok, J.; Hillebrandt, J.; Ritchie, A.; Rabl, D.; et al. Age-Dependent Immune Response to the Biontech/Pfizer BNT162b2 Coronavirus Disease 2019 Vaccination. *Clin Infect Dis* **2021**, *73*, 2065–2072, doi:10.1093/cid/ciab381.
301. Kgatle, M.; Chalwe, J.M.; van der Westhuizen, D.; Xu, S.; Damane, B.P.; Mathebela, P.; Ueckermann, V.; Mayaphi, S.; Rodrigues, H.G.; Moura-Alves, P.; et al. Detection of

- Neutralizing Antibodies in COVID-19 Patients from Steve Biko Academic Hospital Complex: A Pilot Study. *COVID* **2023**, *3*, 999–1010, doi:10.3390/covid3070072.
302. Chen, X.; Chen, Z.; Azman, A.S.; Deng, X.; Sun, R.; Zhao, Z.; Zheng, N.; Chen, X.; Lu, W.; Zhuang, T.; et al. Serological Evidence of Human Infection with SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet Global Health* **2021**, *9*, e598–e609, doi:10.1016/S2214-109X(21)00026-7.
303. Adriaenssens, N.; Scholtes, B.; Bruyndonckx, R.; Van Ngoc, P.; Verbakel, J.Y.J.; De Sutter, A.; Heytens, S.; Van Den Bruel, A.; Desombere, I.; Van Damme, P.; et al. Prevalence, Incidence and Longevity of Antibodies against SARS-CoV-2 among Primary Healthcare Providers in Belgium: A Prospective Cohort Study with 12 Months of Follow-Up. *BMJ Open* **2022**, e065897–e065897.
304. Garlantezec, R.; Tadié, E.; Heslan, C.; Gary-Bobo, P.; Oumari, S.; Saade, A.; Sitruk, A.; Tattevin, P.; Thibault, V.; Paris, C.; et al. SARS-CoV-2 Seroprevalence and Antibodies Persistence among Health Care Workers after the First COVID-19 Wave in Nine Hospitals in Western France. *Infect Dis Now* **2022**, *52*, 447–452, doi:10.1016/j.idnow.2022.09.004.
305. Iversen, K.; Bundgaard, H.; Hasselbalch, R.B.; Kristensen, J.H.; Nielsen, P.B.; Pries-Heje, M.; Knudsen, A.D.; Christensen, C.E.; Fogh, K.; Norsk, J.B.; et al. Risk of COVID-19 in Health-Care Workers in Denmark: An Observational Cohort Study. *Lancet Infect Dis* **2020**, *20*, 1401–1408, doi:10.1016/S1473-3099(20)30589-2.
306. Dörr, T.; Haller, S.; Müller, M.F.; Friedl, A.; Vuichard, D.; Kahlert, C.R.; Kohler, P. Risk of SARS-CoV-2 Acquisition in Health Care Workers According to Cumulative Patient Exposure and Preferred Mask Type. *JAMA Network Open* **2022**, *5*, e2226816, doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.26816.
307. Jacob, J.T.; Baker, J.M.; Fridkin, S.K.; Lopman, B.A.; Steinberg, J.P.; Christenson, R.H.; King, B.; Leekha, S.; O'Hara, L.M.; Rock, P.; et al. Risk Factors Associated With SARS-CoV-2 Seropositivity Among US Health Care Personnel. *JAMA Network Open* **2021**, *4*, e211283, doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.1283.
308. Steensels, D.; Oris, E.; Coninx, L.; Nuyens, D.; Delforge, M.-L.; Vermeersch, P.; Heylen, L. Hospital-Wide SARS-CoV-2 Antibody Screening in 3056 Staff in a Tertiary Center in Belgium. *JAMA* **2020**, *324*, 195–197, doi:10.1001/jama.2020.11160.
309. Paris, C.; Tadié, E.; Heslan, C.; Gary-Bobo, P.; Oumari, S.; Saade, A.; Sitruk, A.; Wild, P.; Thibault, V.; Tattevin, P.; et al. Risk Factors for SARS-CoV-2 Infection among Health Care Workers. *Am J Infect Control* **2022**, *50*, 375–382, doi:10.1016/j.ajic.2021.11.001.
310. Bandyopadhyay, S.; Baticulon, R.E.; Kadhum, M.; Alser, M.; Ojuka, D.K.; Badereddin, Y.; Kamath, A.; Parepalli, S.A.; Brown, G.; Iharchane, S.; et al. Infection and Mortality of Healthcare Workers Worldwide from COVID-19: A Systematic Review. *BMJ Glob Health* **2020**, *5*, e003097, doi:10.1136/bmjgh-2020-003097.
311. Belan, M.; Charmet, T.; Schaeffer, L.; Tubiana, S.; Duval, X.; Lucet, J.-C.; Fontanet, A.; Birgand, G.; Kernéis, S. SARS-CoV-2 Exposures of Healthcare Workers from Primary Care, Long-Term Care Facilities and Hospitals: A Nationwide Matched Case-Control Study. *Clin Microbiol Infect* **2022**, *28*, 1471–1476, doi:10.1016/j.cmi.2022.05.038.
312. World Health Organization *Primary Health Care and Health Emergencies: Brief.*; 2018; p.16. Available online: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/326451/WHO-HIS-SDS-2018.52-eng.pdf?sequence=1> (accessed on 20 March 2024).
313. Adriaenssens, N.; Scholtes, B.; Bruyndonckx, R.; Verbakel, J.Y.; Sutter, A.D.; Heytens, S.; Bruel, A.V. den; Desombere, I.; Damme, P.V.; Goossens, H.; et al. Prevalence and Incidence of Antibodies against SARS-CoV-2 among Primary Healthcare Providers in Belgium during

- 1 Year of the COVID-19 Epidemic: Prospective Cohort Study Protocol. *BMJ Open* **2022**, *12*, e054688, doi:10.1136/bmjopen-2021-054688.
314. Ledda, C.; Carrasi, F.; Longombardo, M.T.; Paravizzini, G.; Rapisarda, V. SARS-CoV-2 Seroprevalence Post-First Wave among Primary Care Physicians in Catania (Italy). *Trop Med Infect Dis* **2021**, *6*, 21, doi:10.3390/tropicalmed6010021.
315. Bitencourt, F.V.; Lia, E.N.; Pauletto, P.; Martins, C.C.; Stefani, C.M.; Massignan, C.; Canto, G.D.L. Prevalence of SARS-CoV-2 Infection among Oral Health Care Workers Worldwide: A Meta-Analysis. *Community Dent Oral Epidemiol* **2023**, *51*, 718–728, doi:10.1111/cdoe.12827.
316. Halili, R.; Bunjaku, J.; Gashi, B.; Hoxha, T.; Kamberi, A.; Hoti, N.; Agahi, R.; Basha, V.; Berisha, V.; Hoxha, I. Seroprevalence of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies among Staff at Primary Healthcare Institutions in Prishtina. *BMC Infectious Diseases* **2022**, *22*, 57, doi:10.1186/s12879-022-07038-6.
317. Beaumont, A.; Durand, C.; Ledrans, M.; Schwoebel, V.; Noel, H.; Le Strat, Y.; Diulus, D.; Colombain, L.; Médus, M.; Gueudet, P.; et al. Seroprevalence of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies after the First Wave of the COVID-19 Pandemic in a Vulnerable Population in France: A Cross-Sectional Study. *BMJ Open* **2021**, *11*, e053201, doi:10.1136/bmjopen-2021-053201.

Annexes

CRONOS-COVID : Suivi sérologique des anticorps IgG dirigés contre le SARS-CoV-2 en population universitaire

L'UR 7310 BIOSCOPE de l'Université de Corse et l'Unité des Virus Emergents d'AIX-Marseille Université vous propose de participer à sa prochaine étude épidémiologique de séroprévalence : CRONOS-COVID. Cette étude a comme objectif d'estimer au fil du temps la proportion de personnes qui ont développé des anticorps anti SARS-COV-2 à l'aide de deux tests sérologiques et de comprendre les facteurs qui sont associés au fait d'avoir été ou pas infecté par la COVID-19. L'association de ces deux méthodes (ELISA et séroneutralisation) nous permettra d'une part d'estimer la présence d'anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2 mais surtout d'évaluer le taux d'anticorps dits « neutralisants ». Pour cela, une dilution des sérums des volontaires est mélangée avec des cellules et le virus SARS-CoV-2. Si au bout de cinq jours, les cellules ne sont pas infectées, cela indique que le sérum contenait des anticorps dits « neutralisants » qui se fixent fortement au virus et l'empêchent d'infecter les cellules. **Tout cela grâce à un auto-prélèvement capillaire et au remplissage d'un questionnaire tous les 3 mois environ !**

L'objectif est d'inclure au moins 450 étudiants et/ou membre du personnel de l'Université de Corse et de les suivre sur toute la période de circulation du virus. Trois points de collecte sont prévus afin de permettre non seulement d'estimer la séroprévalence mais aussi de suivre l'évolution de l'immunité au niveau des volontaires. Ces données permettront aux chercheurs d'estimer aussi le niveau de circulation du virus au niveau de la population universitaire. C'est une donnée essentielle pour améliorer nos mesures barrières.

Participation volontaire

Votre participation à cette étude est entièrement volontaire et libre. Si vous acceptez de participer, et validez le consentement, vous bénéficiez tout de même d'un droit de rétractation de l'étude, un droit que vous pourrez exercer à tout moment (en contactant les personnes chargées de l'étude et en précisant votre numéro anonyme).

Présentation de l'étude

L'objectif principal de cette étude est d'estimer la part de la population universitaire de l'Université de Corse possédant des anticorps IgG (anticorps témoignant d'une infection passée) vis-à-vis du virus SARS-CoV-2 qui est le virus responsable de la COVID-19 à l'aide des tests sérologiques. Ces tests sérologiques permettent de mesurer la « séroconversion » c'est-à-dire la présence dans le sang d'anticorps caractérisant une infection par le virus qui cause la COVID-19 même en l'absence de tout symptôme. Il sera ainsi possible d'estimer la fréquence de l'infection dans la population et d'estimer la fraction des infections ne se traduisant pas par des signes cliniques ou non capturés par le système de soins, de mieux comprendre la diffusion de l'épidémie et les facteurs de risques associés. Enfin, l'étude comporte également un suivi de cohorte afin d'évaluer l'évolution de l'épidémie et de l'immunité acquise dans le temps.

Comment participer ?

Pour participer il vous suffit de signer un consentement, de répondre à un questionnaire et de réaliser un auto-prélèvement sanguin au bout du doigt (soit au niveau du Hall du Bâtiment Desanti de l'Université soit à domicile pour les personnes en télétravail ou étudiants en distanciel). Ce prélèvement est facilement réalisable et indolore. Pour les personnes à domicile, vous recevrez tout le matériel nécessaire par colis.

Deux autres prélèvements identiques (3 mois et 6 mois après le premier) seront réalisés **afin d'évaluer l'évolution de votre immunité vis-à-vis de ce virus et de la situation épidémiologique. Ceci est une donnée extrêmement importante.**

En quoi consiste votre participation ?

Si vous êtes à domicile :

- Vous recevrez tout le matériel nécessaire pour réaliser l'auto-prélèvement et le questionnaire : Pour faire la demande de participation, une page d'accès sur l'ENT de l'Université vous permettra de choisir l'option « prélèvement à domicile ». Une fois cette étape validée, vous recevrez dans les jours qui suivent

un colis contenant l'ensemble du matériel nécessaire afin de réaliser le prélèvement et le questionnaire. Le principe est très simple, vous réaliserez vous-même le prélèvement par ponction au bout du doigt grâce à un auto-piqueur. Cela est facile, quasiment indolore et rapide. **Une notice explicative détaillée et imagée ainsi qu'un tutoriel vous seront fournis.** Une fois le prélèvement réalisé, vous devrez l'envoyer avec le questionnaire **grâce à une enveloppe prépayée et pré-libellée au laboratoire de Virologie de l'UR 7310 de l'Université de Corse.** Cette enveloppe possède un triple emballage et sera à déposer dans n'importe quelle boîte aux lettres de la Poste. Une fois réceptionné au laboratoire de Virologie de l'UR 7310 de l'Université de Corse, l'échantillon sera analysé par deux techniques sérologiques.

Si vous êtes sur place prise de rendez-vous :

- Vous devez choisir une date pour votre prélèvement qui sera réalisé à l'Université. Par la suite, vous vous présenterez dans le hall du Bâtiment Desanti afin de réaliser votre prélèvement et remplir votre questionnaire. L'étude vous sera expliquée de nouveau (si besoin) par un épidémiologiste et le prélèvement sera ensuite réalisé par les investigateurs de l'étude. Votre échantillon sanguin sera ensuite analysé au laboratoire de Virologie de l'UR 7310 de l'Université de Corse par deux techniques sérologiques.

Retours des résultats

Les résultats seront disponibles environ un mois après votre prélèvement et vous pourrez les obtenir en contactant les personnes chargées de l'étude et en leur communiquant votre numéro anonyme. Différents résultats possibles :

- Si votre résultat obtenu avec la première technique sérologique (test ELISA) est négatif, il y a une très forte chance que vous n'ayez jamais été infecté par le virus.
- Dans le cas d'un ELISA positif, nous procédons à un test de séroneutralisation (test réalisé dans un laboratoire de haute sécurité P3 à Marseille). Si ce nouveau résultat est positif, nous sommes alors sûr à 100% que vous avez été infecté par le virus SARS-CoV-2. Cette technique permet aussi de mesurer le taux de vos anticorps neutralisants, une infection due au virus SARS-CoV-2. En revanche, cela ne veut pas dire que vous êtes protégés face à une nouvelle infection. En effet, des questions subsistent autour de la quantité d'anticorps nécessaire pour être protégé efficacement contre l'infection.

Conservation des échantillons sanguins

Un aliquot (250 µL à 1 mL de sérum) de chaque échantillon sanguin sera conservé dans un format permettant l'anonymisation des échantillons, à -20°C, au sein du laboratoire de Virologie de l'UR 7310. Cet aliquot a vocation à être conservé pendant une durée maximale de 5 ans à compter du début de l'étude. Il peut être détruit à tout moment sur demande spécifique du participant.

Bénéfice(s) attendus et risques potentiels

Savoir si vous avez déjà été infecté par le SARS-CoV-2. Aucun risque pour la personne incluse.

Aspects réglementaires et administratifs

Cette étude a reçu pour sa mise en œuvre un avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) (ID RCB : 2020-A00711-38 accepté le 01/04/2020). Cette étude est conforme au Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD). Le Règlement (EU) 2016/679 du Parlement Européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des données fixe le cadre juridique applicable aux traitements à caractère personnel. Cette étude bénéficie d'une assurance afin de protéger toute personne participant à cette étude (participants, investigateurs, etc.) (Numéro d'assurance : 76218882-30013). Si vous souhaitez avoir des informations sur la protection des données, vous pouvez contacter la DPO Data Protection Officer de l'Université de Corse dpo@univ-corse.fr.

Traitement informatique des données personnelles

Les données vous concernant et les données nécessaires à l'étude seront recueillies par les investigateurs et transmises de façon anonyme aux chargés de l'étude. Aucune donnée nominative ne sera transmise. Un traitement des données sera mis en œuvre pour permettre l'analyse des résultats, dans des conditions assurant leur confidentialité. Cette anonymisation sera possible grâce à un numéro d'étude qui vous sera attribué au moment de la participation à l'étude.

Si vous avez des questions concernant votre participation à cette étude, vous pourrez contacter les personnes listées dans la rubrique contacts.

Contacts

Responsables scientifiques

Alessandra Falchi, MCU-HDR, UR 7310 Université de Corse mail : falchi_a@univ-corse.fr ; Tel : 0495450677

Rémi Charrel, PU-PH, Aix-Marseille Univ - IRD_190 - Inserm_1207 – EHESP mail : remi.charrel@univ-amu.fr

Chargé de l'étude

Dorine Decarreux, UR7310, Université de Corse mail : decarreux_d@univ-corse.fr ; Tel : 0420202426

Shirley Masse, UR7310, Université de Corse, mail : masse_s@univ-corse.fr; Tel : 0420202219

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT EN LIGNE

CRONOS-COVID : Etude de séroprévalence des anticorps anti-SARS-CoV-2 au sein de la population universitaire de l'Université de Corse

Je soussigné(e) **X**,

Il m'a été proposé de participer à l'étude « CRONOS-COVID : Etude de séroprévalence des anticorps anti-SARS-CoV-2 au sein de la population universitaire de l'Université de Corse ». Il m'a été précisé que j'étais libre d'accepter ou de refuser de participer à l'étude. Un échantillon de mon prélèvement sanguin servira pour la recherche du pathogène cible de l'étude. Les résultats individuels seront communiqués au médecin investigateur de l'étude Dr DAHAN et la personne incluse pourra y avoir accès en contactant le médecin et communiquant son numéro anonyme présent sur le questionnaire. Mes prélèvements seront conservés pendant une durée de cinq ans à l'Université d'Aix Marseille et/ou à l'Université de Corse et pourront éventuellement être utilisés à d'autres fins de recherche. Il m'a en outre été demandé de remplir un questionnaire portant sur les données sociodémographiques, le rapport aux mesures de préventions, aspects cliniques, etc. Afin d'éclairer ma décision, j'ai reçu et bien compris les informations nécessaires. Le traitement informatisé des données recueillies à l'occasion de cette recherche est conforme au Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD). Le Règlement (EU) 2016/679 du Parlement Européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des données fixe le cadre juridique applicable aux traitements à caractère personnel. Seul le consentement est nominatif et sera traité séparément. Les analyses et le traitement des données sont eux anonymisés grâce au code anonyme CRONOS-COVID. L'étude a également reçu l'approbation du Comité de la Protection des personnes le 01/04/2020 (ID RCB : 2020-A00711-38). Une assurance couvre l'ensemble de cette étude.

- J'accepte librement et volontairement de participer à la recherche décrite ci-dessus. Je suis parfaitement conscient(e) que je peux retirer mon consentement à tout moment, et cela quelles que soient mes raisons et sans supporter aucune responsabilité. Il suffit que j'en fasse la demande en contactant l'UR7310 BIOSCOPE au 04 20 20 22 19, en précisant mon numéro d'identification figurant en bas de page du questionnaire (= Code anonyme).
- Je donne mon consentement éclairé pour la participation à cette étude.
- J'accepte qu'un tube de mon sang et les données du questionnaire puissent être utilisés à des fins de recherche.
- J'accepte la réalisation d'analyses sur mon sang.



QUESTIONNAIRE ETUDIANTS

ETUDE CRONOS-COVID

Etude de séroprévalence des anticorps anti-SARS-CoV-2 et suivi de cohorte au sein de la population universitaire de l'Université de Corse



Vos données sociodémographiques

1. Renseignements :

Age :

Sexe : Masculin Féminin

Groupe Sanguin :

2. Quel est le diplôme le plus élevé que vous avez obtenu à ce jour ?

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Niveau Brevet / CAP / BEP | <input type="checkbox"/> Niveau Bac + 4 |
| <input type="checkbox"/> Niveau Baccalauréat | <input type="checkbox"/> Niveau Bac + 5 |
| <input type="checkbox"/> Niveau Bac + 1 | <input type="checkbox"/> Doctorat en cours |
| <input type="checkbox"/> Niveau Bac + 2 | <input type="checkbox"/> Doctorat |
| <input type="checkbox"/> Niveau Bac + 3 | <input type="checkbox"/> Autre, précisez : |

3. Exercez-vous actuellement une activité professionnelle en plus de vos études ?

- Oui
 Non

Si oui, êtes-vous :

- Alternant Si oui, précisez le lieu de l'alternance : Corse Continent
 En formation continue
 En stage
 Autre, précisez :

4. Habitez-vous en Corse depuis :

- | | |
|--|----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Plus de 12 mois | <input type="checkbox"/> <3 mois |
| <input type="checkbox"/> <12 mois | <input type="checkbox"/> <1 mois |
| <input type="checkbox"/> <6 mois | |

5. Dans quel arrondissement habitez-vous (par rapport à votre résidence universitaire) ?

- | | |
|----------------------------------|----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Ajaccio | <input type="checkbox"/> Corte |
| <input type="checkbox"/> Bastia | <input type="checkbox"/> Sartène |
| <input type="checkbox"/> Calvi | |



6. Quel est l'arrondissement de votre domicile familial ?

- | | |
|----------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> Ajaccio | <input type="checkbox"/> Corte |
| <input type="checkbox"/> Bastia | <input type="checkbox"/> Sartène |
| <input type="checkbox"/> Calvi | <input type="checkbox"/> Sur le continent ou à l'étranger |

Si logement familial hors Corse, précisez le département :

7. En semaine pendant la période hors confinement, vous habitez :

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> En maison individuelle | <input type="checkbox"/> Tout seul |
| <input type="checkbox"/> En appartement | <input type="checkbox"/> En collocation |
| <input type="checkbox"/> En résidence universitaire (chambre) | <input type="checkbox"/> En famille |

8. Combien d'autres personnes –hormis vous –habitent sous votre toit en semaine (lundi-vendredi) ?

Indiquer le nombre.....

| | |
|-----------------------|-----------------------|
| Age.....Sexe H/F..... | Age.....Sexe H/F..... |
| Age.....Sexe H/F..... | Age.....Sexe H/F..... |
| Age.....Sexe H/F..... | Age.....Sexe H/F..... |

9. A quelle fréquence rentrez-vous voir votre famille (en temps normal, hors confinement) ?

- Tous les week-end
- Au moins deux fois par mois
- 1 fois par mois
- Uniquement pendant les vacances scolaires
- Autre, précisez :

10. Combien d'autres personnes –hormis vous –habitent sous votre toit dans votre famille le week-end ?

- La composition de mon foyer ne change pas le week-end
- Indiquer le nombre si différent.....

| | |
|-----------------------|-----------------------|
| Age.....Sexe H/F..... | Age.....Sexe H/F..... |
| Age.....Sexe H/F..... | Age.....Sexe H/F..... |
| Age.....Sexe H/F..... | Age.....Sexe H/F..... |

Votre état de santé et vos antécédents de COVID-19

11. Présentez-vous l'une des pathologies suivantes ?

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Obésité (IMC > 30 kg/m) | <input type="checkbox"/> Insuffisance rénale chronique |
| <input type="checkbox"/> Diabète | <input type="checkbox"/> Maladie hématologique chronique |
| <input type="checkbox"/> Hypertension artérielle | <input type="checkbox"/> Maladie rhumatologique |
| <input type="checkbox"/> Maladie cardiaque | <input type="checkbox"/> Cancer |
| <input type="checkbox"/> Asthme | <input type="checkbox"/> Maladie immunosuppressive (VIH/SIDA, greffe d'organe ou de moelle osseuse/cellules souches) |
| <input type="checkbox"/> Pathologie pulmonaire (autre qu'asthme) | <input type="checkbox"/> Autre pathologie, précisez : _____ |
| <input type="checkbox"/> Maladie hépatique | |
| <input type="checkbox"/> Maladie neurologique chronique | |

12. Quel est votre statut tabagique ?

- Fumeur
- Non-fumeur
- Ex-fumeur (Précisez depuis combien de temps :)

13. Depuis janvier 2020 (y compris aujourd'hui), avez-vous reçu un traitement immunosuppresseur (corticothérapie, chimiothérapie, etc) ?

- Oui
- Non

14. Si vous êtes une femme, depuis janvier 2020, avez-vous été ou êtes-vous enceinte ?

- Oui
- Non

15. Depuis janvier 2020 (y compris aujourd'hui), avez-vous présenté un ou plusieurs états de santé suivants ? (Plusieurs réponses possibles)

- Infection respiratoire aiguë (Apparition brutale de fièvre (ou sensation de fièvre) et de signes respiratoires)
- Syndrome grippal (Fièvre > 39°C d'apparition brutale, accompagnée de douleurs musculaires et signes respiratoires)
- Perte de goût
- Perte de l'odorat
- Nausée/vomissement
- Diarrhée
- Douleur abdominale
- Pas de symptômes
- Autre, précisez _____

16. Depuis janvier 2020, avez-vous été « cas-contact » (c'est-à-dire en contact avec un cas confirmé positif à la COVID-19) ?

- Oui
- Non

[Si oui]

Combien de fois depuis janvier 2020 ? _____

Le(s) cas étai(en)t (plusieurs réponses possibles) :

- Un membre de votre ménage
- Un collègue de travail
- Autre, précifiez : _____

17. Avez-vous déjà eu un diagnostic positif de COVID-19, confirmé biologiquement par RT-qPCR ou par test antigénique ?

- Oui
- Non

[Si oui]

Si oui, date de diagnostic (format JJ/MM/AAAA) |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Si oui, une hospitalisation a-t-elle été nécessaire ?

- Oui
 Non

Si oui, date d'hospitalisation (format JJ/MM/AAAA) |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Service (texte libre) :

Motif de l'hospitalisation (texte libre) :

Durée (en jours) : |_|_|

18. Si vous avez été diagnostiqué positif à la COVID-19, pendant combien de temps avez-vous observé les symptômes suivants :

| Symptômes | Ressentis les 15 premiers jours (par rapport à la date d'apparition des premiers symptômes) | Durée symptômes >30 jours | Durée symptômes >60 jours | Durée symptômes >90 jours | Jamais ressentis |
|---|---|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|
| Toux | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Fièvre | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Rhinorrhée | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Maux de gorge | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Céphalées | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Douleurs abdominales | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Nausées/Vomissements | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Diarrhée | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Douleurs ou oppression thoracique | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Dyspnée en faisant du sport | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Dyspnée en faisant des activités de la vie quotidienne (monter les escaliers, prendre une douche etc..) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Dyspnée au repos | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Perte de goût | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Perte d'odorat | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Perte de poids | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Manque d'appétit | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Fatigue | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Troubles du rythme cardiaque | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Saute d'humeur avec tristesse, anxiété, colère | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Trouble du sommeil | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Douleurs musculaires | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Éruptions cutanées | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Autre (préciser :) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

19. Au cours des 15 derniers jours y compris aujourd'hui, avez-vous reçu un traitement contre la rage, le tétanos ou la diphtérie sous forme d'injection ?

- Oui
 Non

Vos habitudes de vie

20. Hors période de confinement (entre 11 mai et le 29 octobre 2020), à quelle fréquence utilisez-vous les transports en commun ou faites-vous du covoiturage ?

- Tous les jours
 Plusieurs fois par semaine
 Occasionnellement
 Jamais

21. Hors période de confinement (entre 11 mai et le 29 octobre 2020), à quelle fréquence avez-vous des interactions sociales (au supermarché, dans une salle de sport, un bar, ...) en dehors du travail, du foyer, et des transports en commun ?

- Tous les jours
 Plusieurs fois par semaine
 Occasionnellement
 Jamais

22. Aujourd'hui, diriez-vous que vous adoptez les bons gestes et comportements pour vous protéger et protéger les autres du coronavirus ?

Respecter des règles d'hygiène simples (se laver les mains fréquemment, éternuer dans votre coude, utiliser un mouchoir jetable, etc.)

- Oui
 Non
 Plutôt Oui
 Plutôt Non

23. Êtes-vous inquiet des conséquences que pourrait avoir une infection au SARS-CoV-2 sur votre santé ?

- Pas du tout
 Un peu
 Moyennement
 Beaucoup

24. Si vous êtes inquiet, est-ce en raison (plusieurs réponses possibles) :

- D'une maladie chronique
 Du nombre élevé de personnes que vous rencontrez chaque jour
 De la présence dans votre entourage de personnes malades du COVID-19
 Des possibles complications inattendues de la maladie
 Des informations communiquées par les médias/réseaux sociaux
 Autre raison, précisez.....

25. Est-ce que la situation sanitaire actuelle vous inquiète particulièrement pour vos proches ?

- Pas du tout
 Un peu
 Moyennement
 Beaucoup

26. Si vous êtes inquiet pour l'un de vos proches, est-ce en raison (plusieurs réponses possibles) :

- De leur âge
- D'une maladie chronique
- Du nombre élevé de personnes que vous rencontrez chaque jour
- De la présence dans votre entourage de personnes malades du COVID-19
- Des possibles complications inattendues de la maladie
- Des informations communiquées par les médias/réseaux sociaux
- Autre raison, précisez.....

Merci d'avoir rempli ce questionnaire !

QUESTIONNAIRE PERSONNEL ET AUTRES

ETUDE CRONOS-COVID

Etude de séroprévalence des anticorps anti-SARS-CoV-2 et suivi de
cohorte au sein de la population universitaire de l'Université de Corse



Vos données sociodémographiques

1. Renseignements :

Age :

Sexe : Masculin Féminin

Groupe Sanguin :

2. Quel est le diplôme le plus élevé que vous avez obtenu à ce jour ?

 Niveau Brevet / CAP / BEP Niveau Baccalauréat Niveau Bac + 1 Niveau Bac + 2 Niveau Bac + 3 Niveau Bac + 4 Niveau Bac + 5 Doctorat en cours Doctorat Autre précisez :

3. Habitez-vous en Corse depuis :

 Plus de 12 mois <12 mois <6 mois <3 mois <1 mois

4. Dans quel arrondissement habitez-vous ?

 Ajaccio Bastia Calvi Corte Sartène

5. Quel est l'arrondissement de votre domicile familial ?

 Ajaccio Bastia Calvi Corte Sartène Sur le continent ou à l'étranger

Si logement familial hors Corse précisez le département :

6. En semaine pendant la période hors confinement, vous habitez (plusieurs réponses attendues): En maison individuelle En appartement En résidence universitaire (chambre) Tout seul En collocation En famille

7. Combien d'autres personnes –hormis vous –habitent sous votre toit en semaine (lundi-vendredi) ?

Indiquer le nombre.....

Age.....Sexe H/F.....

Age.....Sexe H/F.....

Age.....Sexe H/F.....

Age.....Sexe H/F.....

Age.....Sexe H/F.....

Age.....Sexe H/F.....

8. Combien d'autres personnes –hormis vous –habitent sous votre toit dans votre famille le week-end ?

- La composition de mon foyer ne change pas le week-end
- Indiquer le nombre si différent.....

Age.....Sexe H/F.....

Age.....Sexe H/F.....

Age.....Sexe H/F.....

Age.....Sexe H/F.....

Age.....Sexe H/F.....

Age.....Sexe H/F.....

Votre état de santé et vos antécédents de COVID-19

9. Présentez-vous l'une des pathologies suivantes ?

- Obésité (IMC>30 kg/m)
- Diabète
- Hypertension artérielle
- Maladie cardiaque
- Asthme
- Pathologie pulmonaire (autre qu'asthme)
- Maladie hépatique
- Maladie neurologique chronique
- Insuffisance rénale chronique
- Maladie hématologique chronique
- Maladie rhumatologique
- Cancer
- Maladie immunosuppressive (VIH/SIDA, greffe d'organe ou de moelle osseuse/cellules souches)
- Autres pathologies (précisez) :

10. Quel est votre statut tabagique ?

- Fumeur
- Non-fumeur
- Ex-fumeur (Précisez depuis combien de temps ?)

11. Depuis janvier 2020 (y compris aujourd'hui), avez-vous reçu un traitement immunosuppresseur (corticothérapie, chimiothérapie, etc) ?

- Oui
- Non

12. Si vous êtes une femme, depuis janvier 2020, avez-vous été ou êtes-vous enceinte ?

- Oui
- Non

13. Depuis janvier 2020 (y compris aujourd'hui), avez-vous présenté un ou plusieurs états de santé suivants ? (Plusieurs réponses possibles)

- Infection respiratoire aigüe (Apparition brutale de fièvre (ou sensation de fièvre) et de signes respiratoires)
- Syndrome grippal (Fièvre > 39°C d'apparition brutale, accompagnée de douleurs musculaires et signes respiratoires)
- Perte de goût
- Perte de l'odorat
- Nausée/vomissement
- Diarrhée
- Douleur abdominale
- Pas de symptômes
- Autre précisez _____

14. Depuis janvier 2020, avez-vous été « cas-contact » (c'est-à-dire en contact avec un cas confirmé positif à la COVID-19) ?

- Oui
- Non

[Si oui]

Combien de fois depuis janvier 2020 ? _____

Le(s) cas étai(en)t (plusieurs réponses possibles) :

- Un membre de votre ménage
- Un collègue de travail
- Autre spécifiez : _____

15. Avez-vous déjà eu un diagnostic positif de COVID-19, confirmé biologiquement par RT-qPCR ou par test antigénique?

- Oui
- Non

[Si oui]

Si oui, date de diagnostic (format JJ/MM/AAAA) |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Si oui, une hospitalisation a-t-elle été nécessaire ?

- Oui
- Non

Si oui, date d'hospitalisation (format JJ/MM/AAAA) |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Service (texte libre) :

Motif de l'hospitalisation (texte libre) :

Durée (en jours) : |_|_|

16. Si vous avez été diagnostiqué positif à la COVID-19, pendant combien de temps avez-vous observé les symptômes suivants :

| Symptômes | Ressentis les 15 premiers jours (par rapport à la date d'apparition des premiers symptômes) | Durée symptômes >30 jours | Durée symptômes >60 jours | Durée symptômes >90 jours | Jamais ressentis |
|---|---|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|
| Toux | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Fièvre | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Rhinorrhée | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Maux de gorge | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Céphalées | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Douleurs abdominales | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Nausées/Vomissements | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Diarrhée | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Douleurs ou oppression thoracique | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Dyspnée en faisant du sport | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Dyspnée en faisant des activités de la vie quotidienne (monter les escaliers, prendre une douche etc..) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Dyspnée au repos | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Perte de goût | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Perte d'odorat | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Perte de poids | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Manque d'appetit | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Fatigue | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Troubles du rythme cardiaque | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Saute d'humeur avec tristesse, anxiété, colère | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Trouble du sommeil | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Douleurs musculaires | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Éruptions cutanées | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Autre (préciser :) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

17. Au cours des 15 derniers jours y compris aujourd'hui, avez-vous reçu un traitement contre la rage, le tétanos ou la diphtérie sous forme d'injections ?

- Oui
 Non

Vos habitudes de vie

18. Hors période de confinement (entre le 11 mai et le 29 octobre 2020), à quelle fréquence utilisez-vous les transports en commun ou faites-vous du covoiturage ?

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Tous les jours | <input type="checkbox"/> Occasionnellement |
| <input type="checkbox"/> Plusieurs fois par semaine | <input type="checkbox"/> Jamais |

19. Hors période de confinement (entre le 11 mai et le 29 octobre 2020), à quelle fréquence avez-vous des interactions sociales (au supermarché, dans une salle de sport, un bar, ...) en dehors du travail, du foyer, et des transports en commun ?

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Tous les jours | <input type="checkbox"/> Occasionnellement |
| <input type="checkbox"/> Plusieurs fois par semaine | <input type="checkbox"/> Jamais |

20. Aujourd'hui, diriez-vous que vous adoptez les bons gestes et comportements pour vous protéger et protéger les autres du coronavirus ?

Respecter des règles d'hygiène simples (se laver les mains fréquemment, éternuer dans votre coude, utiliser un mouchoir jetable, etc.)

- | | |
|------------------------------|-------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Plutôt Oui |
| <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Plutôt Non |

21. Êtes-vous inquiet des conséquences que pourrait avoir une infection au SARS-CoV-2 sur votre santé ?

- | | |
|--------------------------------------|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Pas du tout | <input type="checkbox"/> Moyennement |
| <input type="checkbox"/> Un peu | <input type="checkbox"/> Beaucoup |

22. Si vous êtes inquiet, est-ce en raison (plusieurs réponses possibles) :

- D'une maladie chronique
- Du nombre élevé de personnes que vous rencontrez chaque jour
- De la présence dans votre entourage de personnes malades du COVID-19
- Des possibles complications inattendues de la maladie
- Des informations communiquées par les médias/réseaux sociaux
- Autre raison, précisez.....

23. Est-ce que la situation sanitaire actuelle vous inquiète particulièrement pour vos proches ?

- | | |
|--------------------------------------|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Pas du tout | <input type="checkbox"/> Moyennement |
| <input type="checkbox"/> Un peu | <input type="checkbox"/> Beaucoup |

24. Si vous êtes inquiet pour l'un de vos proches, est-ce en raison (plusieurs réponses possibles) :

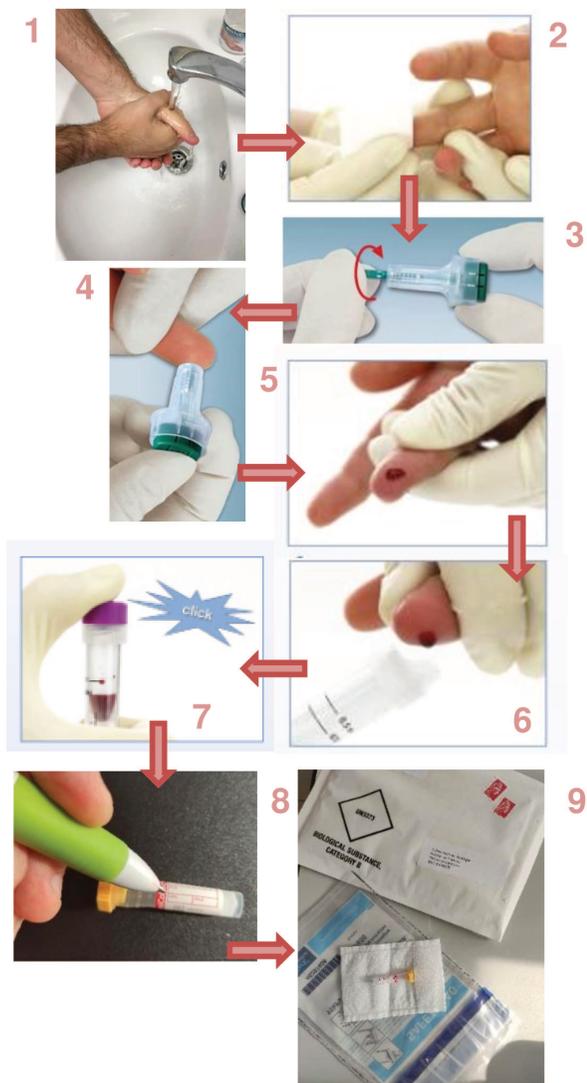
- De leur âge
- D'une maladie chronique
- Du nombre élevé de personnes que vous rencontrez chaque jour
- De la présence dans votre entourage de personnes malades du COVID-19
- Des possibles complications inattendues de la maladie
- Des informations communiquées par les médias/réseaux sociaux
- Autre raison, précisez.....

Merci d'avoir rempli ce questionnaire !



Mode opératoire de la ponction capillaire

- 1
 - Se désinfecter les mains
 - Le doigt conseillé à prélever est soit le majeur, soit l'annulaire
 - Mettre la main vers le bas afin de faire affluer le sang vers le bout du doigt
 - Masser la paume vers l'extrémité du doigt à piquer
 - Aseptiser le point de ponction avec du désinfectant et une compresse
- 2
- 3
 - Sortir l'auto-piqueur du kit fourni
 - Enlever le capuchon stérile en le faisant pivoter, ne pas appuyer sur le bouton lors de cette étape
- 4
 - Presser assez fortement l'auto-piqueur sur le doigt et appuyer sur le bouton (partie latérale du doigt)
- 5
 - Ouvrir le tube « collecteur » et faire couler le sang (goutte à goutte) dans le tube
 - Minimum 4 gouttes de sang requis – au maximum remplir le tube, pour cela il faut masser le doigt et non presser fortement
- 6
- 7
 - Fermer le tube rempli en vissant le bouchon (clic)
 - Ecrire le code CRONOS-COVID fourni en bas du questionnaire sur l'étiquette du tube et préciser le timing du prélèvement : premier prélèvement (A), deuxième prélèvement à 3 mois (B) et troisième prélèvement à 6 mois (C)
- 8
 - Comprimer le point de ponction avec une compresse, puis se laver les mains
- 9
 - Mettre le tube dans le triple emballage et insérer le sachet plastique dans l'enveloppe à bulle. Ne pas oublier de joindre le questionnaire.
 - Envoyer l'enveloppe par voie postale au plus vite après le prélèvement
- 10



Pour toute demande d'information, n'hésitez pas à contacter

les chargés de l'étude par mail ou téléphone :

Shirley MASSE - Dorine DECARREAUX

04 20 20 22 19 – 04 20 20 24 26

masse_s@univ-corse.fr - DECARREAUX_D@univ-corse.fr





Protocole du dosage

Réalisation du test (en partie) manuelle

Incubation des échantillons: (1^{ère} étape) Déposer **100 µl** des **calibrateurs, des contrôles positif et négatif ou des échantillons patients** dilués dans les différents puits de la microplaque selon le protocole de pipetage. Incuber pendant **60 minutes** à **+37°C ± 1°C**.

Pour la réalisation manuelle des puits de la microplaque, couvrir la plaque une fois terminée avec le film de protection. Lors de l'utilisation d'un préparateur de microplaque automatisé pour l'incubation, suivre les recommandations du fabricant de l'automate.

Lavage: Manuel: Retirer le film de protection. Vider et ensuite laver les puits **3 fois avec 300 µl de tampon de lavage à la concentration de travail** pour chaque lavage.

Automatique: Retirer le film de protection. Laver les puits **3 fois avec 450 µl de tampon de lavage à la concentration de travail** (programmation du lavage: par exemple, "Overflow Mode" pour le laveur TECAN Columbus).

Laisser le tampon de lavage dans chaque puits pendant 30 à 60 secondes par cycle de lavage et vider les puits. Après le lavage (tests manuels et automatisés), éliminer toute trace de liquide dans les puits en tapotant énergiquement la microplaque face vers le bas sur du papier absorbant, afin d'éliminer tout reste de tampon de lavage.

Remarque:

Les positions libres sur la barrette de microplaque doivent être complétées avec des puits vides du même format que celui de la microplaque du paramètre à analyser.

Incubation du conjugué: (2^{ème} étape) Déposer **100 µl de conjugué enzymatique** (anti-IgG humaine couplé à la peroxydase) dans chaque puits de la microplaque. Pour la réalisation du test en manuel, poser un film de protection sur les puits. Incuber **30 minutes** à **+37°C ± 1°C**.

Lavage: Retirer le film de protection. Vider les puits. Laver comme décrit ci-dessus.

Incubation du substrat: (3^{ème} étape) Déposer **100 µl de la solution de chromogène/substrat** dans chaque puits de la microplaque. Incuber pendant **30 minutes** à température ambiante (+18°C à +25°C) en protégeant de la lumière directe du soleil.

Arrêt: Déposer **100 µl de la solution d'arrêt** dans chaque puits de la microplaque, dans le même ordre et avec la même cadence que la distribution de la solution de chromogène/substrat.

Lecture: La **mesure photométrique** de l'intensité de coloration doit être faite à une **longueur d'onde de 450 nm** et avec une longueur d'onde de référence comprise entre 620 nm et 650 nm **dans les 30 minutes qui suivent l'ajout de la solution d'arrêt**. Avant de mesurer, agiter légèrement la microplaque pour assurer une bonne homogénéisation de la solution.

Réalisation du test en utilisant des systèmes d'analyses entièrement automatisés

La dilution des échantillons et la réalisation du test sont effectuées de façon entièrement automatisée en utilisant un automate d'analyse. Les conditions d'incubation programmées sur les automates d'EUROIMMUN peuvent différer légèrement des spécifications indiquées dans le mode d'emploi de l'ELISA. Cependant, ces conditions ont été validées entre cet ELISA d'EUROIMMUN et l'Analyzer I d'EUROIMMUN, l'Analyzer I-2P d'EUROIMMUN, l'EUROLabWorkstation ELISA, le Sprinter XL et le DSX de Dynex. Les documents de validation sont disponibles sur demande.

Remarque: La réalisation sur d'autres automates est possible mais doit être validée par l'utilisateur.



Protocole de pipetage

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
|---|------|-----|------|------|---|---|---|---|---|----|----|----|
| A | C 1 | P 1 | P 9 | P 17 | | | | | | | | |
| B | C 2 | P 2 | P 10 | P 18 | | | | | | | | |
| C | C 3 | P 3 | P 11 | P 19 | | | | | | | | |
| D | C 4 | P 4 | P 12 | P 20 | | | | | | | | |
| E | C 5 | P 5 | P 13 | P 21 | | | | | | | | |
| F | C 6 | P 6 | P 14 | P 22 | | | | | | | | |
| G | pos. | P 7 | P 15 | P 23 | | | | | | | | |
| H | nég. | P 8 | P 16 | P 24 | | | | | | | | |

Le protocole de pipetage pour les barrettes de microplaque de 1 à 4 est donné à titre d'exemple pour une **analyse quantitative** de 24 échantillons patients (P 1 à P 24).

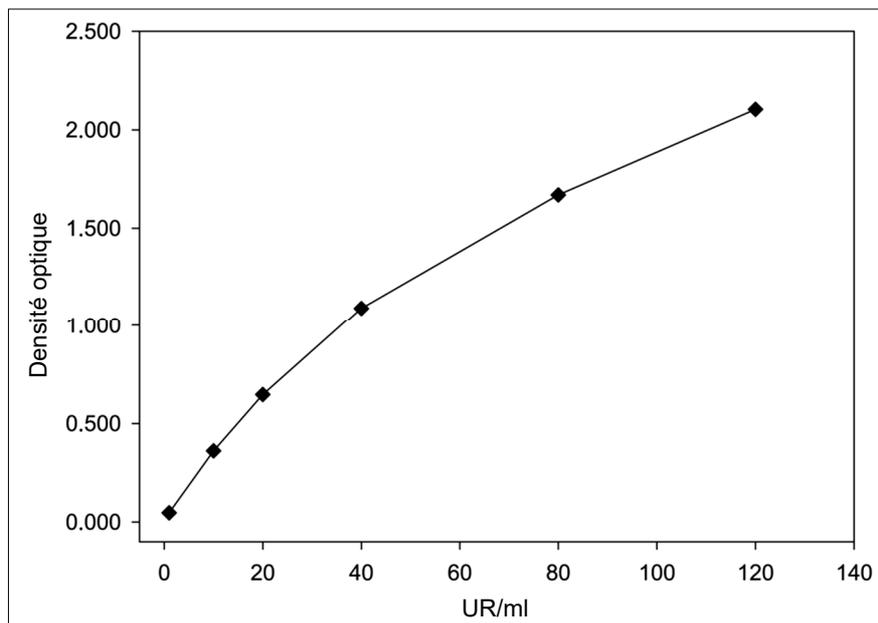
Les calibrateurs (C 1 à C 6), les contrôles positif (pos.) et négatif (nég.) et les échantillons patients ont été incubés chacun dans un puits. La fiabilité du dosage ELISA peut être améliorée en dosant chaque échantillon en double.

Les puits peuvent être séparés individuellement de la barrette. Cela permet d'ajuster le nombre de puits utilisés au nombre d'échantillons qui doivent être analysés et de minimiser le gaspillage de réactifs.

Les contrôles positif et négatif servent au contrôle interne pour vérifier que le test est valide. Ils doivent être incubés dans chaque série de dosages.

Evaluation du test

La courbe standard à partir de laquelle la concentration d'anticorps dans les échantillons peut être calculée est obtenue en traçant une courbe point à point reliant les valeurs de DO mesurées pour les 6 sérums de calibration en fonction des unités correspondantes (linéaire/linéaire). Pour le calcul de la courbe standard assisté par ordinateur, utilisez le mode "point à point". Le tracé suivant est un exemple de courbe de calibration typique. Veuillez ne pas utiliser cette courbe pour déterminer les concentrations en anticorps dans les échantillons patients.





Si la DO d'un échantillon patient est supérieure à celle du calibrateur 1 (correspondant à 120 UR/ml, ou 384 BAU/ml), le résultat doit être rendu comme ">120 UR/ml" ou ">384 BAU/ml". Il est recommandé de retester l'échantillon dans une nouvelle série à une dilution de 1:1010 par exemple. Le résultat en UR/ml lu sur la courbe de calibration pour cet échantillon devra donc être multiplié par un facteur 10. Plus particulièrement, après une vaccination avec des vaccins à base de S1/RBD, la concentration d'anticorps peut être très élevée, ce qui nécessite une dilution nettement supérieure pour respecter la gamme de mesure linéaire.

EUROIMMUN recommande d'interpréter les résultats de la manière suivante:

| | |
|-----------------|----------------|
| <8 UR/ml: | négatif |
| ≥8 à <11 UR/ml: | douteux |
| ≥11 UR/ml: | positif |

Pour les dosages en double, la moyenne des deux valeurs doit être utilisée. Si les deux valeurs varient significativement l'une de l'autre, EUROIMMUN recommande de tester à nouveau les échantillons.

Dosage en unités internationales (Binding Antibody Units, BAU/ml):

En raison de la corrélation linéaire des résultats en unités relatives (UR/ml) avec le "premier standard international de l'OMS", les résultats de l'évaluation quantitative de l'échantillon peuvent être convertis en unités standardisées. Conformément aux spécifications de l'OMS, lors de l'utilisation de tests de liaison de ligands tels que le test ELISA Anti-SARS-CoV-2 QuantiVac (IgG), il convient d'appliquer des UI/ml (UI = unités internationales) relatives à la détection d'anticorps neutralisants ou des BAU/ml (BAU = binding antibody units). Les valeurs indiquées en UI/ml et en BAU/ml sont numériquement identiques. Afin de convertir les résultats des tests ainsi que les gammes de mesure et les gammes limites données en UI/ml en BAU/ml, les valeurs sont multipliées par un facteur 3,2. L'interprétation des résultats est la suivante:

| | |
|-----------------------|----------------|
| <25,6 BAU/ml: | négatif |
| ≥25,6 à <35,2 BAU/ml: | douteux |
| ≥35,2 BAU/ml: | positif |

L'utilisation du facteur de conversion est présentée à titre d'exemple dans le tableau suivant:

| | Evaluation en RU/ml | | x 3.2 | Evaluation en BAU/ml | |
|------------------------------|---------------------|------------|-------|----------------------|------------|
| | UR/ml | Evaluation | | BAU/ml | Evaluation |
| Gamme des seuils | 8 à 11 | | | 25,6 à 35,2 | |
| Calibrateur 5 (seuil) | 10 | | | 32 | |
| Gamme de mesure | 1 à 120 | | | 3,2 à 384,0 | |
| | UR/ml | Evaluation | | BAU/ml | Evaluation |
| Echantillon 1 | <1 (< min) | négatif | | <3,2 (< min) | négatif |
| Echantillon 2 | 5,5 | négatif | | 17,6 | négatif |
| Echantillon 3 | 10,1 | douteux | | 32,3 | douteux |
| Echantillon 4 | 25,0 | positif | | 80,0 | positif |
| Echantillon 5 | 108,8 | positif | | 348,2 | positif |
| Echantillon 6 | >120 (> max) | positif | | >384 (> max) | positif |



QUESTIONNAIRE n°2

ETUDE CRONOS-COVID



Etude de séroprévalence des anticorps anti-SARS-CoV-2 et suivi de cohorte au sein de la population universitaire de l'Université de Corse

Date du prélèvement :

Votre état de santé et vos antécédents de COVID-19

1. Depuis la réalisation de votre premier prélèvement sanguin au bout du doigt, avez-vous présenté un ou plusieurs états de santé suivants ? (Plusieurs réponses possibles)

- Infection respiratoire aiguë (Apparition brutale de fièvre (ou sensation de fièvre) et de signes respiratoires)
- Syndrome grippal (Fièvre > 39°C d'apparition brutale, accompagnée de douleurs musculaires et signes respiratoires)
- Perte de goût
- Perte de l'odorat
- Nausée/Vomissement
- Diarrhée
- Douleur abdominale
- Autre, précisez :

2. Depuis la réalisation de votre premier prélèvement sanguin au bout du doigt, avez-vous été « cas-contact » (c'est-à-dire en contact avec un cas confirmé positif à la COVID-19) ?

- Oui
- Non

[Si oui] →

Combien de fois ?

Le(s) cas étai(en)t (plusieurs réponses possibles) :

- Un membre de votre ménage
- Un collègue de travail
- Autre, précifiez :

3. Avez-vous déjà été testé par QRT-PCR ou test antigénique ?

- Oui** (date du prélèvement :)
 Non

[Si oui] →

Précisez le résultat obtenu :

- Positif
 Négatif

[Si résultat positif] → Précisez s'il s'agissait du SARS-CoV-2 classique ou d'un variant (quel type de variant) ?

Pour quel motif ?

- Dans le cadre d'un diagnostic (symptômes)
 Raisons professionnelles (pour le travail)
 Dans le cadre du contact tracing (j'étais cas-contact)
 Dans le cadre d'un voyage ou d'un déplacement
 Autre, précisez :

4. Depuis la réalisation de votre premier prélèvement sanguin au bout du doigt à l'Université, avez-vous eu un diagnostic positif de COVID-19, confirmé biologiquement par RT-qPCR ou par test antigénique ?

- Oui en qRT-PCR
 Oui par test antigénique
 Non

[Si oui] →

Si oui, **date de diagnostic** (format JJ/MM/AAAA) |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|

Si oui, **précisez s'il s'agissait du SARS-CoV-2 classique ou d'un variant (quel type de variant) :**

.....

Si oui, une hospitalisation a-t-elle été nécessaire ?

- Oui
 Non

Si oui, date d'hospitalisation (format JJ/MM/AAAA) |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|

Service (texte libre) :

Motif de l'hospitalisation (texte libre) :

Durée (en jours) : |_|_|

5. Depuis le premier prélèvement sanguin au bout du doigt et **UNIQUEMENT** si vous avez été diagnostiqué **positif** à la COVID-19 depuis, pendant combien de temps avez-vous observé les symptômes suivants :

| Symptômes | Ressentis les 15 premiers jours (par rapport à la date d'apparition des premiers symptômes) | Durée symptômes >30 jours | Durée symptômes >60 jours | Durée symptômes >90 jours | Jamais ressentis |
|---|---|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|
| Toux | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Fièvre | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Rhinorrhée | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Maux de gorge | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Céphalées | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Douleurs abdominales | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Nausées/Vomissements | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Diarrhée | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Douleurs ou oppression thoracique | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Dyspnée en faisant du sport | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Dyspnée en faisant des activités de la vie quotidienne (monter les escaliers, prendre une douche etc..) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Dyspnée au repos | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Perte de goût | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Perte d'odorat | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Perte de poids | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Manque d'appétit | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Fatigue | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Troubles du rythme cardiaque | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Saute d'humeur avec tristesse, anxiété, colère | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Trouble du sommeil | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Douleurs musculaires | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Éruptions cutanées | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Autre (précisez :) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

6. Au cours des 15 derniers jours y compris aujourd'hui, avez-vous reçu un traitement contre la rage, le tétanos ou la diphtérie sous forme d'injections ?

- Oui
- Non

7. Avez-vous été vacciné contre la grippe (période 2020-2021) ?

- Oui
- Non

Si oui, date de la vaccination (format JJ/MM/AAAA) |__|__| / |__|__| / |__|__|__|__|

8. Avez-vous été vacciné contre la COVID-19 ?

- Oui
- Non

[Si oui] →

1^{ère} Dose: Date |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|, Nom du vaccin:

2^{ème} Dose: Date |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|, Nom du vaccin:

Vos intentions

9. Souhaiteriez-vous vous faire vacciner contre la COVID-19 ?

- Oui
- Non

10. Si oui, pour quelles raisons ? (Plusieurs réponses possibles)

- Me protéger pour ne pas être malade
- Protéger mes proches en général
- J'ai déjà eu la COVID-19 et ne veux pas être infecté(e) à nouveau
- Un proche a eu la COVID-19
- Mon médecin me recommande de me faire vacciner
- Les études scientifiques montrent que les nouveaux vaccins sont globalement efficaces
- Si tout le monde se vaccine, il n'y aura plus d'épidémie (seule solution pour arrêter les restrictions de déplacements et de sorties)
- Autre, précisez

11. Si non, pour quelles raisons ? (Plusieurs réponses possibles)

- Je suis contre la vaccination en général
- J'ai une contre-indication médicale à la vaccination
- J'ai déjà été infecté(e) par la COVID-19 et je suis immunisé(e)
- Je ne crois pas que les nouveaux vaccins seront suffisamment efficaces pour m'éviter d'être infecté(e)
- Je préfère d'autres moyens pour me protéger, comme les gestes barrières ou le port du masque
- Je n'ai pas confiance dans les messages des pouvoirs publics sur la vaccination
- Je préfère attendre que la sécurité des nouveaux vaccins soit prouvée pour me faire vacciner
- Mon médecin ne me recommande pas de me faire vacciner
- J'ai peur des effets secondaires graves avec les nouveaux vaccins
- Je préfère prendre le risque d'être infecté(e) car la maladie COVID-19 n'est pas grave
- Autre, précisez

Merci d'avoir rempli ce questionnaire !



QUESTIONNAIRE n° 3

ETUDE CRONOS-COVID



Etude de séroprévalence des anticorps anti-SARS-CoV-2 et suivi de cohorte au sein de la population universitaire de l'Université de Corse

Pour ce dernier questionnaire, nous vous prions de répondre au maximum de questions posées et avec la plus grande précision possible. Certaines questions sont redondantes par rapport aux précédents questionnaires en raison de leur importance et/ou du manque de réponse observé précédemment.

Date de votre prélèvement sanguin :

Au cours des 15 derniers jours y compris aujourd'hui, avez-vous reçu un traitement contre la rage, le tétanos ou la diphtérie sous forme d'injections ? Oui Non

Vos données sociodémographiques

1. Vous habitez :

- En maison individuelle
- En appartement
- En chambre universitaire ou chambre chez l'habitant
- Autre, précisez :

2. Dans votre logement, vous vivez :

- Seul(e)
- Seul(e) avec un ou des enfants
- En couple sans enfant
- En couple avec un ou des enfants
- En colocation
- En famille (avec vos parents, grands-parents...)

3. En règle générale, de combien de personne se compose votre foyer ?

4. Avez-vous voyagé HORS de Corse :

- Oui, au cours du mois dernier
- Oui, au cours des 3 derniers mois
- Oui, au cours des 6 derniers mois
- Non

5. Maintenant que les mesures de restriction sont allégées, à quelle fréquence avez-vous des interactions sociales (au supermarché, dans une salle de sport, un bar ...), en dehors du travail, du foyer, et des transports en commun ?

- Tous les jours
- Plusieurs fois par semaine
- Occasionnellement
- Jamais

Votre état de santé physique et moral

6. Quel est votre groupe sanguin ? (Si vous ne le connaissez pas référez-vous à la notice « prélèvement »)
- A B AB O
7. Sur la période avril - juin, avez-vous présenté un ou plusieurs états de santé suivants ? (Plusieurs réponses possibles)
- Infection respiratoire aigüe (apparition brutale de fièvre ou sensation de fièvre + signes respiratoires)
- Syndrome grippal (Fièvre > 39°C d'apparition brutale + douleurs musculaires + signes respiratoires)
- Perte de goût
- Perte de l'odorat
- Nausée/Vomissement
- Diarrhée
- Douleur abdominale
- Autre, précisez :
8. D'un point de vue psychologique et santé morale, comment avez-vous vécu cette année et demi de crise sanitaire ?
- Très difficile, j'ai fait appel à un professionnel de santé
- Difficile, mais je n'ai pas eu besoin de faire appel à un professionnel de santé
- Perturbant, après tout ça ne s'était jamais vu
- Sans réel impact sur mon moral ou ma santé psychologique
9. Voici des émotions qui peuvent être ressenties plus fortement que d'habitude dans des situations d'isolement. Pour chacune d'entre elles, indiquez si vous les avez ressenties plus fortement que d'habitude au cours des un an et demi de crise sanitaire :
- Un sentiment de soulagement
- Un sentiment de frustration
- Un sentiment de sérénité
- Un sentiment de colère
- Un sentiment de sécurité
- Un sentiment d'insécurité
- Un sentiment d'impuissance
- Un sentiment de désespoir/déprime
- Un sentiment de solitude
- Un sentiment de peur/d'anxiété
10. A l'heure actuelle, comment vous sentez-vous moralement ?
- Très bien
- Plutôt bien
- Plutôt mal
- Très mal

11. Êtes-vous inquiet des conséquences que pourrait avoir une infection au SARS-CoV-2 sur votre santé ?

- Pas du tout
- Un peu
- Moyennement
- Beaucoup

12. Êtes-vous inquiet des conséquences que pourrait avoir une infection au SARS-CoV-2 pour vos proches ?

- Pas du tout
- Un peu
- Moyennement
- Beaucoup

Vos intentions vis-à-vis de la vaccination

13. Souhaiteriez-vous vous faire vacciner contre la COVID-19 ?

- Oui, j'ai déjà reçu au moins une dose
- Oui, j'ai l'intention de me faire vacciner
- Non

14. Si oui, pour quelles raisons ? (Plusieurs réponses possibles)

- Me protéger pour ne pas être malade
- Protéger mes proches en général
- J'ai déjà eu la COVID-19 et ne veux pas être infecté(e) à nouveau
- Un proche a eu la COVID-19
- Mon médecin me recommande de me faire vacciner
- Les études scientifiques montrent que les nouveaux vaccins sont globalement efficaces
- Si tout le monde se vaccine, il n'y aura plus d'épidémie (seule solution pour arrêter les restrictions de déplacements et de sorties)
- Autre, précisez

15. Si non, pour quelles raisons ? (Plusieurs réponses possibles)

- Je suis contre la vaccination en général
- J'ai une contre-indication médicale à la vaccination
- J'ai déjà été infecté(e) par la COVID-19 et je suis immunisé(e)
- Je ne crois pas que les nouveaux vaccins seront suffisamment efficaces pour m'éviter d'être infecté(e)
- Je préfère d'autres moyens pour me protéger, comme les gestes barrières ou le port du masque
- Je n'ai pas confiance dans les messages des pouvoirs publics sur la vaccination
- Je préfère attendre que la sécurité des nouveaux vaccins soit prouvée pour me faire vacciner
- Mon médecin ne me recommande pas de me faire vacciner
- J'ai peur des effets secondaires graves avec les nouveaux vaccins
- Je préfère prendre le risque d'être infecté(e) car la maladie COVID-19 n'est pas grave
- Autre, précisez

16. Pensez-vous voyagé HORS de Corse cet été :

- Oui, j'ai prévu de voyager en Europe
- Oui, j'ai prévu d'aller à l'étranger (Hors Europe)
- Oui, j'ai prévu d'aller sur le continent
- Peut-être, rien n'est sûr
- Non

Vos données liées à la COVID-19

17. Avez-vous été vacciné(e) contre la COVID-19 ?

- Oui
- Non

[Si oui] → 1^{ère} dose: Date |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|, Nom du vaccin:

2^{ème} dose: Date |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|, Nom du vaccin:

3^{ème} dose: Date |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|, Nom du vaccin:

[Si oui] → Avez-vous ressenti des effets indésirables au cours des 7 jours qui ont suivi l'injection du vaccin contre le SARS-CoV-2 ?

- Oui
- Non

[Si oui] → Quels symptômes avez-vous ressenti?

| | Suite à la 1 ^{ère} dose | Suite à la 2 ^{ème} dose | Suite à la 3 ^{ème} dose |
|--|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Douleur au niveau du site d'injection | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Maux de tête | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Fièvre | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Altération de l'état général / fatigue intense | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Douleurs abdominales / Nausées / Vomissements | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Autre, précisez : | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

18. Hormis chez vous ou en pleine nature, vous portez votre masque :

- Toujours (strictement)
- Souvent
- Lorsque c'est obligatoire
- Rarement
- Jamais

19. Sur la période avril-juin, avez-vous été « cas-contact » (c'est-à-dire en contact avec un cas confirmé positif à la COVID-19) ?

- Oui
- Non

[Si oui] → Combien de fois ?

[Si oui] → Le(s) cas étai(en)t (plusieurs réponses possibles) :

- Un membre de votre foyer (qui vit avec vous au quotidien)
- Un membre de votre famille (qui NE vit PAS avec vous au quotidien)
- Un collègue de travail
- Un collègue de sport
- Un ami
- Autre, spécifiez :

20. Sur la période avril - juin, avez-vous réalisé un test (résultat positif ou négatif) par RT-qPCR ou test antigénique ou autotest ?

- Oui en RT-qPCR (Date du prélèvement |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|_|)
- Oui par test antigénique (Date du prélèvement |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|_|)
- Oui par autotest (Date du prélèvement |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|_|)
- Non

[Si oui] → Pour quel motif ?

- Dans le cadre d'un diagnostic (symptômes)
- Raisons professionnelles (pour le travail)
- Dans le cadre du contact tracing (j'étais cas-contact)
- Dans le cadre d'un voyage ou d'un déplacement
- Autre, précisez :

[Si oui] → Ce test a-t-il été réalisé après vaccination ?

- Oui après la 1^{ère} dose
- Oui après la 2^{ème} dose
- Oui après la 3^{ème} dose
- Non le test a été réalisé avant vaccination
- Non je ne suis pas vacciné(e)

[Si oui] → Précisez le résultat obtenu :

- Positif
- Négatif

Si vous n'avez pas été testé(e) positif entre avril et juin, aller directement à la question 24.

Vous avez été testé(e) positif au SARS-CoV-2 entre avril et juin

Répondez à la section suivante **UNIQUEMENT** si vous avez été testé(e) positif au SARS-CoV-2 entre avril et juin.

21. S'il vous a été communiqué, précisez s'il s'agissait du SARS-CoV-2 historique ou d'un variant :

- Souche historique (SARS-CoV-2 classique)
- Variant britannique
- Variant sud-africain
- Variant brésilien
- Il s'agissait d'un autre variant, précisez :
- Je n'ai pas l'information sur le variant

22. Une hospitalisation a-t-elle été nécessaire ?

- Oui → date d'hospitalisation |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_| ; Durée (en jours) : |_|_|
- Non

23. Pendant combien de temps avez-vous observé les symptômes suivants :

| Symptômes | Ressentis les 15 premiers jours (par rapport à la date d'apparition des premiers symptômes) | Durée symptômes >30 jours | Durée symptômes >60 jours | Durée symptômes >90 jours | Jamais ressentis |
|---|---|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|
| Toux | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Fièvre | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Rhinorrhée | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Maux de gorge | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Céphalées | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Douleurs abdominales | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Nausées/Vomissements | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Diarrhée | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Douleurs ou oppression thoracique | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Dyspnée en faisant du sport | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Dyspnée en faisant des activités de la vie quotidienne (monter les escaliers, prendre une douche etc..) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Dyspnée au repos | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Perte de goût | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Perte d'odorat | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Perte de poids | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Manque d'appétit | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Fatigue | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Troubles du rythme cardiaque | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Saute d'humeur avec tristesse, anxiété, colère | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Trouble du sommeil | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Douleurs musculaires | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Éruptions cutanées | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Autre (précisez :) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Votre avis sur l'étude CRONOS-COVID

24. Avez-vous des questions concernant l'étude ?

25. De façon générale, êtes-vous satisfait de l'étude ?

26. Seriez-vous prêt à participer à une étude similaire l'année prochaine ?

- Oui Non Peut-être

27. Avez-vous des remarques, conseils ou suggestions à nous faire ?

Merci d'avoir rempli ce questionnaire et de votre implication !

Study Protocol

Nationwide Seroprevalence of SARS-CoV-2 IgG Antibodies among Four Groups of Primary Health-Care Workers and Their Household Contacts 6 Months after the Initiation of the COVID-19 Vaccination Campaign in France: SeroPRIM Study Protocol

Marie Pouquet ^{1,*}, Dorine Decarreaux ^{1,2,3}, Pol Prévot-Monsacré ¹, Corentin Hervé ¹, Andréas Werner ⁴, Brigitte Grosogeat ^{5,6,7} , Hélène Blanché ⁸ , Pascaline Rabiega ⁹, Julien Laupie ⁷, Fabienne Kochert ⁴, Nathalie Abraham ⁹, Jean-Marc Sebaoun ⁸, Xavier de Lamballerie ³, Remi Charrel ³ , Cecile Souty ¹, Ibrahima Camara ¹, Jeanne Pergeline ¹, Harold Noël ¹⁰, Caroline Guerrisi ¹, Sylvie van der Werf ^{11,12}, Fabrice Carrat ¹, Thomas Hanslik ^{1,13,14}, Thierry Blanchon ¹ and Alessandra Falchi ^{2,*} 



Citation: Pouquet, M.; Decarreaux, D.; Prévot-Monsacré, P.; Hervé, C.; Werner, A.; Grosogeat, B.; Blanché, H.; Rabiega, P.; Laupie, J.; Kochert, F.; et al. Nationwide Seroprevalence of SARS-CoV-2 IgG Antibodies among Four Groups of Primary Health-Care Workers and Their Household Contacts 6 Months after the Initiation of the COVID-19 Vaccination Campaign in France: SeroPRIM Study Protocol. *Pathogens* **2021**, *10*, 911. <https://doi.org/10.3390/pathogens10070911>

Academic Editor: Sheng-Fan Wang

Received: 18 June 2021

Accepted: 16 July 2021

Published: 20 July 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

- ¹ INSERM, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, (IPLESP), Sorbonne Université, 75012 Paris, France; DECARREAUX_D@univ-corse.fr (D.D.); pol.monsacre@iplesp.upmc.fr (P.P.-M.); corentin.herve@iplesp.upmc.fr (C.H.); cecile.souty@iplesp.upmc.fr (C.S.); ibrahima.camara@iplesp.upmc.fr (I.C.); jeanne.pergeline@iplesp.upmc.fr (J.P.); caroline.guerrisi@iplesp.upmc.fr (C.G.); fabrice.carrat@iplesp.upmc.fr (F.C.); thomas.hanslik@aphp.fr (T.H.); thierry.blanchon@iplesp.upmc.fr (T.B.)
- ² Laboratoire de Virologie, Université de Corse Pascal Paoli, UR7310 BioScope, 20250 Corte, France
- ³ Unité des Virus Emergents, Aix Marseille University, IRD 190, INSERM U1207, 13005 Marseille, France; xavier.de-lamballerie@univ-amu.fr (X.d.L.); remi.charrel@univ-amu.fr (R.C.)
- ⁴ Association Française de Pédiatrie Ambulatoire (AFPA), 69000 Orléans, France; docteur.werner.pediatre@wanadoo.fr (A.W.); fabienne.kochert@wanadoo.fr (F.K.)
- ⁵ Faculté d'Odontologie, Université Claude Bernard Lyon 1, Université de Lyon, 69000 Lyon, France; brigitte.grosogeat@univ-lyon1.fr
- ⁶ Laboratoire des Multimatiériaux et Interfaces, UMR CNRS 5615, Université Claude Bernard Lyon 1, Université de Lyon, 69000 Lyon, France
- ⁷ Réseau ReCOL, Association Dentaire Française, 75000 Paris, France; Reseau.recol@gmail.com
- ⁸ Fondation Jean Dausset-CEPH, 75000 Paris, France; helene.blanche@fdj-ceph.org (H.B.); jean-marc.sebaoun@fdj-ceph.org (J.-M.S.)
- ⁹ IQVIA, Réseau de Pharmaciens, 75000 Paris, France; pascaline.rabiega@iqvia.com (P.R.); nabraham@fr.imshealth.com (N.A.)
- ¹⁰ Infectious Diseases Division, Santé Publique France, 94410 Saint Maurice, France; harold.noel@santepubliquefrance.fr
- ¹¹ Unit of Molecular Genetics of RNA Viruses, UMR 3569 CNRS, Institut Pasteur, University of Paris-Diderot, 75000 Paris, France; sylvie.van-der-werf@pasteur.fr
- ¹² Institut Pasteur, Centre Coordonnateur du Centre National de Référence des Virus des Infections Respiratoires (Dont la Grippe), 75015 Paris, France
- ¹³ Faculty of Health Sciences Simone Veil, Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines (UVSQ), UFR de Médecine, 78000 Versailles, France
- ¹⁴ Service de Médecine Interne, Hôpital Ambroise Paré, Assistance Publique—Hôpitaux de Paris (APHP), 92100 Boulogne Billancourt, France
- * Correspondence: marie.pouquet@iplesp.upmc.fr (M.P.); falchi_a@univ-corse.fr (A.F.)

Abstract: Background: The protocol study will focus on the seroprevalence of IgG antibodies to SARS-CoV-2 achieved by vaccination and/or natural protection as well as the history, symptoms, and risk factors for SARS-CoV-2 in four primary health-care workers (PHCWs) and their household contacts in metropolitan France. Methods: Here, we propose a protocol for a nationwide survey to determine the seroprevalence of IgG antibodies to SARS-CoV-2 achieved by vaccination and/or natural protection in four PHCW populations (general practitioners, pediatricians, pharmacists and assistants, and dentists and assistants) and their household contacts. Participants will be included from June to July 2021 (Phase 1) among PHCW populations located throughout metropolitan France. They will be asked to provide a range of demographic and behavioral information since the first

SARS-CoV-2 wave and a self-sampled dried blood spot. Phase 1 will involve also a questionnaire and serological study of PHCWs' household contacts. Seroprevalence will be estimated using two ELISAs designed to detect specific IgG antibodies to SARS-CoV-2 in humoral fluid, and these results will be confirmed using a virus neutralization test. This study will be repeated from November to December 2021 (Phase 2) to evaluate the evolution of immune status achieved by vaccination and/or natural protection of PHCWs and to describe the history of exposure to SARS-CoV-2.

Keywords: SARS-CoV-2; seroprevalence; vaccination; primary health-care workers; household

1. Introduction

The ongoing coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) represents a significant burden for health services and health-care workers (HCWs) [1,2]. HCWs can be exposed to SARS-CoV-2 in the clinical setting as well as at home and in social situations [3]. A recent meta-analysis of 49 studies estimated an overall seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies IgG acquired by natural immunity among HCWs of 8.7% (95% confidence interval 6.7–10.9%) [3]. In this context, priority has been given to the vaccination of HCWs to maintain the provision of critical services and to reduce the spread of infection in health-care settings and in people at risk of COVID-19 complications and death.

Vaccination against COVID-19 began worldwide at the end of 2020 with the use of RNA-based vaccines using epitopes of the SARS-CoV-2 spike (S) protein to induce protective immunity [4]. Since the introduction of vaccines against SARS-CoV-2, data on vaccine effectiveness among HCWs in the field are beginning to report notable reductions in the rate of SARS-CoV-2 infection among vaccinated compared with unvaccinated HCWs to less than 1 case per 1000 HCWs tested [5]. The first US multisite test-negative design vaccine effectiveness study among HCWs found a single dose of an mRNA vaccine (Pfizer-BioNTech or Moderna COVID-19) to be 82% effective against symptomatic COVID-19, and two doses to be 94% effective [6]. The detection of neutralizing and IgG antibodies in 96.5% and 99.9% of vaccinated HCWs in an Israeli study suggests that the Pfizer-BioNTech BNT162b2 COVID-19 vaccine elicits a significantly higher and more robust antibody response compared to natural infection [7]. Vaccination of HCWs has also been associated with a substantial reduction in the number of COVID-19 cases among household contacts, which is consistent with the effectiveness of vaccination for preventing transmission [8]. Although neither of the studies [6,7] specifically assessed the rates of asymptomatic SARS-CoV-2 infection, recent studies suggest that asymptomatic SARS-CoV-2 infection may be frequent in vaccinated frail older patients [9] and less frequent, yet observable, in the general population [10]. These results support the use of vaccines in addressing the COVID-19 pandemic, but it is not clear whether the immune protection will last or whether vaccine boosters will be required to provide long-lasting protection. However, several cases of “vaccine breakthrough cases” with SARS-CoV-2 variants inoculated with one or both doses of vaccine have been reported [11], suggesting that a relatively modest percentage of fully vaccinated individuals may become infected when exposed to the virus. In Italy, the first case of SARS-CoV-2 P.1.1 infection lacking N501 mutation in a fully vaccinated (Pfizer) 22-year-old female nurse working in the COVID center has been reported [12].

In the era of SARS-CoV-2 vaccination, seroprevalence studies to monitor recent natural infection are essential in understanding and evaluating the global performance of vaccines, especially in at-risk populations such as HCWs. Understanding infection rates in HCW vaccinated populations is important because HCWs are at an increased risk of SARS-CoV-2 infection [13] and, when infected, they also present a risk of transmission to other HCWs and uninfected patients. Uninfected but vaccinated people should develop measurable levels of antibodies as assessed in serological assays targeting the SARS-CoV-2 S protein but not in assays targeting the nucleocapsid (N) protein of SARS-CoV-2 [14]. It has been

suggested that IgG antibodies targeting the S protein are more specific, whereas those targeting the N protein may be more sensitive, particularly in the early phase of infection [14]. Antibody responses against viral S and N proteins are equally sensitive during the acute phase of infection, but SARS-CoV-2 anti-nucleocapsid antibody titers wane within months, and faster in younger adults and those without symptoms, whereas those against the S protein persist over time [15].

Therefore, it should be possible to differentiate between a vaccination response and a recent natural infection with SARS-CoV-2 based on these different test strategies. Consequently, antibody tests that target both the S and N proteins may be able to identify prior recent infection among vaccinated people [14].

Most reports describing the burden of SARS-CoV-2 infection among HCWs have focused on hospital HCWs. Since the beginning of the SARS-CoV-2 pandemic in early 2020, primary care physicians and caregivers in the ambulatory sector have adapted to the growing challenges posed by COVID-19. General practitioners and pediatricians have organized, in addition to teleconsultations, dedicated circuits and specific care for suspected COVID-19 patients. As a vital part of the health-care system, pharmacists have worked continuously during the COVID-19 pandemic by remaining at the front line of public health and serving as a direct point of access for their patients. Because saliva is the main means of SARS-CoV-2 spread, dentistry is one of the medical practices at the highest risk of infection given the frequent production of aerosols and the constant presence of saliva during dental procedures.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design

Here, we propose a nationwide longitudinal survey to determine the seroprevalence of IgG antibodies to SARS-CoV-2 achieved by vaccination and/or natural protection in four primary HCW populations (PHCWs: general practitioners [GPs], pediatricians, pharmacists and assistants, and dentists and assistants) and its temporal evolution. We will also conduct a cross-sectional study to investigate antibodies to SARS-CoV-2 among their household contacts. Participants will be included from June to July 2021 (Phase 1: baseline survey) among PHCW populations located throughout metropolitan France. They will be asked to provide a range of demographic and behavioral information since the first SARS-CoV-2 wave and a self-sampled dried blood spot. This phase will involve also a questionnaire and serological study of PHCWs' household contacts since the first SARS-CoV-2 wave. Seroprevalence will be estimated using two ELISA-designed assays to detect specific IgG antibodies against viral S and N proteins of SARS-CoV-2 in humoral fluid, and these results will be confirmed using a virus neutralization test (VNT). The VNT will also evaluate the levels of functional neutralizing SARS-CoV-2 antibodies. This step will allow evaluation of the immune response rates to SARS-CoV-2, the impact of COVID-19 vaccine uptake on these rates, and prevalence and risk factors of SARS-CoV-2 infection. This study will be repeated from November to December 2021 (Phase 2) to evaluate the evolution of immune status achieved by vaccination and/or natural protection of PHCWs and to describe the history of exposure to SARS-CoV-2. This study was registered at <https://www.clinicaltrials.gov> on 17 March 2021. The study protocol has been written in accordance with the recommendations outlined in the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) checklist.

2.2. Objectives

The protocol study will focus on the seroprevalence of IgG antibodies to SARS-CoV-2 achieved by vaccination and/or natural infection as well as the history, symptoms, and risk factors for SARS-CoV-2 in four PHCWs and their household contacts in metropolitan France. Identifying the extent of SARS-CoV-2 vaccination, spread of variants, and risk factors for SARS-CoV-2 infection especially among vaccinated PHCWs will allow public

health authorities to adjust prevention recommendations and target those factors that contribute the most to the protection of PHCWs and their household contacts.

The following study questions will be addressed.

Phase 1 (baseline survey of PHCWs and enrollment of their household contacts)

- What is the SARS-CoV-2 antibody prevalence achieved by vaccination and/or natural infection among the four PHCW populations and each PHCW subpopulation?
- What proportion of vaccinated PHCWs and household contacts develops SARS-CoV-2 infection?
- What are the risk factors for SARS-CoV-2 infection for PHCWs and household contacts?
- Is the risk of SARS-CoV-2 infection of PHCW household members higher than that observed in the general population?

Phase 2 (follow-up of PHCWs)

- Is there a change in antibody titers achieved by vaccination and/or natural infection of PHCWs who tested positive by serological analysis in Phase 1?
- What proportion of vaccinated PHCWs develops a new SARS-CoV-2 infection?

The specific aims are as follows:

- to estimate repeatedly the seroprevalence of IgG against the SARS-CoV-2 S protein (ELISA-S), N protein (ELISA-N), and neutralizing antibodies in the four PHCW populations in the first baseline phase in June–July 2021 and 6 months after enrollment in November–December 2021 (~6 months and ~12 months after the initiation of the COVID-19 vaccination campaign, respectively)
- to estimate repeatedly the level of S protein-binding IgG and neutralizing antibodies in the vaccinated groups with and without previous documented natural exposure in June–July 2021 and November–December 2021
- to determine the antibody persistence acquired by natural exposure and/or vaccination
- to identify factors, including sociodemographic characteristics, health history, vaccination status, and occupational behaviors, associated with the antibody response to SARS-CoV-2 in PHCWs and household contacts.

2.3. Recruitment

2.3.1. Phase 1: PHCWs and Household Members

PHCWs will be recruited using the following four networks: (1) the French Sentinelles Network, which collects real-time epidemiological data from 1338 GPs for surveillance and research purposes [12]; (2) IQVIA, an international company that collects data from 14,000 records of retail pharmacies and primary care electronic medical records; (3) the French Association of Ambulatory Pediatrics (AFPA), a nonprofit association with 1500 pediatricians that aims to promote medical research in the field of ambulatory pediatrics; (4) Clinical Research in Liberal Dentistry (RECOL), a national research network with 830 liberal dentists, and aims to conduct studies that integrate the daily clinical activity of French dentists. This recruitment process will allow us to rapidly initiate and collect data of over 2000 PHCWs and to ensure that the study is properly designed according to professional specialty.

Various approaches for recruitment will be used, including e-mail communication sent by each network, information about the study at virtual meetings, and mentions in the networks' social media. PHCW inscription began in May 2021 and will close in mid-June 2021.

All households of PHCWs enrolled in Phase 1 will be invited to join the study.

2.3.2. Phase 2: PHCWs Follow-Up

All PHCWs whose serological status is defined at enrollment and who completed the questionnaire will be invited to participate again.

2.4. Eligibility Criteria

2.4.1. Inclusion Criteria for PHCWs

To be included in this study, participants will need to fulfill the following inclusion criteria:

- being a PHCW in a primary care setting (GPs, pharmacists, dentists or assistants, pediatricians or assistants) in metropolitan France at the time of recruitment
- being affiliated with the French health insurance system.

2.4.2. Inclusion Criteria for Household Contacts

- PHCW has agreed to the household investigation
- individuals living at least 2 days a week with a PHCW included in this study
- household contacts of any age.

2.4.3. Exclusion Criteria (PHCWs and Households Contacts)

- having participated in a chemoprophylaxis clinical trial of SARS-CoV-2 infection
- being subjected to legal protection measures.

2.5. Participant Pathway

This section provides the pathway details of study participation from enrollment to the end of the study (Figure 1).

2.6. Study Procedure

2.6.1. PHCWs Consent Procedure

PHCWs will be recruited by e-mail communication from the networks mentioned above. During the two phases, potential participants will be given a brief explanation of the study and will choose to participate by following the link in the recruitment materials to a survey on the study website (SeroPRIM website). Using this platform, before the data collection, participants will complete a prescreening questionnaire and an electronic informed consent form before being deemed to be eligible. In Phase 2, PHCWs who participated in Phase 1 will be asked by e-mail to participate in the second phase of the study.

2.6.2. Household Contacts

If the PHCW agrees to the household investigation in the baseline survey (Phase 1), the study team will contact their household members about study participation by e-mail. Before data collection, household members who agree to participate will be asked to sign the consent form electronically on the study website (SeroPRIM website).

2.6.3. Data Collection

In Phases 1 and 2, data collection will include the analysis of capillary blood collected on a dried blood spot (DBS) and an online questionnaire for PHCWs and household contacts. PHCWs and household contacts will receive at the mailing address they gave on the study website a self-sampling DBS kit that includes a DBS card, lancets, a pad, detailed printed instructions about performing the blood sampling, and a self-addressed stamped padded envelope to return the DBS card to the centralized biobank (CEPH Biobank, Paris, France). When they receive the DBS kit, participants will be invited to perform the blood sampling and complete an online questionnaire at the same time. Successful participation in the study will be defined as providing both the blood sample for serological analysis and a completed questionnaire.

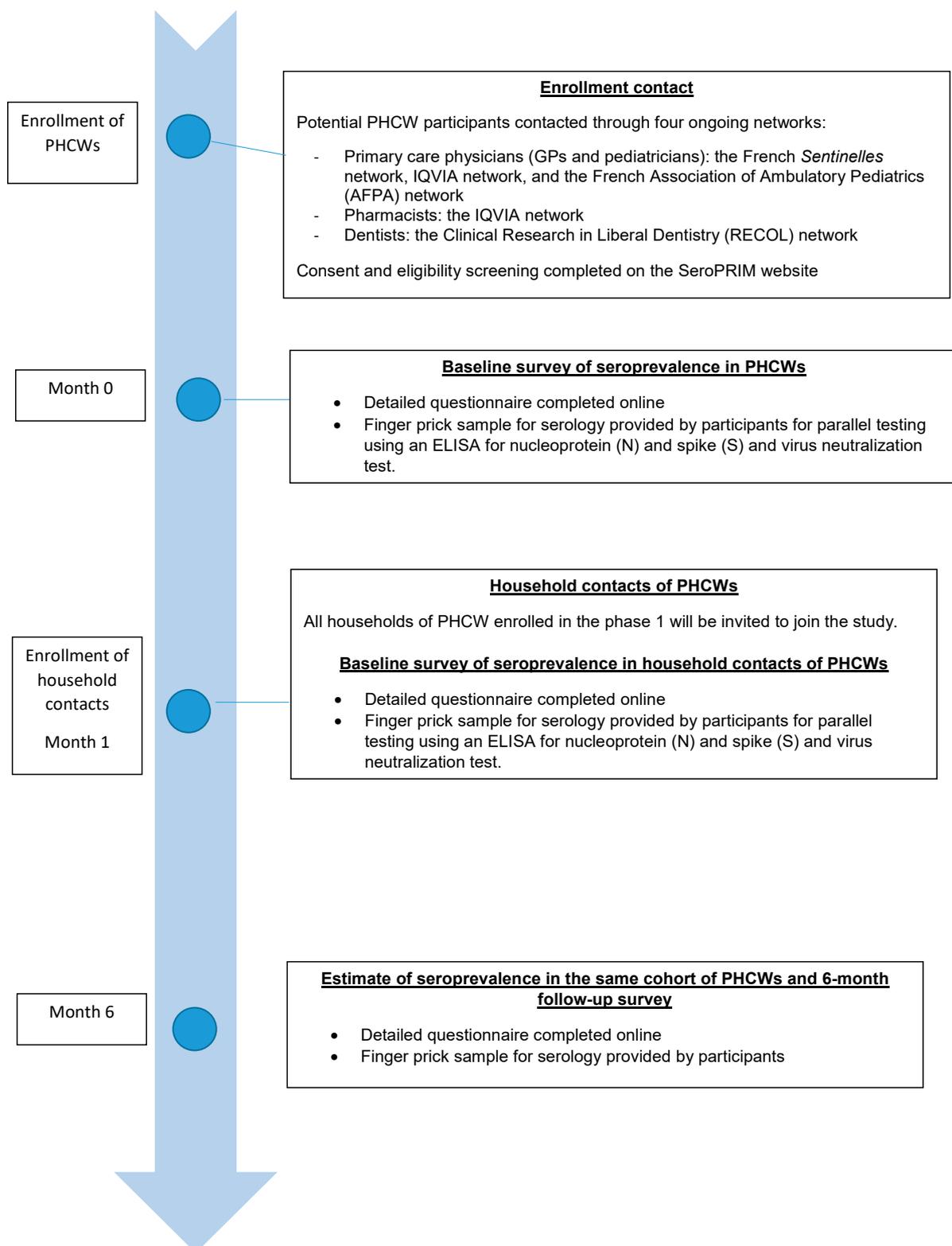


Figure 1. Participant pathway.

In Phase 1, the online questionnaire for PHCWs will include questions about age, sex, household size and composition, comorbidities, tobacco use, immunosuppressive therapy, known contact with people with COVID-19, results of any diagnostic testing such as molecular testing/antibody testing for COVID-19, a detailed description of the subject's symptoms after COVID-19 diagnosis, and history of vaccination against SARS-CoV-2.

PHCWs will be asked to provide a detailed description of occupational exposure to SARS-CoV-2 and of practices since the beginning of the pandemic. Each household member will be asked to complete the survey with questions about demographics, occupation, medical history, clinical symptoms, SARS-CoV-2 exposure, and past SARS-CoV-2 testing.

In Phase 2, the online questionnaire for PHCWs will include questions about the results of any diagnostic testing, such as molecular testing/antibody testing for COVID-19, a detailed description of the PHCW's symptoms after COVID-19 diagnosis, and history of vaccination against SARS-CoV-2 since enrollment in Phase 1. Further, PHCWs will be asked to provide a detailed description of occupational exposure to SARS-CoV-2.

2.6.4. Data Management

All participants will be assigned a participant number based on their order of inclusion. Collected data from serological tests and questionnaires will be de-identified, and databases will be compiled using the unique participant ID. Only de-identified nonpersonal data will be shared among the research team for statistical analysis. Personal and nominative data, including e-mail and postal addresses, will be used exclusively for follow-up purposes and sending the DBS kit, and this information will be kept in an electronic database that will be encrypted and password protected, and access will be restricted to the study coordinator and three people responsible for the study coordination. The personal and nominative data will be stored electronically separately from the coded, de-identified research data.

2.6.5. Blood Preparation and Serological Measurements

The blood spots in the returned DBS kits will be assessed visually and registered in the CEPH Biobank LIMS (BIOBASE). Four discs will be punched from the spots using a Panthera™ device (PerkinElmer) and stored at room temperature in 2D barcoded tubes. Tubes will be sent to the virology laboratory at the Unité des virus Émergents, Marseille, France, for serological analysis. DBS kits are stored in a freezer at $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

In order to discriminate between a vaccination response and a recent natural infection, serum samples will be analyzed by using ELISA assays targeting the S and N proteins of SARS-CoV-2, as uninfected but vaccinated participants develop measurable levels of antibodies against the protein S but not in assays targeting the protein N. All samples will be analyzed using an ELISA to detect anti-SARS-CoV-2 IgG directed against the S1 domain of the spike protein of the virus (Euroimmun®, Lübeck, Germany, ELISA-S). All samples with an ELISA-S test optical density ratio ≥ 0.7 will be analyzed for the SARS-CoV-2 N protein (Euroimmun®, Lübeck, Germany, ELISA-N). All samples, regardless of the result of the ELISA-S assay, will be analyzed with an in-house microneutralization assay to detect neutralizing anti-SARS-CoV-2 antibodies [16]. The neutralization titer will be defined as the highest dilution of positive serum still demonstrating neutralization. VeroE6 cells cultured in 96-well microplates, 100 fifty-percent tissue culture infective doses (TCID₅₀) of the SARS-CoV-2 strain BavPat1 (courtesy of Pr. Drosten, Berlin), and serial dilutions of serum (1/20–1/160) will be used. Dilutions associated with cytopathic effect (CPE) will be considered negative (no neutralization) and those with no CPE at day 4 post-infection will be considered positive (complete neutralization). The neutralization titer refers to the highest dilution of serum with a positive result. Specimens with a VNT titer ≥ 40 were considered positive in agreement with previous studies [17,18].

2.6.6. Data Analysis

Outcomes

- The main outcome measure is the prevalence of SARS-CoV-2 infection, defined as either development of SARS-CoV-2 antibodies, as determined by ELISA-S and ELISA-N, and/or self-declared SARS-CoV-2 infection that has been biologically confirmed
- The secondary outcome measure is a positive VNT defined as a titer ≥ 40 .

We will classify infected people on the basis of the presence or absence of obvious symptoms as reported in the questionnaire and on the basis of ELISA and seroneutralization

results. Serum samples will be evaluated for antibodies against the SARS-CoV-2 N, enabling differentiation between vaccination responses and natural infection, in the limits of the sensibility and specificity of the ELISA test. Thus, we will be able to classify people not declaring symptoms but with antibodies against the SARS-CoV-2 N as asymptomatic.

Sample Size

The sample size for the PHCW population was calculated assuming an a priori 10% seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG acquired by natural immunity (ELISA-S+ and ELISA-N+) among participants in each PHCW subpopulation, in accordance with the literature [3,17], a confidence in the estimate of 95% [19], and a maximum allowable error in the prevalence of 3%.

Allowing for a minimum 20% dropout rate, we estimate that, for each subpopulation, we will need to recruit about 500 PHCWs. With four subpopulations, we anticipate recruiting about 2000 PHCWs. To ensure the calculation of the rate of seroprevalence after adjustment for age, sex, and region, particular attention will be paid during recruitment to ensure an adequate sample size in each of the following strata predefined according to age (<40, 40–59, ≥60 years), sex (men and women), and region (the five following regions: South-West, South-East, North-West, North-East, and Île de France). All households of participating PHCWs in the study will be included.

Proposed Statistical Analyses

Crude and standardized (age, sex, and region) seroprevalence of IgG against the SARS-CoV-2 spike protein (ELISA-S) and nucleocapsid protein (ELISA-N) and neutralizing antibodies and their 95% confidence intervals will be estimated in the first baseline phase (PHCWs and household members) and in the second phase (PHCWs). Weights will be assigned to each participant based on their membership to each of predefined strata of age–sex–region. We will define post-stratification weights as the proportion of each stratum represented in the four PHCW French populations (for PHCWs) and in the general population (for household contacts) divided by the analogous proportion in the sample for the four PHCW populations and their household contacts. Infection rate among vaccinated PHCWs will also be estimated by dividing the number of acquired infections—defined as either development of SARS-CoV-2 antibodies, as determined by ELISA-S and ELISA-N, and/or self-declared SARS-CoV-2 infection that has been biologically confirmed—by the total number of following PHCWs during the follow-up period. We will also calculate an “adjusted seroprevalence”, taking into account the specificity and the sensibility of the diagnostic tests [20].

The study population will be described in terms of demographic characteristics (age, sex, region) and occupation. Dichotomous variables will be used to compare using the chi-square test and Fisher’s exact test, and continuous variables will be analyzed using a t test or Mann–Whitney U test depending on the distribution. A series of analyses will be conducted using logistic regression models to identify the factors associated with seropositivity. Multiple logistic regressions with backward elimination will be used to identify independent factors associated with SARS-CoV-2 seropositivity or ELISA-S+. Factors associated with infection despite vaccination will also be identified. $p < 0.05$ will be considered to be significant.

2.7. Ethics and Dissemination

2.7.1. Informed Consent

The informed consent form of the study contains information about the study objectives and process, potential risks and benefits, and the use and storage of data and biological specimens for this study and possible further research on respiratory viruses. Participants are provided with a link to a website containing further information about the study. The forms have been reviewed by the ethics committee that authorized the trial.

Electronic informed consent will be obtained before inclusion from all participants or their legal guardians and will include consent for children. The participant/legal guardian/child will be free to decline or withdraw consent at any time without providing a reason and without being subject to any resulting detriment. Children who turn 18 years old between the time of consent and the data collection period will be invited to provide their consent for the study. Participants will be informed of the results if they indicate this request in their consent form. Additional consent will be sought to store anonymized specimens and collected data for future research on respiratory viruses.

2.7.2. Data Protection

Collected data will be stored securely at the Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique (IPLESP), Paris, France. De-identified data for participants who consent to the use of their data for further research may be made available to other researchers beyond the protocol stipulations without additional ethics approval. Personal and nominative data will be kept in an electronic database, which will be encrypted and password protected, and access restricted to the study coordinator and three other people responsible for the study coordination. Under no circumstances will these data be made available to a third party. The personal and nominative data will be electronically stored separately from the coded de-identified research data. De-identified data will be destroyed after 20 years.

2.7.3. Dissemination

The findings of the study will be disseminated as peer-reviewed publications in journals. They will be reported in accordance with the recommendations outlined in the STROBE checklist. According to the information sheet, participants who request to be informed of the results in their consent forms will be sent the overall results at the end of the study.

3. Discussion

The SeroPRIM-COVID study is the first French nationwide seroprevalence study that will report on the impact of SARS-CoV-2 infection among PHCWs and their household contacts after SARS-CoV-2 vaccination. Important data about the impact of vaccination on seroprevalence rates will also be reported.

3.1. Strengths of the Study

The present study will enroll a large prospective cohort of four subpopulations of PHCWs within the same geographical area (metropolitan France) and timeframe. This will mean that the seroprevalence estimates will be comparable between the studied populations as well as with the results of the SAPRIS study [17], which is using identical serological methods and is being conducted concomitantly among the general population in metropolitan France. The geographic spread of PHCW subpopulations across all of metropolitan France will provide details about regional variations in seroprevalence and data useful to the national vaccination strategy. The prospective approach of this study will provide an estimate of the infection rate and the identification of SARS-CoV-2 risk factors especially among vaccinated PHCWs. This cohort of PHCWs and their household members provide an ideal opportunity to address the question of the effects of vaccination on transmission.

3.2. Limitations of the Study

This study has several limitations. First, even though efforts will be made to adjust the seroprevalence estimate for age, sex, and geographical area, the convenience sampling strategy may introduce selection bias. This study may attract known recently infected people and their household contacts to join to check their infection status, or already vaccinated participants or those not yet vaccinated who have been in contact with a person who tested positive for COVID-19 while not wearing personal protective equipment.

Known infected and immune people may be less motivated to join the study considering that they already know their serological status. The impact of potential selection bias on the estimation of the seroprevalence is not known and may be of different origin.

Second, the serological tests that will be used are imperfect tests, which means that some participants will probably be misclassified. We will adjust the seroprevalence data for the antibody test characteristics (sensitivity and specificity). However, we cannot be certain that misclassification will not occur using our calculation of true prevalence based on the serological status of PHCWs and their history of COVID-19 diagnosis and seropositivity of PHCWs.

Third, recall bias should also be considered, as participants may not be able to remember the mild symptoms they had at the time of infection, leading to misclassification between symptomatic and asymptomatic.

4. Conclusions

Despite these limitations, our study will be of a high quality compared with the seroprevalence studies conducted to date. A recent meta-analysis reported that the overall quality of existing seroprevalence studies of SARS-CoV-2 is low and that these studies include sampling strategies that are not rigorous, use poorly validated and unstandardized laboratory methods, and lack statistical correction for demographics and test performance in their analyses [21]. Classifying our study according to the quality scoring system described in the meta-analysis of Chen et al. [21] indicates that our study would be classified as grade B and would be included in the top 20% of studies with the highest quality and would thus be considered as a good quality study.

Author Contributions: Conceptualization, A.F. and M.P.; methodology, R.C., X.d.L., H.N., H.B. and J.-M.S.; software, C.H. and I.C.; validation, T.B., F.C., C.G., S.v.d.W., and T.H.; formal analysis, C.S.; investigation, D.D., A.W., F.K., N.A., P.R., J.L., B.G.; resources, J.P., P.P.-M.; data curation, P.P.-M. and M.P.; writing—original draft preparation, A.F. and M.P.; writing—review and editing, A.F. and M.P.; supervision, A.F. and M.P.; project administration, A.F.; funding acquisition, A.F. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by Agence Nationale de la Recherche: ANR-20-COV5-0005-01.

Institutional Review Board Statement: This study has been approved by the ethics committee “CPP Île de France V” (ID RCB: 2020-A03298-31) and the National Data Protection Agency (CNIL, registration number MLD/MFI/AR213778). The protocol described in this article is the V.3 of the COVID-SeroPRIM study protocol approved on 5 March 2020. Inserm is the sponsor of this study. Any substantial amendment to the protocol will be submitted to the sponsor and sent to the ethics committee for approval before implementation.

Informed Consent Statement: Informed consent will be obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: Not Applicable.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Garcia-Basteiro, A.L.; Moncunill, G.; Tortajada, M.; Vidal, M.; Guinovart, C.; Jiménez, A.; Santano, R.; Sanz, S.; Méndez, S.; Llupià, A.; et al. Seroprevalence of antibodies against SARS-CoV-2 among health care workers in a large Spanish reference hospital. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 3500. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Belingheri, M.; Paladino, M.; Riva, M.A. Beyond the assistance: Additional exposure situations to COVID-19 for healthcare workers. *J. Hosp. Infect.* **2020**, *105*, 353. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Galanis, P.; Vraka, I.; Fragkou, D.; Bilali, A.; Kaitelidou, D. Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies and associated factors in healthcare workers: A systematic review and meta-analysis. *J. Hosp. Infect.* **2021**, *108*, 120–134. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Walsh, E.E.; Frenck, R.W., Jr.; Falsey, A.R.; Kitchin, N.; Absalon, J.; Gurtman, A.; Lockhart, S.; Neuzil, K.; Mulligan, M.J.; Bailey, R.; et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based COVID-19 Vaccine Candidates. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *383*, 2439–2450. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

5. Benenson, S.; Oster, Y.; Cohen, M.J.; Nir-Paz, R. BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine Effectiveness among Health Care Workers. *N. Engl. J. Med.* **2021**, *384*, 1775–1777. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Pilishvili, T.; Fleming-Dutra, K.E.; Farrar, J.L.; Gierke, R.; Mohr, N.M.; Talan, D.A.; Krishnadasan, A.; Harland, K.K.; Smithline, H.A.; Hou, P.C.; et al. Interim Estimates of Vaccine Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna COVID-19 Vaccines Among Health Care Personnel—33 U.S. Sites, January–March 2021. *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **2021**, *70*, 753–758. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Lustig, Y.; Sapir, E.; Regev-Yochay, G.; Cohen, C.; Fluss, R.; Olmer, L.; Indenbaum, V.; Mandelboim, M.; Doolman, R.; Amit, S.; et al. BNT162b2 COVID-19 vaccine and correlates of humoral immune responses and dynamics: A prospective, single-centre, longitudinal cohort study in health-care workers. *Lancet Respir. Med.* **2021**. [[CrossRef](#)]
8. Shah, A.S.V.; Gribben, C.; Bishop, J.; Hanlon, P.; Caldwell, D.; Wood, R.; Reid, M.; McMenamin, J.; Goldberg, D.; Stockton, D.; et al. Effect of vaccination on transmission of COVID-19: An observational study in healthcare workers and their households. *MedRxiv* **2021**. [[CrossRef](#)]
9. Donadio, C.; Rainone, A.; Gouronnec, A.; Belmin, J.; Lafuente, C.L. Asymptomatic COVID-19 cases among older patients despite BNT162b2 vaccination: A case series in a geriatric rehabilitation ward during an outbreak. *J. Infect.* **2021**, *83*, 119–145. [[CrossRef](#)]
10. Tande, A.J.; Pollock, B.D.; Shah, N.D.; Farrugia, G.; Virk, A.; Swift, M.; Breeher, L.; Binnicker, M.; Berbari, E.F. Impact of the COVID-19 Vaccine on Asymptomatic Infection Among Patients Undergoing Pre-Procedural COVID-19 Molecular Screening. *Clin. Infect. Dis.* **2021**. [[CrossRef](#)]
11. Hacisuleyman, E.; Hale, C.; Saito, Y.; Blachere, N.E.; Bergh, M.; Conlon, E.G.; Schaefer-Babajew, D.J.; DaSilva, J.; Muecksch, F.; Gaebler, C.; et al. Vaccine Breakthrough Infections with SARS-CoV-2 Variants. *N. Engl. J. Med.* **2021**, *384*, 2212–2218. [[CrossRef](#)]
12. Angeletti, S.; Giovanetti, M.; Fogolari, M.; De Florio, L.; Francesconi, M.; Veralli, R.; Antonelli, F.; Donati, D.; Miccoli, G.A.; Fonseca, V.; et al. Detection of a SARS-CoV-2 P.1.1 variant lacking N501Y in a vaccinated Health Care worker in Italy. *J. Infect.* **2021**. [[CrossRef](#)]
13. Burrer, S.L.; De Perio, M.A.; Hughes, M.; Kuhar, D.T.; Luckhaupt, S.E.; McDaniel, C.J.; Porter, R.M.; Silk, B.; Stuckey, M.J.; Walters, M. Characteristics of Health Care Personnel with COVID-19—United States, February 12–April 9, 2020. *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **2020**, *69*, 477–481.
14. Assis, R.; Jain, A.; Nakajima, R.; Jasinskas, A.; Kahn, S.; Palma, A.; Parker, D.M.; Chau, A.; Leung, A.; Grabar, C.; et al. Substantial Differences in SARS-CoV-2 Antibody Responses Elicited by Natural Infection and mRNA Vaccination. *BioRxiv* **2021**. [[CrossRef](#)]
15. Lumley, S.F.; Wei, J.; O'Donnell, D.; E Stoesser, N.; Matthews, P.C.; Howarth, A.; Hatch, S.B.; Marsden, B.D.; Cox, S.; James, T.; et al. The Duration, Dynamics, and Determinants of Severe (SARS-CoV-2) Antibody Responses in Individual Healthcare Workers. *Clin. Infect. Dis.* **2021**. [[CrossRef](#)]
16. Gallian, P.; Pastorino, B.; Morel, P.; Chiaroni, J.; Ninove, L.; de Lamballerie, X. Lower prevalence of antibodies neutralizing SARS-CoV-2 in group O French blood donors. *Antivir. Res.* **2020**, *181*, 104880. [[CrossRef](#)]
17. Carrat, F.; de Lamballerie, X.; Rahib, D.; Blanché, H.; Lapidus, N.; Artaud, F.; Kab, S.; Renuy, A.; de Edelenyi, F.S.; Meyer, L.; et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 among adults in three regions of France following the lockdown and associated risk factors: A multicohort study. *MedRxiv* **2020**. [[CrossRef](#)]
18. Capai, L.; Ayhan, N.; Masse, S.; Canarelli, J.; Priet, S.; Simeoni, M.-H.; Charrel, R.; De Lamballerie, X.; Falchi, A. Seroprevalence of SARS-CoV-2 IgG Antibodies in Corsica (France), April and June 2020. *J. Clin. Med.* **2020**, *9*, 3569. [[CrossRef](#)]
19. Clopper, C.J.; Pearson, E.S. The Use of Confidence or Fiducial Limits Illustrated in the Case of the Binomial. *Biometrika* **1934**, *26*, 404–413. [[CrossRef](#)]
20. Stringhini, S.; Wisniak, A.; Piumatti, G.; Azman, A.S.; Lauer, A.S.; Baysson, H.; De Ridder, D.; Petrovic, D.; Schrempft, S.; Marcus, K.; et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): A population-based study. *Lancet* **2020**, *396*, 313–319. [[CrossRef](#)]
21. Chen, X.; Chen, Z.; Azman, A.S.; Deng, X.; Sun, R.; Zhao, Z.; Zheng, N.; Chen, X.; Lu, W.; Zhuang, T.; et al. Serological evidence of human infection with SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *MedRxiv* **2020**. [[CrossRef](#)]

Annexe 10 : Appel à participation pédiatres/dentistes COVID-SéroPRIM

Objet (exemple à adapter): [réseau AFPA ou réseau ReCOL] Appel à participation – Étude COVID-SéroPRIM - Séroprévalence SARS-CoV-2 chez les pédiatres/dentistes et les membres de leurs ménages

Cher.ère Dr [NOM]

Nous vous proposons de participer à l'étude « COVID-SéroPRIM ». Cette étude a pour objectifs d'estimer la séroprévalence des IgG dirigés contre le SARS-CoV-2 chez des professionnels de santé en soins primaires (médecins généralistes, pédiatres, pharmaciens et préparateurs en pharmacies, chirurgiens-dentistes et assistant(e)-dentaires) et les membres de leur ménage en France métropolitaine, de connaître le niveau d'immunité (acquise naturellement ou par la vaccination) dans ces populations, et d'identifier les facteurs associés à l'infection. Pour plus de détails sur cette étude et ses partenaires, financée par l'Agence Nationale de la Recherche, veuillez consulter le synopsis joint à ce courriel.

Quel est le déroulé de l'étude COVID-SéroPRIM ?

L'étude est proposée :

- Dans un premier temps à vous, professionnel de santé (PHASE 1 de l'étude) ;
- Ensuite aux membres de votre ménage, définis comme toute personne occupant le même logement que vous au moins deux jours par semaine (incluant les personnes présentes que le week-end ou une semaine sur deux) (PHASE 2 de l'étude). Ces membres seront recrutés après la mise en place de la PHASE 1 de l'étude parmi :
 - o tous les ménages des professionnels de santé séropositifs au SARS-CoV-2
 - o un échantillon aléatoire des ménages de professionnels de santé séronégatifs au SARS-CoV-2.

En quoi consisterait votre participation à l'étude COVID-SéroPRIM ?

Si vous participez à la PHASE 1 de l'étude

- Réaliser un auto-prélèvement de quelques gouttes de sang au bout de votre doigt à l'aide d'un appareil auto-piqueur qui vous sera envoyé gratuitement avec son mode d'emploi à votre domicile ou à l'adresse de votre choix (retour par une enveloppe retour pre-timbrée et libellée);
- Remplir un questionnaire électronique (temps de remplissage d'environ 5 minutes) accessible par un lien qui vous sera communiqué par courrier électronique.

Si votre ménage est sélectionné pour participer à la PHASE 2 de l'étude

- Inclure les membres de votre ménage (sans limite d'âge), à savoir : leur présenter et proposer l'étude et son déroulé, et les guider dans la réalisation de l'auto-prélèvement et du remplissage du consentement et du questionnaire électronique, s'ils acceptent de participer à l'étude.

Quelle est l'originalité de cette étude ?

En proposant une détection des anticorps IgG spécifiques du SARS-CoV-2 par un test ELISA couplé à un test de séroneutralisation, cette étude permettra de connaître la fréquence de l'infection par le SARS-CoV-2 chez les professionnels de santé en soins primaires étudiés, et les facteurs influençant l'infection, ainsi que la part présentant des anticorps neutralisant le virus. La méthode ELISA utilisée permet de distinguer une immunité acquise naturellement d'une immunité acquise par la vaccination. Au vu de votre rôle majeur tout au long de la gestion de l'épidémie de COVID-19, apporter ces connaissances nous paraît indispensable pour mieux protéger votre santé, celle de votre entourage, et guider les stratégies de réponse à l'épidémie.

Quels résultats vous seront restitués ?

Votre résultat de sérologie (ELISA +/- séroneutralisation) vous sera individuellement communiqué dans le mois suivant votre auto-prélèvement. Ces résultats seront aussi disponibles pour votre ménage.

Les résultats globaux de l'étude vous seront communiqués à la fin de celle-ci (automne 2021).

Comment vos données sont-elles protégées ?

Tous les participants se verront attribuer un numéro d'identification unique et la base de données utilisée pour les analyses épidémiologiques sera confidentielle c'est-à-dire rendue non directement identifiant. Cette base de données sera stockée sur les serveurs sécurisés de l'IPLESP.

Les résultats de sérologie seront transmis à l'équipe investigatrice par le laboratoire virologique de façon confidentielle grâce au numéro de code-barres présent sur le papier buvard. L'équipe investigatrice possédera un fichier de correspondance permettant de communiquer individuellement les résultats de sérologie aux participants. Les données de sérologie seront toujours stockées de façon distinctes des données nominatives.

Acceptez-vous de participer à l'étude COVID-SeroPRIM ?

Si vous l'acceptez :

1. Vous serez redirigé vers un formulaire d'inscription, sur le site de l'étude, dans lequel nous vous demanderons de bien vouloir renseigner quelques données sur vous et votre ménage, prendre connaissance des critères d'éligibilité ;
2. Puis vous aurez accès à votre espace personnel sur le site de l'étude, grâce à un lien reçu par email mentionnant votre identifiant. Vous accéderez ainsi à la note d'information et le consentement dématérialisé pour finaliser votre participation à l'étude. Vous recevrez le kit d'auto-prélèvement quelques semaines après.

Si vous refusez vous ne serez plus sollicité pour participer à cette étude.

Nous vous invitons à cliquer sur le bouton correspondant à votre réponse parmi les deux ci-dessous :

[Je souhaite participer à l'étude et remplir les informations demandées](#)

[Je ne souhaite pas participer à l'étude](#)

Nous vous remercions encore chaleureusement de votre participation aux travaux du réseau *{Nom du réseau}*. Nous restons à votre disposition pour toute question par mail à l'adresse suivante rs-seroprim@iplesp.upmc.fr ou par téléphone au 01 44 73 89 52.

Très cordialement,

{Nom du réseau}



NOTICE D'INFORMATION
RECHERCHE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE
Volontaire majeur – Professionnel de santé
Version N°2.0 du 04/03/2021

| N° Inserm | N°IDRCB | N° CPP | N°CNIL |
|-----------|----------------|------------------|------------------|
| C20-72 | 2020-A03298-31 | Ile-de-France VI | MLD/MFI/AR213778 |

1. INFORMATION A L'ATTENTION DU PARTICIPANT

Madame, Monsieur,

Vous êtes invité(e) à participer à une recherche impliquant la personne humaine, intitulée « **Séroprévalence des IgG dirigés contre le SARS-CoV-2 chez les professionnels de santé en soins primaires et leurs contacts au sein des ménages (COVID-SeroPRIM)** », dont l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, (*Inserm - Pôle Recherche Clinique – Biopark, Bâtiment A 8 rue de la Croix Jarry 75013 Paris*), est le promoteur.

Cette notice a pour but de vous fournir les informations écrites nécessaires à votre décision. Nous vous remercions de la lire attentivement

L'investigateur principal de cette étude, Dr Thierry Blanchon (Institut Pierre Louis Epidémiologie et Santé Publique (IPLESP), 27 rue Chaligny, 75012 Paris, Tél : 01 44 73 86 69, Email : thierry.blanchon@iplesp.upmc.fr) et la responsable scientifique, Dr Alessandra Falchi (Tél : 04 95 45 06 77, Email : falchi_a@univ-corse.fr) sont à votre disposition pour répondre à toutes vos questions et pour vous expliquer ce que vous ne comprenez pas.

Votre participation est libre et volontaire : vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche impliquant la personne humaine.

Si vous acceptez de participer, vous serez invité(e) en fin de document à cocher tout ou une partie des cases selon votre souhait. Sachez que vous pourrez retirer à tout moment votre consentement à la recherche, sans encourir aucune responsabilité ni aucun préjudice de ce fait. Nous vous demanderons simplement d'en informer l'investigateur principal. Vous n'aurez pas à justifier votre décision.

1.1. CADRE GENERAL ET OBJECTIFS

Les objectifs de cette étude sont d'une part de mieux connaître le niveau d'infection et d'immunité dans plusieurs populations de professionnels de santé en soins primaires (médecins généralistes, pédiatres, chirurgiens-dentistes et assistants dentaires, pharmaciens et préparateurs en pharmacie) et chez les membres de leurs ménages, et d'autre part d'identifier les facteurs qui influencent l'infection.

Cette étude permettra aussi d'estimer la fraction des infections ne se traduisant pas par des signes cliniques ou non capturée par le système de soins, de mieux comprendre la diffusion de l'épidémie dans la population, et de suivre l'immunité acquise dans le temps.

Pour répondre aux objectifs de l'étude vous serez sollicité(e) pour réaliser un auto-prélèvement sanguin dont la sérologie sera analysée par un laboratoire spécialisé en virologie à Marseille (Unité de virus émergent (UVE)). Deux méthodes sérologiques seront utilisées pour mesurer votre immunité acquise contre ce virus afin de garantir le maximum de fiabilité. L'un permettra de détecter les anticorps dans le sang (sérum) et l'autre de mesurer la « séroconversion » c'est-à-dire s'il contient des anticorps dits « neutralisants » qui se fixent fortement au virus et l'empêchent d'infecter les cellules, même en l'absence de tout symptôme.

En parallèle vous serez invité(e) à répondre à un questionnaire sous format électronique. Les données recueillies dans ce questionnaire permettront d'identifier les facteurs associés à une sérologie positive contre le SARs-CoV-2.

Nous vous remercions de votre intérêt, car grâce à votre participation, vous aiderez à mieux connaître l'évolution et l'impact de l'épidémie. Toutes ces informations sont indispensables aux pouvoirs publics en charge de la lutte contre l'épidémie pour rendre celle-ci la plus efficace possible.

1.1. DEROULEMENT DE L'ETUDE

L'étude se déroule en deux phases successives. Votre participation à l'étude se limite à une seule phase selon les modalités suivantes :

- Vous êtes un professionnel de santé (généraliste, pédiatre, pharmacien, préparateur en pharmacie, dentiste ou assistant dentaire) recruté par votre réseau professionnel, vous pourrez participer à la phase 1.
- Votre ménage pourra être sollicité à participer à la phase 2, selon une sélection. Si votre ménage est sélectionné, vous serez en charge de les guider dans toutes les étapes de l'étude (recrutement, information, supervision de l'utilisation de l'auto-piqueur si nécessaire...).

Comme expliqué précédemment, afin de répondre aux objectifs de la recherche, il vous sera demandé, de réaliser un auto-prélèvement sanguin et de répondre à un questionnaire électronique. Voici les détails sur ce qui vous sera demandé précisément lors de votre participation à l'étude :

Lors de votre participation à la phase 1 de l'étude :

Il vous sera demandé de renseigner, via votre compte personnel SeroPRIM créé précédemment, vos nom, prénom et adresse postale afin que le centre de ressources biologiques (CRB) puisse vous faire parvenir un kit complet de prélèvement contenant l'auto-piqueur et son mode d'emploi. De plus il vous sera demandé de renseigner votre numéro de téléphone afin de vous contacter si besoin, en cas de problème de réception du prélèvement au CRB.

Une fois le kit reçu, vous **réaliserez un auto-prélèvement sanguin** au bout d'un doigt. Ce prélèvement, peu douloureux et simple, s'effectue grâce à un auto-piqueur à aiguille rétractable et à usage unique. Il vous permettra de déposer cinq gouttelettes de votre sang sur un papier buvard. Après 1 h de séchage vous pourrez mettre le papier buvard dans un sac hermétique prévu à cet effet puis le tout dans l'enveloppe préaffranchie et pré-imprimée à destination de la Fondation Jean Dausset-CEPH, lieu du CRB. Le CRB sera en charge d'échantillonner votre prélèvement et de le transmettre au laboratoire impliqué dans l'analyse sérologique, le laboratoire de Virologie de l'Unité de Virus Emergents (UVE) de la Faculté de médecine de Aix-Marseille sous la coordination du Pr Xavier de Lamballerie. Aucune donnée sur votre identité ne sera transmise au laboratoire.

En parallèle du prélèvement, il vous sera demandé de renseigner via votre compte personnel des informations telles que la date de réception du kit, la date de l'auto-prélèvement et la date de l'envoi de ce dernier. De plus vous aurez accès à **un questionnaire électronique à remplir** le jour du prélèvement dont la durée de remplissage est estimée à 5 minutes.

Sous quelques semaines vous serez informé(e) par email de la disponibilité de votre résultat de sérologie obtenu à partir de votre prélèvement. Vous pourrez y accéder directement via votre compte personnel et votre mot de passe. Vous pouvez, lors du consentement, formuler le choix de recevoir ou non votre résultat de sérologie en cochant la case correspondante.

Il vous sera précisé dans cet email si :

- Vous pouvez recruter directement des membres de votre ménage à participer comme vous à l'étude mais pour la phase 2. Ce mode de recrutement direct sera proposé à tous les participants de phase 1 ayant une sérologie positive au SARS-CoV-2.
- Le recrutement de votre ménage dépend d'un tirage au sort. Le tirage au sort sera proposé à tous les participants de phase 1 ayant une sérologie négative au SARS-CoV-2. Le résultat du tirage vous sera communiqué ultérieurement par email afin de vous indiquer quelle sera votre contribution dans le recrutement des membres de votre ménage pour la phase 2 :

- Si votre ménage est sélectionné par tirage au sort, vous serez averti(e) par email et vous pourrez commencer à recruter les membres de votre ménage pour participer à cette étude. Vous serez en charge de leur expliquer les objectifs de l'étude, son déroulé, et les différentes étapes auxquelles ils seront amenés à participer. Vous pourrez leur montrer le synopsis de l'étude pour plus de détails.
- Si votre ménage n'est pas sélectionné suite au tirage au sort, vous serez averti(e) par email. Vous n'aurez pas à recruter les membres de votre ménage et serez le seul de votre ménage à participer à cette étude.

La durée de votre participation à l'étude s'étend du jour de votre consentement à participer à l'étude au jour où vous aurez réalisé l'auto-prélèvement et répondu au questionnaire. La durée de participation de chaque membre de votre ménage sera équivalente.

Les frais des actes prévus dans le cadre de cette recherche sont intégralement pris en charge par l'équipe de recherche Inserm, cela signifie que vous n'aurez rien à payer si vous acceptez d'y participer.

1.2. BENEFICES ATTENDUS

Les objectifs de cette étude ne sont pas individuels mais permettront de mieux comprendre à l'échelle collective quel est le niveau d'exposition et d'immunité des professionnels de santé et des membres de leur ménage vis-à-vis du SARS-CoV-2, et quels sont les facteurs influençant l'infection. Une meilleure connaissance de ces paramètres est nécessaire pour être en mesure de faire face à l'épidémie de COVID-19.

Vous pourrez connaître votre statut sérologique (dont la présence d'anticorps neutralisant) vis-à-vis du SARS-CoV-2 si vous le souhaitez. Vous recevrez par email une information sur la disponibilité du résultat dans votre espace personnel SeroPRIM.

1.3. RISQUES PREVISIBLES

Votre participation à l'étude COVID-SeroPRIM n'implique aucun risque. Les auto-recueils (goutte de sang) n'entraînent qu'une douleur minime et pas de gêne physique.

1.4. INFORMATION CONCERNANT VOTRE SANTE

Vous avez le droit d'avoir communication, au cours ou à l'issue de la recherche, des informations concernant votre résultat de sérologie du SARS-Cov-2, détenues par l'investigateur, conformément à l'article L.1122-1 du Code de la Santé Publique.

1.5. CONSERVATION DE VOS ELEMENTS BIOLOGIQUES AU COURS DE LA RECHERCHE

Pendant toute la durée de la recherche, vos éléments biologiques seront conservés de façon sécurisée au laboratoire de virologie de l'Unité de Virus Emergents dirigé par le Pr Xavier de Lamballerie (Faculté de médecine de Marseille, 04 13 73 21 51), pendant une durée de 12 mois.

Si au cours de la recherche vous souhaitez ne plus y participer, vos éléments biologiques recueillis avant le retrait de votre consentement pourront être conservés et utilisés dans le cadre de la recherche, sauf si vous vous y opposez. Dans ce cas, ces derniers seront détruits.

1.6. CONFIDENTIALITE ET TRAITEMENT DE VOS DONNEES A CARACTERE PERSONNEL

Dans le cadre de la recherche impliquant la personne humaine dont l'Inserm est responsable et à laquelle il vous est proposé de participer, un traitement de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière. Ce traitement de vos données est placé sous la responsabilité de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm) (situé au 101 rue de Tolbiac, 75 013 Paris - <https://www.inserm.fr/>) et répond à l'exécution d'une mission d'intérêt public qui justifie le traitement de vos données personnelles à des fins de recherche scientifique.

Votre participation à la recherche implique de collecter des données à caractère personnel vous concernant. A cette fin, vos données médicales, celles relatives à vos habitudes de vie, et vos données socio-professionnelles seront transmises à l'investigateur et/ou à l'équipe coordinatrice de la recherche ou aux personnes agissant pour le compte de l'Inserm, en France. Ces données seront identifiées de façon confidentielle par un code confidentiel non directement identifiant. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises à des tiers français ou étrangers publics ou privés (autorités de santé, autres organismes de recherche...) à moins que vous ne vous y opposiez.

La durée de conservation de vos données relatives à votre identité :

Afin de permettre au CRB de vous envoyer le kit d'auto-prélèvement vos données relatives à votre identité (votre nom et prénom ainsi que votre adresse) seront collectées.

Ces données seront conservées par le CRB le temps nécessaire à l'envoi de votre kit jusqu'au dernier envoi du dernier participant fixé à 6 mois, puis seront détruites.

Egalement, l'investigateur principal, la responsable scientifique, 3 personnels de la coordination de la recherche à l'IPLESP en charge du bon déroulé de l'étude (l'épidémiologiste en charge de l'étude, une interne en santé publique et une doctorante) auront accès à ces données ainsi qu'à votre numéro de téléphone et email afin de vous contacter pendant le suivi de votre participation à l'étude et pour vous informer de la disponibilité du résultat sérologique sur votre espace personnel. Ces données seront conservées de façon sécurisée à l'IPLESP, pendant toute la durée de l'étude, soit une durée de 12 mois puis elles seront ensuite détruites.

La durée de conservation et d'archivage de vos données (autres que celles relatives à votre identité) :

Vos données, autres que celles relatives à votre identité, seront conservées pendant 5 ans. Cette durée tient compte de la durée de réalisation de l'étude (12 mois) à laquelle s'ajoute la durée nécessaire à l'analyse et la production du rapport scientifique final (4 ans).

En détail :

- Les résultats de l'analyse de votre échantillon sanguin, obtenus par le laboratoire de virologie à Marseille (UVE) seront transmis et intégrés à la base de données pseudo-anonymisées qui est gérée dans l'Unité Inserm U1136 à l'IPLESP, par le Dr Thierry Blanchon, et qui se chargera de vous transmettre le résultat. Une fois transmis, il ne sera plus conservé par l'UVE mais uniquement par l'IPLESP pendant 5 ans.
- Les réponses aux questionnaires seront conservées par l'IPLESP pendant 5 ans.

Vos données, autres que celles relatives à votre identité, seront archivées pendant 15 ans.

Vos droits

Conformément aux dispositions de la loi n°78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés et au Règlement Général sur la Protection des Données (Règlement (UE) 2016/679), vous disposez des droits suivants :

- droit d'accès aux informations vous concernant, afin d'en vérifier l'exactitude et, le cas échéant, afin de les rectifier, de les compléter, de les mettre à jour.
- droit d'opposition : droit de vous opposer à tout moment, à la transmission de vos données et d'obtenir que vos données ne soient plus collectées pour l'avenir. L'exercice de ce droit entraîne l'arrêt de votre participation à la recherche.
- droit à la limitation du traitement des données : droit de bloquer temporairement l'utilisation de vos données : aucune opération ne peut être réalisée sur celles-ci.

- droit de retirer votre consentement à votre participation à la recherche à tout moment sans avoir à vous justifier. Sachez toutefois que les données utiles recueillies préalablement à l'exercice de votre droit d'opposition ou au retrait de votre consentement pourront continuer à être traitées de façon confidentielle pour ne pas compromettre la réalisation des objectifs de la recherche.

Nous vous informons que vous aurez la possibilité d'exercer vos droits pendant les 12 mois à l'issue desquels il sera fait droit à votre demande, sous réserve que vous nous communiquiez votre numéro d'identifiant COVID-SeroPRIM, dans la mesure ou pour des raisons de confidentialité vos données identifiantes seront effacées à la fin de la recherche (cf. **La durée de conservation de vos données relatives à votre identité**).

Si vous souhaitez exercer ces droits et obtenir communication des informations vous concernant, vous pouvez vous adresser à l'investigateur principal, Dr Thierry Blanchon, 01 44 73 86 69, ou la responsable scientifique, Dr Alessandra Falchi, 04 95 45 06 77.

En cas de difficulté pour exercer vos droits, vous pouvez également contacter notre Délégué à la Protection des Données par mail (dpo@inserm.fr) ou par voie postale (Délégué à la Protection des Données de l'Inserm, 101 rue de Tolbiac, 75 013 Paris).

Dans l'hypothèse où vous ne parviendriez pas à exercer vos droits "Informatique et Libertés" tels que cités ci-dessus ou si vous estimez subir une atteinte aux règles de protection de vos données personnelles, nous vous informons que vous disposez également du droit d'introduire une réclamation auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés - CNIL- l'autorité française de protection des données personnelles, 3 Place de Fontenoy - TSA 80715, 75334 PARIS CEDEX 07 ou en ligne sur <https://www.cnil.fr>

Vous trouverez ci-dessous un tableau récapitulatif.

| Responsable de traitement | Responsable de la mise en œuvre | Délégué à la protection des données | Autorité de contrôle |
|--|---|---|---|
| <i>Qui assume la responsabilité de la recherche ?</i> | <i>Auprès de qui exercer vos droits</i> | <i>En cas de difficultés pour exercer vos droits</i> | <i>Pour déposer une réclamation</i> |
| Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) | Thierry Blanchon | DPO Inserm | CNIL |
| 101 rue de Tolbiac, 75 013 Paris | Institut Pierre Louis Epidémiologie et Santé Publique (IPLESP) 27, rue Chaligny, 75012 PARIS thierry.blanchon@iplesp.upmc.fr 01 44 73 86 69 | 101 rue de Tolbiac, 75 013 Paris dpo@inserm.fr | 3 Place de Fontenoy, TSA 80715, 75334 PARIS CEDEX 07 https://www.cnil.fr |

1.7. INDEMNITES

Aucune indemnité n'est prévue pour la participation à cette recherche et aucun éventuel avantage financier ne peut être tiré de la participation à la recherche, même dans l'éventualité où celle-ci mène à la réalisation de produits commercialisés.

1.8. INFORMATION DES RESULTATS GLOBAUX

Vous avez le droit d'être informé(e) des résultats globaux de la recherche à l'issue de celle-ci, conformément au dernier alinéa de l'article L.1122-1 du Code de la Santé Publique, à compter de septembre 2021, auprès de la responsable scientifique de l'étude (Alessandra Falchi, Tel : 04 95 45 06 77). Ces résultats seront aussi communiqués dans votre espace personnel COVID-SeroPRIM en tant que participant à l'étude ou sur le site dédié à l'étude : seroprim.sentiweb.fr.

Les résultats de cette recherche peuvent être présentés à des congrès ou dans des publications scientifiques.

Les données recueillies vous concernant seront alors rendues totalement anonymes de sorte qu'il sera impossible de vous identifier. Aucune information permettant de vous identifier ne sera diffusée ; ni votre nom ni votre prénom ne seront donc diffusés.

1.9. DEVENIR DE VOS ELEMENTS BIOLOGIQUES A L'ISSUE DE LA RECHERCHE

Si vos éléments biologiques ne sont pas utilisés en totalité à la fin de cette recherche, ils seront conservés au Laboratoire de virologie pour une durée de 5 ans à compter de la fin de l'étude, sous la responsabilité Xavier de Lamballerie (04 13 73 21 51), afin d'être utilisés ultérieurement pour d'autres recherches portant sur la virologie, les épidémies, les maladies infectieuses et les autres co-morbidités, dans le respect de la confidentialité de votre identité. Vous pouvez vous y opposer, dans les 5 années de leur conservation, et dans ce cas vos éléments biologiques seront détruits.

Vos éléments biologiques pourront également être cédés à titre gratuit à d'autres équipes de recherche privées ou publiques, nationales ou internationales, sauf si vous vous y opposez.

Vous pouvez ainsi librement, et à tout moment, sans conséquence pour votre participation à la présente recherche vous opposer à cette utilisation ultérieure à but de recherche, en cochant la case correspondante dans le consentement ou par la suite en vous adressant au Dr Thierry Blanchon, 01 44 73 86 69 et en lui communiquant votre numéro d'identifiant COVID-SeroPRIM.

1.10. CADRE REGLEMENTAIRE

Cette recherche est réalisée conformément aux articles L.1121-1 et suivants du Code de la Santé Publique, relatifs aux recherches impliquant la personne humaine. Elle a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Ile-de-France VI le 03/03/2021.

Cette recherche a reçu l'autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) sous la référence MLD/MFI/AR213778 le 05/03/2021.

Conformément à la loi, l'Inserm promoteur de cette recherche, a contracté une police d'assurance garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant auprès de la compagnie BEAH SAS – 16-18 rue de Londres, 75009 Paris, sous le numéro SYB16899689A4

Pour pouvoir participer à cette recherche impliquant la personne humaine, vous devez être affilié(e) à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime.

Au cours ou en fin de recherche, des assistants de recherche clinique et des auditeurs mandatés par le promoteur, ainsi que des inspecteurs des autorités de santé peuvent accéder à certaines de vos données recueillies lors de l'étude, aux seules fins de vérification des données recueillies par l'investigateur ou son équipe. Ils sont soumis au secret professionnel, c'est-à-dire au respect de la confidentialité de vos données personnelles.

1.11. RE-UTILISATION DE VOS DONNEES DANS LE CADRE DE NOUVELLES RECHERCHES

Afin de permettre la réalisation de nouvelles recherches portant sur la virologie, les épidémies, les maladies infectieuses et les autres co-morbidités, vos données pourront être transférées à d'autres équipes de recherches, organismes ou institutions, publics ou privés, en France ou à l'étranger (appelés tiers destinataires).

Si vous acceptez le partage de ces éléments dans les conditions ci-dessus mentionnées, soyez assuré(e) que ces éventuels transferts à des tiers destinataires seront réalisés dans le plus strict respect de la réglementation en vigueur et des bonnes pratiques applicables. Ainsi, nous vous précisons que :

- toutes les mesures seront prises pour assurer un transfert de vos données de façon sécurisée
- vos données ne seront envoyées au(x) tiers destinataire(s) que sous forme codée et ne permettront pas de vous identifier directement dans la mesure où ni votre nom, ni votre prénom ne lui/leur seront transmis
- préalablement à tout transfert de vos données au(x) tiers destinataire(s), nous nous assurerons que ce(s) dernier(s) a/ont obtenu les avis et autorisations réglementairement requis pour mener sa/leurs recherche(s)

Vous disposez du droit d'obtenir des informations complémentaires, comme la finalité de ces nouvelles recherches, auprès de l'équipe en charge de la recherche ou directement sur le site de l'étude : seroprim.sentiweb.fr.

Si vous vous opposez à toute ré-utilisation de vos données dans le cadre de recherches futures, vous pouvez cocher la case correspondante dans le consentement ou par la suite vous manifester auprès du l'investigateur principal de l'étude, Dr Thierry Blanchon, 01 44 73 86 69, ou de la responsable scientifique, Dr Alessandra Falchi, 04 95 45 06 77. Il vous sera alors demandé de communiquer le numéro d'identifiant COVID-SeroPRIM qui vous a été attribué.

Information relative au transfert de vos données à destination d'un pays situé hors de l'Union Européenne

Aucun transfert de données hors Union Européenne n'est prévu dans le cadre de la réalisation de ce projet de recherche. Toutefois, si un tel transfert devait finalement avoir lieu, il serait encadré par des garanties appropriées et adaptées prévues dans un/une contrat/convention de partage entre l'Inserm et le(s) destinataire(s) des données dans des conditions permettant de garantir la confidentialité de vos données. Vous serez en mesure d'obtenir une copie des garanties qui encadrent les transferts de vos données au moment opportun sur le site de l'étude : seroprim.sentiweb.fr.



RECUEIL DU CONSENTEMENT DU PARTICIPANT Volontaire majeur

Version N°1.0 du 10/12/2020

| N° Inserm | N°IDRCB | N° CPP | N°CNIL |
|-----------|----------------|------------------|------------------|
| C20-72 | 2020-A03298-31 | Ile-de-France VI | MLD/MFI/AR213778 |

- J'atteste avoir bien lu et pris connaissance des informations relatives à ma participation à la recherche n° C20-72, intitulée « **Séroprévalence des IgG dirigés contre le SARS-CoV-2 chez les professionnels de santé en soins primaires et leurs contacts au sein des ménages (COVID-SeroPRIM)** », exposées par écrit sur la notice d'information et avoir été informé(e) de l'objectif de cette recherche, de la façon dont elle va être réalisée et de ce que ma participation va impliquer pour moi.
- J'ai bien compris les risques qui seront les miens au cours de ma participation à cette recherche.
- J'ai eu suffisamment de temps pour réfléchir à ma participation à cette recherche impliquant la personne humaine.
- J'ai été avisé(e) qu'aucune indemnisation n'est prévue pour cette recherche.
- J'ai compris que mon adresse postale sera transmise au centre de ressources biologiques (CRB, de la Fondation Jean Dausset-CEPH) en charge de m'expédier le ou les kits d'auto-prélèvements sur mon lieu de résidence ou d'exercice et que ce transporteur s'engage à n'utiliser mon adresse qu'à cette fin et à la détruire dès les derniers envois effectués.
- J'ai compris que je peux retirer à tout moment mon consentement de participation à cette recherche quelles que soient mes raisons et sans avoir à m'en justifier, sans supporter aucune responsabilité et sans encourir aucun préjudice. J'en informerai simplement l'investigateur principal ou la responsable scientifique de l'étude à laquelle je participe.
- J'ai bien noté que mes droits d'accès de rectification et d'opposition à mes données, prévus par la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés modifiée et au Règlement Général sur la Protection des Données (Règlement (UE) 2016/679), s'exercent à tout moment auprès de l'investigateur principal ou de la responsable scientifique. A l'issue de la recherche il sera fait droit à ma demande, sous réserve que je communique mon numéro d'identifiant COVID-SeroPRIM.
- J'ai été informé(e) que mes éléments biologiques recueillis au cours de cette recherche seront conservés à l'issue de celle-ci, afin de pouvoir les réutiliser dans le cadre de recherches ultérieures portant sur la virologie, les épidémies, les maladies infectieuses et les autres co-morbidités. Ces recherches pourront être menées par d'autres équipes de recherche, privées ou publiques, nationales ou internationales.
- J'ai compris que l'analyse sérologique de ces gouttelettes de sang sera réalisée par le laboratoire de virologie de l'Unité de Virus Emergents de la Faculté de médecine de Aix-Marseille.

CONSENTEMENT POUR LA RECHERCHE

Traitement de mes données personnelles

J'accepte que mes données personnelles relatives à mes données de santé y compris mes habitudes de vie, soient collectées et traitées par le Promoteur ou pour son compte afin de répondre aux objectifs de la recherche.

J'accepte que l'ensemble des données transmises puisse être consulté par les personnes habilitées dans le cadre de cette recherche, dans le respect de la confidentialité de mes données et de mon identité.

Consentement relatif aux éléments biologiques

Je consens à la conservation et l'utilisation de mes éléments biologiques tels que prévus dans le cadre de cette recherche.

J'accepte de recevoir les résultats de ma sérologie, qui me seront communiqués de manière sécurisée via mon espace personnel SeroPRIM.

Je ne souhaite pas recevoir les résultats de ma sérologie.

CONSENTEMENT DE PRINCIPE POUR LES RECHERCHES ULTERIEURES

Conservation et utilisation ultérieure de mes données personnelles

J'accepte la conservation de mes données afin qu'elles soient utilisées dans le cadre de recherches ultérieures.

Je refuse la conservation de mes données afin qu'elles soient utilisées dans le cadre de recherches ultérieures.

Conservation et utilisation ultérieure de mes éléments biologiques

J'accepte la conservation et l'utilisation de mes éléments biologiques dans le cadre de recherches ultérieures.

Je refuse la conservation et l'utilisation de mes éléments biologiques dans le cadre de recherches ultérieures.

Mon consentement ne décharge pas le responsable de l'étude à laquelle je participe de ses responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi. Ma participation est volontaire, je dispose d'un droit d'accès à mes données et je suis libre de révoquer mon consentement à tout moment, en ligne sur mon espace personnel ou sur demande écrite, sans justification auprès du responsable de l'étude à laquelle je participe.

Fait à :

Date (jj/mm/aaaa) :

Votre kit contient :



Auto-piqueurs x2



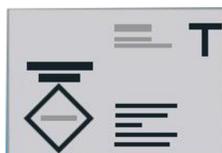
Sachet opaque
(contenant un
sachet anti-
humidité)



Buvard

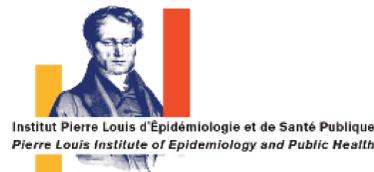


Sachet hermétique



Enveloppe retour

Pour toute question sur la COVID-19 :
0 800 130 000
24h/24 et 7j/7



FONDATION JEAN DAUSSET
Centre d'Etude du Polymorphisme Humain
Human Polymorphism Study Center



UNITÉ DES VIRUS ÉMERGENTS
INSERM1207 - IRD190 - AMU - EFS - IRBA

Étude COVID-SéroPRIM



COVID-SeroPrim

MODE D'EMPLOI ADULTE
De l'auto-prélèvement
Sur papier buvard

(10 minutes environ)

Lors de la réalisation de l'auto-prélèvement sanguin, si vous ressentez un quelconque effet indésirable, informez sans hésiter le Dr Thierry Blanchon, par email ou téléphone pour lui signaler :

- 01 44 73 84 35
- thierry.blanchon@upmc.fr

L'AFPA, IQVIA, ReCOL et le réseau Sentinelles s'associent dans le projet SéroPRIM pour faire avancer la recherche sur le COVID-19 et vous proposer ce prélèvement.

Pour plus d'information sur l'étude ou pour retrouver le lien vers la plateforme du questionnaire :
seroprim.sentiweb.fr
rs-seroprim@iplesp.upmc.fr / 01 44 73 89 52

Préparer

Avant de commencer, lisez attentivement le mode d'emploi. Attention, afin de garantir les résultats de l'étude, le prélèvement doit être effectué par la personne à laquelle le kit a été adressé.



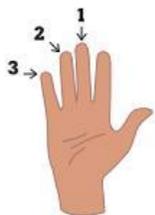
1. **Connectez-vous** au site de l'étude **Saisissez le numéro** de votre buvard



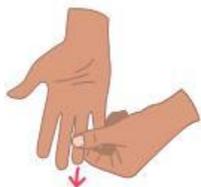
2. **Lavez-vous soigneusement les mains** et essuyez-les (serviette propre, papier absorbant ou mouchoir jetable).



3. **Placez le buvard** sur un support plat, propre et sec (votre buvard se trouve dans le sachet opaque).



4. **Choisissez un doigt** (majeur, annulaire, auriculaire), de préférence de la main gauche si vous êtes droitier ou de la main droite si vous êtes gaucher.



5. **Massez votre doigt** pendant 30 sec, de la paume vers le bout du doigt pour augmenter le flux sanguin.

Piquer



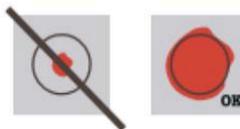
1. **Prenez l'auto-piqueur** et faites tourner l'embout jusqu'à ce qu'il se détache.



2. Posez l'auto-piqueur sur le bout du doigt. **Pressez-le sur le doigt** jusqu'à ce que le clic se déclenche. Vous allez sentir un picotement. C'est normal.



3. Une fois piqué, **massez le bout de votre doigt** afin d'augmenter la taille de la goutte de sang.



4. **Déposez les gouttes de sang** sur le premier cercle du buvard. Les gouttes doivent **remplir complètement le cercle**. **Massez votre doigt** et répétez cette opération pour remplir complètement le plus de cercles possible.

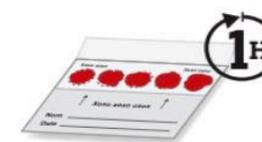


5. **Si le premier auto-piqueur n'a pas bien fonctionné** ou si la première piqûre ne vous a pas permis de bien remplir les cinq cercles, utilisez le second auto-piqueur.



6. Enfin, **essayer la piqûre** avec une serviette propre, du papier absorbant ou un mouchoir jetable et mettez un pansement.

Envoyer



1. **Laissez sécher** le buvard à l'air libre **au moins une heure**.



2. Jeter les 2 auto-piqueurs dans une **poubelle DASRI** de votre lieu de travail. Un sachet hermétique vous est fourni pour faciliter le transport.



3. **Après séchage**, indiquez la **date de prélèvement** et votre **prénom** sur le buvard. Refermez-le bien.

Attention : remplir le questionnaire SeroPRIM le même jour.



4. Placez le buvard dans le **sachet opaque** contenant le sachet anti-humidité et fermez le sachet.



5. Glissez le sachet opaque avec le buvard et le sachet anti-humidité dans l'**enveloppe retour**.



6. Déposez l'enveloppe dans une **boîte aux lettres** de rue dès que possible. Inutile d'affranchir, l'envoi est prépayé.



Étude SéroPRIM

Questionnaire Professionnels de santé

PHASE I - Étude de la séroprévalence du SARS-CoV-2 chez les professionnels de santé en soins primaires, et des facteurs de risque d'infection

Partie à remplir par le professionnel de santé au moment de sa participation à la phase I de l'étude

Ce questionnaire est anonyme et ne prend que quelques minutes. Vos réponses permettront d'étudier le lien entre l'infection au SARS-CoV-2 et de potentiels facteurs de risque d'infection chez les professionnels de santé en soins primaires incluant médecins généralistes, pédiatres, chirurgiens-dentistes, assistants dentaires, pharmaciens et préparateurs en pharmacie. Les résultats globaux de cette étude vous seront communiqués à la fin de cette étude.

Par avance, merci de votre participation !

Pour alléger le questionnaire, les questions ont été rédigées en employant le masculin exclusivement.

Informations générales

- 1 Numéro d'anonymat SéroPRIM |_|_|_|_| - |_|_|
- 2 Date de remplissage du questionnaire (format JJ/MM/AAAA) |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|
- 3 Quel est votre date de naissance (mois et année) ? (format MM/AAAA) |_|_| / |_|_|_|_|
- 4 Êtes-vous ?
 Un homme
 Une femme

- 5 Un autre membre de votre ménage participe-t-il à la phase 1 de l'étude SéroPRIM ?
 Oui
 Non

[Si oui]

Si oui, merci d'indiquer son numéro d'anonymat SéroPRIM : |_|_|_|_|_| - |_|_|

- 6 Quel est le nombre de pièces à vivre de votre habitat ? |_|_|
(N'est pas considéré comme pièce à vivre : cuisine (hors cuisine américaine), office, entrée, couloir, buanderie, lingerie, chaufferie, cellier, cave, cage d'escalier, palier, dégagement, salle de bain, salle d'eau, cabinet de toilette, WC, dressing, grenier, combles, sous-sols non aménagés).

Dans le cadre de l'étude SéroPRIM, un ménage est défini comme l'ensemble des occupants vivant au moins 2 jours par semaine dans votre logement (incluant les personnes présentes uniquement le week-end, ou une semaine sur 2, etc.), sans nécessairement qu'il y ait de liens de parenté.

- 7 Dans votre ménage, combien y-a-t-il d'adultes (≥ 18 ans, y compris vous) ? |_|_|
Merci de préciser :
 - 7.1 Nombre d'adultes vivant dans votre ménage tous les jours : |_|_|
 - 7.2 Nombre d'adultes vivant dans votre ménage au moins 2 jours par semaine (mais pas tous les jours) : |_|_|
- 8 Dans votre ménage, combien y-a-t-il d'enfants (< 18 ans) ? |_|_|
Merci de préciser :

- En centre de santé
- A l'hôpital

[Tous]

14 Nombre de demi-journées exercées par semaine : |_|_|

15 **Pendant la 1^{ère} période de confinement (du 17 mars au 11 mai 2020)**, avez-vous exercé votre profession :

- En télétravail uniquement
- En télétravail et en présentiel
- En présentiel uniquement
- Je n'ai pas exercé

[Si vous avez exercé en présentiel]

[Si médecin généraliste ou pédiatre]

16 **Pendant la 1^{ère} période de confinement (du 17 mars au 11 mai 2020)**, lorsque vous exercez en **présentiel**, quel était votre type d'exercice (plusieurs réponses possibles) :

- Seul
- En groupe
- En maison de santé
- En centre de santé
- En pôle multi-sites (PMI, crèches, médecine scolaire, CAMPS, CMPP, etc.)
- En établissement médico-social (IME, EHPAD, etc.)
- A l'hôpital
- En centre COVID-19

[Si pharmacien ou préparateur en pharmacie]

17 **Pendant la 1^{ère} période de confinement (du 17 mars au 11 mai 2020)**, lorsque vous exercez en **présentiel**, travailliez-vous (plusieurs réponses possibles) :

- En pharmacie de ville
- A l'hôpital

[Si chirurgien-dentiste ou assistant dentaire]

18 **Pendant la 1^{ère} période de confinement (du 17 mars au 11 mai 2020)**, lorsque vous exercez en **présentiel**, travailliez-vous (plusieurs réponses possibles) :

- Seul dans un cabinet
- En groupe dans un cabinet
- En maison de santé avec d'autres professionnels de santé
- En centre de santé
- A l'hôpital
- En centre COVID-19

[Si vous avez exercé en présentiel]

19 **Pendant la 1^{ère} période de confinement (du 17 mars au 11 mai 2020)**, lors de vos consultations en **présentiel**, à quelle fréquence avez-vous utilisé les équipements de protection individuelle listés ci-dessous ?

| Equipement de protection | Fréquence | |
|--------------------------|---|---|
| | <input type="checkbox"/> Tous les jours | <input type="checkbox"/> Quasiment tous les jours |
| Gants | <input type="checkbox"/> Quelques fois | <input type="checkbox"/> Rarement ou jamais |
| Blouse | <input type="checkbox"/> Tous les jours | <input type="checkbox"/> Quasiment tous les jours |
| | <input type="checkbox"/> Quelques fois | <input type="checkbox"/> Rarement ou jamais |

| | | |
|---|---|---|
| Sur-blouse | <input type="checkbox"/> Tous les jours | <input type="checkbox"/> Quasiment tous les jours |
| | <input type="checkbox"/> Quelques fois | <input type="checkbox"/> Rarement ou jamais |
| Sur-chaussures | <input type="checkbox"/> Tous les jours | <input type="checkbox"/> Quasiment tous les jours |
| | <input type="checkbox"/> Quelques fois | <input type="checkbox"/> Rarement ou jamais |
| Lunettes de protection | <input type="checkbox"/> Tous les jours | <input type="checkbox"/> Quasiment tous les jours |
| | <input type="checkbox"/> Quelques fois | <input type="checkbox"/> Rarement ou jamais |
| Charlotte | <input type="checkbox"/> Tous les jours | <input type="checkbox"/> Quasiment tous les jours |
| | <input type="checkbox"/> Quelques fois | <input type="checkbox"/> Rarement ou jamais |
| Masque FFP2 | <input type="checkbox"/> Tous les jours | <input type="checkbox"/> Quasiment tous les jours |
| | <input type="checkbox"/> Quelques fois | <input type="checkbox"/> Rarement ou jamais |
| Masque chirurgical | <input type="checkbox"/> Tous les jours | <input type="checkbox"/> Quasiment tous les jours |
| | <input type="checkbox"/> Quelques fois | <input type="checkbox"/> Rarement ou jamais |
| Lavage des mains avec solution hydro-alcoolique | <input type="checkbox"/> Tous les jours | <input type="checkbox"/> Quasiment tous les jours |
| | <input type="checkbox"/> Quelques fois | <input type="checkbox"/> Rarement ou jamais |

20 **Depuis janvier 2020**, aérez-vous régulièrement votre lieu de travail ?

- Tous les jours
 Quasiment tous les jours
 Quelques fois par semaine
 Rarement ou jamais

21 **Depuis la fin du 1^{er} confinement (à partir du 12 mai 2020)**, avez-vous exercé votre profession :

- En télétravail uniquement
 En télétravail et en présentiel
 En présentiel uniquement
 Je n'ai pas exercé

[Si médecin généraliste/pédiatre/ chirurgien-dentiste/assistant dentaire]

22 **Depuis janvier 2020**, avez-vous pris en charge en présentiel des patients confirmés COVID-19 ?

- Oui
 Non

[Si oui]

22.1 Dans le cadre de leur diagnostic, avez-vous effectué vous-même le prélèvement naso-pharyngé/oro-pharyngé (pour test RT-qPCR ou autre) ?

- Oui, pour la majorité des cas
 Oui, pour quelques cas
 Non

22.2 Dans le cadre de leur diagnostic, avez-vous demandé à votre patient de réaliser un test salivaire (pour test RT-qPCR ou autre) ?

- Oui
 Non

Votre mode de vie

23 **En dehors des périodes de confinement**, à quelle fréquence utilisez-vous les transports en commun ?

- Tous les jours
 Plusieurs fois par semaine
 Occasionnellement
 Jamais

24 **En dehors des périodes de confinement**, à quelle fréquence avez-vous des interactions sociales dans le cadre de votre foyer (exemple : fêtes familiales, mariages, anniversaires ou autres rassemblements familiaux)

- Tous les jours,
- Plusieurs fois par semaine
- Occasionnellement
- Jamais

25 **En dehors des périodes de confinement**, à quelle fréquence avez-vous des interactions sociales (au supermarché, dans une salle de sport, un bar, ...) en dehors du travail, du foyer, et des transports en commun ?

- Tous les jours,
- Plusieurs fois par semaine
- Occasionnellement
- Jamais

26 **Depuis janvier 2020**, combien de membres de votre ménage (défini dans le cadre de cette étude comme l'ensemble des occupants vivant au moins 2 jours par semaine dans votre logement, sans nécessairement de liens de parenté) ont été testés positifs au COVID-19 ?

|_|_|

27 **Depuis janvier 2020**, avez-vous été « cas-contact » (c'est-à-dire en contact avec un cas confirmé, y compris dans les 7 jours précédant l'apparition de ses symptômes, en l'absence de mesures de protection efficaces pendant toute la durée du contact pour vous comme pour le cas) ?

- Oui
- Non

[Si oui]

27.1 Le(s) cas étai(en)t :

- Un membre de votre ménage
- Un collègue de travail
- Autre

[Si le cas est un membre du ménage]

27.2 Pour le(s) cas COVID-19 diagnostiqué(s) dans votre ménage, avez-vous pu mettre en place les mesures d'isolement suivantes pendant 7 jours suivant le diagnostic chez tous les cas :

- Isolement dans une pièce séparée des autres membres de votre ménage, avec la porte fermée
 - Oui, y compris pour les repas
 - Oui, sauf pour les repas
 - Non

[Si non]

- Port du masque systématique pour tous les membres de votre ménage en présence du cas
 - Oui
 - Non

- Les pièces partagées ont été nettoyées régulièrement
 - Oui
 - Non

- Les cas ont utilisé une salle de bain et des toilettes séparées des autres membres
 - Oui
 - Non

- Les membres du ménage ont partagé des objets de tous les jours avec le cas (serviette de toilette, savon, téléphone)
 - Oui
 - Non

| |
|---|
| Votre état de santé et vos antécédents de COVID-19 |
|---|

28 Présentez-vous l'une des pathologies suivantes ?

- Obésité (IMC>30 Kg/m²)
- Diabète
- HTA
- Maladie cardiaque
- Asthme
- Pathologie pulmonaire (autre qu'asthme)
- Maladie hépatique
- Maladie neurologique chronique
- Insuffisance rénale chronique
- Maladie hématologique chronique
- Maladie rhumatologique
- Cancer
- Maladie immunosuppressive (VIH/SIDA, greffe d'organe ou de moelle osseuse/cellules souches)
- Autres pathologie (précisez)
- Aucune pathologie

29 Quel est votre statut tabagique ?

- Fumeur
- Non-fumeur
- Ex-fumeur

Si fumeur,

Précisez le nombre de cigarettes fumées en moyenne par jour

Si cigarette électronique quel dosage en nicotine utilisez-vous en moyenne par jour (mg/ml) ?

Si ex-fumeur

Précisez depuis combien de temps avez arrêté de fumer.....

30 **Depuis janvier 2020 (y compris aujourd'hui)**, avez-vous reçu un traitement immunosuppresseur (corticothérapie, chimiothérapie, etc) ?

- Oui
- Non

[Si femme]

31 **Depuis janvier 2020**, avez-vous été ou êtes-vous enceinte ?

- Oui
- Non

[Tous]

32 Avez-vous déjà eu un diagnostic positif de COVID-19, confirmé biologiquement par RT-qPCR et/ou test antigénique ?

- Oui
 Non

[Si oui] Combien de fois depuis janvier 2020 ? _|_|

[Les questions 32.1 32.2 et 32.2.1 apparaîtront dans le questionnaire électronique autant de voir que de nombre de diagnostics déclarés]

32.1 Si oui, date de diagnostic (format JJ/MM/AAAA) |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

32.2 Si oui, une hospitalisation a-t-elle été nécessaire ?

- Oui
 Non

32.2.1 Si oui, date d'hospitalisation (format JJ/MM/AAAA) |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Service (texte libre) :

Motif de l'hospitalisation (texte libre) :

Durée de l'hospitalisation (en jours) : |_|_|

33 Avez-vous déjà réalisé un test sérologique ELISA pour la détection des anticorps IgG dirigés contre le SARS-CoV-2 ?

- Oui
 Non

[Si oui] Combien de fois depuis avril 2020 ? _|_|

[Les questions 33.1 et 33.2 apparaîtront dans le questionnaire électronique autant de voir que de nombre de tests sérologiques déclarés]

33.1 Le résultat du test sérologique indiquait :

- Présence d'anticorps IgG dirigé contre le Sars-CoV-2
 Absence d'anticorps IgG dirigés contre le Sars-CoV-2

33.2 Si oui, date de diagnostic (format JJ/MM/AAAA) |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

34 Dans la suite d'un diagnostic de COVID-19, pendant combien de temps avez-vous observé les symptômes suivants

| Symptômes | Ressentis les 15 premiers jours (par rapport à la date d'apparition des premiers symptômes) | Durée des symptômes >30 jours (>1 mois) | Durée des symptômes >60 jours (>2 mois) | Durée des symptômes >90 jours (>3 mois) | Jamais ressentis |
|-----------|---|---|---|---|--------------------------|
| Toux | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

| | | | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Fièvre | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Rhinorrhée | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Maux de gorge | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Céphalées | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Douleurs abdominales | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Nausées/Vomissements | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Diarrhée | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Douleurs ou oppression thoracique | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Dyspnée | | | | | |
| En faisant du sport | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| En faisant des activités de la vie quotidienne (monter les escaliers, prendre une douche etc..) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Au repos | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Perte de goût | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Perte d'odorat | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Perte de poids | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Manque d'appétit | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Fatigue | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Troubles du rythme cardiaque | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Saut d'humeur avec tristesse, anxiété, colère | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Trouble du sommeil | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Douleurs musculaires | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Éruptions cutanées | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Autre : | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Vaccination

35 Avez-vous été reçu une ou des injections de vaccin contre la COVID-19 ?

- Oui
- Non
- Je ne sais pas, car je fais partie d'un essai clinique évaluant un vaccin COVID-19 en cours (levée d'aveugle non effectuée)

[Si oui]

35.1 Si oui, nombre de dose reçu

- 1
- 2

[Si 1 dose reçue]

35.2 Date de l'injection (format JJ/MM/AAAA) |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

35.3 Nom du vaccin reçu

- Pfizer
- Moderna
- Astrazeneca
- Autre (précisez)
- Ne sais pas

[Si 2 doses reçues]

Pour la 1ère injection :

35.4 Date de l'injection (format JJ/MM/AAAA) |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

35.5 Nom du vaccin reçu

- Pfizer
- Moderna

- Astrazeneca
- Autre (précisez)
- Ne sais pas

Pour la 2ème injection :

35.6 Date de l'injection (format JJ/MM/AAAA) |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

35.7 Nom du vaccin reçu

- Pfizer
- Moderna
- Astrazeneca
- Autre (précisez)
- Ne sais pas

[Si non]

35.8 Si vous n'êtes pas vacciné, est-ce pour l'une des raisons suivantes :

- Vous avez eu un diagnostic de COVID-19 dans les trois derniers mois
- Vous avez fait un test sérologique et avez des anticorps anti-SARS-CoV-2 acquis naturellement
- Autre raison

Merci d'avoir rempli ce questionnaire !

Annexe 15 : Questionnaire majeurs COVID-SéroPRIM



Questionnaire Membres des ménages majeurs (≥ 18 ans)

Pour alléger le questionnaire, les questions ont été rédigées en employant le masculin exclusivement.

Informations générales

- 1 Date de remplissage du questionnaire (format JJ/MM/AAAA)
- 2 Quelle est votre date de naissance (mois et année) ? (format MM/AAAA)
- 3 Etes-vous ?
 - Un homme
 - Une femme
- 4 Quel est votre lien avec le(s) professionnel(s) de santé inclus dans l'étude SéroPRIM ?
Vous êtes :
 - Son ou sa conjoint(e)
 - Son fils, sa fille, son beau-fils, sa belle-fille
 - Un parent ou un beau-parent
 - Autre, précisez :
- 5 Habituellement et sans tenir compte des périodes de vacances, vous dormez sous le même toit que la personne qui vous a sollicitée pour participer (le professionnel de santé de votre ménage qui participe déjà à l'étude SéroPRIM) :
 - Tout le temps (7 jours/7)
 - 1 à 2 jours/7
 - 3 à 4 jours/7
 - 5 à 6 jours/7
 - Jamais
- 6 Quel est votre plus haut niveau de qualification ? (Si vous êtes toujours scolarisé ou étudiant, cochez s'il vous plaît la case correspondant au diplôme le plus élevé que vous ayez obtenu jusqu'à maintenant)
 - Je n'ai aucun diplôme
 - Diplôme national du brevet, CAP, BEP, CFPA...
 - Baccalauréat, brevet professionnel, brevet de technicien...
 - Licence, DUT, BTS...
 - Master, diplôme d'ingénieur ou diplôme de troisième cycle (thèse d'université ou d'exercice...)

Votre activité professionnelle

- 7 Quelle est votre catégorie socio-professionnelle ?
 - Agriculteurs exploitants
 - Artisans, commerçants et chefs d'entreprise
 - Cadres et professions intellectuelles supérieures
 - Professions intermédiaires
 - Employés
 - Ouvriers
 - Retraités
 - Autres personnes sans activité professionnelle (précisez) _____

- 8 Etes-vous professionnel de santé (même si non exerçant actuellement : au chômage, en congés maladie ou parental) ou étudiant(e) ou en vue de l'être ?
- Oui
- Non

**Si vous êtes un professionnel de santé, merci de bien vouloir répondre aux questions ci-dessous.
Si non, vous pouvez passer directement à la question 9 (page 3).**

8.1 Quelle est votre profession ?

- Infirmier
- Médecin généraliste
- Pédiatre
- Médecin (autre spécialité)
- Masseur-kinésithérapeute
- Pharmacien
- Préparateur en pharmacie
- Chirurgien-dentiste
- Opticien-lunetier
- Manipulateur ERM
- Orthophoniste
- Sage-femme
- Pédicure-podologue
- Psychomotricien
- Ergothérapeute
- Orthoptiste
- Audioprothésiste
- Autre (préciser : champs libre)

8.2 **Pendant la 1^{ère} période de confinement (du 17 mars au 11 mai 2020)**, avez-vous exercé votre profession :

- En téléconsultation uniquement
- En téléconsultation et en présentiel
- En présentiel uniquement
- Je n'ai pas du tout exercé

8.3 **Pendant la 1^{ère} période de confinement (du 17 mars au 11 mai 2020)**, lors de vos consultations en présentiel, à quelle fréquence avez-vous utilisé les équipements de protection individuels listés ci-dessous ?

| Équipement de protection | Fréquence | | | | Je n'ai pas exercé en présentiel |
|---------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------------|
| | Tous les jours | Quasiment tous les jours | Quelque fois | Rarement ou jamais | |
| Gants | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Blouse | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Sur-blouse | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Sur-chaussures | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Lunettes de protection | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Charlotte | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Masque FFP2 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Masque chirurgical | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Solution hydro-alcoolique | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

8.4 **Depuis la fin du 1^{er} confinement (à partir du 12 mai 2020)**, avez-vous exercé votre profession :

- En téléconsultation uniquement
- En téléconsultation et en présentiel
- En présentiel uniquement
- Je n'ai pas du tout exercé

Votre mode de vie

- 9 **En dehors des périodes de confinement**, à quelle fréquence en moyenne utilisez-vous les transports en commun ?
- Tous les jours
 - Plusieurs fois par semaine
 - Occasionnellement
 - Jamais
- 10 **En dehors des périodes de confinement**, à quelle fréquence en moyenne avez-vous des interactions sociales dans le cadre de votre foyer (exemple : fêtes familiales, mariages, anniversaires ou autres rassemblements familiaux)
- Tous les jours
 - Plusieurs fois par semaine
 - Occasionnellement
 - Jamais
- 11 **En dehors des périodes de confinement**, à quelle fréquence en moyenne avez-vous des interactions sociales (au supermarché, dans une salle de sport, un bar, ...) en dehors du travail, du foyer, et des transports en commun ?
- Tous les jours,
 - Plusieurs fois par semaine
 - Occasionnellement
 - Jamais

Votre état de santé

- 12 Présentez-vous l'une de ces pathologies ?
- Obésité (IMC>30 Kg/m²)
 - Diabète
 - HTA
 - Autres maladies chroniques
 - Maladie cardiaque
 - Asthme
 - Pathologie pulmonaire (autre qu'asthme)
 - Maladie hépatique
 - Maladie neurologique chronique
 - Insuffisance rénale chronique
 - Maladie hématologique chronique
 - Maladie rhumatologique
 - Cancer
 - Maladie immunosuppressive (VIH/SIDA, greffe d'organe ou de moelle osseuse/cellules souches)
 - Aucune de ces pathologies
- 13 Quel est votre statut tabagique ?
- Fumeur
 - Non-fumeur
 - Ex-fumeur, j'ai arrêté de fumer avant la pandémie
 - Ex-fumeur, j'ai arrêté de fumer pendant la pandémie
- 14 **Depuis janvier 2020 (y compris aujourd'hui)**, avez-vous reçu un traitement immunosuppresseur (corticothérapie au long court, chimiothérapie, etc.) ?
- Oui
 - Non

**Si vous êtes une femme, merci de répondre à la question suivante.
Si vous êtes un homme, vous pouvez passer à la question 15.**

14.1 Depuis janvier 2020, avez-vous été ou êtes-vous enceinte ?

- Oui
- Non

Votre historique de COVID-19

15 Avez-vous déjà eu un (ou plusieurs) prélèvement(s) nasal(aux) ou salivaire(s) pour la recherche du coronavirus ? (Test PCR/test antigénique/autotest)

| Sur la période | Oui | Non | Je ne sais plus | Résultat |
|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--|
| Mars-mai 2020 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif |
| Juin-août 2020 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif |
| Septembre-décembre 2020 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif |
| Janvier 2021 - et aujourd'hui | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif |

Si vous avez eu un diagnostic positif confirmé biologiquement, merci de remplir les tableaux suivants. Si vous n'avez jamais eu de diagnostic positif, vous pouvez passer à la question 16 page 5.

15. 1 Vos antécédents de diagnostic de COVID-19 :

| | Diagnostic 1 | Diagnostic 2 |
|---|--|--|
| Date (format MM/AAAA) | _ _ /_ _ _ _ _ | _ _ /_ _ _ _ _ |
| Souche | <input type="checkbox"/> Souche historique <input type="checkbox"/> Variant britannique <input type="checkbox"/> Variant sud-africain/brésilien <input type="checkbox"/> Autre variant, précisez ___ <input type="checkbox"/> Je n'ai pas l'information sur le variant (test antigénique, information non transmise par le médecin/laboratoire etc.) | <input type="checkbox"/> Souche historique <input type="checkbox"/> Variant britannique <input type="checkbox"/> Variant sud-africain/brésilien <input type="checkbox"/> Autre variant, précisez ___ <input type="checkbox"/> Je n'ai pas l'information sur le variant (test antigénique, information non transmise par le médecin/laboratoire etc.) |
| Hospitalisation | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non |
| Date d'admission (format JJ/MM/AAAA) | _ _ /_ _ /_ _ _ _ _ | _ _ /_ _ /_ _ _ _ _ |
| Service d'hospitalisation (texte libre) | | |
| Motifs (texte libre) | | |
| Durée (en jours) (texte libre) | | |
| Cadre dans lequel vous pensez avoir contracté le virus | <input type="checkbox"/> Par un patient COVID-19 <input type="checkbox"/> Par un membre de ma famille <input type="checkbox"/> Par un collègue de travail <input type="checkbox"/> En pratiquant une activité sportive <input type="checkbox"/> Autre précifiez : <input type="checkbox"/> Je ne sais pas | <input type="checkbox"/> Par un patient COVID-19 <input type="checkbox"/> Par un membre de ma famille <input type="checkbox"/> Par un collègue de travail <input type="checkbox"/> En pratiquant une activité sportive <input type="checkbox"/> Autre précifiez : <input type="checkbox"/> Je ne sais pas |

15.2 Dans la suite d'un diagnostic de COVID-19, pendant combien de temps avez-vous observé les symptômes suivants ?

| Symptômes | Ressentis dans les 15 premiers jours (par rapport à la date d'apparition des premiers symptômes) | Durée des symptômes >30 jours (>1 mois) | Durée des symptômes >60 jours (>2 mois) | Durée des symptômes >90 jours (>3 mois) | Jamais ressentis |
|---|--|---|---|---|--------------------------|
| Toux | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Fièvre | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Rhinorrhée | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Maux de gorge | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Maux de tête | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Douleurs abdominales | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Nausées/Vomissements | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Diarrhée | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Douleurs ou oppression thoracique | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Difficultés respiratoires | | | | | |
| En faisant du sport | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| En faisant des activités de la vie quotidienne (monter les escaliers, prendre une douche etc..) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Au repos | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Perte ou trouble du goût | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Perte ou trouble d'odorat | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Perte de poids | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Manque d'appétit | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Fatigue | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Troubles du rythme cardiaque | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Saut d'humeur avec tristesse, anxiété, colère | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Troubles du sommeil | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Douleurs musculaires | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Éruptions cutanées | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Autre (Préciser) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

16 Depuis janvier 2020, avez-vous eu l'un des symptômes suivants pendant au moins 3 jours consécutifs ? (plusieurs réponses possibles)

- Toux
- Fièvre
- Dyspnée
- Perte soudaine de goût ou d'odorat
- Pas de symptômes

17 Avez-vous déjà eu un (ou plusieurs) prélèvements sanguins pour la recherche d'anticorps contre le coronavirus ? (test sérologique ELISA/test rapide réalisé avec une goutte de sang en pharmacie)

- Oui
- Non

Si vous avez déjà réalisé un prélèvement sanguin pour la détection des anticorps IgG dirigés contre le SARS-CoV-2, merci de remplir le tableau suivant.

Si vous n'avez jamais eu de résultat de sérologie positive, vous pouvez passer à la question 18.

17.1

| | Test 1 | Test 2 | Test 3 | Test 4 |
|-----------------------|---|---|---|---|
| Date (format MM/AAAA) | ____/____ | ____/____ | ____/____ | ____/____ |
| Résultat | <input type="checkbox"/> Présence d'IgG <input type="checkbox"/> Absence d'IgG | <input type="checkbox"/> Présence d'IgG <input type="checkbox"/> Absence d'IgG | <input type="checkbox"/> Présence d'IgG <input type="checkbox"/> Absence d'IgG | <input type="checkbox"/> Présence d'IgG <input type="checkbox"/> Absence d'IgG |

18 Avez-vous déjà été cas-contact (contact avec un cas confirmé, *en l'absence de mesures de protection efficaces pendant toute la durée du contact* pour toi et pour le cas, avec un cas confirmé de COVID-19 dans les 7 jours précédant l'apparition des symptômes pour le cas) ? (plusieurs réponses possibles)

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

***Si vous avez été cas-contact, merci de répondre à la question suivante.
Si non, vous pouvez passer à la question 19.***

18.1 Le(s) cas étai(en)t :

- D'un membre de votre foyer
- D'un collègue de travail
- Lors d'une activité de loisir
 - Activité sportive
 - Repas entre amis ou en famille
 - Autre
- Autre précisez : _____

Vaccination contre la COVID-19

19 Avez-vous été vacciné (au moins une dose) contre la COVID-19 ?

- Oui
- Non

Si oui, nombre de doses :

- 1
- 2
- 3

Si vous avez déjà reçu une dose de vaccin contre la COVID-19, merci de remplir le tableau suivant pour chacune des doses reçues.

Si vous n'avez pas encore été vacciné, vous pouvez passer à la question 20.

| | Dose 1 | | Dose 2 | | Dose 3 | |
|---------------------------------|---|------------------------------|---|------------------------------|---|------------------------------|
| Date (format JJ/MM/AAAA) | _ _ / _ _ / _ _ _ _ | | _ _ / _ _ / _ _ _ _ | | _ _ / _ _ / _ _ _ _ | |
| Nom du vaccin reçu | <input type="checkbox"/> Comirnaty® (Pfizer-BioNTech) <input type="checkbox"/> mRNA-1273 (Moderna) <input type="checkbox"/> Vaxzevria (AstraZeneca/Oxford) <input type="checkbox"/> Vaccin COVID-19 Janssen <input type="checkbox"/> Autre (précisez) <input type="checkbox"/> Ne sais pas | | <input type="checkbox"/> Comirnaty® (Pfizer-BioNTech) <input type="checkbox"/> mRNA-1273 (Moderna) <input type="checkbox"/> Vaxzevria (AstraZeneca/Oxford) <input type="checkbox"/> Vaccin COVID-19 Janssen <input type="checkbox"/> Autre (précisez) <input type="checkbox"/> Ne sais pas | | <input type="checkbox"/> Comirnaty® (Pfizer-BioNTech) <input type="checkbox"/> mRNA-1273 (Moderna) <input type="checkbox"/> Vaxzevria (AstraZeneca/Oxford) <input type="checkbox"/> Vaccin COVID-19 Janssen <input type="checkbox"/> Autre (précisez) <input type="checkbox"/> Ne sais pas | |
| Réaction post-vaccinale | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| Si oui, symptômes | <input type="checkbox"/> Douleur au niveau du site d'injection <input type="checkbox"/> Maux de tête / Fièvre, <input type="checkbox"/> Altération de l'état général / fatigue intense <input type="checkbox"/> Douleurs abdominales / Nausées / vomissements <input type="checkbox"/> Réactions systémiques autres | | <input type="checkbox"/> Douleur au niveau du site d'injection <input type="checkbox"/> Maux de tête / Fièvre, <input type="checkbox"/> Altération de l'état général / fatigue intense <input type="checkbox"/> Douleurs abdominales / Nausées / vomissements <input type="checkbox"/> Réactions systémiques autres | | <input type="checkbox"/> Douleur au niveau du site d'injection <input type="checkbox"/> Maux de tête / Fièvre, <input type="checkbox"/> Altération de l'état général / fatigue intense <input type="checkbox"/> Douleurs abdominales / Nausées / vomissements <input type="checkbox"/> Réactions systémiques autres | |
| Autre question | Une seconde dose est-elle prévue ? <input type="checkbox"/> Oui, selon le schéma vaccinal classique <input type="checkbox"/> Oui, de façon retardée car j'ai eu une infection par le SARS-CoV-2 avec PCR positive après la 1ère dose de vaccin <input type="checkbox"/> Non car j'ai un antécédent d'infection par le SARS-CoV-2 <input type="checkbox"/> Non, pour une autre raison <input type="checkbox"/> Incertain, ne sais pas | | | | | |

19.1 Avez-vous eu un diagnostic positif confirmé biologiquement par RT-qPCR et/ou test antigénique malgré votre vaccination COVID-19

- Oui
 Non

Si vous avez eu un diagnostic COVID malgré la vaccination, merci de répondre aux questions suivantes :

Précisez (plusieurs réponses possibles) :

- Oui à la souche historique
 Oui au variant britannique
 Oui au variant sud-africain/brésilien
 Oui mais il s'agissait d'un autre variant, précisez __
 Oui mais je n'ai pas l'information sur le variant (test antigénique, information non transmise par le médecin/laboratoire etc.)

Préciser sur quelle période par rapport à l'historique de votre vaccination :

- Dans les 21 jours après ma première dose
 Plus de 21 jours après ma première dose
 Dans les 21 jours après la deuxième dose
 Plus de 21 jours après ma deuxième dose
 Je ne sais plus

20 Si vous n'êtes pas vacciné contre la COVID19, est-ce pour l'une des raisons suivantes :

- Vous avez eu un diagnostic de COVID-19 dans les trois à six derniers mois
- Vous avez fait un test sérologique et vous avez des anticorps anti-SARS-CoV-2 acquis naturellement
- Vous avez une contre-indication à la réalisation du vaccin
- Refus
- Autre raison

Merci d'avoir pris le temps de remplir ce questionnaire !

Annexe 16 : Questionnaire mineurs COVID-SéroPRIM



Étude SéroPRIM

Questionnaire Membres des ménages mineurs (< 18 ans)

A remplir à l'aide du représentant légal des membres mineurs

Pour alléger le questionnaire, les questions ont été rédigées en employant le masculin exclusivement.

Informations générales

- 1 Quelle est ta date de naissance (mois et année) ? (format MM/AAAA) /
- 2 Quel est ton sexe ?
 - Masculin
 - Féminin
- 3 Quel est ton lien avec le(s) professionnel(s) de santé inclus dans l'étude COVID-SeroPRIM ?

Tu es :

 - Son fils,
 - Sa fille,
 - Son beau-fils,
 - Sa belle-fille
 - Autre : Précisez _____
- 4 Habituellement et sans tenir compte des périodes de vacances, tu dors sous le même toit que la personne qui t'a proposé de participer (le professionnel de santé de ta maison qui participe déjà à cette étude) :
 - Tout le temps (7 jours/7)
 - 1 à 2 jours/7
 - 3 à 4 jours/7
 - 5 à 6 jours/7
 - Jamais
- 5 Quel est ton plus haut niveau de qualification ? Si tu es toujours scolarisé ou étudiant, coche s'il-te-plaît la case correspondant au diplôme le plus élevé que tu as obtenu jusqu'à maintenant.
 - Diplôme national du brevet, CAP, BEP, CFPJ...
 - Baccalauréat, brevet professionnel, brevet de technicien...
 - Bac+2
 - Bac+3 ou plus
 - Je n'ai aucun diplôme

Ton lieu d'étude ou de garde

- 6 En dehors du soir, des week-ends où passes-tu d'habitude ton temps ?
 - A la crèche (collective, parentale, micro-crèche) ou en halte-garderie
 - En garde partagée chez moi
 - En garde partagée chez l'assistante maternelle
 - Gardé seul à la maison
 - Gardé seul chez l'assistante maternelle
 - A l'école (maternelle, collège, lycée)
 - A la faculté
 - Autre (spécifiez) _____

7 **En dehors des périodes imposées de fermeture des écoles/facultés et des lieux de garde d'enfants :**

7.1 A quelle fréquence en moyenne vas-tu physiquement à l'école/faculté ou dans des lieux de garde d'enfants ?

- Tous les jours (du lundi au vendredi)
- 2-4 fois par semaine
- Une fois par semaine
- Moins d'une fois par semaine
- Jamais

7.2 Quel est ton rythme moyen de fréquentation de l'école/faculté ou des lieux de garde d'enfants ?

- Demi-journée(s)
- Journée(s) entière(s) sans cantine
- Journée(s) entière(s) avec cantine
- Non concerné (je ne vais pas à l'école/faculté ni à la crèche)

7.3 Qui s'occupe de toi **la majorité du temps**, en dehors du temps passé à l'école/lieux de garde ?

- Tes parents
- Un membre de ta famille (autre que tes parents)
- Ton/ta baby-sitter ou nounou
- Un centre d'accueil scolaire minimum
- Je reste tout seul à la maison
- Une autre personne, précisez :

8 **Pendant les périodes imposées de fermeture totale des écoles et des lieux de garde d'enfants**, qui s'est occupé de toi la majorité du temps ?

- Tes parents
- Un membre de ma famille (autre que tes parents)
- Ton/ta baby-sitter ou nounou
- Un centre d'accueil scolaire minimum
- Une autre personne, précise :
- Je suis resté tout seul

9 Es-tu en garde partagée ?

- Oui
- Non

Si oui, vis-tu dans le ménage du professionnel de santé participant aussi à cette étude :

- Toute la semaine
- Une semaine sur deux en moyenne
- La moitié de la semaine en moyenne seulement le week-end
- Autre : précise _____

Ton mode de vie

10 **En dehors des périodes de confinement**, à quelle fréquence en moyenne utilises-tu les transports en commun ?

- Tous les jours
- Plusieurs fois par semaine
- Occasionnellement
- Jamais

11 **En dehors des périodes de confinement**, à quelle fréquence en moyenne as-tu des interactions sociales (dans une salle de sport, un gymnase, lors d'anniversaires, de repas familiaux, autres loisirs ...) en dehors de ton lieu d'étude ou de garde, du foyer, et des transports en commun ?

- Tous les jours,
- Plusieurs fois par semaine
- Occasionnellement
- Jamais

12 **Depuis janvier 2020**, as-tu été au moins une fois cas-contact (contact, *en l'absence de mesures de protection efficaces pendant toute la durée du contact* pour toi et pour le cas, avec un cas confirmé de COVID-19 dans les 7 jours précédant l'apparition des symptômes pour le cas) ?

- Oui
- Non

Si oui, Le(s) cas étai(en)t :

- Un membre de ton ménage
- Un camarade (de crèche, d'école, de collège, de lycée etc.)
- Autre, précise _____

Ton état de santé

13 Présentes-tu l'une des pathologies suivantes ?

- Obésité (IMC>30 Kg/m²)
- Diabète
- Hypertension artérielle
- Autre maladie chronique
 - Maladie cardiaque
 - Asthme
 - Pathologie pulmonaire (autre que l'asthme)
 - Maladie hépatique
 - Maladie neurologique chronique
 - Insuffisance rénale chronique
 - Maladie hématologique chronique
 - Maladie rhumatologique
 - Cancer
 - Maladie immunosuppressive (VIH/SIDA, greffe d'organe ou de moelle osseuse/cellules souches)
- Aucune de ces pathologies

14 **Depuis janvier 2020 (y compris aujourd'hui)**, as-tu reçu un traitement immunosuppresseur (corticothérapie au long court, chimiothérapie, etc.) ?

- Oui
- Non

Ton historique de COVID-19

15 As-tu été testé au moins une fois contre la COVID-19 (prélèvement nasal ou salivaire que l'on appelle test PCR, ou test antigénique, ou auto-test) ?

| Sur la période | Oui | Non | Je ne sais plus | Résultat |
|------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--|
| Mars-mai 2020 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif |
| Juin-août 2020 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif |
| Septembre-décembre 2020 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif |
| Janvier 2021- et aujourd'hui | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif |

Si tu as indiqué avoir eu un diagnostic positif dans le tableau ci-dessus, merci de remplir les tableaux suivants.

Si tu n'as jamais eu de diagnostic positif de COVID, tu peux passer à la question 16.

15. 1 Tes diagnostics de COVID-19 :

| | Diagnostic 1 | Diagnostic 2 |
|---|---|---|
| Date (format MM/AAAA) | _ _ / _ _ _ _ | _ _ / _ _ _ _ |
| Souche | <input type="checkbox"/> Souche historique <input type="checkbox"/> Variant britannique <input type="checkbox"/> Variant sud-africain/brésilien <input type="checkbox"/> Autre variant, précisez __ <input type="checkbox"/> Je n'ai pas l'information sur le variant (test antigénique, information non transmise par le médecin/laboratoire etc.) | <input type="checkbox"/> Souche historique <input type="checkbox"/> Variant britannique <input type="checkbox"/> Variant sud-africain/brésilien <input type="checkbox"/> Autre variant, précisez __ <input type="checkbox"/> Je n'ai pas l'information sur le variant (test antigénique, information non transmise par le médecin/laboratoire etc.) |
| Hospitalisation | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non |
| Date d'admission (format JJ/MM/AAAA) | _ _ / _ _ / _ _ _ _ | _ _ / _ _ / _ _ _ _ |
| Service d'hospitalisation (texte libre) | | |
| Motifs (texte libre) | | |
| Durée (en jours) (texte libre) | | |
| Cadre dans lequel tu penses avoir contracté le virus | <input type="checkbox"/> Par un patient COVID-19 <input type="checkbox"/> Par un membre de ma famille <input type="checkbox"/> Par un camarade de classe <input type="checkbox"/> En pratiquant une activité sportive <input type="checkbox"/> Autre spécifiez : <input type="checkbox"/> Je ne sais pas | <input type="checkbox"/> Par un patient COVID-19 <input type="checkbox"/> Par un membre de ma famille <input type="checkbox"/> Par un camarade de classe <input type="checkbox"/> En pratiquant une activité sportive <input type="checkbox"/> Autre spécifiez : <input type="checkbox"/> Je ne sais pas |

15. 2 Dans la suite d'un diagnostic de COVID-19, pendant combien de temps as-tu observé les symptômes suivants ?

| Symptômes | Ressentis dans les 15 premiers jours (par rapport à la date d'apparition des premiers symptômes) | Durée des symptômes >30 jours (>1 mois) | Durée des symptômes >60 jours (>2 mois) | Durée des symptômes >90 jours (>3 mois) | Jamais ressentis |
|---|--|---|---|---|--------------------------|
| Toux | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Fièvre | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Rhinorrhée | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Maux de gorge | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Maux de tête (céphalées) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Douleurs abdominales | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Nausées/Vomissements | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Diarrhée | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Douleurs ou oppression thoracique | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Difficultés respiratoires | | | | | |
| En faisant du sport | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| En faisant des activités de la vie quotidienne (monter les escaliers, prendre une douche etc..) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Au repos | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Perte ou trouble de goût | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Perte ou trouble d'odorat | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Perte de poids | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Manque d'appétit | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Fatigue | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Troubles du rythme cardiaque | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Saut d'humeur avec tristesse, anxiété, colère | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Troubles du sommeil | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Douleurs musculaires | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Éruptions cutanées | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Autre (Préciser) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

16 Depuis janvier 2020, as-tu eu l'un des symptômes suivants pendant au moins 3 jours consécutifs ? (plusieurs réponses possibles)

- Toux
- Fièvre
- Dyspnée
- Perte soudaine de goût ou d'odorat
- Pas de symptômes

- 17 As-tu déjà réalisé un prélèvement de sang pour la recherche d'anticorps contre le coronavirus ? (test sérologique ELISA/test rapide réalisé avec une goutte de sang en pharmacie)
- Oui
 - Non

Si tu as déjà réalisé un test sérologique ELISA pour la détection des anticorps IgG dirigés contre le SARS-CoV-2, merci de remplir le tableau suivant.

Si vous n'avez jamais eu de diagnostic positif, vous pouvez passer à la question 18.

17.1

| | Test 1 | Test 2 | Test 3 | Test 4 |
|------------------------------|---|---|---|---|
| Date (format MM/AAAA) | __/__/____ | __/__/____ | __/__/____ | __/__/____ |
| Résultat | <input type="checkbox"/> Présence d'IgG <input type="checkbox"/> Absence d'IgG | <input type="checkbox"/> Présence d'IgG <input type="checkbox"/> Absence d'IgG | <input type="checkbox"/> Présence d'IgG <input type="checkbox"/> Absence d'IgG | <input type="checkbox"/> Présence d'IgG <input type="checkbox"/> Absence d'IgG |

- 18 As-tu déjà été cas-contact (contact avec un cas confirmé, en l'absence de mesures de protection) ? (plusieurs réponses possibles)
- Oui
 - Non
 - Je ne sais pas

***Si tu as été cas-contact, merci de répondre à la question suivante.
Si non, tu peux passer à la question 19.***

18.1 Le(s) cas étai(en)t :

- D'un membre de ton foyer
- D'un camarade de classe
- Lors d'une activité de loisir
 - Activité sportive
 - Repas entre amis ou en famille
 - Autre
- Autre précisez : _____

Vaccination contre la COVID-19

- 19 As-tu été vacciné contre la COVID-19 ?
- Oui
 - Non

**Si tu as été vacciné contre la COVID-19, merci de remplir le tableau suivant pour chacune des doses reçues.
Si tu n'as pas encore été vacciné, tu peux passer à la question 20.**

| | Dose 1 | Dose 2 | Dose 3 |
|---------------------------------|---|---|---|
| Date (format JJ/MM/AAAA) | _ _ / _ _ / _ _ _ _ | _ _ / _ _ / _ _ _ _ | _ _ / _ _ / _ _ _ _ |
| Nom du vaccin reçu | <input type="checkbox"/> Comirnaty® (Pfizer-BioNTech) <input type="checkbox"/> Autre (précisez) <input type="checkbox"/> Ne sais pas | <input type="checkbox"/> Comirnaty® (Pfizer-BioNTech) <input type="checkbox"/> Autre (précisez) <input type="checkbox"/> Ne sais pas | <input type="checkbox"/> Comirnaty® (Pfizer-BioNTech) <input type="checkbox"/> Autre (précisez) <input type="checkbox"/> Ne sais pas |
| Réaction post-vaccinale | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non |
| Si oui, symptômes | <input type="checkbox"/> Douleur au niveau du site d'injection <input type="checkbox"/> Céphalées / Fièvre, <input type="checkbox"/> Altération de l'état général / asthénie intense <input type="checkbox"/> Douleurs abdominales / Nausées / vomissements <input type="checkbox"/> Réactions systémiques autres | <input type="checkbox"/> Douleur au niveau du site d'injection <input type="checkbox"/> Céphalées / Fièvre, <input type="checkbox"/> Altération de l'état général / asthénie intense <input type="checkbox"/> Douleurs abdominales / Nausées / vomissements <input type="checkbox"/> Réactions systémiques autres | <input type="checkbox"/> Douleur au niveau du site d'injection <input type="checkbox"/> Céphalées / Fièvre, <input type="checkbox"/> Altération de l'état général / asthénie intense <input type="checkbox"/> Douleurs abdominales / Nausées / vomissements <input type="checkbox"/> Réactions systémiques autres |
| Autre question | Une seconde dose est-elle prévue ou a-t-elle déjà été réalisée ? <input type="checkbox"/> Oui, selon le schéma vaccinal classique <input type="checkbox"/> Oui, de façon retardée car j'ai eu une infection par le SARS-CoV-2 avec PCR positive après la 1ère dose de vaccin <input type="checkbox"/> Non car j'ai un antécédent d'infection par le SARS-CoV-2 <input type="checkbox"/> Non, pour une autre raison <input type="checkbox"/> Incertain, ne sais pas | | |

19.1 As-tu eu un diagnostic positif confirmé biologiquement par RT-qPCR et/ou test antigénique malgré ta vaccination COVID-19 ?

- Oui
 Non

Si vous avez eu un diagnostic COVID malgré la vaccination, merci de répondre aux questions suivantes :

Précisez (plusieurs réponses possibles) :

- Oui à la souche historique
 Oui au variant britannique
 Oui au variant sud-africain/brésilien
 Oui mais il s'agissait d'un autre variant, précisez ___
 Oui mais je n'ai pas l'information sur le variant (test antigénique, information non transmise par le médecin/laboratoire etc.)

Préciser sur quelle période par rapport à l'historique de votre vaccination :

- Dans les 21 jours après ma première dose
 Plus de 21 jours après ma première dose
 Dans les 21 jours après la deuxième dose
 Plus de 21 jours après ma deuxième dose
 Je ne sais plus

20 **Je ne suis pas vacciné contre la COVID19**, est-ce pour l'une des raisons suivantes :

- Tu n'as pas encore eu le temps de le faire
- Tu as eu un diagnostic de COVID-19 dans les trois à six derniers mois
- Tu as fait un test sérologique et vous avez des anticorps anti-SARS-CoV-2 acquis naturellement
- Tu as une contre-indication à la réalisation du vaccin
- Refus
- Autre raison, précise _____

Merci d'avoir rempli ce questionnaire !

Résumé graphique

SÉROPRÉVALENCE DES IGG DIRIGÉES CONTRE LE SARS-COV-2 DANS UNE POPULATION UNIVERSITAIRE ET PARI MI DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ EN SOINS PRIMAIRES ET LEURS CONTACTS AU SEIN DES MÉNAGES

Contexte :



- Nouvelle menace virale → SARS-CoV-2
- Défis sans précédent (gestion universités et systèmes de santé)
- Incertitudes concernant la maladie
- Nécessité de caractériser la circulation du virus et l'immunité dans des populations spécifiques particulièrement exposées
- Populations ciblées : communautés universitaires et professionnels de santé en soins primaires

Hypothèse :



Risque d'infection



Populations universitaires et professionnels de santé → Population générale ?

Objectifs :

- 1 Estimer dans une population universitaire la séroprévalence des IgG entre la 2^{ème} et la 4^{ème} vague
- 2 Evaluer la persistance des réponses immunitaires dans le temps avec un suivi en trois phases
- 3 Déterminer les facteurs associés
- 4 Estimer chez des professionnels de santé la séroprévalence des IgG à la fin de la 3^{ème} vague
- 5 Déterminer les facteurs associés à l'infection et aux anticorps neutralisants



CRONOS-COVID

CRONOS-COVID

Chapitre 1 : Séroprévalence et facteurs d'exposition au SARS-CoV-2 durant la 2^{ème} vague

Chapitre 2 : Huit mois de suivi sérologique des IgG entre la 2^{ème} et la 4^{ème} vague

Méthodologie :

- Etude menée du 23/11/2020 au 31/01/2021
- Etudiants et personnel de l'Université de Corse

- Etude de suivi en 3 phases :
 - 23/11/2020 au 31/01/2021
 - 01/03/2021 au 09/05/2021
 - 14/06/2021 au 31/07/2021



Résultats :



N = 152 N = 266

- Séroprévalence globale : 11,7% (n=49/418)
- 10,5% étudiants et 12,4% personnels (p=0,57)
- 31% avaient des anticorps neutralisants (n=15/49)

- N=295 participants
- 6% ont perdu leurs anticorps naturels
- Taux d'anticorps neutralisants : Vaccinés +/- infection (91%)

- Symptômes associés : IRA et perte de l'odorat
- Facteurs associés : Lieu de résidence, Habitation, Transports en commun/Covoiturage, Cas contact

- Non vaccinés + infection (65%)
- Variation du taux d'IgG :



Conclusion :

- Séroprévalence population universitaire Population générale (11,7% vs 8%)
- Importance des mesures de prévention sur les campus universitaires

- Une infection naturelle sans vaccination ne confère pas de protection efficace
- Importance de la vaccination

COVID-SéroPRIM



COVID-SéroPrim

Chapitre 3 : Séroprévalence des IgG et facteurs associés aux anticorps neutralisants à la fin de la 3^{ème} vague

Chapitre 4 : Prévalence de l'infection et facteurs associés à la fin de la 3^{ème} vague

Méthodologie :

- Etude menée du 10/05/2021 au 31/08/2021
- Médecins généralistes, pédiatres, chirurgiens-dentistes et assistants, pharmaciens et assistants



Résultats :



- Séroprévalence des IgG : 94,7% ELISA-S, 23,6% ELISA-N, 81,3% anticorps neutralisants
- Variation du taux d'IgG : les vaccinés +/- infection, les - de 50 ans, les vaccinés de - de 2 mois avaient des taux + élevés
- Présence d'anticorps neutralisants associée à l'antécédent d'infection et au délai < 3 mois depuis la vaccination

- Prévalence de l'infection = 28,3%
 - 31,7% médecins généralistes
 - 28,7% pédiatres
 - 25,2% chirurgiens-dentistes
 - 25,5% pharmaciens

Conclusion :

- Population exposée : importance de la vaccination et des doses de rappel

- Importance des EPI



Conclusion :

Par conséquent, nos résultats peuvent servir de base à des programmes de formation et de sensibilisation visant à éduquer le grand public, les populations à risque et les décideurs sur les mesures de prévention, l'importance de la vaccination et la gestion d'épidémies.

Abstract

This thesis emerged in the context of the COVID-19 pandemic, shedding light on the challenges faced due to the novelty and complexity of the virus, and revealing major gaps in our knowledge. It focused on the academic community in Corsica and primary healthcare professionals in mainland France, considered potentially at risk. The underlying hypothesis is that these populations, due to their social interactions or high-risk professional environments, are likely to be more exposed to the virus compared to the general population. Thus, this thesis aimed to document the virus spread and immune responses within these populations.

The main objectives of this thesis were, on one hand, to gather specific data for the Corsican region, focusing on estimating the seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies and analyzing the persistence of immune responses among students and staff at the University of Corsica, while identifying factors associated with the detection of these antibodies. On the other hand, it aimed to assess the seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies and infection prevalence among primary healthcare professionals in mainland France, as well as to determine factors associated with the detection of neutralizing antibodies and prior infection. To achieve these objectives, four main studies were conducted focusing on (i) seroprevalence and exposure factors to SARS-CoV-2 during the second wave among the Corsican university population, (ii) an eight-month serological follow-up of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies among the university population, (iii) seroprevalence and factors associated with neutralizing antibodies among primary healthcare professionals in mainland France after the third wave, and (iv) SARS-CoV-2 infection prevalence and factors associated with prior infection among these healthcare professionals.

For the Corsican university population, the studies revealed a seroprevalence of 11.7%, significantly higher than that of the general Corsican population. Over 30% of participants who tested positive for the ELISA-S test were asymptomatic, highlighting the risk of silent transmission. Identified risk factors included place of residence, use of public transportation or carpooling, and contact with confirmed cases of COVID-19. Our results also underscored the importance of vaccination to bolster individual and collective immunity, notably observing antibody waning over time among some unvaccinated participants. For primary healthcare professionals in mainland France, the studies showed high seroprevalence of anti-S IgG antibodies (94.7%) and neutralizing antibodies (81.3%), mainly attributable to vaccination. Although they were not at higher risk of infection than the general population, about a quarter of them were infected at the time of the study, as evidenced by the 28.3% seroprevalence of anti-N IgG antibodies, highlighting their vulnerability. Significant variations were observed based on vaccination status and prior infection, demonstrating the importance of vaccination in boosting immune response and reducing infection risk. Factors associated with infection included geographical region of workplace, professional category, and unprotected contact with confirmed COVID-19 cases.

In conclusion, this thesis provided essential data on virus spread and immune responses in these specific populations, aiding in better understanding virus transmission dynamics and identifying vaccination and prevention strategies to effectively protect these populations and reduce virus transmission in the community.

Keywords : SARS-CoV-2 Virus – COVID-19 – Epidemiology – Seroprevalence – Associated Factors – Serology – University Community – Corsica – Healthcare Professionals – France

Résumé

Cette thèse émerge dans le contexte de la pandémie de la COVID-19, mettant en lumière les défis rencontrés en raison de la nouveauté et de la complexité du virus, et révélant des lacunes majeures dans nos connaissances. Elle s'est concentrée sur la communauté universitaire en Corse et les professionnels de la santé exerçant en soins primaires en France métropolitaine, considérés comme potentiellement à risque. L'hypothèse est que ces différentes populations, en raison de leur environnement ou de leur profession, présentent un risque important d'exposition au virus SARS-CoV-2 par rapport à la population générale. Ainsi, cette thèse visait à documenter la propagation du virus et les réponses immunitaires de ces populations.

Les principaux objectifs de cette thèse étaient, d'une part, de recueillir des données spécifiques à la région Corse, en se concentrant sur l'estimation de la séroprévalence des anticorps IgG anti-SARS-CoV-2 et l'analyse de la persistance des réponses immunitaires chez les étudiants et le personnel de l'Université de Corse, tout en identifiant les facteurs associés à la détection de ces anticorps. D'autre part, elle visait à évaluer la séroprévalence des anticorps IgG anti-SARS-CoV-2 et la prévalence de l'infection parmi les professionnels de la santé exerçant en soins primaires en France métropolitaine, ainsi qu'à déterminer les facteurs associés à la détection d'anticorps neutralisants et à l'antécédent d'infection. Pour atteindre ces objectifs, quatre études principales ont été menées portant sur (i) la séroprévalence et les facteurs d'exposition au SARS-CoV-2 au cours de la deuxième vague parmi la population universitaire corse, (ii) un suivi sérologique sur huit mois des anticorps IgG anti-SARS-CoV-2 parmi la population universitaire, (iii) la séroprévalence et les facteurs associés aux anticorps neutralisants parmi les professionnels de la santé exerçant en soins primaires en France métropolitaine après la troisième vague et (iv) la prévalence de l'infection par le SARS-CoV-2 et les facteurs associés à l'antécédent d'infection parmi ces professionnels de la santé.

Pour la population universitaire corse, les études menées ont révélé une séroprévalence de 11,7%, significativement supérieure à celle de la population générale corse. Plus de 30% des participants testés positifs au test ELISA-S étaient asymptomatiques, soulignant le risque de transmission silencieuse. Les facteurs de risque identifiés ont inclus le lieu de résidence, l'utilisation des transports en commun ou le covoiturage et le contact avec des cas confirmés de la COVID-19. Nos résultats ont également mis en évidence l'importance de la vaccination pour renforcer l'immunité individuelle et collective, notamment en observant une perte des anticorps au fil du temps chez certains participants non vaccinés. Pour les professionnels de la santé exerçant en soins primaires en France métropolitaine, les études menées ont démontré des séroprévalences élevées d'anticorps IgG anti-S (94,7%) et d'anticorps neutralisants (81,3%), principalement attribuable à la vaccination. Bien qu'ils n'étaient pas plus à risque d'infection que la population générale, environ un quart d'entre eux étaient infectés au moment de l'étude, comme en témoigne la séroprévalence de 28,3% des anticorps IgG anti-N, soulignant leur vulnérabilité. Des variations importantes ont été observées en fonction du schéma de vaccination et de l'antécédent d'infection, démontrant l'importance de la vaccination pour stimuler la réponse immunitaire et réduire le risque d'infection. Les facteurs associés à l'infection incluaient la région géographique du lieu de travail, une catégorie professionnelle et les contacts non protégés avec des cas confirmés de la COVID-19.

En conclusion, cette thèse a fourni des données essentielles sur la propagation du virus et les réponses immunitaires dans ces populations spécifiques, permettant de mieux comprendre les dynamiques de transmission du virus et d'identifier des stratégies de vaccination et de prévention pour protéger efficacement ces populations et réduire la transmission du virus dans la communauté.

Mots clés : Virus SARS-CoV-2 – COVID-19 – Épidémiologie – Séroprévalence – Facteurs associés – Sérologie – Communauté universitaire – Corse – Professionnels de la santé – France