



HAL
open science

COVID-19: individual and herd immunity

Jean-François Bach, Patrick Berche, Lucienne Chatenoud, Dominique Costagliola, Alain-Jacques Valleron

► **To cite this version:**

Jean-François Bach, Patrick Berche, Lucienne Chatenoud, Dominique Costagliola, Alain-Jacques Valleron. COVID-19: individual and herd immunity. *Comptes Rendus Biologies*, 2021, 344 (1), pp.7-18. 10.5802/crbio.41 . hal-03278327

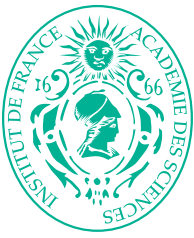
HAL Id: hal-03278327

<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-03278327v1>

Submitted on 5 Jul 2021

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.



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

Comptes Rendus

Biologies

Jean-François Bach, Patrick Berche, Lucienne Chatenoud,
Dominique Costagliola and Alain-Jacques Valleron

COVID-19: individual and herd immunity


Volume 344, issue 1 (2021), p. 7-18

<<https://doi.org/10.5802/crbiol.41>>

Part of the Special Issue: SARS-Cov2 and the many facets of the Covid19
pandemic

Guest editor: Pascale Cossart (Institut Pasteur, France)

© Académie des sciences, Paris and the authors, 2021.
Some rights reserved.

 This article is licensed under the
CREATIVE COMMONS ATTRIBUTION 4.0 INTERNATIONAL LICENSE.
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Les Comptes Rendus. Biologies sont membres du
Centre Mersenne pour l'édition scientifique ouverte
www.centre-mersenne.org



SARS-Cov2 and the many facets of the Covid19 pandemic / *Le SARS-Cov2 et les multiples facettes de la pandémie Covid19*

COVID-19: individual and herd immunity

COVID-19 : immunité individuelle et collective

Jean-François Bach^{*, a, b}, Patrick Berche^a, Lucienne Chatenoud^{a, b},
Dominique Costagliola^c and Alain-Jacques Valleron^d

^a Université de Paris, Paris, France

^b Institut Necker-Enfants Malades, CNRS UMR8253, Inserm UMR1151, Paris, France

^c Sorbonne Université, Inserm, Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique (IPLESP), Paris, France

^d Inserm U1195, Bâtiment Pincus - Hôpital du Kremlin-Bicêtre, 80 rue du Gal Leclerc 94276 Le Kremlin Bicêtre, France

E-mails: jean-francois.bach@academie-sciences.fr (J.-F. Bach),
patrick.berche@gmail.com (P. Berche), lucienne.chatenoud@inserm.fr
(L. Chatenoud), dominique.costagliola@iplesp.upmc.fr (D. Costagliola),
alain-jacques.valleron@academie-sciences.fr (A.-J. Valleron)

Abstract. Immunity to the SARS-CoV-2 virus ensures protection against reinfection by this virus thanks to the combined action of neutralizing antibodies and T lymphocytes specific to viral proteins, in particular the Spike protein. It must be distinguished from the immune response that ensures healing of the infection following contamination that involves innate immunity, particularly type 1 interferons, and which is followed by adaptive cellular and humoral immunity. The importance of the effect of interferons is highlighted by the occurrence of severe forms of the disease in genetically deficient subjects or in patients with antibodies neutralizing type 1 interferon. Herd immunity is not an individual biological property. It is a mathematical property that qualifies the fact that when the proportion of subjects with individual immunity is high enough, there is little chance that an epidemic can occur. The level of that proportion—the herd immunity of the population can be computed under theoretical, often unrealistic, hypotheses, and is difficult to assess in natural conditions.

Résumé. L'immunité individuelle contre le virus SARS-CoV-2 assure la protection contre la réinfection par ce virus grâce à l'action conjuguée des anticorps neutralisants et des lymphocytes T spécifiques des protéines virales, notamment la protéine Spike (spicule). Il faut la distinguer de la réponse immunitaire qui assure la guérison de l'infection dans les jours suivant la contamination. Celle-ci fait intervenir l'immunité innée et tout particulièrement les interférons de type 1 puis l'immunité adaptative cellulaire et humorale. L'importance de l'effet des interférons est soulignée par la survenue de formes graves chez des sujets génétiquement déficients dans leur synthèse ou encore des patients présentant des anticorps neutralisant l'interféron de type 1. L'immunité collective caractérise la faible probabilité de développement d'une épidémie dans une population ayant un pourcentage élevé de sujets présentant une immunité individuelle. Le taux d'immunité collective nécessaire pour faire

* Corresponding author.

disparaître l'épidémie a été calculé dans des modèles mathématiques supposant la panmixie; il est difficile à évaluer dans les populations réelles.

Keywords. SARS-CoV-2, COVID-19, Individual immunity, Herd immunity, Antibodies, T lymphocytes.

Mots-clés. SARS-CoV-2, COVID-19, Immunité individuelle, Immunité collective, Immunité de groupe, Anticorps, Lymphocytes T.

Available online 4th March 2021

Individual immunity is the protection conferred to an individual by the immune response to a viral infection against reinfection with the same virus. Herd immunity is a property of the population, considered as a whole. This term means that a member of the population can be statistically protected against infection, without being immune oneself, when a sufficient fraction of the population has individual immunity. This is because, in such a case, it can be mathematically shown that the probability for an infectious person to encounter a susceptible person in the population during his time of infectiousness, is too small to allow an epidemic to develop.

1. The immune response against SARS-CoV-2

The immune system's main function is to protect from infections. This ensures the cure of the vast majority of COVID-19 cases and forms the basis for the use of vaccines. Unfortunately, however, immunity can have deleterious effects spontaneously, as in the case of auto immune diseases, or secondary to certain treatments and even when it deploys uncontrolled defense mechanisms against an infectious disease (as it is the case with severe forms of COVID-19).

The immune response against coronaviruses including, in particular, SARS-CoV-2 involves both innate and adaptive immunity. An essential challenge is to understand the respective place of these two types of immunity in the development of either an adequately controlled and effective response, to both eliminate the virus and generate protective immunity against the pathogen, or an uncontrolled response where the deregulated activation of immune populations and the massive release of cytokines leads to irreversible damage of the target organ, the lung, with the vital consequences we know.

Data from past pandemics, including SARS in 2002 and results obtained in experimental models, suggest that the immune response to SARS-CoV-2 evolves in two distinct phases that mark the clinical course of the disease.

In the 2 to 3 days following infection, the first phase of the immune response mainly concerns innate immunity, with in particular the production of type 1 interferon (IFN) by immune (plasmacytoid dendritic cells) and lung tissular cells infected by the virus [1]. From a clinical point of view, this phase, which lasts 5 to 8 days after contamination, remains asymptomatic in approximately 50% of cases [2]. It may be accompanied by a symptomatology associating in variable proportions fever, cough, headache and myalgia. Gastrointestinal symptoms (diarrhea) and anosmia associated with ageusia sometimes appear [3]. In the vast majority of cases (about 85%), the disease regresses spontaneously as a result of the adaptive immune response and is accompanied by protective immunity [4]. This immune response involves both antibodies and T cells. The antibodies are initially of the IgM class and then of the IgG class. At the same time, IgA class antibodies are produced in the respiratory mucosa and can be found in serum. These antibodies recognize the different proteins of the virus. Those directed against the Spike protein are most often but not always neutralizing [5]. The antibodies appear within six to seven days after contamination. They are found in the serum for many weeks. However, antibody levels begin to decline after three to four months, especially in asymptomatic subjects or those who have had mild forms of the disease, who anyway rarely have very high levels of antibodies in the first few weeks [6].

Anti-SARS-CoV-2 T cells appear at the end of the first week after contamination. They are specific for the various peptides that make up viral proteins, including the Spike protein. Activation and differentiation of T cells leads to the parallel appearance of helper T-lymphocytes (CD4+) and cytotoxic T-lymphocytes (CD8+) specific for the virus [7]. Helper T cells cooperate with B cells that differentiate into antibody-producing cells. Cytotoxic T cells cause the destruction of virus infected target cells.

Later, when the viral infection has disappeared, it is mainly the antibodies that ensure the protection of the subject against a second infection with the same virus. The antibodies are then of high affinity because their coding genes upon viral selective pressure undergo somatic mutations that progressively increase their affinity. Anti-SARS-CoV-2 T lymphocytes can be detected by ELISPOT assays that allow their enumeration after incubation for 16 hours with viral peptides, a very sensitive and specific method particularly adapted to diagnosis. Viral protein-specific T lymphocytes can also be enumerated by immunofluorescence tests using flow cytometry, which detects cytokines present within the cells [8]. It is still difficult to say what is the respective protective role of cellular immunity, which involves in particular CD4+ and CD8+ T lymphocytes, and antibodies. Antibodies may be involved alongside T cells in the healing of the infection but especially in the prevention of relapse at a time when they have acquired a high affinity for viral antigens [9]. It should be noted that serotherapy performed by injecting immunoglobulins from the serum of “cured” COVID-19 patients to patients with severe forms of the disease has shown promise [10]. Similar results, have been obtained by injecting neutralizing monoclonal antibodies [11]. However, it should be pointed out that the knowledge acquired in other viral diseases indicates that some anti-viral antibodies may have a detrimental effect by facilitating infection [12]. Nevertheless, there are currently no arguments suggesting that this is the case in COVID-19.

The second phase of the disease begins about 10 days after the onset of symptoms [3, 13]. It can become particularly severe in the elderly and in patients with a combination of co-morbidities, including pulmonary and cardiac, diabetes or obesity, noting that men are more severely affected than women. The relationship with the age of these serious forms of COVID-19 is very peculiar and unprecedented, sparing children almost completely and affecting predominantly subjects over 65 and especially over 80 years of age. From the clinical point of view, these serious cases are characterized by acute respiratory distress, which often precipitates very rapidly and requires hospitalization in intensive care units. From the immunological point of view, this phase involves both innate and adaptive immunity, without it being possible to specify the relative contribution of

each of these components in the rapid and possibly irreversible organ damage that occurs. One observes what is called the cytokine storm [14], namely, a massive release of pro-inflammatory cytokines including interleukin (IL)-6, IL-1, Tumor Necrosis Factor (TNF), which are of particular interest since there are therapeutic tools that make it possible to neutralize them (monoclonal antibodies, soluble receptors in the form of fusion proteins). Therapeutic trials using monoclonal antibodies against IL-6 receptor have shown that they reduce morbidity [15]. These cytokines are probably responsible for the hypercoagulation observed, which contributes to the severity of the prognosis. At the target organ level, the strong pro-inflammatory action of these cytokines is certainly responsible in part, but perhaps not exclusively, for an acute increase in vascular permeability and apoptosis of cells of the pulmonary epithelium and endothelial cells. There is no data today on the precise involvement of T cells in this reaction, apart from some results on the presence of CD8+ T cells with the so-called “exhausted” phenotype, which express the “Programmed Death 1” receptor (PD1), characteristic of chronic viral infections. A cytokine storm with severe, albeit transient, clinical consequences was already described in the 1980s following the administration of CD3 receptor-specific monoclonal antibodies [16]. Here again, massive amounts of pro-inflammatory cytokines including TNF, IL-6, IFN γ , IL-2 were found, all produced by activated T cells. Later, the CD52 monoclonal antibody (alemtuzumab) approved for use in marrow transplantation and multiple sclerosis also gave rise to a transient cytokine storm but here natural killer or NK lymphocytes were described as the primary source of the cytokines released [17]. More recently, the use of CAR T cells has induced a major cytokine release syndrome [18].

The role of the potential pathogenic effect of adaptive immunity, in particular anti-viral CD8+ T lymphocytes, remains to be elucidated. They can themselves give rise to the release of cytokines and, above all, to the destruction of pulmonary and endothelial cells infected by the virus. This type of manifestation is well known in hepatitis B where the disease is not due to the virus itself but to the aggression of virus-infected hepatocytes by CD8+ T lymphocytes specific for viral peptides.

Finally, the important issue of genetic control of

the immune response to the virus should be raised. This may include susceptibility to infection by the virus (many individuals, for example within families, are refractory to the disease). This question, which is essential for the determination of the level of herd immunity (see below), is not clear because the percentage of refractory subjects within families is not well documented. It may also relate to the genetic predisposition to develop severe forms of the disease [19, 20]. Different genes have been evoked in particular the genes of the major histocompatibility complex (HLA), the genes of the ACE2 receptor for which the association of a polymorphism with the disease has been described, and genes on chromosome 3, some of which are inherited, unexpectedly, from Neanderthal man [21]. The aggravating role of the A gene of the ABO system should also be mentioned [22]. With regard to the predisposition to develop very severe forms, it has recently been shown that in 3% of cases, mutations were found in certain genes involved in the synthesis of type 1 interferons, notably interferon beta, an observation reminiscent of similar data obtained in severe forms of influenza in children [23]. In nearly 10% of severe cases, auto antibodies neutralizing type 1 interferons are also found [24]. It would be interesting to know whether patients with a genetic deficiency of type 1 interferon have developed IFN-neutralizing antibodies. A similar situation has already been described for other proteins in which the absence of the coding gene with neutralizing auto antibodies.

2. Individual protective immunity

As mentioned above, beyond its essential role in healing viral infection, the adaptive immune response against the virus provides protection against re-infection with the same virus. This has been demonstrated in experimental infections in primates [25]. The most direct evidence of this protection is the clinical absence of reappearance of symptoms after re-exposure to the virus in previously diseased subjects. This problem of major importance has received the most attention. Cases of second infection have been reported; the authenticity of the disease appears to be well established in both episodes with PCR confirmation [26, 27]. Cases have even been reported where the second infection was severe [28]. Sometimes, either one of the

two episodes was minor or there was no absolute proof that it was COVID-19. At any rate, and this point is absolutely essential, the frequency of these reinfections appears extremely low. These observations are of course limited to the period of eight to nine months spanning the epidemic suggesting that overall COVID-19 generates protective immunity for at least eight to nine months. As with other viral infections, this immunity is thought to be provided mainly by neutralizing antibodies, observed in most patients within days of infection and for several months [29]. The disappearance of antibodies does not mean that there is no longer protection for two reasons. First, even when neutralizing antibodies have disappeared, memory B lymphocytes remain that carry receptors with high affinity for viral proteins [30]. New exposure to the virus causes rapid and massive differentiation of these memory B lymphocytes which will produce neutralizing antibodies. Furthermore, virus-specific T lymphocytes may persist for a fairly long time, as has been observed for SARS [8]. Helper T cells are essential for cooperation with memory B cells [31]. T lymphocytes may also have a protective action of their own.

An important question in the context of vaccination is the extent to which individuals with protective immunity to reinfection are no longer themselves transmitters or cannot become transmitters again if they re-exposed to the virus. Although there is no answer to this question, it can be assumed that protective IgAs can still be produced locally or that neutralizing IgGs penetrates the mucous membranes of the airways from the blood.

3. Herd immunity

As noted above, herd immunity is the phenomenon that limits the risk of an epidemic in a population when then proportion of individually immunized subjects exceeds a certain level [32]. Individual immunization can be caused by a vaccine, or by “natural” immunization upon infection. Biological markers of this individual immunity are, as we have seen, circulating anti-SARS-CoV-2 antibodies and T lymphocytes. In contrast, there are no biological markers for herd immunity, which is a concept, a statistical property of a population as a whole, and the subjects in this population who will benefit

from it may have no biological evidence of a past infection.

The notion of herd immunity is simple. It was developed within a theoretical framework that is a population where contacts between individuals are random. If a large enough *fraction* of the population is immune, an infected subject will have little chance of encountering a “susceptible” subject (i.e. non-immune, capable of contracting the disease). Modeling has provided a measure of this *fraction* in a theoretical population: if the theoretical population is “panmictic”, consisting of subjects with random contact with each other, without “supercontaminators” or subgroups with very frequent or very rare contacts together, this *fraction* was shown to be $1-1/R_0$. R_0 is the “basic reproduction number” of the epidemic, namely the average number of subjects that an infected person would contaminate within a population supposed to be totally susceptible, as at the beginning of an epidemic. In this model, if a fraction equal to or greater than $1-1/R_0$ is immunized the population is protected against the development of a new epidemic. If R_0 is estimated to be of the order of 3, $1-1/R_0$ is 67%.

The concept of herd immunity, and the particular high value it would have in a population where R_0 is that of COVID-19, is very often mentioned. Little is said about the theoretical conditions under which this formula was established, conditions which are obviously far from the reality where the population is made up of subgroups with very different probabilities of contact between them, and where knowledge of individual immunity to COVID-19 is still very imperfect.

More realistic models are constantly being developed by biomathematicians, e.g., compartmentalizing the population according to age group, employment, country of residence, and including data on inter regional transport within a country, or international transport between countries. However, these specialized papers have little resonance within the general public or with policymakers, unlike the simple $1-1/R_0$ formula. However, the consequences of deviating from the panmix hypothesis must be kept in mind: a recent paper [33] that has modeled non-panmictic populations showed that in a population where R_0 is 3, but where the variation between age groups and social contacts is taken into account, herd immunity would be less than 50%.

The actual proportion of people that need to be vaccinated to achieve herd immunity may therefore be lower than the formula because the population is not panmictic; unfortunately, it may also exceed it if the immunity provided by the vaccine is of limited duration [34].

Several factors can modulate these concepts, which, it should be remembered, are derived from models carried out for theoretical vaccinated populations. There are other factors of complexity. It is possible that a fraction of the population may be spontaneously insensitive to infection for genetic or perhaps even environmental reasons. For example, there are subjects who are genetically insensitive to HIV infection due to a mutation in the gene coding for a chemokine receptor, CCR5, which is a receptor for the virus. It should be recalled here, even if poorly documented, that a relatively high percentage of subjects living in direct contact with an individual with COVID-19 do not develop the disease even in an asymptomatic form (their PCR test remains negative). A few recent publications have suggested that there may be a cross-reaction between SARS-CoV-2 and common coronaviruses to which some subjects have been previously exposed, which could result in a protective immune memory, particularly involving T lymphocytes [7, 35]. This hypothesis, which deserves confirmation with respect to T lymphocytes, has not been observed for the humoral response [36]. If for some reason the percentage of resistant subjects exceeded 10 or 20%, the desirable level of herd immunity needed to eliminate the epidemic would be significantly reduced. The contagiousness of the virus may change over time. This could be secondary to virus mutations that would decrease or increase its infectivity but also virulence or sensitivity to antibodies produced after a previous infection or vaccination. This is the case of what is currently happening with the British, the South African and the Brazilian variants. Environmental factors could alter infectivity, including the often evoked possibility of a seasonal effect perhaps related to temperature but also possibly to humidity, UV or other factors associated with the season, including changes in individual behavior. Other environmental changes could also occur independently of the season. In any case, these changes are not necessarily permanent, which could explain the resurgence of the virus in the long term.

Finally, let us note the existence of situations with

very high promiscuity that can give rise to a very rapid progression of the infection, as in the cases of the evangelical meeting in Mulhouse and that of the aircraft carrier Charles De Gaulle, where the rate of contamination exceeded 65%, which may evoke an increased contaminating effect linked to promiscuity in confined spaces [37, 38]. The case of

super-contaminating subjects with a very high viral load must also be taken into consideration, especially since classical epidemic models assume panmixia, and do not take into account the existence of “supercontaminators” such as those observed in the SARS epidemic [39, 40].

French version

L'immunité individuelle est la protection conférée par la réponse immunitaire secondaire à une infection par un virus contre une nouvelle infection par le même virus. L'immunité collective, encore appelée immunité grégaire ou immunité de groupe (« *herd immunity* ») n'est pas une propriété biologique. Ce terme signifie qu'on peut être protégé contre une infection, sans être soi-même immunisé, quand une fraction suffisante de la population bénéficie d'une immunité individuelle. En effet, dans un tel cas, on montre mathématiquement que la probabilité de rencontre avec un individu infectieux n'est pas suffisante pour qu'une épidémie se développe.

1. La réponse immunitaire contre le SARS-CoV-2

Le système immunitaire a pour vocation principale la défense contre les infections. Cette finalité assure la guérison de la très grande majorité des cas de COVID-19 et constitue la base de l'utilisation des vaccins. Néanmoins, de façon malheureuse, l'immunité peut avoir des effets délétères de façon spontanée, comme dans le cas des maladies auto immunes, ou secondairement à certains traitements et même lorsqu'elle déploie des mécanismes de défense incontrôlés vis-à-vis d'une maladie infectieuse (comme c'est le cas dans les formes graves de COVID-19).

La réponse immunitaire contre les coronavirus dont, en particulier, le SARS-CoV-2 met en jeu à la fois l'immunité innée et l'immunité adaptative. Un enjeu essentiel est de comprendre la place respective de ces deux types d'immunité dans le développement soit d'une réponse adéquatement contrôlée et efficace, pour à la fois éliminer le virus et générer une immunité protectrice vis-à-vis du pathogène, soit d'une réponse incontrôlée où l'activation dérégulée des populations immunitaires et la libération

massive de cytokines aboutissent à la lésion irréversible de l'organe cible, le poumon, avec les conséquences vitales que l'on connaît.

Les données issues de l'expérience des pandémies passées, notamment celle du SRAS en 2002 et de résultats obtenus dans des modèles expérimentaux, suggèrent que la réponse immunitaire vis-à-vis du SARS-CoV-2 évolue en deux phases distinctes qui marquent l'évolution clinique de la maladie.

Dans les 2 à 3 jours suivant la contamination, la première phase de la réaction immunitaire concerne principalement l'immunité innée avec notamment la production d'interféron (IFN) de type 1 par les cellules immunitaires (cellules dendritiques plasmacytoïdes) et tissulaires (alvéolaires) infectées par le virus [1]. Du point de vue clinique, cette phase qui dure 5 à 7 jours après la contamination demeure dans environ 50% des cas asymptomatique [2]. Elle peut s'accompagner d'une symptomatologie associant de façon variable en fonction des patients fièvre, toux, céphalées et myalgies. Apparaissent parfois des symptômes gastro-intestinaux (diarrhée) et une anosmie associée à une agueusie [3]. Dans la grande majorité des cas (environ 85%), la maladie régresse spontanément sous l'effet de la réponse immunitaire adaptative et s'accompagne d'une immunité protectrice [4]. Cette réponse immunitaire fait intervenir à la fois des anticorps et des lymphocytes T. Les anticorps sont dans un premier temps de la classe IgM puis de la classe IgG. Parallèlement, des anticorps de la classe IgA sont produits dans les muqueuses respiratoires et peuvent être retrouvés dans le sérum. Ces anticorps reconnaissent les différentes protéines du virus. Ceux qui sont dirigés contre la protéine Spike sont le plus souvent neutralisants [5]. Les anticorps apparaissent dans les six à sept jours suivant la contamination. On les retrouve dans le sérum pendant de nombreuses semaines. Néanmoins leur concentration commence à baisser au bout de

trois à quatre mois, surtout chez les sujets asymptomatiques ou ayant présenté des formes peu sévères, des sujets chez lesquels, d'ailleurs, leur taux est rarement très élevé dans les premières semaines [6].

Les lymphocytes T anti-SARS-CoV-2 apparaissent à la fin de la première semaine suivant la contamination. Ils sont spécifiques des différents peptides constitutifs des protéines virales, notamment la protéine Spike. L'activation et la différenciation des lymphocytes T conduisent à l'apparition parallèle de lymphocytes T auxiliaires (CD4+) et de lymphocytes T cytotoxiques (CD8+) spécifiques du virus [7]. Les lymphocytes T auxiliaires aident les lymphocytes B à se différencier en cellules productrices d'anticorps. Les lymphocytes T cytotoxiques provoquent la destruction des cellules cibles infectées par le virus.

Ultérieurement, quand l'infection virale a disparu, ce sont surtout les anticorps qui assurent la protection du sujet contre une deuxième infection par le même virus. Les anticorps sont alors de haute affinité car les lymphocytes B qui les produisent ont été soumis à une sélection par les antigènes viraux donnant lieu à des mutations somatiques qui augmentent progressivement leur affinité pour ces antigènes. Les lymphocytes T anti-SARS-CoV-2 peuvent être détectés par des tests ELISPOT qui permettent de les dénombrer après incubation durant 16 heures avec des peptides constitutifs des protéines virales, une méthode très sensible et très spécifique particulièrement adaptée au diagnostic. On peut aussi dénombrer des lymphocytes T spécifiques des protéines virales par des tests d'immunofluorescence utilisant la cytométrie de flux qui permet de détecter les cytokines présentes dans les cellules [8]. Il est encore difficile de dire quel est le rôle protecteur respectif de l'immunité cellulaire, qui fait intervenir notamment les lymphocytes T CD4+ et CD8+, et des anticorps. Ces derniers pourraient intervenir à côté des lymphocytes T dans la guérison de l'infection mais surtout dans la prévention des rechutes à un moment où ils ont acquis une grande affinité pour les antigènes viraux [9]. Il faut noter que la sérothérapie effectuée en injectant des immunoglobulines du sérum de patients COVID-19 « guéris » à des patients présentant des formes sévères de la maladie s'est révélée prometteuse [10]. Des résultats semblables, méritant cependant confirmation, ont été obtenus par l'injection d'anticorps monoclonaux neutralisants [11]. Il faut néanmoins souligner que les connaissances

acquises dans d'autres maladies virales indiquent que certains anticorps anti-viraux pourraient avoir une action néfaste en facilitant l'infection [12]. Néanmoins, il n'existe pas actuellement d'arguments suggérant que ce soit le cas dans la COVID-19.

La deuxième phase de la maladie débute environ 10 jours après le début des symptômes [3, 13]. Elle peut devenir particulièrement grave chez les sujets âgés et des patients associant des comorbidités, notamment pulmonaires et cardiaques; un diabète ou une obésité, en notant que les hommes sont plus sévèrement touchés que les femmes. La relation avec l'âge de ces formes graves est très particulière et inédite, épargnant quasi totalement les enfants et touchant de façon prédominante les sujets de plus de 65 ans et surtout plus de 80 ans. Du point de vue clinique ces cas graves se caractérisent par une détresse respiratoire aiguë qui se précipite souvent de manière très rapide et nécessite une hospitalisation en unité de soins intensifs. Du point de vue immunologique cette phase fait intervenir à la fois l'immunité innée et l'immunité adaptative sans que l'on puisse préciser à l'heure actuelle la part relative qui revient à chacune de ces composantes dans la lésion d'organe rapide éventuellement irréversible qui survient alors. De manière objective, on observe ce qui est dénommé l'orage cytokinique [14] à savoir, une libération massive de cytokines pro-inflammatoires dont l'interleukine (IL)-6, l'IL-1, le Facteur Nécrosant des Tumeurs (TNF) qui attirent plus particulièrement l'intérêt puisqu'il existe des outils thérapeutiques permettant de les neutraliser (des anticorps monoclonaux, des récepteurs solubles sous forme de protéines de fusion). Les essais thérapeutiques utilisant notamment des anticorps monoclonaux anti-récepteur de l'IL-6 ont montré que ces anticorps réduisaient la morbidité [15]. Ces cytokines sont probablement à l'origine de l'hypercoagulation observée dans les vaisseaux, qui contribue à la sévérité du pronostic. Au niveau de l'organe cible, la forte action pro-inflammatoire de ces cytokines est certainement responsable en partie, mais peut-être non exclusivement, d'une augmentation aiguë de la perméabilité vasculaire et de l'apoptose observée dans les cellules de l'épithélium pulmonaire et des cellules endothéliales. Il n'existe pas de données aujourd'hui sur la participation précise des lymphocytes T dans cette réaction, mis à part quelques résultats sur la présence de lymphocytes T CD8+ présentant un phé-

notype souvent retrouvé dans les infections virales dits « épuisés » pour « exhausted », qui expriment la molécule « Programmed Death 1 » (PD1). N'oublions pas qu'un orage cytokinique aux conséquences cliniques graves, bien que transitoires, avait déjà été décrit dans les années 80 après administration d'anticorps monoclonaux spécifiques du récepteur CD3 à la surface des lymphocytes T matures [16]. Ici encore on retrouvait des quantités massives de cytokines pro-inflammatoires dont le TNF, l'IL-6, l'IFN γ , l'IL-2, toutes produites par les lymphocytes T activés. Plus tard, l'anticorps monoclonal anti-CD52 (alemtuzumab) approuvé pour l'utilisation en greffe de moelle et dans la sclérose en plaques a donné lieu également à un orage cytokinique transitoire mais, ici, les lymphocytes natural killer ou NK ont été décrits comme la source principale des cytokines libérées [17]. Plus récemment, l'utilisation des CAR T cells a induit un syndrome de libération de cytokines majeur, qui est d'ailleurs un obstacle clinique à leur plus large utilisation [18].

Le rôle du potentiel effet pathogène des cellules de l'immunité adaptative, les lymphocytes T CD8⁺ anti-viraux notamment, reste à élucider. Ils peuvent eux-mêmes donner lieu à la libération de cytokines et, surtout, à la destruction des cellules pulmonaires et endothéliales infectées par le virus. Ce type de manifestation est bien connu dans l'hépatite B où la maladie n'est pas due au virus lui-même mais à l'agression des hépatocytes infectés par le virus par les lymphocytes T CD8⁺ spécifiques des peptides viraux.

Enfin, il convient d'évoquer la question importante du contrôle génétique de la réponse immunitaire vis-à-vis du virus. Il peut s'agir de la susceptibilité à la contamination par le virus (de nombreux sujets, par exemple au sein des familles, sont réfractaires à la maladie). Cette question qui est essentielle pour la discussion de l'immunité collective (voir plus bas) n'est pas tranchée car le pourcentage de sujets réfractaires au sein des familles n'est pas bien documenté. Il peut aussi s'agir de la prédisposition génétique à développer des formes graves de la maladie [19, 20]. Différents gènes ont été évoqués en particulier les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (HLA), les gènes du récepteur ACE2 pour lesquels l'association d'un polymorphisme à la maladie a été décrite et des gènes du chromosome 3 dont certains sont hérités, de façon inattendue, de l'homme de Neandertal [21]. Il faut également citer le rôle ag-

gravant du gène A du système ABO [22]. S'agissant de la prédisposition à développer des formes très graves, il a été récemment démontré que dans 3% des cas, on retrouvait des mutations dans certains gènes impliqués dans la synthèse des interférons de type 1, notamment de l'interféron bêta, une observation rappelant les données similaires obtenues dans des formes graves de grippe chez l'enfant [23]. Dans près de 10% des cas graves, on retrouve par ailleurs des auto anticorps neutralisant l'interféron de type 1 [24]. Il serait intéressant de savoir si les malades présentant un déficit génétique de l'interféron de type 1 ont développé des anticorps neutralisant l'interféron. Une situation du même type a déjà été décrite pour d'autres protéines dans lesquelles l'absence du gène codant pour la protéine est associée à des auto anticorps contre celle-ci.

2. Immunité protectrice individuelle

Comme nous l'avons dit plus haut, au-delà de son rôle essentiel dans la guérison de l'infection virale, la réponse immunitaire adaptative contre le virus apporte une protection vis-à-vis d'une réinfection par le même virus. Cela a été démontré lors d'infections expérimentales chez les primates [25]. La preuve la plus directe de cette protection est l'absence clinique de réapparition de symptômes après réexposition au virus chez des sujets ayant déjà fait la maladie. Ce problème d'importance majeure a suscité la plus grande attention. Des cas authentiques de deuxième infection ont été publiés. Dans certains cas l'authenticité de la maladie apparaît solidement établie lors des deux épisodes avec confirmation par la PCR [26, 27]. Des cas ont même été rapportés où la seconde infection se présentait sous une forme sévère [28]. Dans d'autres cas, soit l'un des deux épisodes était mineur soit il n'y avait pas la preuve absolue qu'il s'agissait de la COVID-19. En tout état de cause, et ce point est absolument essentiel, la fréquence de ces réinfections paraît extrêmement faible si on se réfère au nombre de cas décrits par rapport au nombre total de cas observés dans la population. Il est difficile de dénombrer ces cas de réinfection de façon robuste mais tout laisse à penser qu'ils représentent un tout petit pourcentage des patients. Ces observations ne portent encore que sur une période de sept à huit mois si on se réfère à l'apparition de l'épidémie dans la plupart des pays occidentaux;

il apparaît donc que globalement la COVID-19 engendre une immunité protectrice d'au moins six à huit mois.

Comme pour les autres infections virales, on peut penser que cette immunité est assurée pour l'essentiel par les anticorps neutralisants qui sont observés chez la plupart des malades dans les jours suivant l'infection et pour une durée de plusieurs mois après l'infection symptomatique [29]. La disparition des anticorps ne veut pas dire pour autant qu'il n'y a plus de protection pour deux raisons. En premier lieu, même quand les anticorps neutralisants ont disparu, il persiste une mémoire immunitaire au niveau des lymphocytes B, tout particulièrement dans les lymphocytes B porteurs de récepteurs de haute affinité pour les protéines virales [30]. La vraie exposition au virus provoque la différenciation rapide et massive de ces lymphocytes B mémoire qui vont produire des anticorps neutralisants. En outre, on peut penser même si cela n'est pas encore démontré pour le SARS-CoV-2 que les lymphocytes T spécifiques du virus puissent persister pendant un temps assez long, comme cela a été observé pour le SRAS [8]. Les lymphocytes T auxiliaires sont essentiels pour coopérer avec les lymphocytes B mémoire [31]. Les lymphocytes T pourraient aussi avoir une action protectrice propre.

(12) Une question importante qui prend toute sa valeur dans le cadre de la vaccination est de savoir dans quelle mesure les sujets présentant une immunité protectrice contre une réinfection ne sont plus eux-mêmes transmetteurs ou ne peuvent plus le redevenir s'ils sont de nouveau exposés au virus. Bien que n'ayant pas de réponse sur ce point, on peut penser que les IgA protectrices peuvent encore être produites localement ou que des IgG neutralisantes pénètrent dans les muqueuses des voies aériennes à partir du sang.

3. Immunité collective

Comme nous l'avons dit plus haut on désigne par immunité « grégaire » (de groupe) le phénomène qui limite les risques d'une épidémie dans une population quand la proportion des sujets immunisés dépasse un certain seuil [32]. L'immunisation individuelle d'un sujet peut être causée par un vaccin, ou par une immunisation « naturelle » (qu'obtiennent,

pour un certain temps au moins, les personnes infectées par le SARS-CoV-2). L'immunité individuelle est accompagnée de signes biologiques comme nous l'avons vu, on retrouve en circulation des anticorps et des lymphocytes T anti-SARS-CoV-2. Au contraire, il n'y a pas de marqueurs biologiques pour l'immunité grégaire : celle-ci est un concept, une propriété statistique d'une population dans son ensemble, et les sujets de cette population qui en bénéficient peuvent ne pas présenter la moindre trace biologique d'une infection passée.

L'idée de l'immunité de groupe est simple, même si elle a été élaborée dans un cadre théorique : dans une population où les contacts entre personnes se font au hasard. Si une assez importante fraction de la population est immunisée, un sujet infectieux aura, pendant la durée de son infection (à savoir de 7 à 15 jours dans la Covid-19), peu de chances de rencontrer un sujet « susceptible » (c'est-à-dire non immunisé, et capable de contracter la maladie). Grâce à la modélisation, on a pu fournir une mesure de cette fraction dans une population théorique : si la population théorique est « panmictique », constituée de sujets où chacun a des contacts aléatoires avec l'ensemble des autres, sans qu'il n'y ait ni « super contaminateurs » ni de sous-groupes ayant des contacts très fréquents, ou très rares, ensemble, on montre que cette fraction vaut $1-1/R_0$. R_0 est le « nombre de reproduction de base » de l'épidémie, nombre de cas moyen qu'un sujet infectieux pourrait contaminer dans une population supposée totalement sensible, comme au début d'une épidémie. Dans ce modèle, si une fraction égale ou supérieure à $1-1/R_0$ est immunisée (par vaccination, ou par immunité induite par une précédente infection par le virus), la population est protégée contre le développement d'une nouvelle épidémie. Si on estime que R_0 est de l'ordre de 3, $1-1/R_0$ vaut 67%.

Le concept d'immunité grégaire, et la valeur particulière très élevée qu'elle aurait dans une population où le R_0 serait celui de la Covid-19 sont très souvent évoqués. Peu est rappelé sur les conditions théoriques dans lesquelles cette formule est établie, conditions qui, à l'évidence, sont éloignées de la réalité où la population est constituée de sous-groupes ayant des probabilités de contact entre eux très différents, et où la connaissance de l'immunité individuelle à la COVID-19 est encore très imparfaite.

Des modèles plus réalistes sont constamment développés par les biomathématiciens, par exemple compartimentalisant la population selon la classe d'âge, l'emploi, le pays de résidence et incluant des données sur les transports inter-régionaux dans un pays, ou internationaux entre pays. Mais ces articles spécialisés ont peu d'écho dans le grand public, ou chez les décideurs, contrairement à la formule simple $1-1/R_0$. Pourtant les conséquences de l'écart à l'hypothèse de panmixie doivent rester en tête : un article récent [33] qui a modélisé des populations non panmictiques montre ainsi que dans une population où R_0 vaut 3, mais où on tient compte de la variation entre classes d'âge et contacts sociaux, l'immunité grégaire serait inférieure à 50%.

La proportion réelle de personnes à vacciner pour atteindre l'immunité grégaire peut donc être inférieure à celle indiquée par la formule car la population n'est pas panmictique; elle peut aussi, hélas, la dépasser si l'immunité apportée par le vaccin n'a qu'une durée limitée [34].

Plusieurs facteurs peuvent moduler ces concepts, qui émanent, rappelons-le, de modélisations réalisées pour des populations théoriques vaccinées. Il existe, en effet, d'autres facteurs de complexité. Il est possible qu'une fraction de la population soit spontanément insensible à l'infection pour des raisons d'ordre génétique ou même peut-être environnemental. Il existe ainsi des sujets génétiquement insensibles à l'infection par le VIH en raison d'une mutation dans le gène codant pour un récepteur de chimiokine, CCR5, qui est un récepteur pour le virus. Il faut ici rappeler, même si le sujet est peu documenté, qu'un pourcentage relativement élevé de sujets vivant au contact direct d'un individu présentant la COVID-19 ne la développent pas même sous une forme asymptomatique car leur test PCR reste négatif. Quelques articles récents ont suggéré qu'il pourrait exister une réaction croisée entre le SARS-CoV-2 et des Coronavirus communs auxquels certains sujets ont été préalablement exposés, qui pourrait donner lieu à une mémoire immunitaire protectrice, impliquant particulièrement les lymphocytes T [7, 35]. Cette hypothèse de la réaction croisée qui mérite confirmation pour ce qui est des lymphocytes T n'a pas été observée au niveau de la réponse humorale [36].

Si pour une raison quelconque le pourcentage des sujets résistants dépassait 10 ou 20%, le taux

désirable d'immunité collective nécessaire pour faire disparaître l'épidémie en serait abaissé de façon très significative. La contagiosité du virus peut évoluer avec le temps. Cela pourrait être secondaire à des mutations du virus qui diminueraient ou augmenteraient son infectiosité mais aussi sa virulence ou sa sensibilité aux anticorps produits après une infection ou une vaccination antérieure. C'est le cas de ce qui se passe actuellement avec les variants britannique, sud-africain et brésilien.

Des facteurs environnementaux pourraient modifier la contagiosité, notamment la possibilité souvent évoquée d'un effet saisonnier peut-être lié à la température mais aussi éventuellement à l'humidité ambiante, aux UV ou à d'autres facteurs associés à la saison, notamment les modifications des comportements des individus. D'autres modifications environnementales pourraient aussi survenir indépendamment de la saison, sans qu'on puisse aujourd'hui préjuger de leur nature. En tout état de cause, ces modifications ne sont pas nécessairement pérennes, ce qui pourrait expliquer la résurgence du virus à terme.

Notons enfin l'existence de situations avec très grande promiscuité qui peuvent donner lieu à une progression très rapide de l'infection comme dans les cas de la réunion évangélique de Mulhouse et celui du porte-avions Charles de Gaulle où le taux de contamination dépassa 65%, pouvant évoquer un effet inoculant lié à la promiscuité dans des espaces confinés [37, 38]. Le cas des sujets super-contamineurs présentant une charge virale très élevée doit également être pris en considération d'autant plus que les modèles épidémiques classiques supposent la panmixie, et ne prennent pas en compte l'existence de « super-contamineurs » tels ceux observés dans l'épidémie de SRAS [39, 40].

References

- [1] C. G. K. Ziegler, S. J. Allon, S. K. Nyquist, I. M. Mbano, V. N. Miao, C. N. Tzouanas *et al.*, "SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues", *Cell* **181** (2020), p. 1016-1035.
- [2] Z. Gao, Y. Xu, C. Sun, X. Wang, Y. Guo, S. Qiu *et al.*, "A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19", *J. Microbiol. Immunol. Infect.* (2020).
- [3] N. Zhu, D. Zhang, W. Wang, X. Li, B. Yang, J. Song *et al.*, "A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019", *New Engl. J. Med.* **382** (2020), p. 727-733.

- [4] M. Z. Tay, C. M. Poh, L. Rénia, P. A. MacAry, “Ng LFP the trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention”, *Nat. Rev. Immunol.* **20** (2020), p. 363-374.
- [5] L. Ni, F. Ye, M. L. Cheng, Y. Feng, Y. Q. Deng, H. Zhao *et al.*, “Detection of SARS-CoV-2-specific humoral and cellular immunity in COVID-19 convalescent individuals”, *Immunity* **52** (2020), p. 971-977, e973.
- [6] K. K. To, O. T. Tsang, W. S. Leung, A. R. Tam, T. C. Wu, D. C. Lung *et al.*, “Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study”, *Lancet Infect. Dis.* **20** (2020), p. 565-574.
- [7] A. Grifoni, D. Weiskopf, S. I. Ramirez, J. Mateus, J. M. Dan, C. R. Moderbacher *et al.*, “Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals”, *Cell* **181** (2020), p. 1489-1501.
- [8] N. Le Bert, A. T. Tan, K. Kunasegaran, C. Y. L. Tham, M. Hafezi, A. Chia *et al.*, “SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls”, *Nature* **584** (2020), p. 457-462.
- [9] J. Braun, L. Loyal, M. Frensch, D. Wendisch, P. Georg, F. Kurth *et al.*, “SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19”, *Nature* **587** (2020), p. 270-274.
- [10] K. Duan, B. Liu, C. Li, H. Zhang, T. Yu, J. Qu *et al.*, “Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients”, *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **117** (2020), p. 9490-9496.
- [11] C. Wang, W. Li, D. Drabek, N. M. A. Okba, R. van Haperen, A. Osterhaus *et al.*, “A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection”, *Nat Commun.* **11** (2020), article no. 2251.
- [12] S. M. Tirado, K. J. Yoon, “Antibody-dependent enhancement of virus infection and disease”, *Viral Immunol.* **16** (2003), p. 69-86.
- [13] P. Zhou, X. L. Yang, X. G. Wang, B. Hu, L. Zhang, W. Zhang *et al.*, “A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin”, *Nature* **579** (2020), p. 270-273.
- [14] D. C. Fajgenbaum, “June CH Cytokine storm”, *New Engl J. Med.* **383** (2020), p. 2255-2273.
- [15] O. Hermine, X. Mariette, P. L. Tharaux, M. Resche-Rigon, R. Porcher, “Ravaud P effect of Tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: a randomized clinical trial”, *JAMA Intern Med.* **181** (2021), p. 32-40.
- [16] L. Chatenoud, C. Ferran, J. F. Bach, “The anti-CD3-induced syndrome: a consequence of massive in vivo cell activation”, *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **174** (1991), p. 121-134.
- [17] M. van der Zwan, C. C. Baan, T. van Gelder, D. A. Hesselink, “Review of the clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of Aletuzumab and its use in kidney transplantation”, *Clin. Pharmacokinet* **57** (2018), p. 191-207.
- [18] C. L. Bonifant, H. J. Jackson, R. J. Brentjens, K. J. Curran, “Toxicity and management in CAR T-cell therapy”, *Mol. Ther. Oncolytics* **3** (2016), article no. 16011.
- [19] COVID-19 T Host Genetics Initiative, “a global initiative to elucidate the role of host genetic factors in susceptibility and severity of the SARS-CoV-2 virus pandemic”, *Eur. J. Hum. Genet.* **28** (2020), p. 715-718.
- [20] D. Ellinghaus, F. Degenhardt, L. Bujanda, M. Buti, A. Albillos, P. Invernizzi *et al.*, “Genomewide association study of severe Covid-19 with respiratory failure”, *N. Engl. J. Med.* **383** (2020), p. 1522-1534.
- [21] H. Zebberg, S. Pääbo, “The major genetic risk factor for severe COVID-19 is inherited from Neanderthals”, *Nature* **587** (2020), p. 610-612.
- [22] J. Zhao, Y. Yang, H. Huang, D. Li, D. Gu, X. Lu *et al.*, “Relationship between the ABO blood group and the COVID-19 susceptibility”, *Clin. Infect. Dis.* (2020), article no. cial1150.
- [23] Q. Zhang, P. Bastard, Z. Liu, J. Le Pen, M. Moncada-Velez, J. Chen *et al.*, “Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19”, *Science* **370** (2020), no. 6515, article no. eabd4570.
- [24] P. Bastard, L. B. Rosen, Q. Zhang, E. Michailidis, H. H. Hoffmann, Y. Zhang *et al.*, “Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19”, *Science* **370** (2020), no. 6515, article no. eabd4585.
- [25] W. Deng, L. Bao, J. Liu, C. Xiao, J. Liu, J. Xue *et al.*, “Primary exposure to SARS-CoV-2 protects against reinfection in rhesus macaques”, *Science* **369** (2020), p. 818-823.
- [26] H. Kang, Y. Wang, Z. Tong, X. Liu, “Retest positive for SARS-CoV-2 RNA of “recovered” patients with COVID-19: Persistence, sampling issues, or re-infection?”, *J. Med. Virol.* **92** (2020), p. 2263-2265.
- [27] R. L. Tillet, J. R. Sevinsky, P. D. Hartley, H. Kerwin, N. Crawford, A. Gorzalski *et al.*, “Genomic evidence for reinfection with SARS-CoV-2: a case study”, *Lancet Infect. Dis.* **21** (2021), p. 52-58.
- [28] A. Gidari, M. Nofri, L. Saccarelli, S. Bastianelli, S. Sabbatini, S. Bozza *et al.*, “Is recurrence possible in coronavirus disease 2019 (COVID-19)? Case series and systematic review of literature”, *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **40** (2021), p. 1-12.
- [29] J. M. Dan, J. Mateus, Y. Kato, K. M. Hastie, E. D. Yu, C. E. Faliti *et al.*, “Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection”, *Science* **371** (2021), no. 6529, article no. eabf4063.
- [30] A. Sokal, P. Chappert, G. Barba-Spaeth, S. Fourati, I. Azzaoui, A. Vandenberghe *et al.*, “Maturation and persistence of the anti-SARS-CoV-2 memory B cell response”, 2020.
- [31] S. C. A. Nielsen, F. Yang, K. J. L. Jackson, R. A. Hoh, K. Röltgen, G. H. Jean *et al.*, “Human B cell clonal expansion and convergent antibody responses to SARS-CoV-2”, *Cell Host Microbe* **28** (2020), p. 516-525.
- [32] H. E. Randolph, L. B. Barreiro, “Herd immunity: understanding COVID-19”, *Immunity* **52** (2020), p. 737-741.
- [33] T. Britton, F. Ball, P. Trapman, “A mathematical model reveals the influence of population heterogeneity on herd immunity to SARS-CoV-2”, *Science* **369** (2020), p. 846-849.
- [34] R. M. Anderson, C. Vegvari, J. Truscott, B. S. Collyer, “Challenges in creating herd immunity to SARS-CoV-2 infection by mass vaccination”, *Lancet* **396** (2020), p. 1614-1616.
- [35] J. M. Dijkstra, K. Hashimoto, “Expected immune recognition of COVID-19 virus by memory from earlier infections with common coronaviruses in a large part of the world population”, *F1000Res* **9** (2020), article no. 285.
- [36] I. Sermet-Gaudelus, S. Temmam, C. Huon, S. Behillil, V. Gajdos, T. Bigot *et al.*, “Prior infection by seasonal coronaviruses does not prevent SARS-CoV-2 infection and associated Multi-system Inflammatory Syndrome in children”, 2020.
- [37] L. F. Moriarty, M. M. Plucinski, B. J. Marston, E. V. Kurba-

- tova, B. Knust, E. L. Murray *et al.*, “Public health responses to COVID-19 outbreaks on cruise ships - worldwide, February–March 2020”, *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep.* **69** (2020), p. 347-352.
- [38] J. Rocklöv, H. Sjödin, A. Wilder-Smith, “COVID-19 outbreak on the Diamond Princess cruise ship: estimating the epidemic potential and effectiveness of public health countermeasures”, *J. Travel Med.* **27** (2020), article no. taaa030.
- [39] J. O. Lloyd-Smith, S. J. Schreiber, P. E. Kopp, W. M. Getz, “Superspreading and the effect of individual variation on disease emergence”, *Nature* **438** (2005), p. 355-359.
- [40] F. Wong, J. J. Collins, “Evidence that coronavirus superspreading is fat-tailed”, *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **117** (2020), p. 29416-29418.