

# L'immunité au cours de la Covid-19

Rédigé par Jean Claude Bensa 28 avril 2020

Les données concernant le développement de réponses immunitaires induites par le nouveau coronavirus, SARS-Cov-2, responsable de la maladie Covid-19 (Corona Virus Disease 2019) sont, en cette fin avril 2020, encore fragmentaires et doivent être interprétées avec beaucoup de prudence. Avant de les exposer, voyons ce que l'on sait de l'immunité induite par les virus en général et des acquis issus de l'étude des deux précédentes épidémies à coronavirus, le SARS-CoV-1 (syndrome aigue respiratoire sévère) en 2002-2003 et Le MERS-CoV en 2012 (coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen Orient).

## 1 Organisation du système immunitaire

Le système immunitaire repose sur deux piliers interdépendants, l'immunité innée ou naturelle et l'immunité spécifique ou adaptative.

### 1-1 Immunité innée

La première consiste en une réaction non pas à un microorganisme bien précis mais en la perception d'un danger porté d'une façon générale par de nombreux microbes différents. Celui-ci est matérialisé lorsqu'il s'agit de bactéries par des complexes moléculaires partagés par de nombreux genres mais totalement absents de l'organisme humain. C'est le cas par exemple des lipopolysaccharides retrouvés chez les espèces d'Escherichia, Salmonelles et Shigelles. Pour les virus, qui ne possèdent pas de signaux de danger sur leur membrane ou leur enveloppe, le danger sera perçu au travers de leurs acides nucléiques, ADN ou ARN, non pas du fait de leur composition, identique aux nôtres, mais de leur localisation anormale dans nos cellules. Pour les virus à ADN (hépatite B, herpès, varicelle) c'est la présence d'ADN dans le cytoplasme, situation totalement anormale, qui déclenche une puissante réaction de la part de la cellule infectée. Pour les virus à ARN (rougeole, grippe, coronavirus), une réaction semblable visant à les éliminer peut survenir dans deux circonstances, parfois complémentaires : lorsque le virus se reproduit dans le cytoplasme d'une cellule infectée, son génome passe par une phase où l'ARN est sous forme double brin, circonstance inexistante chez l'homme et donc nécessairement signe de danger ; l'autre alerte va être donnée lorsque le virus entre dans la cellule par phagocytose. Une partie des virus va être dégradée par les conditions hostiles régnant dans la vacuole de phagocytose et leur ARN mis à nu. Des récepteurs dédiés reconnaissent l'ARN déclenchant une réaction inflammatoire. Globalement, cette réaction à une intrusion virale consiste en la production de divers agents moléculaires dont l'un inhibe la réplication virale, **l'interféron**, et d'autres, les **cytokines** chargées d'informer les globules blancs, monocytes, macrophages, cellules dendritiques et polynucléaires, qu'une agression est en train de se produire pour les attirer sur les lieux et les activer.

### 1-2 Immunité adaptative

L'immunité adaptative s'exprime au travers du fonctionnement des lymphocytes. Une caractéristique essentielle de ce type d'immunité est sa nature anticipatoire : chaque lymphocyte est muni d'un récepteur capable de reconnaître un antigène bien défini qu'il a acquis lors de sa différenciation sans jamais avoir rencontré l'antigène. L'ensemble des lymphocytes possédant le même récepteur définissent un clone. Ceux n'ayant jamais rencontré leur antigène sont constitués de quelques centaines de milliers de cellules, quantité notoirement insuffisante pour monter une réponse immune éradicatrice d'un microbe. La mise en jeu de l'immunité spécifique passe donc par une phase d'amplification clonale où les lymphocytes stimulés par leur antigène vont se multiplier intensément. Cette phase qui nécessite quelques jours (5-7 jours) explique que cette immunité n'est pas immédiatement opérationnelle contrairement à l'immunité innée. Cette dernière, hormis un contrôle au moins partiel de la réplication microbienne, joue un rôle essentiel dans l'activation lymphocytaire sous la forme de molécules dites de costimulation acquise par certains globules blancs sous l'effet de signaux de danger microbiens. Cette absolue nécessité

d'une activation de l'immunité naturelle pour déclencher l'immunité spécifique trouve son application pratique dans l'utilisation d'adjuvants déclencheurs d'inflammation locale pour les vaccins constitués de simples protéines comme ceux du tétanos, de la diphtérie ou de l'hépatite B. Les lymphocytes impliqués dans l'immunité spécifique se répartissent en deux grandes catégories, les lymphocytes B provenant de la moelle osseuse (en anglais Bone marrow) et les lymphocytes T, se différenciant dans le thymus d'où leur nom.

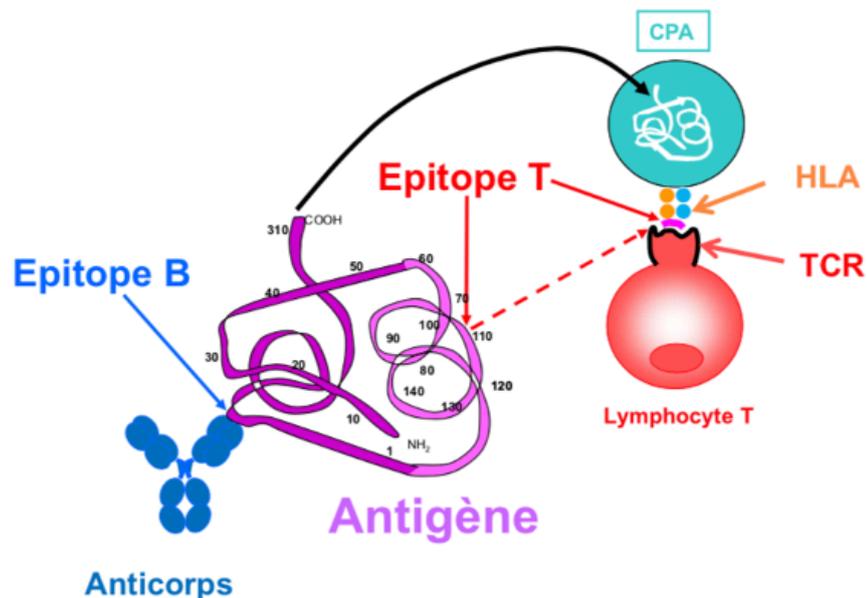
**Les lymphocytes B**, lorsqu'activés par leur antigène spécifique se transforment en plasmocytes, cellules sécrétrices d'immunoglobulines, molécules supportant la fonction anticorps, d'où le qualificatif d'humorale, souvent employé pour désigner cette immunité. En se liant étroitement à leurs cibles antigéniques, les anticorps exercent leurs effets protecteurs soit en les neutralisant (inhibition de liaison à un récepteur cellulaire servant de porte d'entrée pour un virus ou moléculaire pour une toxine) soit en provoquant leur destruction via leur ingestion par les polynucléaires neutrophiles et les macrophages qui phagocytent avec avidité tous les germes revêtus d'immunoglobulines et des produits issus d'un système d'amplification, le complément.

**Les lymphocytes T** sont plus hétérogènes dans leurs fonctions et leur mode d'activation est très différent de celui des

lymphocytes B. Ils sont le support de l'immunité dite cellulaire. Alors que ces derniers reconnaissent et capturent les antigènes via leurs récepteurs tels qu'ils existent natifs dans la nature, les lymphocytes T ne peuvent reconnaître leur antigène que lorsque celui-ci a subi une double

contrainte : le microorganisme est d'abord capturé par

une cellule spécialisée dans la présentation de l'antigène, la cellule dendritique, qui le dégrade en petits fragments de protéines (peptides) dans son cytoplasme, ces fragments étant ensuite chargés et véhiculés à la surface de la cellule par des molécules spécialisées pour cette fonction de présentation, les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité HLA (figure).



Un anticorps reconnaît une zone d'un antigène protéique (un épitope) dans son état natif, tel qu'il existe naturellement. Le récepteur des lymphocytes T (TCR) reconnaît un petit fragment de cette protéine (9 à 15 acides aminés) apprêté par une cellule présentatrice d'antigène (CPA) et présenté au lymphocyte T par une molécule HLA.

Les lymphocytes T se répartissent en deux catégories principales : les organisateurs et contrôleurs de la réponse immune, porteurs de la molécule de surface CD4 et les exécuteurs, tueurs professionnels, marqués par CD8.

Les lymphocytes T CD4+ sont souvent désignés comme T helpers car leur fonction est d'aider d'autres catégories cellulaires après qu'ils aient reçu la stimulation antigénique par les cellules dendritiques leur présentant leur antigène apprêté dans une molécule HLA de classe II. Cette aide s'exerce au bénéfice des lymphocytes B qui leur est indispensable pour se transformer en plasmocytes, des lymphocytes T CD8+ qui ne deviennent vraiment effecteurs qu'avec l'intervention des T CD4+ et enfin les macrophages dont la pleine activation pour détruire des

germes qui s'y sont développés dépend d'une cytokine produite par les lymphocytes T CD4+, l'interféron  $\gamma$  ou les polynucléaires neutrophiles se chargeant des bactéries extra cellulaires, activés par l'IL-17.

Les lymphocytes T CD8+ sont, comme on l'a dit, des cellules effectrices, armées de molécules qui injectées dans leur cible, induisent leur mort par apoptose. Après leur activation par leur antigène présenté également par une cellule dendritique mais cette fois porté par une molécule HLA de classe I, les lymphocytes T CD8+ partent sur le champ de bataille pour détruire les cellules qui abritent un microbe et dont les antigènes sont véhiculés en surface par les molécules HLA de classe I. C'est particulièrement le cas des cellules infectées par un virus dont la synthèse intense de ses protéines se traduit par l'arrivée à la surface cellulaire de beaucoup de molécules HLA de classe I chargées de peptides viraux.

## **2 Contrôle des infections par l'immunité adaptative**

Afin de bien appréhender les domaines de compétence de chacune de ces catégories de réponses immunes, il convient de rappeler comment les agents microbiens pathogènes occupent nos tissus pour y produire des lésions. Certains font effraction par exemple dans la peau à la suite d'une lésion ou une muqueuse et s'y développent à l'extérieur des cellules. Ce sera le cas des bactéries provoquant des collections purulentes comme les staphylocoques ou streptocoques. Les grands parasites multicellulaires comme les helminthes vivent également en position extra cellulaire (bilharzies dans les veines intestinales, ankylostome dans la lumière intestinale).

A l'opposé, d'autres bactéries vivent à l'intérieur de cellules qu'elles infectent comme par exemple les mycobactéries (tuberculose, lèpre), listeria, legionella, rickettsia ou chlamydia. De nombreux parasites unicellulaires ont également une localisation intracellulaire tels l'agent du paludisme, de la toxoplasmose ou de la leishmaniose. Enfin, les virus qui sont des parasites stricts ne peuvent se développer qu'au sein d'une cellule hôte.

Il est clair que les armes utilisées par le système immunitaire seront différentes selon la localisation du microbe. S'il est accessible, hors des cellules, les anticorps pourront s'y fixer pour le neutraliser voire le détruire. En revanche, niché à l'intérieur d'une cellule, un virus, une bactérie ou un parasite leur sont inaccessibles et d'autres stratégies doivent être utilisées.

La plus radicale est celle utilisée par les lymphocytes T cytotoxiques CD8+ dans les infections virales : on tue la cellule hôte et du coup les virus qu'elle contient sont également éliminés. C'est une stratégie très efficace mais qui peut être très couteuse pour la santé du patient. L'autre stratégie, également utilisée par les lymphocytes T CD4+, consiste à aider la cellule qui abrite une bactérie ou un parasite à s'en débarrasser par ses propres moyens en la stimulant. C'est typiquement le cas de la tuberculose, où l'agent pathogène *Mycobacterium tuberculosis*, réfugié dans les macrophages est éliminé ou du moins étroitement contrôlé lorsque les lymphocytes T stimulent avec de l'interféron  $\gamma$ .

## **3 réponses immunes à l'égard du SARS-CoV-2**

Connaissant les différents acteurs intervenant dans une réponse immune, comment et quand, ceux-ci interviennent ils lors d'une infection des voies respiratoires par un virus tels que SARS-Cov-2 ?

Avec toute la prudence nécessaire pour ce nouveau virus mal connu dans son comportement, on pense que sa cible principale sont les cellules épithéliales de l'arbre respiratoire (figure ci-dessous) qui expriment le récepteur qui permettra la fusion entre son enveloppe et la membrane cellulaire, une enzyme dénommée ACE2 (Angiotensin Converting Enzyme 2) secondée par une autre protéase, la TMPRSS2.

Les cellules de l'épithélium nasal, cellules ciliées et cellules à mucus sont celles qui expriment le plus l'ARNm codant ACE2 et constituent sans doute la porte d'entrée du virus et un réservoir. Les

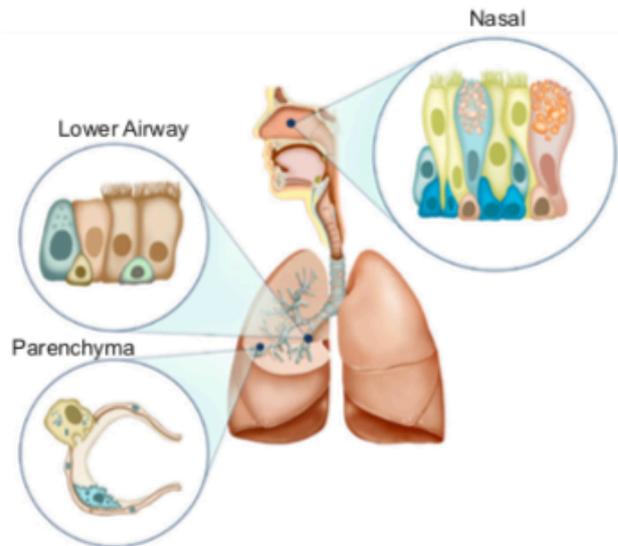
cellules de l'épithélium bronchique et les cellules alvéolaires possèdent également ce récepteur mais en bien moins grande quantité.

ACE2 est largement présente sur les endothéliums des veines, artères et capillaires de nombreux organes expliquant la possibilité d'atteintes viscérales autres que le poumon, le virus étant en fait capable de déclencher une véritable vascularite plus ou moins diffuse. Les lymphocytes ne possèdent pas ce récepteur et ne semblent pas pouvoir être infectés au contraire des macrophages et cellules dendritiques.

La première ligne de défense mise en jeu va donc être la production d'interféron par les cellules épithéliales des voies aériennes supérieures et si la charge virale initiale a été faible, le virus sera éliminé en quelques jours sans symptômes (30-60% des cas) ou au prix de manifestations cliniques inflammatoires modérées (toux sèche, rhinopharyngite, fièvre, fatigue, agueusie, anosmie) qui s'observent chez environ 80% des cas confirmés. Si la quantité de virus inhalée a été plus importante ou s'est produite sur un terrain avec des comorbidités induisant une déficience immunitaire, l'infection peut alors

atteindre les alvéoles pulmonaires avec une multiplication virale dans les pneumocytes et les cellules endothéliales des capillaires sanguins qui leur sont étroitement accolés. Il s'agit d'une zone du poumon très sensible où les échanges gazeux étant essentiels, des macrophages tapissent par endroits les alvéoles pour y maintenir un environnement anti inflammatoire. L'interféron produit par les cellules épithéliales et endothéliales va transformer ces macrophages en producteur de cytokines inflammatoires (TNF, IL-1, IL-6 par exemple) créant une vasodilatation et une exsudation plasmatique dans les alvéoles. Ils produisent également des chémokines attirant divers globules blancs dont certains deviendront à leur tour des macrophages. L'accumulation de ces cellules et de liquide plasmatique constituent des lésions de pneumonie dont l'étendue peut compromettre gravement les fonctions respiratoires. Ces formes sévères, confirmées par l'imagerie qui montrent des lésions de pneumonie, multiples et bilatérales, surviennent chez 12-14% des patients symptomatiques, avec un décalage de 7 à 12 jours par rapport au début de la symptomatologie.

L'immunité adaptative, chez une personne rencontrant le virus pour la première fois ne va produire ses effets qu'avec un décalage de quelques jours. Les virus se multipliant à l'intérieur des cellules, les anticorps n'auront comme bénéfices que de limiter la diffusion du virus à d'autres cellules lorsque celui-ci bourgeonne à la surface d'une cellule infectée. La seule participation vraiment curative de l'immunité adaptative est donc celle des lymphocytes T CD8+ cytotoxiques qui vont détruire les cellules infectées avec les conséquences délétères que l'on imagine si les lésions sont étendues.



#### List of Epithelial Cells



L'ARNm du récepteur ACE2 a été trouvé en particulière abondance dans les cellules épithéliales nasales, ciliées et à mucus. Il est moins abondant mais présent dans les cellules bronchiques et alvéolaires.

L'immunité spécifique, humorale et cellulaire, prend toute son importance préventive lors d'une nouvelle rencontre avec le virus et bien sûr, lorsque la vaccination sera possible.

Au minimum, une bonne immunisation préventive doit induire la production d'anticorps neutralisants et non facilitants, non seulement de nature IgG mais aussi IgA afin qu'ils s'accumulent en abondance à la surface des muqueuses. Idéalement cette immunisation devra également impliquer l'immunité cellulaire avec des lymphocytes T CD4+ et CD8+ mémoires prêts à être réactivés. Les anticorps neutralisants sont ceux qui empêchent le contact du virus avec son récepteur, lui fermant la porte d'entrée dans les cellules. Chez SARS-Cov-2 c'est une petite surface de la protéine S appelée RBD (Receptor Binding Domain). Un anticorps facilitant reconnaît une autre partie de la surface virale, possiblement la protéine S également, mais hors du site RBD et dont la liaison a pour effet d'augmenter l'affinité de S pour son récepteur. Cette production d'anticorps facilitants a été observée dans de nombreuses infections virales (Influenza, Dengue, VIH, Ebola). Elle a été la cause d'un échec dans les années 1960 de production d'un vaccin contre le virus respiratoire syncytial, responsable de la majorité des bronchiolites du jeune enfant ainsi que des complications observées récemment aux Philippines, avec le vaccin Dengvaxia contre le virus de la dengue.

Un essai préclinique chez la souris de vaccin anti SRAS en 2003 avait provoqué l'apparition d'anticorps facilitants avec complications multi organes graves après réinfection de l'animal. La survenue d'anticorps facilitants est donc une préoccupation majeure de tout essai vaccinal, justifiant un temps très long pour son autorisation de mise sur le marché.

Notons au passage, au sujet de cette dualité des anticorps neutralisants/facilitants que les tests sérologiques en cours d'évaluation, destinés au dépistage des personnes ayant eu un contact avec SARS-Cov-2, n'apporteront aucune réponse à cette question (sauf à développer un test ELISA utilisant l'épitope RBD, ce qui ne semble pas le cas des tests commerciaux) et n'auront qu'un intérêt épidémiologique pour connaître l'intensité de la circulation du virus dans la population et ne pourront en aucun cas être utilisés comme passeport d'immunité protectrice.

#### **4 Réponses immunes contre les autres coronavirus pathogènes**

Que sait-on aujourd'hui de l'immunité contre les coronavirus au travers de l'expérience vétérinaire ou des deux épidémies humaines précédentes ?

Les vaccins utilisés en médecine vétérinaire (bovins, volaille), basés sur des virus vivants atténués, sont d'une efficacité très relative, devant être renouvelés souvent pour être protecteurs. Avec le SRAS et le MERS, les connaissances sont devenues plus précises. Dans ces deux affections, il existe une bonne corrélation entre l'importance de la production d'anticorps neutralisants et la disparition des symptômes de la maladie, mais pas avec la résolution rapide de la charge virale. C'est l'immunité cellulaire via les lymphocytes T qui semble la plus importante pour prédire la diminution de la charge virale, stimuler la production d'anticorps et après guérison, assurer la constitution d'une bonne mémoire immunitaire. Cela a été démontré dans des modèles expérimentaux murins avec des animaux dépourvus de réponses immunes innées et adaptatives : le transfert adoptif de lymphocytes T spécifiques du virus à des animaux dépourvus d'immunité spécifique, permet une élimination du virus et une guérison, identiques à celles observées chez les animaux normaux.

Plusieurs études se sont penchées sur la persistance de l'immunité spécifique après une infection par le SARS-CoV-1 ou le MERS-CoV. Concernant le SARS-CoV-1, 8 ans après l'infection, une étude portant sur une vingtaine de patients a montré une disparition complète des anticorps neutralisants spécifiques, mais aussi des lymphocytes B mémoire responsables de leur synthèse. Néanmoins, des lymphocytes T activement réactifs au SARS-CoV-1 ont été détectés jusqu'à 11 ans après la maladie, en particulier chez les personnes ayant souffert de formes sévères de l'infection. Dans le cas du MERS-CoV, des anticorps neutralisants spécifiques ont été mesurés jusqu'à 34 mois

après l'infection, mais on dispose de moins de recul qu'avec le SRAS. On ignore encore la durée de persistance de l'immunité cellulaire après un épisode de MERS. Ces résultats, pour préliminaires qu'ils soient, montre clairement l'importance de la mobilisation de l'immunité cellulaire dans une tentative de vaccination durable.

### **5 Dynamique observée des réponses immunes au cours de la Covid 19**

Les données portant sur le Covid-19 sont encore absentes concernant l'immunité cellulaire et très fragmentaires pour l'immunité humorale. Le 6 avril 2020, une étude a été mise en ligne sur la réponse immunitaire humorale pendant la COVID-19, mesurée chez 175 patients (15-85 ans) atteints de formes légères de l'infection. Dix à 15 jours après le début des symptômes, la plupart des patients ont développé des anticorps neutralisants, dirigés contre les domaines S1 et S2 de la protéine S et le RBD. Ces anticorps ne neutralisaient pas SARS-CoV-1. Environ 30 % des patients n'ont développé que des taux faibles d'anticorps neutralisants, et pour 10 patients, ce taux était en dessous du seuil de détectabilité.

Un point intéressant de cette étude est la différence de réponse immunitaire entre les 15-39 ans et les 40-59 ou les 60-85 ans. Ces deux derniers groupes avaient des taux sanguins d'anticorps neutralisants significativement plus élevés que les 15-39 ans, mais avaient des taux sanguins de lymphocytes significativement plus faibles. Ainsi, il se pourrait que la réponse humorale soit plus intense lorsque l'immunité cellulaire est moins performante (avec une possible corrélation avec la plus grande vulnérabilité des personnes âgées). À l'inverse, chez les patients les plus jeunes, la plus grande réactivité de l'immunité cellulaire rendrait moins essentielle la réponse humorale. Pour terminer ce survol de la réponse immunitaire lors de l'infection avec SARS-CoV-1 disons quelques mots sur la survenue de la « tempête cytokinique » qui semble caractériser l'évolution défavorable de la maladie. Comme dit précédemment, l'aggravation de la symptomatologie pouvant conduire à un état de détresse respiratoire avec nécessité de ventilation assistée et la survenue de défaillance multi organique (cœur, reins, coagulation disséminée) est souvent d'installation brutale, tardivement dans l'évolution de la maladie et parfois lorsque le patient semblait s'améliorer. Cette dégradation soudaine est clairement associée à une production massive de cytokines inflammatoires (IL-1, TNF, IL-6) et de chémokines retrouvées dans le sang. Les raisons de cette absence de contrôle de la réaction inflammatoire sont inconnues, malgré de nombreux travaux déjà entrepris lors du SRAS ou de l'épidémie de grippe aviaire H5N1. Certains pensent à une réponse interféron initiale dérégulée comme cela s'observe dans certains déficits génétiques auto-inflammatoires. D'autres données obtenues avec le SRAS, insistent sur une défaillance de l'immunité spécifique (peu d'anticorps neutralisants dans les formes graves de SRAS) empêchant le rétrocontrôle négatif physiologique qu'elle exerce sur l'immunité innée. En tout état de cause, plusieurs essais thérapeutiques sont en cours dans tous les pays impactés par la pandémie. Par exemple, en France des essais thérapeutiques randomisés, soit préventifs dans les formes modérées à sévères soit curatifs dans les formes critiques, dénommés CORIMUNO-TOCI, SARI et VIRO vont tester respectivement le tocilizumab, le sarilumab (ces 2 anticorps monoclonaux étant dirigés contre l'IL-6) et enfin le tocilizumab en association avec l'hydroxychloroquine et l'azythromycine (antibiotique) versus tocilizumab seul. D'autres essais vont utiliser l'anakinra, antagoniste de l'IL-1 et même de la thérapie cellulaire avec les cellules souches mésenchymateuses issues du cordon ombilical dont les propriétés immunosuppressives sont connues depuis le début des années 2000.

Le rôle néfaste d'un excès de cytokines inflammatoires et particulièrement de l'IL-6 vient enfin de recevoir une confirmation objective (27/4/2020) avec les résultats de l'étude CORIMUNO-TOCI à l'AP/HP portant sur 129 patients ayant des formes graves de Covid-19 mais ne nécessitant pas d'assistance respiratoire. L'administration de l'anticorps tocilizumab inhibant les effets biologiques de l'IL-6 en se liant à son récepteur, qu'il soit membranaire ou soluble, a permis une réduction

significative du nombre de passage en réanimation et du nombre de décès par rapport au groupe n'ayant reçu que le traitement symptomatique conventionnel.