



Immunité et COVID-19

23 avril 2020

Le système immunitaire a pour vocation principale la défense contre les infections. Cette finalité est à 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'il déploie des mécanismes de défense incontrôlés vis-à-vis d'une maladie infectieuse.

Le système immunitaire joue, à l'évidence, un rôle essentiel dans la défense contre les Coronavirus dont, en particulier, le SARS-CoV2 (COVID-19). Celle-ci met en jeu à la fois l'immunité innée et l'immunité adaptative. Un enjeu essentiel est de comprendre la place respective de l'immunité innée et de l'immunité adaptative 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 lymphocytaires et la libération massive de cytokines aboutit 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-CoV2 évolue en deux phases distinctes qui marquent l'évolution clinique caractéristique désormais bien identifiée.

Le schéma actuel suggère fortement que, suite à l'infection, la première phase de la réaction immunitaire concerne principalement l'immunité innée avec notamment la production d'interféron de type 1 par les cellules immunitaires (cellules dendritiques) et tissulaires (alvéolaires) infectées par le virus. Du point de vue clinique cette phase qui dure 7 à 10 jours après l'incubation est dans la majorité des cas asymptomatique. 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. Dans la grande majorité des cas (80%) cette première phase de l'infection régresse spontanément et s'accompagne vraisemblablement d'une immunité protectrice qu'il sera très important de caractériser d'une part, pour ce qui concerne la spécificité fine des anticorps et des lymphocytes T spécifiques induits vis-à-vis des épitopes viraux et, d'autre part, pour les aspects épidémiologiques. Il sera également important de préciser quel est le rôle protecteur respectif de l'immunité cellulaire, qui fait intervenir notamment les lymphocytes T CD8+, et des anticorps. Ces derniers pourraient intervenir à côté des lymphocytes T dans la guérison de l'infection mais interviennent probablement surtout dans la prévention des rechutes à un moment où ils ont acquis une grande affinité pour les antigènes viraux. N'oublions pas que, bien qu'elles soient encore éparses, les données de sérothérapie effectuée en injectant les immunoglobulines du sérum de patients COVID-19 « guéris » à des patients présentant des formes sévères de la maladie se sont révélées, du moins pour l'instant, prometteuses.

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.



La deuxième phase de la maladie, qui survient dans 15 à 20% des cas, débute environ 10 jours après le début des symptômes. Elle concerne plus fréquemment, mais non exclusivement, des sujets âgés (plus de 65 ans) et des patients associant des comorbidités, notamment pulmonaires et cardiaques ou une obésité, en notant que les hommes sont plus sévèrement touchés que les femmes. Du point de vue clinique cette phase se caractérise par une détresse respiratoire aiguë qui se précipite souvent de manière très rapide et nécessite une hospitalisation en unités 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 l'on observe ce qui est dénommé l'orage cytokinique 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 à l'heure actuelle 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). On suivra avec grand intérêt les essais thérapeutiques conduits par le consortium Corimmune utilisant notamment des anticorps monoclonaux anti-récepteur de l'IL-6. 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 phénotype souvent retrouvé dans les infections virales dit « épuisé » pour « exhausted », qui expriment la molécule PD1. Surtout, il n'existe pas de données précises sur les autres cytokines inflammatoires éventuellement présentes (IL-2, IL-10, interféron gamma etc.) et encore moins sur les cellules qui les produisent. 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. Ici encore on retrouvait des quantités massives de cytokines pro-inflammatoires dont le TNF, l'IL-6, l'IFN, l'IL-2, toutes produites par les lymphocytes T activés. Plus tard, l'anticorps monoclonal anti-CD52 (alemtuzumab) approuvé pour 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. Plus récemment, l'utilisation des CAR T cells induit un syndrome important, qui est d'ailleurs un obstacle clinique à leur plus large utilisation, et qui ressemble pour beaucoup d'aspects à un orage cytokinique.

Aujourd'hui, l'on dénombre plus de 5900 articles sur PubMed concernant COVID-19 et un effort de collaboration majeur national et international touchant à la fois la recherche fondamentale et clinique porte à croire que très rapidement des réponses seront apportées aux diverses questions posées. En particulier, le rôle du potentiel effet pathogène des cellules de l'immunité adaptative, les lymphocytes T CD8+ anti-viraux notamment, est fondamental 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 du virus. Dans ce dernier cas en toute logique le traitement ne serait plus des anticorps anti-cytokines mais un traitement touchant les cellules T cytotoxiques. Est-ce qu'à ce stade avancé de la maladie, associé à un risque vital majeur, l'utilisation de produits immunosuppresseurs ou d'anticorps anti-lymphocytes serait plus adaptée que des anticorps anti-cytokines ? Le risque de voir alors une aggravation majeure de l'infection virale demeure bien évidemment l'écueil de cette démarche en apparence contre-intuitive.



Il faut évidemment conclure en disant que la production d'un vaccin est, bien sûr, une étape indispensable qui, cependant, prendra encore de nombreuses semaines voire probablement plusieurs mois.

Cette fiche a été conçue et rédigée par la cellule de crise Coronavirus de l'Académie des sciences. Créée à l'initiative de Pascale Cossart, Secrétaire perpétuel de l'Académie, celle-ci réunit des académiciens experts du domaine : Jean-François Bach, Pierre Corvol, Dominique Costagliola, Pascale Cossart (coordinatrice), Patrick Couvreur, Olivier Faugeras, Daniel Louvard, Félix Rey, Philippe Sansonetti, Alain-Jacques Valleron.

Les informations qui figurent sur cette fiche ont été produites collectivement et sont susceptibles d'évoluer. Elles seront éventuellement réactualisées en fonction des avancées des connaissances scientifiques.