



## Immunité individuelle et immunité collective

28 mai 2020

**Membres de la Cellule de crise Corona de l'Académie des sciences : Jean-François Bach, Pierre Corvol, Dominique Costagliola, Pascale Cossart (coordinatrice), Patrick Couvreur, Olivier Faugeras, Olivier Gascuel, Daniel Louvard, Félix Rey, Philippe Sansonetti, Alain-Jacques Valleron.**

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 ») est le phénomène qui explique qu'on peut être protégé contre une infection, sans être soi-même immunisé, parce qu'une fraction suffisante de la population bénéficie d'une immunité individuelle ; en effet, dans un tel cas, la probabilité de rencontre avec un individu infectieux n'est pas suffisante pour qu'une épidémie prenne place. Ce concept explique pourquoi une politique de vaccination préventive d'épidémies ne nécessite pas de protéger 100% de la population, mais une fraction plus petite (égale à l'immunité grégaire).

### Immunité individuelle

L'infection par le SARS-CoV-2 provoque une réponse immunitaire semblable à celle que l'on observe après la plupart des infections virales respiratoires. C'est cette réponse immunitaire qui est à l'origine de la guérison de la très grande majorité des cas. Dans un premier temps, c'est l'immunité innée qui intervient, avec notamment la production d'interféron de type I. Dans un second temps, après quatre ou cinq jours l'immunité spécifique du virus, encore appelée immunité adaptative, se met en marche. L'activation et la différenciation des lymphocytes T conduit à l'apparition parallèle de lymphocytes T auxiliaires et de lymphocytes T cytotoxiques spécifiques du virus. 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. Cette immunité cellulaire assurée par les lymphocytes T est responsable de l'élimination du 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 l'affinité des anticorps pour ces antigènes.

Tout laisse penser que cette immunité est protectrice, car parmi ces anticorps, des anticorps neutralisants sont d'ailleurs retrouvés. Fait essentiel, l'examen détaillé de toutes les données disponibles ne montre aucun cas validé de réinfection avec rechute symptomatique. Aucune des observations publiées qui pourraient laisser penser à l'existence de telles réinfections n'a été scientifiquement documentée. Il faut rappeler que la technique de PCR détecte le génome de virus viables mais aussi de fragments non viables. Il peut également y avoir des erreurs de diagnostic lors de la première ou de la seconde infection qui pourrait être due à un autre virus que le SARS-CoV-2.

Deux types de tests sont utilisés pour détecter une immunisation contre le virus. Les tests de type ELISA, les plus utilisés, détectent la présence d'anticorps contre les différentes protéines virales sans préjuger de la fonction des anticorps. On utilise également des tests qui détectent les anticorps neutralisants. Lorsque le sujet est immunisé, il devient positif dans les tests ELISA et souvent les tests



de neutralisation au terme d'une dizaine de jours après le début de la maladie. L'apparition des anticorps peut être retardée dans les formes pauci-symptomatiques. Peu de données sont disponibles sur l'immunisation des sujets PCR positifs ayant présenté une forme totalement asymptomatique, d'où l'intérêt d'étudier sur le long cours les sujets contact de malades, notamment au sein des familles. Même si les tests sérologiques sont très informatifs, ils sont soumis à plusieurs limites : 1) ils sont négatifs dans certains cas où la maladie est bien documentée par la clinique et la PCR, posant la question de la sensibilité des tests utilisés, 2) les anticorps retrouvés par ELISA ne sont pas toujours neutralisants, posant la question de la réalité de la protection assurée par ces anticorps, 3) lorsque les anticorps ne sont pas neutralisants, il faut penser à la possibilité, probablement rare mais suggérée par référence à d'autres maladies virales comme la Dengue, d'anticorps « facilitant » l'infection, 4) l'apparition des anticorps peut-être tardive, quelques semaines après l'infection, 5) on peut imaginer que dans certains cas la protection est assurée par l'immunité cellulaire en l'absence d'anticorps détectables, les études en cours devraient prochainement permettre de répondre à cette question, 6) on peut enfin imaginer que la protection est assurée par des anticorps IgA sécrétés dans les muqueuses.

Concernant l'immunité cellulaire, un test couramment utilisé est l'ELISPOT qui permet de dénombrer le nombre de lymphocytes T spécifiques des antigènes viraux produisant des cytokines, en particulier l'interféron gamma. Ces tests cellulaires sont positifs assez tôt dans l'évolution de la maladie, à partir du 10<sup>ème</sup> jour. On ne sait pas encore pendant combien de temps ils restent positifs après la guérison de l'infection en particulier dans les formes pauci- ou asymptomatiques.

## Immunité collective

L'immunité collective est un concept très important dans l'épidémiologie des maladies virales car elle reflète de façon quantitative la progression de l'infection dans la population. Une première question est de savoir si les tests humoraux, sur lesquels l'évaluation de l'immunité collective est essentiellement fondée, sont suffisamment sensibles pour donner une image fidèle du pourcentage de sujets immunisés. Peut-être que les tests cellulaires ou la recherche d'IgA sécrétoires pourront affiner la détection de tels sujets. En fait, la question centrale est de savoir quel niveau d'immunité collective il faut atteindre pour espérer la fin de l'épidémie.

Le concept d'immunité collective a surtout été considéré dans la réflexion sur les campagnes vaccinales. Lorsqu'on modélise très simplement une maladie infectieuse, en supposant que la population est panmixique (tous les individus ont une chance égale de se rencontrer), et que les individus infectés et guéris acquièrent une immunité individuelle persistante, on démontre qu'une épidémie ne peut naître ou se maintenir que si la proportion de sujets immunisés dépasse un certain seuil (égal à  $1-1/R_0$  où  $R_0$  est le nombre de reproduction de base de l'épidémie). Par exemple, pour la rougeole où le  $R_0$  est  $>10$ , on estime que ce seuil est de l'ordre de 95%. Une population où la proportion de sujets immunisés est au-delà de ce seuil est protégée par cette « immunité grégaire ». En dehors de l'hypothèse de panmixie le seuil est plus faible. À partir de cette observation et d'autres, obtenues dans d'autres maladies infectieuses pour lesquelles il existe un vaccin, le concept a émergé que si la proportion de sujets précédemment infectés (et donc supposés immunisés) dépassait le niveau d'immunité collective  $1-1/R_0$ , l'épidémie pouvait s'arrêter.

Dans le cas du SARS-CoV-2, où le  $R_0$  est compris entre 2 et 4, le résultat quand on applique ce raisonnement est qu'il faudra atteindre des pourcentages de sujets ayant été infectés compris entre 50 à 75 % avant de voir s'arrêter l'épidémie. Un tel objectif devrait prendre de très nombreux mois, voire années, en l'absence d'un vaccin. Il convient cependant, avant d'accepter cette proposition, de prendre en considération plusieurs facteurs qui peuvent moduler ce concept, qui émane, rappelons-le, d'études essentiellement réalisées pour des populations théoriques vaccinées.



D'abord, l'adéquation de l'ensemble des hypothèses prises dans le calcul de l'immunité grégaire doit être vérifiée. 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 HIV en raison d'une mutation dans le gène codant pour un récepteur de chimiokine, CCR5, qui est un récepteur pour le virus. On peut aussi penser, à la lumière de quelques articles récents, qu'il existe une réaction croisée entre le SARS-CoV-2 et d'autres Corona virus auxquels certains sujets ont été préalablement exposés, qui pourrait donner milieu à une mémoire immunitaire protectrice, impliquant particulièrement les lymphocytes T. Si le pourcentage des sujets résistants dépassait 20 ou 30%, 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. Cette évolution pourrait être secondaire à des mutations du virus qui en atténuerait l'infectiosité. L'étude actuelle déjà très avancée des mutations spontanées du SARS-CoV-2 ne le suggère pas car les mutations observées se trouvent dans des régions du génome viral *a priori* peu ou pas concernées par l'infectiosité. En revanche, des facteurs environnementaux pourraient modifier la contagiosité, notamment la possibilité souvent évoquée d'un effet saisonnier peut-être lié à la température, à l'humidité ambiante, aux UV ou d'autres facteurs associés à la saison : modification du comportement des individus ou de nombreuses autres modifications de l'environnement. 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%.

Le cas des sujets super-contamineurs présentant une charge virale très élevée doit également être pris en considération.

Appliquer à la COVID-19 le raisonnement sur l'immunité collective est un sujet à aborder avec une certaine prudence. Et pourtant, dans les pays où l'épidémie semble avoir disparu (à la réserve près de résurgences dans des foyers limités), le taux de séropositivité reste faible (moins de 20%). On peut aussi remarquer la grande similarité des courbes du nombre de sujets infectés dans la quasi-totalité des pays, en dépit de différences notables dans la gestion sanitaire de l'épidémie. La question est donc ouverte de l'importance d'atteindre le taux d'immunité collective calculé dans l'hypothèse d'une transmission homogène du virus pour voir disparaître l'épidémie. Les éléments qui viennent d'être présentés permettent d'en douter. Cela ne doit, en rien, remettre en question les mesures de vigilance sanitaire qui, en tout état de cause, gardent toute leur valeur.

*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.*