

La réponse immunitaire anti-sars-cov-2 : l'essentiel pour le clinicien

K. Djenouhat

Service de Biologie Médicale, EPH de Rouiba, Alger

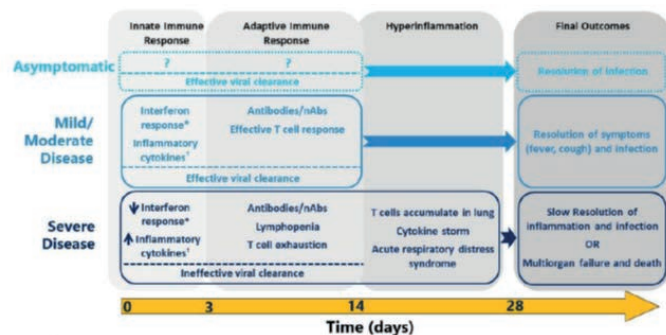
Les conséquences économiques, sociales et sanitaires engendrées par la pandémie causée par le Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) marquera l'histoire de l'humanité. En mois de décembre 2019, la ville de Wuhan(Chine) constitue le point de départ de ce betacoronavirus qui a émergé d'une manière extrêmement rapide vers tous les continents ⁽¹⁾. À ce jour, le 1er novembre 2020, le bilan de nombre de cas contaminé dépasse les 46 millions de sujets engendrant plus de 1 million 200 milles de victimes. L'arrivée de la deuxième vague constatée par la recrudescence de l'épidémie de Covid-19 à l'automne 2020 dans de nombreux pays du monde, suscite que ces chiffres vont certainement tendre vers la hausse.

Comme le SARS-CoV, le SARS-CoV-2 exprime à sa surface la protéine spike (S) qui confère aux virions un aspect de couronne. Elle est à l'origine du nom attribué à cette famille de virus, le terme corona signifie couronne en latin. Ce virus se lie via sa protéine S à l'Angiotensin Conversion Enzyme 2 (ACE2) fortement exprimée par les cellules épithéliales respiratoires, et plus particulièrement par les pneumocytes de type 2 et les cellules endothéliales ainsi que les macrophages ⁽²⁾. Le rôle exact du système immunitaire face SARS-CoV-2 constituait le défi majeur rencontré par la communauté des scientifiques au début de cette pandémie à l'exception de « l'orage ou la tempête cytokinique » incriminé dans le mécanisme physiopathologique des formes sévères de la COVID-19, rôle qui vient d'être remis en cause par une équipe néerlandaise ^(3,4).

La compréhension des mécanismes de l'immunité au covid-19 ou immunité dirigée contre le SARS CoV-2 constitue un enjeu majeur pour mieux comprendre la symptomatologie, lutter efficacement contre cet affection et proposer des thérapies adaptées pour mieux la cerner(Figure 1).

Sur le plan chronologique, la réponse immunitaire peut schématiquement être divisée en deux parties : celle qui intervient dès les premières heures après l'agression de l'hôte et fait intervenir des éléments communs sans notion de mémoire, elle est appelée immunité innée. Cette dernière est suivie dans la majorité des cas par l'implication des lymphocytes T et/ou B doués d'une grande spécificité. Elle est caractérisée surtout par sa grande spécificité, la génération de population mémoire prête à intervenir lors des contacts ultérieurs d'une manière rapide et intense. Cette partie est appelée immunité adaptative. On note que les deux type d'immunité font intervenir des éléments humoraux (solubles) et cellulaires. La symptomatologie de la maladie COVID-19 serait la conséquence des mécanismes immunologiques impliqués ainsi que du fond génétique de la personne infectée. (Fig.1).

Par ailleurs, dans cette revue de littérature, un accent particulier sera porté la réponse immunitaire innée, vu son importance dans les phases précoces de l'infections par le SARS-CoV-2.

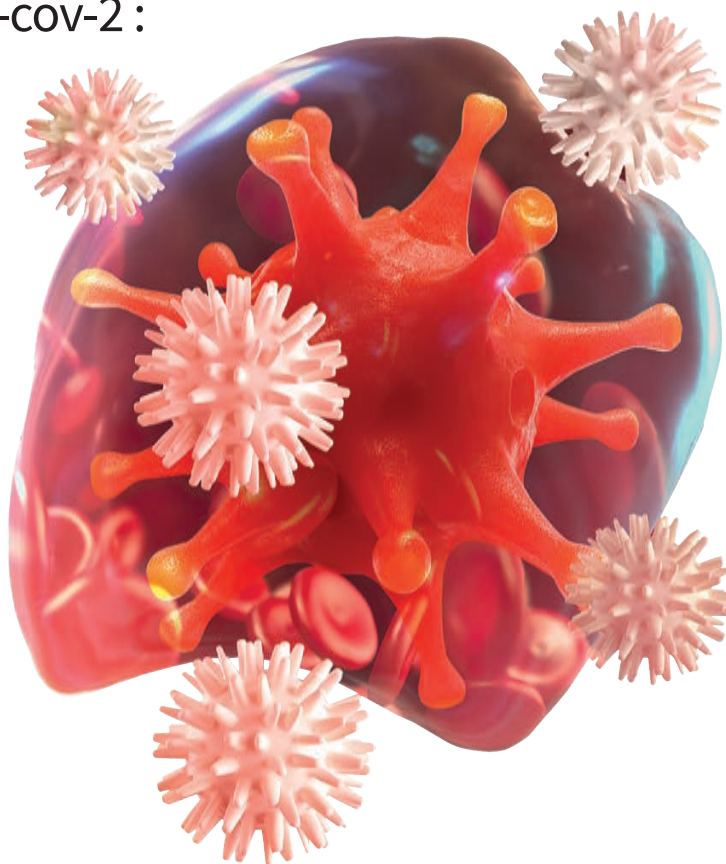


*Interferon Type I/III inclut le TNFα, Interleukine-1 et Interleukine-6 nAbs : anticorps neutralisants

FIGURE 1 : Relation entre l'évolution de la symptomatologie du COVID-19 et type de la réponse immunitaire

I- IMMUNITÉ INNÉE

La réponse immunitaire innée antivirale en général, et celle dirigée contre le SRAS-CoV-2 en particulier, met en jeu plusieurs acteurs humoraux et cellulaires. Durant cette étape, la phase précoce est cruciale, elle est caractérisée par la production des interférons (IFN) de types I et III suivie par la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF-α, IL-1 et IL-6). Plusieurs études ont montré que l'évolution de l'infection virale est directement conditionnée par des taux sériques de cette famille de cytokines. En effet, des concentrations élevées des IFN de type I et III ont souvent été associées à un bon pronostic évolutif de la COVID-19 (Fig.2) ⁽⁵⁾



L'hémogramme retrouvait une lymphopénie à 900/mm3 sans autres cytopénies. Le diagnostic positif était retenu sur un taux d'IgM élevé au test sérologique rapide et une Rt- PCR positive. La TDM thoracique par contre ne retrouvait qu'une atteinte pulmonaire minime (<10%). Le patient a été traité par azithromycine pendant 5 jours, des vitamines et des antipyrétiques. L'évolution était favorable avec l'obtention de l'apyrexie au 4^{ème} jour du traitement et régression progressive du syndrome inflammatoire.

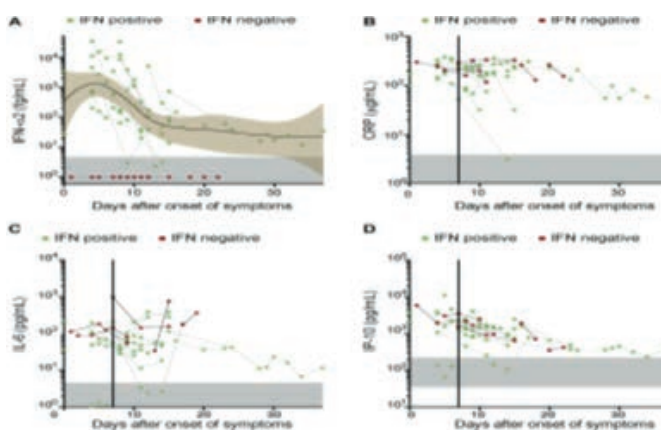
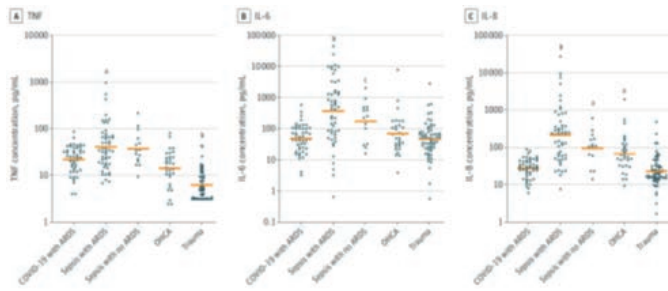


FIGURE 2: Variation des concentrations des IFN-α2, IL-6, CRP et IP-10 en fonction de la réponse immunitaire chez les patients COVID-19 ⁽⁵⁾

A partir de la fin de la première semaine après le début des symptômes, dans la situation où la réaction inflammatoire prend le dessus par le phénomène dénommé communément « orage ou tempête cytokinique », il engendre de ce fait, un déséquilibre entre une faible réponse antivirale innée et une importante inflammation à l'origine de l'évolution vers les formes sévères de la maladie COVID-19. Ce déséquilibre est objectivé par une baisse des concentrations des IFN et une augmentation des cytokines pro-inflammatoires dont le chef de file est représenté par l'IL-6.

Néanmoins, une étude néerlandaise très récente vient de remettre en cause l'implication de cet orage cytokinique dans la survenue des formes graves de la COVID-19 en montrant que les taux de cytokines pro-inflammatoires ne sont pas aussi élevés par rapport à ceux des malades non COVID-19 hospitalisés au niveau des unités de soins intensifs pour des situations cliniques où le

rôle de tempête de cytokines est établi avec certitude comme c'est cas du choc septique avec ARDS (Fig.3) ⁽⁷⁾



ARDS : syndrome de détresse respiratoire aigu, OHCA : arrêt cardiaque en dehors de l'hôpital

FIGURE 3 : Taux de cytokines chez les patients avec forme critique de COVID-19 et autres pathologies ⁽⁷⁾

En outre, on signale que le virus SARS-CoV-2 utilise des moyens s'échappent au système immunitaire innée, dans une plus grande mesure que le fait le SARS-CoV-1, en agissant sur la cascade de la synthèse et/ou d'action des IFN (Fig.4) ⁽¹¹⁾.

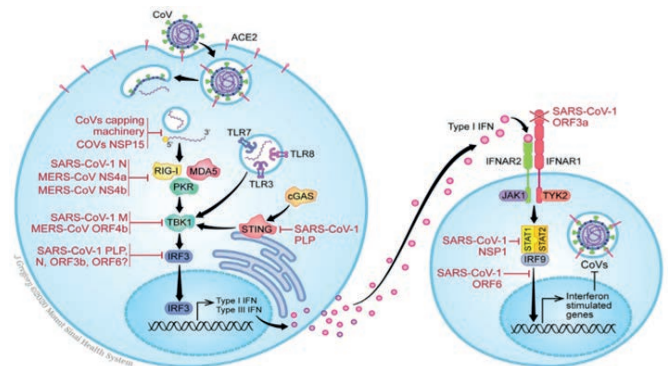


FIGURE 4 : Moyens d'échappement du SARS-CoV-2 aux interférons. ⁽⁹⁾

Enfin, il est à noter que la stimulation de la synthèse ou l'injection des IFN de type I à visée thérapeutique peut constituer une arme à double tranchant du fait que cette famille de cytokines stimule aussi l'expression de récepteur ACE-2 (Fig.5) ⁽¹⁰⁾

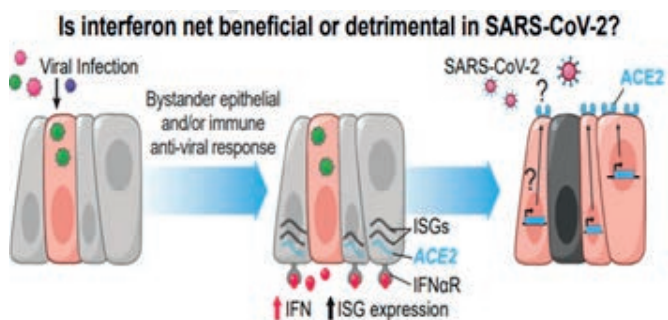


FIGURE 5 : Effets bénéfiques et néfastes des IFN type I dans l'infection SARS-CoV-2 ⁽¹⁰⁾

L'IMMUNITÉ ADAPTATIVE

Lors des primo-infections virales, ce sont les lymphocytes T CD8+ qui représentent la population lymphocytaire effectrice principale responsable de la destruction des cellules cibles infectées. Alors que la réponse immunitaire humorale représentée par les anticorps et les lymphocytes mémoires trouvent leur place dans une relative protection contre les éventuelles réinfections par le même virus.

L'efficacité des deux types de l'immunité adaptative ou acquise, cellulaire et humorale reste tributaire de la bonne fonctionnalité de la sous population lymphocytaire CD4 en leur fournissant de l'aide ou du « help » par l'intermédiaire de cytokines qu'ils produisent ou par contact membranaire intercellulaire ⁽⁶⁾ (Fig.6)

L'IMMUNITÉ CELLULAIRE

Plusieurs études ont mis en évidence l'existence de populations lymphocytes T spécifiques des protéines du SARS-CoV-2 et plus particulièrement celles dirigées contre les protéines S et N du virus témoignant de l'existence d'une immunité cellulaire spécifique avant même le début de la symptomatologie.

En effet, les patients présentant des formes graves de la maladie qui semblent présenter une lymphopénie importante caractérisée par une forte baisse des lymphocytes T circulants. En plus de cette anomalie quantitative, les résultats de la cytométrie en flux ont mis en évidence l'expression par ces cellules des molécules PD-1 and Tim-3, marqueurs phénotypiques de l'épuisement fonctionnel des lymphocytes « exhausted lymphocytes ». De plus, il a été démontré que les patients COVID-19 la présence de très fortes concentrations sériques en IL-10, cytokine immunosuppressive, non favorable à la destruction des cellules infectées par ce virus. Ensemble avec le dysfonctionnement de l'immunité innée, ces anomalies ne peuvent qu'être à l'origine de la persistance et de l'exacerbation du processus inflammatoire délétère pour l'hôte. Plusieurs études ont constaté que l'immunité cellulaire est retrouvée même chez les patients atteints de la COVID-19 avec une sérologie négative. Il a été rapporté dans plusieurs travaux très pertinents, que les patients avec des formes modérées ou asymptomatiques de COVID-19 développent une bonne immunité cellulaire contrastant avec des taux bas voire absent d'anticorps, alors que les sujets présentant des formes graves de cette affection produisent des taux très élevés d'anticorps anti-SARS-CoV-2 contrastant avec une immunité cellulaire faible

En conclusion, les cellules T chez les patients COVID-19 sont diminués en nombre et en fonction et les cytokines comme IL-10, IL-6, and TNF- α pourront être impliquées dans le processus immunopathologique des formes sévères de cette maladie.

Pour ce qui est de l'exploration de l'immunité cellulaire, elle fait appel aux techniques spécialisées et parfois lourdes, qui relèvent des activités des laboratoires de recherche, et ne peuvent en aucun cas faire partie des paramètres biologiques de routine.

L'exploration de l'immunité cellulaire chez les sujets n'ayant jamais contracté le virus SARS-CoV-2 a révélé, d'une manière surprenante, la présence de lymphocytes T CD4 et/ou CD8 spécifiques de ce virus. Cela ne pourrait être que la conséquence de la présence d'une immunité croisée entre le SARS-CoV-2 et les autres coronavirus humains, (HCoV)-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63 et HCoV-HKU1. Cette panoplie de lymphocytes T mémoire aux coronavirus qui causent le rhume peut expliquer, en partie, cette grande hétérogénéité clinique de la maladie COVID-19 ^(8,9)

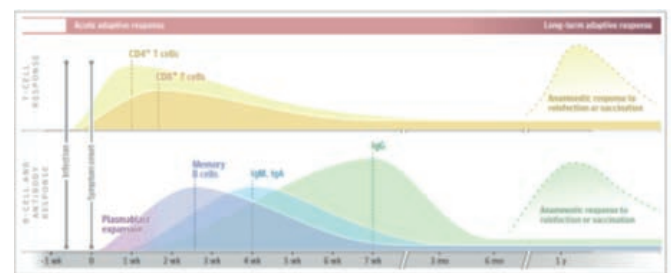


FIGURE 6 : Immunité adaptative au COVID-19 ⁽⁶⁾

L'IMMUNITÉ HUMORALE

En fonction des études sérologique, 85% voire 100% des sujets atteints de la COVID-19 produisent des anticorps contre les différentes protéines du virus SARS-CoV-2 à des concentrations détectables par différentes techniques immunologiques qualitatives et/ou quantitatives. Les principales cibles antigéniques reconnues par les anticorps sont les protéines N et S du SARS-CoV-2. La date d'apparition de ces anticorps reste un sujet d'actualité et dépend de la forme de la maladie et du fond génétique de la personne infectée. Une grande partie des malades produisent les IgM avec ou sans les IgA durant la première semaine, souvent à partir du quatrième jour, de la symptomatologie. Les IgG apparaissent souvent à partir de la deuxième semaine. Cependant, plusieurs études ont constaté que la réponse immunitaire humorale dirigée contre le SARS-CoV-2 n'obéit pas aux mêmes règles régissant la réponse humorale classique, puisqu'ils ont pu mettre en évidence des IgG avec ou sans IgM dès le quatrième jour de début des signes cliniques. Ces éléments doivent être pris en compte lors de l'interprétation des examens sérologiques (tests rapides, ELISA ou automatisés).

Pour ce qui est de la signification des anticorps anti-SARS-CoV-2 sur le plan immunisation et protection, cela dépend de leur spécificité. Seuls ceux qui reconnaissent la protéine S, et plus particulièrement le domaine RBD (receptor binding domain) de la sous-unité S1, qui se fixe au récepteur ACE2 sur la membrane de la cellule hôte sont supposés être neutralisants et par conséquent protecteurs contre une éventuelle réinfection par le même virus. Cette fonction de neutralisation doit être étudiée par les techniques de neutralisation basées sur le principe de la compétition.

Si les anticorps s'avèrent neutralisants, la durée de cette protection dépend de quelques paramètres :

- La génération de lymphocytes B mémoires et leurs durée de vie (courte ou longue)

- Persistance des anticorps dans la circulation sanguine. Plusieurs études ont constaté que la plupart des sujets infectés produisent des quantités d'anticorps qui ne persistent que durant quelques semaines voire quelques mois (3 à 6 mois) après leur apparition
- La forme de la maladie, puisqu'il a été bien établi que dans les formes bénignes voire modérées, la concentration des anticorps est faible alors, qu'elle est très augmentée dans les formes sévères.
- Dix à 15% des sujets infectés ne produisent pas d'anticorps

En absence de réaction croisées, les techniques sérologiques occupent une place primordiale dans cette pandémie et ne doivent jamais être interprétées en absence du contexte clinique, parceque le même profil peut correspondre à plusieurs interprétations possibles. En effet, une sérologie COVID-19 positive constitue le témoin d'un contact antérieur avec le virus SARS-CoV-2, que seul un interrogatoire minutieux avec ou sans examen clinique permettent de dater l'infection, d'autant plus que les IgM peuvent persister au-delà de 2 mois et les IgG un peu plus longtemps. Il faut rappeler enfin, que la présence d'anticorps dans le sang, mesurée par analyses à flux latéral ou par la méthode ELISA, ne démontre en rien la capacité de ces anticorps à bloquer efficacement une infection virale. Pour cela, on doit se référer comme déjà mentionné, de l'exploration de la capacité d'un anticorps à bloquer (ou « neutraliser ») le virus par le test de séroneutralisation. ^(11,12)

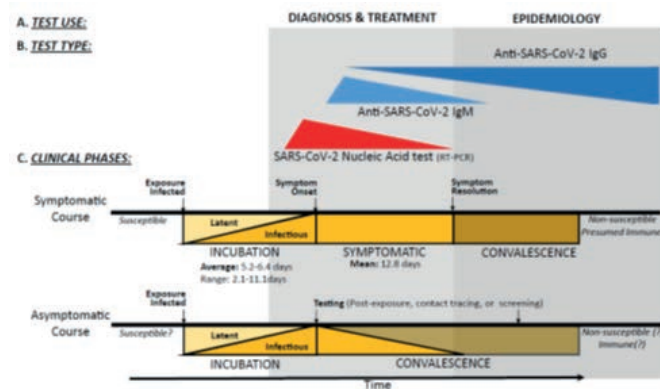


FIGURE 7 : Modalités d'indication des tests COVID-19 en fonction de la phase de la maladie ⁽¹²⁾

BIBLIOGRAPHIE

- 1-Kristian G. Andersen, Andrew Rambaut, W. Ian Lipkin, Edward C. Holmes & Robert F. Garry The proximal origin of SARS-CoV-2 Nature Medicine, 2020, volume 26 : 450-452
- 2-Yuan Huang, Chan Yang, Xin-feng Xu, Wei Xu, Shu-wen Liu Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19 Acta Pharmacologica Sinica, 2020, volume 41 : 1141-1149
- 3-Thomas Plante-Bordeneuve, Antoine Froidure, Charles Pilette Immunité et COVID-19 : état des lieux, vers une médecine de précision ?Louvain Med 2020 mai-juin ; 139 (05-06) : 337-343
- 4-Zeyu Chen, E. John Wherry T cell responses in patients with COVID-19 Nature Reviews Immunology, 2020, volume 20 : 529-536
- 5-Sophie Trouillet-Assant, Sebastien Viel, Alexandre Gaymard, Laurent Bitker, Alexandre Belot Type I IFN immunoprofiling in COVID-19 patients J ALLERGY CLIN IMMUNOL VOLUME 146, ISSUE 1, E2, JULY 01, 2020 : P206-208.
- 6-David S. Stephens M. Juliana McElrath COVID-19 and the Path to Immunity JAMA. 2020;324(13):1279-1281
- 7-Matthijs Kox, Nicole J. B. Waalders, Emma J. Kooistra, Jelle Gerretsen, Peter Pickkers Cytokine Levels in Critically Ill Patients With COVID-19 and Other Conditions JAMA October 20, 2020 Volume 324, Number 15 :1565-1567
- 8-Alba Grifoni, Daniela Weiskopf, Sydney I. Ramirez and al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19. Disease and Unexposed Individuals Cell 181, 1489-1501, June 25, 2020
- 9-Jose Mateus, Alba Grifoni, Alison Tarke and al. Selective and cross-reactive SARS-CoV-2 T cell epitopes in unexposed humans Science, Oct 2020 , Vol. 370, Issue 6512 : 89-94
- 10-Carly G.K. Ziegler, Samuel J. Allon, Sarah K. Nyquist 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 May 2020, 181 : 1016-1035
- 11-Nicolas Vabret, Graham J. Britton, Conor Gruber, Samarth Hegde, Joel Kim et al Immunology of COVID-19: Current State of the Stephanie Ward Andrew Lindsley, Josh Immunity. 2020 Jun 16; 52(6): 910-941.
- 12-Stephanie Ward, Andrew Lindsley ? Courter and Amal Assa'ad Clinical testing for COVID-19