



 4 mai 2020

***Résumé du briefing de l’OMS du 01/05/2020 :
Immunity to Covid-19 in the context of “Immunity passports”***

Ce webinaire qui avait pour but de connaître l’état d’avancement du développement d’un passeport d’immunité au Covid-19 a réuni plus de 600 personnes autour de trois experts en immunologie, en réponse pandémique et en épidémiologie.

L’accent a été mis sur l’état des connaissances scientifiques concernant la réponse immune au SARS-Co-V2 en lien avec l’intérêt de développer un passeport d’immunité pour les personnes ayant développé des anticorps anti-viraux.

La réponse innée immédiate:

Chaque fois qu’un virus pénètre dans le corps il stimule des récepteurs des cellules du système immunitaire (cellules dendritiques, macrophages, fibroblastes etc). en réponse à ce stimulus, ces cellules vont sécréter une panoplie de substances chimiques (principalement l’interféron).

Les interférons ont deux fonctions principales :

* Ce sont des molécules antivirales[[1]](#footnote-1) : elles stimulent les cellules à produire des enzymes qui bloquent la réplication virale (ex : la RNAse L). Cela ralentit la progression du virus et peut même dans certains cas éliminer totalement le virus du corps.
* Ils attirent et stimulent les cellules du système immunitaire adaptatif (les lymphocytesT et les lymphocytes B) pour combattre le virus.

Les interférons et d’autres cytokines produites sont responsables de la fièvre, des douleurs musculaires etc qui sont les premiers symptômes d’une infection. La réponse innée se calme normalement quand le virus disparait. Si l’infection virale continue, il peut y avoir perte de contrôle de la réponse innée et induction d’une tempête cytokinique.

Une réponse innée «mal adaptée» (chez les personnes âgées) peut amener à une augmentation de la prolifération virale et à une stimulation retardée de la réponse adaptative.

La réponse adaptative : les lymphocytes T : mesurable au jour 6-8 post infection

La réponse immune adaptative fait appel à deux types de cellules principales :

* Les cellules T, qui reconnaissent les cellules infectées par le virus SARS Co-V2 qui s’y multiplie. 2 types de lymphocytes T sont impliqués :
	+ Les CD8 : ces cellules tuent les cellules dans lesquelles le virus est en train de se multiplier.
	+ Les CD4 : ces cellules fournissent une aide aux cellules productrices d’anticorps (lymphocytes B) et recrutent les cellules immunes au site de l’infection.

La réponse T est critique. C’est elle qui tue les cellules dans lesquelles le virus est en train de se répliquer. Elle est responsable de ralentir ou de stopper l’infection. Elle aide les lymphocytes B à produire des anticorps.

Une fois le virus disparu, ces cellules diminuent en nombre, mais certaines cellules auront la capacité de répondre rapidement si elles rentrent à nouveau en contact avec le même virus, tuant le virus et accélérant la réponse anticorps.

La réponse adaptative : les lymphocytes B : mesurable au jour 6-8 post infection

Les lymphocytes B produisent des anticorps qui se lient à des parties spécifiques du virus.

Les IgM sont produits initialement et disparaissent quelques semaines après l’infection. Simultanément ou 2 à 3 jours après, des IgG sont produits et des titres élevés peuvent être produits pendant des mois ou des années. Des IgA sont aussi produits dans la muqueuse.

Actuellement une série de questions se posent sur la réponse anticorps :

Qualité des anticorps :

Ces anticorps neutralisent-ils le virus (bloquent-ils l’entrée du virus dans la cellule) ?

Quantité d’anticorps produits :

Quel est le titre d’anticorps produits

Durée de réponse :

Combien de temps ces anticorps persisteront suite à l’infection

Stabilité antigénique : Le virus se modifie t’il au cours du temps ? Ne serait-il plus reconnu par les anticorps spécifiques développés au cours d’une primo-infection ?

Que savons-nous de la réponse immune contre le SARS-Co-V2 ?

Des anticorps contre le virus ont été mis en évidence dans une grande partie des patients guéris

La réponse anticorps contre le virus commence à être détectable entre le jour 10 et le jour 14 (quand une bonne partie des patients commencent à guérir).

Les titres d’anticorps neutralisants sont plus élevés chez les patients ayant développé une forme plus sévère de la maladie (Wu F et al).

Chez ces patients, il est possible que les réponses innée et cellulaire aient éliminé le virus.

Lors de l’épidémie de MERS Co-V, il a été montré que les patients qui ont développé une maladie moins sévère présentaient de faibles titres d’anticorps et une forte réponse CD8. Les patients atteints plus sévèrement avaient des titres d’anticorps élevés et de faibles taux de CD8 (Zhao J et al)

La plupart des essais ne différentient pas la qualité des anticorps (neutralisants/non neutralisants)

Les tests rapides (POC tests) informent seulement de la présence ou non d’anticorps contre le virus.

Les tests ELISA peuvent informer sur la quantité d’anticorps produits mais pas sur la qualité de ceux-ci.

Les anticorps anti SARS Co-V2 sont-ils protecteurs ? On ne sait pas.

Ce que nous savons actuellement :

Pour une majorité de pathologies virales, la guérison fournit une protection ou permet le développement d’une pathologie moins sévère lors d’une seconde exposition au virus.

Cette protection est médiée par la réponse anticorps et les cellules mémoire.

Cette protection peut nécessiter des titres adéquats, une qualité d’anticorps appropriée (anticorps neutralisants).

Pour certains virus cette protection perdure après le déclin des anticorps et est due à la présence de cellules mémoire B et T.

Des modifications dans la structure du virus peut rendre cette immunité moins efficace (comme dans le cas du virus de la grippe).

L’infection par les coronavirus endémiques (HKU1, 229E, NL63, OC43) fournit une protection à court terme. Une réinfection peut se produire dans les 4 semaines. La réinfection étant due à un déclin des titres d’anticorps and à des modifications dans la séquence du virus (Galanti M and Shaman J) ; d’autres investigateurs ont trouvé que la primo-infection pouvait encore fournir une certaine protection un an plus tard (Callow et al) ; ou que les volontaires avec les titres les plus élevés en anticorps neutralisants étaient moins susceptibles de développer des symptômes lors d’une seconde infection (Barrow et al.)

Actuellement, la question se pose de savoir si les infections à coronavirus endémique sont des modèles adéquats pour le COVID-19.

Pour les coronavirus émergeants, nous ne disposons pas encore de données suffisantes pour confirmer que les anticorps sont protecteurs, pour savoir quels titres sont requis ou combien de temps ces anticorps perdurent.

Dans le cas du MERS-Co-V et du SARS-Co-V, des titres d’anticorps sont présents au moins pendant 1 ou 2 ans.

Que signifie une réponse anticorps positive ?

Cela renseigne que la personne a été infectée par le SARS-CoV-2.

Si les IgM et IgG sont positifs : L’infection est récente.

Si les IgM sont négatifs et les IgG positifs : infection datant de plusieurs semaines.

Cela ne nous dit pas si la personne est guérie

Cela ne nous dit pas si les anticorps sont neutralisants

Cela ne nous renseigne pas sur les titres (excepté pour les tests ELISA)

Cela ne nous dit pas si la personne est protégée ni ne nous renseigne sur le temps de la protection.

Des résultats faussement positifs ne sont pas exclus. Cela dépend de la spécificité du test sérologique.

Que signifie une réponse anticorps négative ?

Pas grand-chose.

Soit la personne n’a pas été infectée,

soit elle a été infectée récemment (moins de 8 à 10 jours),

soit elle a été infectée mais s’est débarrassée du virus sans monter une réponse anticorps (en développant une réponse innée et cellulaire),

soit le titre d’anticorps est sous le niveau de détection du test.

Cela ne permet pas de conclure que la personne est susceptible à une infection.

Des résultats faussement négatifs ne sont pas exclus, cela dépend de la sensibilité du test sérologique.

En conclusion, pour l’OMS, de nouvelles données scientifiques concernant la nature de la réponse immune contre le SARS-Co-V2 doivent être fournies avant de pouvoir proposer un passeport d’immunité aux personnes ayant développé des anticorps.

Bibliographie :

Barrow G et al. The effect of intranasal nedocromil sodium on viral upper respiratory tract infections in humans volunteer. Clin. Exp. Allergy 1990:20, 45-51

Callow K. Effect of specific humoral immunity and some non-specific factors on resistance of volunteers to respiratory coronavirus infection. J Hyg. 1985:95, 173-189

Galanti M and Shaman J 2020. Direct observation of repeated infections with endemic coronaviruses. <http://www.columbia.edu/~jls106/galanti_shaman_ms_supp.pdf>

Wu F, et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. medRxiv 2020: 2020.03.30.20047365.

Zhao J et al. Recovery from the Middle East respiratory syndrome is associated with antibody and T cell responses. Science Immunology 2017:2, 1-10.

*Texte proposé par Dr Mireille Baptist PhD*

*Consultante scientifique Laboratoire MGD*

1. Les coronavirus possèdent des mécanismes pour contourner cet effet antiviral. [↑](#footnote-ref-1)