



الأكاديمية الجزائرية لعلوم أمراض الحساسية  
Académie Algérienne d'Allergologie

Disponible en ligne sur

**ASJP**  
Algerian Scientific Journal Platform

<https://www.asjp.cerist.dz/en/PresentationRevue/588>



## REVUE GENERALE

# Mécanismes immunopathologiques au cours de l'infection au SARS-CoV-2

Immunopathological mechanisms in SARS-CoV-2 infection

L. LAMARA MAHAMMED<sup>a\*</sup>, F. MERAH<sup>a,\*</sup>, I. ALLAM<sup>a</sup>,  
R. DJIDJIK<sup>a</sup>

<sup>a</sup> service d'immunologie médicale, CHU Issad Hassani, Béni-Messous, Alger

Article reçu le ; 26-05-2020 ; accepté le 26-05-2020

### MOTS CLÉS

COVID-19 ;  
SARS-CoV-2 ;  
Réponse immunitaire.

### Résumé

La pandémie de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19), causée par le virus SRAS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) a touché des millions de personnes dans le monde entier. Dans cette revue, nous résumons l'état actuel des connaissances sur les réponses immunitaires innées et adaptatives suscitées par l'infection au SRAS-CoV-2 et les mécanismes immunologiques susceptibles de contribuer à la gravité de la maladie.

Le nouveau coronavirus SAR-CoV-2 altère la production de l'IFN type I et augmente la production de nombreuses cytokines proinflammatoires notamment l'IL-6 dont le taux est corrélé à la sévérité de l'infection. De plus, une augmentation du nombre de monocytes avec phénotype inflammatoire (CD14+/CD16+/IL6+) a été rapportée dans les formes sévères de l'infection.

Une lymphopénie périphérique avec diminution des LTCD4+ et LTCD8+ est décrite dans les cas sévères. Ces lymphocytes T expriment des niveaux élevés des marqueurs d'activation (HLA-DR et CD38). Pour les anticorps neutralisant produits, ils sont dirigés essentiellement contre la protéine N de la Nucléocapside, la protéine S et le RBD du virus SARS-CoV-2. En revanche, l'effet protecteur de ces anticorps reste controversé.

© 2019 Revue Algérienne d'allergologie. Tous droits réservés.

**KEYWORDS**

COVID-19;  
SARS-CoV2;  
Immune response.

**Abstract**

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has affected millions of people worldwide. In this review, we summarize the current state of knowledge of innate and adaptive immune responses elicited by SARS-CoV-2 infection and the immunological pathways that likely contribute to disease severity.

The new SARS-CoV-2 coronavirus alters the production of IFN type I and increases the production of many proinflammatory cytokines, notably IL-6, the rate of which is correlated with the severity of the infection. In addition, an increase in the number of monocytes with an inflammatory phenotype (CD 14 + CD16 + IL6 +) is reported in severe forms of the infection.

Peripheral lymphopenia with a decrease in TCD4 + and TCD8 + is described in severe forms. These LT express high levels of activation markers (HLA-DR and CD38). The neutralizing antibodies produced are directed against the N protein of the nucleocapsid, the S protein and the RBD of the SARS-CoV-2 virus. However, the protective effect of these antibodies is controversial.

\* Auteur correspondant :

Adresse e-mail : merahfatma@gmail.com (F. MERAH)

lamaramahammed.lydia@gmail.com (L.LAMARA MOHAMED)

**I. Introduction**

Le système immunitaire joue un rôle important dans la défense contre les coronavirus, dont le SARS-CoV2. Il met en jeu à la fois des mécanismes de l'immunité innée et adaptative. L'enjeu essentiel est de comprendre le rôle de ces mécanismes dans le développement d'une réponse protectrice vis-à-vis du pathogène ou au contraire une réponse incontrôlée à l'origine des dommages tissulaires. Les résultats issus des pandémies passées, SARS et MERS, et les données épidémiologiques et cliniques du COVID-19 suggèrent que la maladie passe par deux phases. Une première phase où la réponse immunitaire concerne principalement l'immunité innée avec notamment la production d'IFN I et de cytokines proinflammatoires, cette phase est souvent asymptomatique ou pauci-symptomatique et dans la majorité des cas régresse spontanément. La 2ème phase de la maladie survient dans 15 à 20% des cas, potentiellement chez les patients se détériorant entre le 7ème et 10ème jour, elle est marquée par des lésions tissulaires engendrées par une inflammation exacerbée faisant appel à différents acteurs de l'immunité innée et adaptative. Dans ce présent article, nous passons en revue les différents mécanismes immunopathologiques du COVID-19 décrits dans la littérature notamment la contribution du dysfonctionnement du système immunitaire dans la progression de la maladie.

**II. Réponse immunitaire innée**

Les virus à effet cytopathique ou cytopathologique, tel que le SARS-CoV-2, induisent la lyse des cellules infectées lors du cycle de réplication virale aboutissant à la libération de divers PAMPS (essentiellement l'ARN virale) et DAMPS (ATP, ADN de la cellule hôte...). Ces molécules initient les différents mécanismes de l'immunité innée par le biais des TLR endosomiaux (TLR3, TLR7), des RLR (RIG1, MDA5) ou d'autres senseurs cytosoliques à ARN qui activent les inflammasomes (NLRP3). La cascade de signalisation en aval, impliquant le NF- $\kappa$ B et les IRF, aboutit à la production d'IFN I et de cytokines proinflammatoires. Ces cytokines constituent la première ligne de défense contre l'infection virale [1] (figure1).

De nombreuses études soulignent que la dysrégulation de la réponse immunitaire innée contribue activement à la physiopathologie de la maladie particulièrement dans les cas sévères. Cette dysrégulation survient à différents niveaux :

**II.1 Altération de la réponse aux IFN de type I**

Classiquement lors d'une infection virale les cellules infectées ainsi que d'autres types cellulaires, notamment les cellules dendritiques plasmacytoïdes, produisent rapidement de l'IFN I (IFN $\alpha$ /IFN $\beta$ ) qui joue un rôle clé dans la réponse antivirale en limitant la dissémination du virus et en favorisant l'activation des cellules cytotoxiques [2]. Toutefois, le SARS-CoV-2 semble détourner ce

mécanisme de défense à son profit. En effet, C.Ziegler et al ont démontré que l'IFN $\alpha$  stimule l'expression des récepteurs ACE à la surface des cellules épithéliales pulmonaires, facilitant ainsi l'infection virale [3]. En outre, il n'est pas exclu que le SARS-CoV-2 ait développé des stratégies d'échappement à l'action des IFN $\alpha$  similaires à celles du SAR-CoV, à savoir : inhibition de l'interaction PAMPS/PRR [4-6] et des cascades de signalisation en aval des PRR (en interagissant avec TBK1, IKK $\epsilon$ , TRAF3 et IRF3) [4,7] ou des IFNR (STAT1) [8]. Ceci expliquerait pourquoi malgré l'intense réplication virale, la production d'IFN lors de l'infection au SARS-Cov2 reste insuffisante. Cette réponse aux IFN I est particulièrement altérée chez les cas sévères de COVID-19 comparé aux cas bénins et modérés [9].

## II.2 Dysrégulation des cellules de l'immunité innée

Suite à la libération des cytokines proinflammatoires et chimiokines par les cellules infectées (cellules épithéliales alvéolaires et les macrophages résidents), de nombreux leucocytes sont recrutés au niveau du site inflammatoire, notamment les monocytes. Des études ont rapportées la présence d'un taux significativement plus élevé de monocytes intermédiaires (CD14+CD16+), à phénotype inflammatoire (producteurs d'IL6 et de TNF $\alpha$ ), chez les patients COVID-19 comparé à des témoins sains [10-12]. Ils rapportent également que le pourcentage de ces monocytes est corrélé à la sévérité de la maladie. Ces données sont corroborées par l'étude de Lia et al, qui grâce à des analyses du transcriptome à l'échelle unicellulaire, ont pu caractériser les différentes cellules du LBA des patients COVID-19 [13]. Cette étude a révélé que les macrophages alvéolaires FABP4+ sont remplacés par des macrophages FCN1+ dérivant des monocytes, qui constitue la sous population macrophagique prédominante chez les patients avec syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA). Ces macrophages sont hautement inflammatoires et secrètent des quantités importantes de chimiokines. La même étude retrouve une proportion importante de cellules NK dans le LBA des sujets infectés. Au niveau périphérique une déplétion de ces cellules a été rapportée [14]. Les NK CD56<sup>dim</sup>, qui sont hautement cytotoxique, étaient diminuées dans les cas sévères tandis que les NK CD56<sup>bright</sup>, caractérisées par leur production cytokinique (IFN $\lambda$  et TNF $\alpha$ ), étaient diminuées chez tous les patients COVID-19 [15]. Par ailleurs, il a été noté une augmentation de l'expression du récepteur NKG2A (récepteur inhibiteur) et une diminution de l'expression des marqueurs cytotoxiques (CD107, IFN $\lambda$ , TNF $\alpha$ , granzyme B) ce qui témoigne d'un état d'épuisement fonctionnel de ces NK [16].

## II.3 Tempête cytokinique et inflammation

Une augmentation de nombreuses cytokines proinflammatoires (IL6, TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$ ,...) et chimiokines (MCP1, MIP1 $\alpha$ , IP10, IL8,...) a été rapportée chez les patients COVID-19 [17]. Chez la majorité des patients ce microenvironnement inflammatoire, par le biais du recrutement des différentes cellules immunitaires, contribue activement à la clairance du virus. Toutefois dans certains cas, un dysfonctionnement important du système immunitaire (l'altération de la réponse aux INFI, diminution de l'activité cytotoxique des cellules NK et la mobilisation des monocytes/macrophages à phénotype inflammatoire) est à l'origine d'une « tempête cytokinique » entraînant une exacerbation de la réponse inflammatoire initiale au niveau pulmonaire, qui se traduit cliniquement par un SDRA [18-20]. En effet, les patients présentant une forme sévère ont des taux significativement plus élevés de cytokines proinflammatoires particulièrement d'IL6 dont le taux est corrélé à un risque accru de mortalité [17,21-22]. Cette tempête cytokinique peut avoir des conséquences au niveau systémique, entraînant une défaillance de multiples organes: cœur, rein, foie,..... [23-24].

D'autres mécanismes peuvent contribuer à cette inflammation notamment le niveau d'expression de l'ACE2. Pour rappel, l'ACE2 régule négativement le système rénine-angiotensine et agit comme enzyme de clairance de l'angiotensine II [25]. Cette dernière en plus de ses propriétés vasoconstructrices, possède d'importantes propriétés proinflammatoires: chimiotactisme des leucocytes, production des radicaux oxygénés actifs et des cytokines proinflammatoires (IL6/TNF $\alpha$ ) [26-28]. Certaines études in vitro ont retrouvé une corrélation positive entre le taux d'expression de l'ACE2 et le risque de développer une infection au SARS-Cov [29]. La fixation du virus à l'ACE2 entraîne une diminution de son activité enzymatique avec augmentation de la concentration de l'angiotensine II, cette augmentation a été rapportée comme facteur aggravant les lésions inflammatoires induites par le virus particulièrement au niveau pulmonaire [30]. Ainsi, l'expression importante de l'ACE2 récemment rapportée chez les enfants et les adultes jeunes, pourrait expliquer leur résistance à l'infection au SARS-CoV-2 comparé aux sujets âgés et ceux souffrant de pathologies chroniques (ex : diabète, HTA) chez lesquels l'expression de l'ACE serait faible [31].

## II.4 Complément

Le système du complément est l'un des éléments de la réponse immunitaire anti virale. Une étude récente sur le SARS-CoV, qui est étroitement liée au SARS-CoV-2, a révélé que l'activation de la fraction C3 du complément exacerbe la maladie. Les souris C3 déficientes infectées par le SARS-CoV présentaient une forme respiratoire moins sévère, malgré des charges virales équivalentes dans les poumons, associée à une diminution de l'infiltration pulmonaire par les neutrophiles et les monocytes inflammatoires, ainsi qu'à des taux diminués de cytokines et de chimiokines dans le poumon et dans le sérum [32]. D'ailleurs, l'inhibition de la fraction C3 pourrait bloquer la génération des anaphylatoxines C3a et C5a au niveau intrapulmonaire et la production de l'IL-6 par les macrophages alvéolaires, ou d'autres cellules qui expriment les récepteurs C3aR et/ou C5aR, améliorant ainsi les lésions pulmonaires [33]. Une étude récente a noté une activation généralisée du complément, caractérisée par la génération de C3a et le dépôt de fragments C3 sur biopsie pulmonaire de patients atteints de COVID-19 sévère [34].

## III. Réponse immunitaire adaptative

La réponse immunitaire adaptative constitue la 2<sup>ème</sup> ligne de défense antivirale, l'activation des lymphocytes LT et LB induit la génération des effecteurs favorisant l'élimination des cellules infectées par le virus. Les TCD8<sup>+</sup> cytotoxiques sont capables d'induire la mort cellulaire par l'excrétion de perforine et de sérines protéases comme les granzymes qui sont contenus dans des granules intracellulaires. Le TCD4 helper (Th) fournit de l'aide aux LB induisant la production d'anticorps par les plasmocytes [35].

### III.1 Réponse immunitaire cellulaire

#### III.1.1 Activation des Lymphocytes LT et génération des effecteurs

Lors d'une réponse immunitaire antivirale, les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup> s'activent après une stimulation par des antigènes viraux présentés par les molécules du CMH-classe II pour LTCD4<sup>+</sup> et CMH classe I pour TCD8<sup>+</sup> exprimées à la surface des cellules présentatrices d'antigène, induisant leurs prolifération, différenciation et génération des effecteurs : LT helper (TH1, THF, TH2 et TH17) pour les T CD4<sup>+</sup>, et cellules cytotoxiques CTL pour les TCD8<sup>+</sup> [36].

Les LT CD8<sup>+</sup> cytotoxiques jouent un rôle dans l'élimination des cellules infectées par le SARS-COV et ainsi que l'apparition des lésions tissulaires. Elles représentent environ 80%

d'infiltrat cellulaires des poumons des patients atteints de SARS-CoV [37].

Les LT Helper folliculaires THF en coopération avec les LB induisent une réponse humorale T dépendantes et par la suite une production d'anticorps spécifiques du virus SARS-CoV-2 [38].

Zhou et al a rapporté l'existence d'une population aberrante Th1 avec une co-expression de l'IFN- $\gamma$  et du GM-CSF chez les patients atteints de COVID-19 hospitalisés dans l'unité des soins intensifs USI. Cette dernière est absente chez patients atteints de formes légères et chez les sujets sains. Le TH1 (l'IFN $\gamma$ +, GM-CSF+) secrète du GM-CSF et d'autres cytokines inflammatoires ce qui induit l'activation les monocytes inflammatoires (CD14+CD16+IL6<sup>high</sup>). Ces cellules vont être recrutées en grand nombre dans les poumons des patients atteints de syndrome respiratoire aigu sévère [39].

Une étude qui a été réalisée par Xu et al, a montré une augmentation du nombre des TH17 CCR6+ dans le sang périphérique d'un sujet atteint d'une forme sévère du COVID-19 [40].

Des taux élevés de cytokines de la voie Th2 (IL-4 et l'IL-13) ont été détectés chez les patients atteints de l'infection COVID-19. En revanche, aucune augmentation a été rapportée concernant de nombre des éosinophiles et des basophiles [41].

Aussi, une diminution du nombre de lymphocytes Treg (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD127<sup>low</sup>) a été décrite chez des sujets atteints de forme sévère d'infection au SARS-CoV2 [42].

#### III.1.2 Rôle de la réponse immunitaire cellulaire dans la persistance de l'infection SARS-CoV-2

La réponse immunitaire cellulaire contribue à la persistance de l'infection à SARS-CoV-2 et le passage à la chronicité. L'activation chronique et persistante des LT induit des LT épuisés et non fonctionnels. Ce phénotype a été décrit dans de nombreuses infections virales chroniques et s'accompagne souvent d'une lymphopénie. Ces LT expriment le PID-1 et le TIM3 [43]. Une lymphopénie a été décrite chez des sujets atteints de l'infection COVID-19 notamment dans les formes sévères [38,44]. De plus, une diminution du nombre de TCD8<sup>+</sup> a été constatée au cours de l'infection à SARS-COV-2. Ces lymphocytes avaient un phénotype épuisé marqué par une expression augmentée du récepteur inhibiteur NKG2A. Ces résultats suggèrent que l'épuisement fonctionnel des lymphocytes cytotoxiques est associé à l'infection à SARS-CoV-2 [45]. Au cours de l'infection virale, l'IL6 active la voie de signalisation STAT3 induisant une régulation

positive de SOCS3 (suppression of cytokine signaling), ce dernier va baisser la phosphorylation STAT4 induite par l'IL-12, aboutissant à l'arrêt de la différenciation LTCD8+ [46]. L'IL-6 peut induire également l'augmentation de l'expression de PD-1 et le blocage de la sécrétion d'IFN $\gamma$  par les CTL [46-47].

### III.1.3 Mécanismes de la lymphopénie au cours de l'infection à SARS-CoV-2

Plusieurs études ont montré une lymphopénie périphérique dans le cas du virus SARS-CoV-2. Dans l'étude de Jing Liu et al une lymphopénie a été observée chez 44,4% (12/27) des patients atteints de formes légères de l'infection COVID-19 et 84,6% (11/13) des patients atteints de formes sévères, avec une diminution de TCD4+ et TCD8+ plus importante dans les formes sévères [48]. En revanche, ces LT expriment des niveaux élevés des marqueurs d'activation (HLA-DR et CD38) [49]. En effet, des études ont montré que les particules virales et l'ARN du virus SARS-CoV-2 ont été détectés dans les LT du sang périphérique, ganglionnaires et spléniques, ce qui suggère que le virus SARS-CoV-2 pourrait infecter directement les LT induisant une lymphopénie et une altération de la réponse antivirale. Cependant les LT n'expriment pas l'ACE2, ce qui laisse la question ouverte sur le mécanisme d'adhésion de ce virus aux LT. De plus, la séquestration des LT au site d'infection (poumons) et l'élimination des LT par apoptose ont été rapportées afin d'expliquer l'origine de cette lymphopénie [50].

### III.2 Réponse immunitaire humorale

La réponse immunitaire humorale, est caractérisée par la production d'anticorps neutralisants dirigés contre la protéine N de la Nucléocapside, la protéine S et le RBD (receptor binding domain) du virus SARS-CoV-2 [51-53], ces anticorps jouent un rôle dans l'élimination du virus via la phagocytose dépendante d'anticorps ou la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) [54]. Les anticorps dirigés contre le domaine RBD sont hautement immunogènes. En effet, ces anticorps bloquent l'interaction de domaine RBD avec le récepteur ACE2 ce qui empêche la pénétration du virus SARS-CoV-2 dans la cellule cible [55].

Dans le cas du virus SARS-COV-1, les IgG étaient détectables en moyenne 2 semaines après le début des symptômes, avec un pic après 2 mois. Ces taux élevés sont restés présents pendant 6 mois, puis ont diminué progressivement (demi-vie médiane : 6,4 semaines) pour devenir indétectables 2 ans après la maladie. Les IgM sont devenues indétectables 3 mois après la maladie [56]. Par ailleurs, les patients ayant souffert de formes sévères du SRAS semblent développer des taux

sanguins d'anticorps neutralisants plus élevés pendant la maladie, mais moins durables que ceux observés chez des patients atteints de formes bénignes [57].

Dans le cas du MERS-CoV, des anticorps neutralisants spécifiques apparaissent 2 à 3 semaines après le début des symptômes (IgG, IgM et IgA) [58]. Contrairement au SRAS, l'apparition rapide des anticorps semble être corrélée à un meilleur pronostic [58-59]. En termes de persistance, des taux significatifs d'anticorps spécifiques ont été mesurés jusqu'à 34 mois après l'infection [59].

Les anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2 sont détectables 10 à 15 jours après le début de l'infection [52]. Les IgM ont été détectées vers le 9<sup>ème</sup> jour après le début de l'infection cependant les IgG sont détectables 15 jours après le début de l'infection [51,60]. La production des IgG et des IgM est quasi-concomitante [61]. Une production d'IgA anti-SARS-CoV-2 a également été décrite. Il a également été rapporté des cas avec des productions d'anticorps plus tardives, au-delà du 15<sup>ème</sup> jour après l'apparition des symptômes, et jusqu'à 30 jours après l'infection, notamment chez des patients asymptomatiques ou paucisymptomatiques. La cinétique de production d'IgM et/ou d'IgG est jusqu'au jour d'aujourd'hui mal caractérisée chez les patients asymptomatiques ou paucisymptomatiques [61] (figure 2).

En outre, la production d'IgM reste détectable pour une grande majorité de patients (80 à 97 % selon les études) et ce jusqu'à 7 semaines après l'apparition des symptômes. Le profil isotypique est donc très majoritairement IgM+ IgG+, sans pouvoir discriminer entre les patients en cours d'infection et ceux en fin d'infection [61].

Une étude de Quan-xin Long et al, menée sur 285 patients atteints de COVID-19, a montré que la durée médiane de la séroconversion IgG et IgM était de 13 jours après le début des symptômes. En outre, des taux d'anticorps semblent plus élevés pour les cas les plus sévères [62].

Comme pour le SARS, l'apparition rapide de taux élevés d'anticorps neutralisants semble être corrélée positivement à la sévérité de la maladie. Par manque de recul, on ignore encore la durée de persistance des anticorps neutralisants dans la COVID-19 [63].

Une étude réalisée par Fan Wu et al, portant sur 175 patients (15 -85 ans) atteints de formes modérées de l'infection COVID-19, démontre une différence dans la réponse immunitaire humorale entre les 15 -39 ans, les 40-59 ans et 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 [53]. Cependant, aucune différence n'a été observée entre l'âge des patients et la durée d'hospitalisation. Ces résultats indiquent que les taux élevés d'anticorps neutralisants pourraient être efficace contre ce virus. Les taux d'anticorps neutralisants étaient corrélés négativement avec le nombre de lymphocytes sanguins ( $r = -0,44$ ,  $p < 0,0001$ ) et positivement avec les taux de la CRP ( $r = 0,5$ ,  $p < 0,0001$ ). D'ailleurs, dix patients guéris avaient des taux très bas d'anticorps neutralisants, le risque de réinfection devrait être exploré chez ces patients [53].

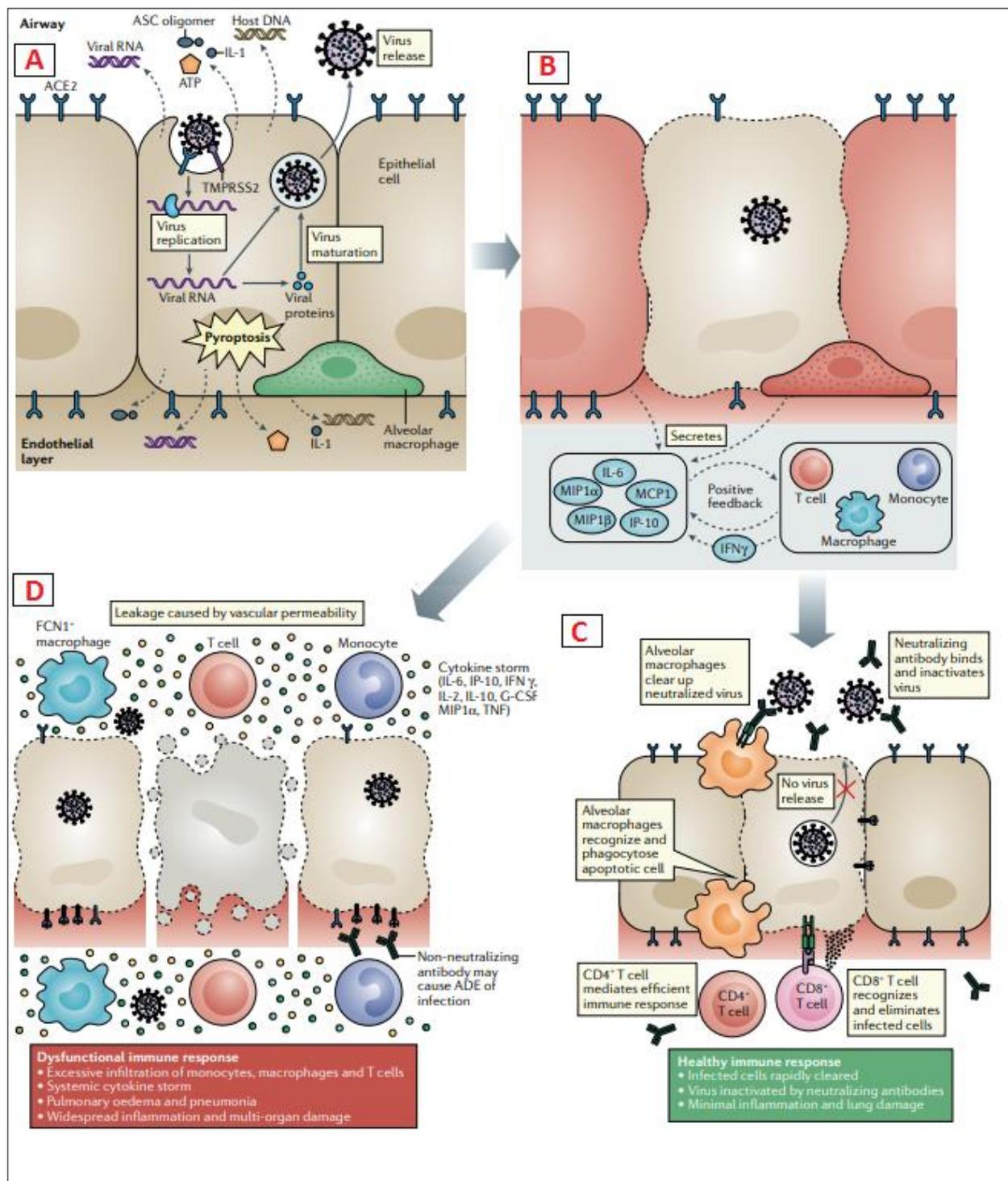
A ce jour, les épitopes cibles des anticorps neutralisants n'ont pas encore été répertoriés [38]. De plus, il n'existe pas de preuve démontrant une immunité protectrice contre le COVID-19 induite par des anticorps produits contre le SARS-CoV-2. Le titre d'anticorps neutralisant nécessaire pour assurer une protection ainsi que la durée de production d'anticorps neutralisants sont inconnus. Il faut que ces anticorps neutralisants soient produits à des titres importants sur une longue période afin de pouvoir garantir une protection durable [61].

En revanche, Il a été supposé que ces anticorps puissent augmenter l'activité proinflammatoire des cellules exprimant le récepteur FcR comme les macrophages alvéolaires. On parle alors des anticorps facilitant l'infection virale (ADE : antibody dependent enhancement). Les complexes immuns (anticorps-virus SARS-CoV-2) peuvent se fixer sur les récepteurs activateurs FcR des macrophages alvéolaires induisant la sécrétions de chimiokines tels que l'IL -8 et le MCP-1. Ces complexes peuvent également activer le complément par voie classique [38,44].

En Chine, les immunoglobulines polyclonales provenant des patients guéris de COVID-19 ont été utilisées comme traitement de l'infection à SARS-CoV-2. Les premières données suggèrent un impact positif sur la charge virale de SARS-CoV-2 et sur le taux de mortalité au cours de l'infection à SARS-CoV-2 [38]. En effet, des anticorps neutralisants quasi systématiquement présents et probablement capables d'interférer avec, voire de neutraliser, une réinfection tant que leurs taux sanguins sont significatifs (en synergie avec l'immunité cellulaire). Le temps nous dira où le SARS-CoV-2 se place dans ce paysage, tant au niveau de la durée moyenne de persistance des anticorps neutralisants, qu'au niveau de la protection contre une éventuelle réinfection [63].

#### IV. L'immunité collective

On appelle l'immunité collective ou l'immunité de groupe, la proportion de la population qui doit être immunisée pour que le virus n'arrive plus à se propager. En absence de vaccin, la mise en place d'une telle immunité par infection naturelle est théoriquement possible. Selon des modèles de modélisation épidémiologique, le seuil de l'immunité collective est défini par  $1-1/R_0$  où le  $R_0$  représente le taux de reproduction de base du virus : le nombre moyen d'individus immunologiquement naïf qu'un sujet infecté peut contaminer. Pour le COVID-19, ce taux varie d'une étude à une autre, il se situe entre 2 et 6 soit un seuil moyen de 0.67 [64-66]. Cela veut dire que l'incidence de la maladie commencera à décroître une fois que la proportion des individus immunisés aura atteint les 67%. Mais en réalité la situation est beaucoup plus complexe car elle doit tenir compte de facteurs épidémiologiques (la densité de la population, sa répartition par tranche d'âge, le comportement sociale, les facteurs de comorbidité....) et immunologiques. En effet, l'instauration d'une immunité collective efficace repose sur l'hypothèse que l'infection par le SARS-Cov2 génère une immunité protectrice or on ignore à l'heure actuelle si les patients en convalescence présentent un risque de « rechute » ou de « réinfection ». Une étude récente rapporte qu'aucune réinfection n'a été notée chez des macaques rhésus, un mois après le premier épisode d'infection au SARS-CoV-2 [67]. Ceci suggère une immunité protectrice, en moins à court terme, chez ces animaux. Dans une cohorte de 175 patients en convalescence, des anticorps neutralisants spécifiques du SARS-CoV-2 ont été détectés, à des titres variables, chez la majorité des patients ( $n=94\%$ ) 10 à 15 jours après le début de la symptomatologie [53]. Ces résultats sont prometteurs, toutefois on ne dispose d'aucune donnée quant à la persistance de ces anticorps. Des études antérieures sur d'autres espèces de coronavirus ont démontré que ces anticorps persistaient en moyenne deux ans en cas d'infection aux SARS-CoV ( $\beta$ -coronavirus) [56] et un an pour le 229E coronavirus ( $\alpha$ -coronavirus) bien que les titres n'étaient pas toujours suffisant pour empêcher la réinfection chez tous les individus [68]. Ces données suggèrent que la protection contre les coronavirus est limitée dans le temps, si ceci s'avère aussi vrai pour le SARS-CoV-2, l'immunité collective ne pourra jamais être atteinte en absence d'une vaccination récurrente. La modélisation de la dynamique de transmission du SARS-CoV-2 prédit que l'immunité à court terme ( $\approx 10$ mois) donnerait lieu à des flambées annuelles, tandis que l'immunité à long terme ( $\approx 2$ ans) conduirait à des flambées biennales [69].



**Figure 1 : Réponse immunitaire au cours de l'infection à SARS-CoV-2 [38].**

A : Réplication virale du SARS-CoV-2 dans la cellule cible avec libération des PAMPs et des DAMPs.

B : Sécrétion de cytokines proinflammatoires et chimiokines permettant le recrutement des cellules immunitaires (monocytes, macrophages et lymphocytes).

C : La Réponse immunitaire chez un sujet normal aboutit à l'élimination des cellules infectées et limite la propagation du virus.

D : Une dysrégulation immunitaire et une réponse immunitaire exacerbée avec une tempête cytokinique entraînant une défaillance de multiples organes.

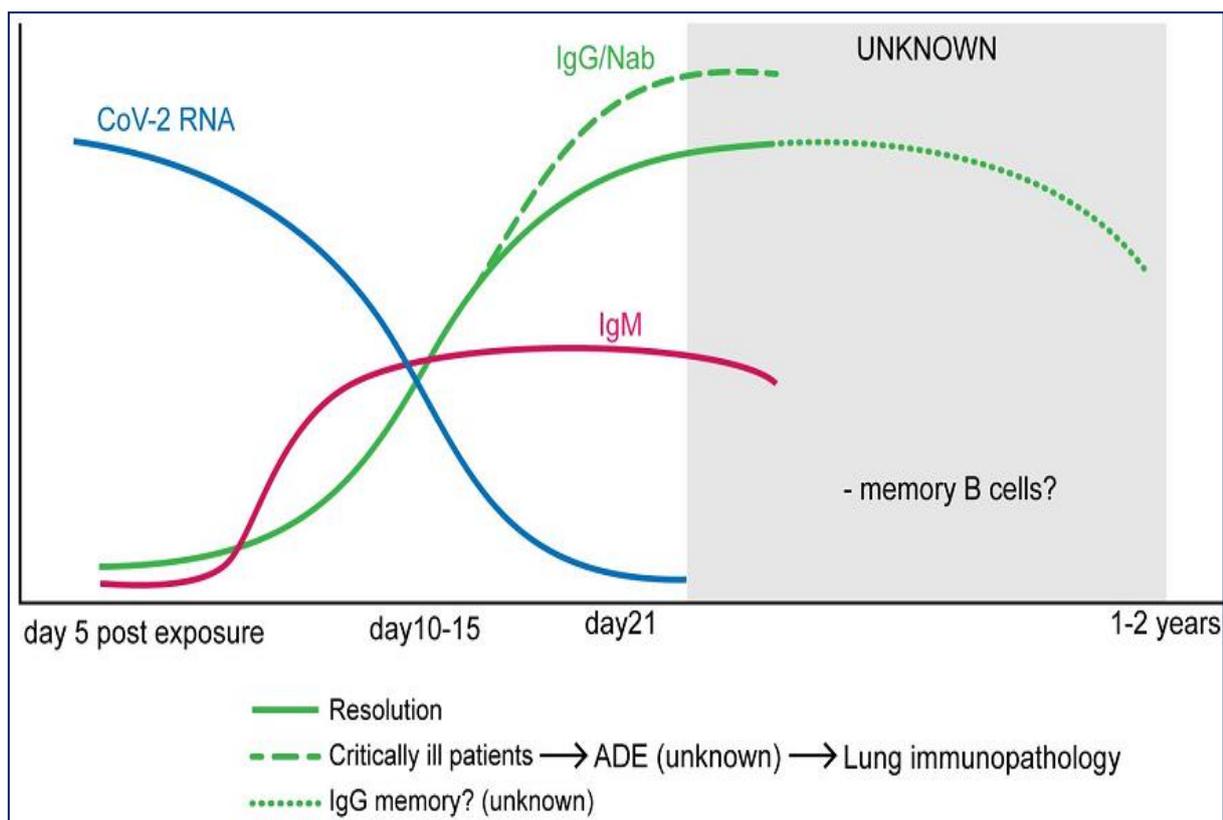


Figure 2 : Cinétique d'apparition d'anticorps IgM /IgG au cours de l'infection à SARS-CoV-2 [55]

## Conclusion

Tous les mécanismes de la réponse immunitaire développés semblent être efficaces chez la majorité des sujets infectés par le SARS-CoV-2. En revanche, il demeure certaines zones d'ombre qui expliqueraient la sévérité et l'évolution défavorable chez les patients avec des formes critiques.

Une meilleure compréhension de ces mécanismes permettrait d'envisager des stratégies thérapeutiques ciblées et précoces pour le control de l'infection.

## Références bibliographiques

1. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020; 92(4):424-32.
2. Stetson DB, Medzhitov R. Type I interferons in host defense. *Immunity.* sept 2006;25(3):373-81.
3. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, Mbanjo IM, Miao VN, Tzouanas CN, et al. 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.* avr 2020;S0092867420305006.
4. Siu K-L, Chan C-P, Kok K-H, Chiu-Yat Woo P, Jin D-Y. Suppression of innate antiviral response by severe acute respiratory syndrome coronavirus M protein is mediated through the first transmembrane domain. *Cell Mol Immunol.* mars 2014;11(2):141-9.
5. Versteeg GA, Bredenbeek PJ, van den Worm SHE, Spaan WJM. Group 2 coronaviruses prevent immediate early interferon induction by protection of viral RNA from host cell recognition. *Virology.* 25 avr 2007;361(1):18-26.
6. Sun L, Xing Y, Chen X, Zheng Y, Yang Y, Nichols DB, et al. Coronavirus Papain-like Proteases Negatively Regulate Antiviral Innate Immune Response through Disruption of STING - Mediated Signaling. *PLOS ONE.* 1 févr 2012;7(2):e30802.
7. Frieman M, Ratia K, Johnston RE, Mesecar AD, Baric RS. Severe acute respiratory syndrome coronavirus papain-like protease ubiquitin-like domain and catalytic domain regulate

- antagonism of IRF3 and NF-kappaB signaling. *J Virol.* juill 2009;83(13):6689-705.
8. Frieman M, Yount B, Heise M, Kopecky-Bromberg SA, Palese P, Baric RS. Severe acute respiratory syndrome coronavirus ORF6 antagonizes STAT1 function by sequestering nuclear import factors on the rough endoplasmic reticulum/Golgi membrane. *J Virol.* sept 2007;81(18):9812-24.
  9. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu W-C, Uhl S, Møller R, Jordan TX, et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell.* 2020.
  10. Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, Qi Y, et al. Aberrant pathogenic GM-CSF+ T cells and inflammatory CD14+CD16+ monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus. *bioRxiv.* 20 févr 2020;2020.02.12.945576.
  11. Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, Qi Y, et al. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev.* 2020.
  12. Zhang D, Guo R, Lei L, Liu H, Wang Y, Wang Y, et al. COVID-19 infection induces readily detectable morphological and inflammation-related phenotypic changes in peripheral blood monocytes, the severity of which correlate with patient outcome. *medRxiv.* 26 mars,2020;2020.03.24.20042655
  13. Liao M, Liu Y, Yuan J, Wen Y, Xu G, Zhao J, et al. The landscape of lung bronchoalveolar immune cells in COVID-19 revealed by single-cell RNA sequencing. *medRxiv.* 26 févr 2020;2020.02.23.20026690.
  14. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L, et al. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *J Infect Dis.* 2020.
  15. Wilk AJ, Rustagi A, Zhao NQ, Roque J, Martinez-Colon GJ, McKechnie JL, et al. A single-cell atlas of the peripheral immune response to severe COVID-19. *medRxiv.* 23 avr 2020;2020.04.17.20069930.
  16. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* mai 2020;17(5):533-5.
  17. Henry BM, Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 10 avr 2020.
  18. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev.* 3 avr 2020;102537.
  19. Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao S-Y. Pulmonary Pathology of Early Phase SARS-COV-2 Pneumonia in Two patients with Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology.* 2020. 15(5): 700-704.
  20. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 1 avr 2020;8(4):420-2.
  21. Ulhaq ZS, Soraya GV. Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression. *Med Mal Infect.* 2020 Jun;50(4):382-383.
  22. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *medRxiv.* 3 avr 2020;2020.03.30.20048058.
  23. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet.* 2 mai 2020;395(10234):1417-8.
  24. Shao MJ, Shang LX, Luo JY, Shi J, Zhao Y, Li XM, et al. Myocardial injury is associated with higher mortality in patients with coronavirus disease 2019: a meta-analysis. *J Geriatr Cardiol.* avr 2020;17(4):224-8.
  25. Tikellis C, Thomas MC. Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Is a Key Modulator of the Renin Angiotensin System in Health and Disease. *Int J Pept.* 2012.
  26. Simões e Silva AC, Silveira KD, Ferreira AJ, Teixeira MM. ACE2, angiotensin-(1-7) and Mas receptor axis in inflammation and fibrosis. *Br J Pharmacol.* juin 2013;169(3):477-92.
  27. Recinos A, LeJeune WS, Sun H, Lee CY, Tieu BC, Lu M, et al. Angiotensin II induces IL-6 expression and the Jak-STAT3 pathway in aortic adventitia of LDL receptor-deficient mice. *Atherosclerosis.* sept 2007;194(1):125-33.
  28. Bernstein KE, Khan Z, Giani JF, Cao DY, Bernstein EA, Shen XZ. Angiotensin-converting enzyme in innate and adaptive immunity. *Nat Rev Nephrol.* mai 2018;14(5):325-36.
  29. Hofmann H, Geier M, Marzi A, Krumbiegel M, Peipp M, Fey GH, et al. Susceptibility to SARS coronavirus S protein-driven infection correlates with expression of angiotensin converting enzyme 2 and infection can be blocked by soluble receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 9 juill 2004;319(4):1216-21.
  30. Kuba K, Imai Y, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 in lung diseases. *Curr Opin Pharmacol.* juin 2006;6(3):271-6.
  31. Chen J, Jiang Q, Xia X, Liu K, Yu Z, Tao W, et al. Individual Variation of the SARS-CoV2 Receptor ACE2 Gene Expression and Regulation. 12 mars 2020. Preprints

32. Gralinski LE, Sheahan TP, Morrison TE, Menachery VD, Jensen K, Leist SR, et al. Complement Activation Contributes to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Pathogenesis. *mBio*. 2018;9(5):e01753-18.
33. Risitano AM, Mastellos DC, Huber-Lang M, Yancopoulou D, Garlanda C, Ciceri F, et al. Complement as a target in COVID-19? *Nat Rev Immunol*. 23 avr 2020.
34. Gao T, Hu M, Zhang X, Li H, Zhu L, Liu H, et al. Highly pathogenic coronavirus N protein aggravates lung injury by MASP-2-mediated complement over-activation. *MedRxiv*. 2020.
35. Ganji A, Farahani I, Khansarinejad B, Ghazavi A, Mosayebi G. Increased expression of CD8 marker on T-cells in COVID-19 patients. *Blood Cells Mol Dis*. 1 juill 2020;83:102437.
36. Navarro J, Pérez-Ruiz M. Antiviral Immunity. *Curr Immunol Rev*. 1 juill 2011;7:19-24.
37. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*. avr 2020;92(4):424-32.
38. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 28 avr 2020.
39. Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, Qi Y, et al. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev*. 13 mars 2020.
40. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. avr 2020;8(4):420-2.
41. Yang JN. The mechanisms for COVID-19 pathologies and the antiviral Th1-activation therapy. *Preprints*. 2020.
42. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020.
43. Vardhana SA, Wolchok JD. The many faces of the anti-COVID immune response. *J Exp Med*. 1 juin 2020; 217(6):e20200678.
44. COVID-19 Science Report: Pathogenesis and Host Immune Response to SARS-CoV-2. 2020.
45. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. mai 2020;17(5):533-5.
46. Velazquez-Salinas L, Verdugo-Rodriguez A, Rodriguez LL, Borca MV. The Role of Interleukin 6 During Viral Infections. *Front Microbiol*. 10 mai 2019;10:1057.
47. Ahmadpoor P, Rostaing L. Why the immune system fails to mount an adaptive immune response to a COVID-19 infection. *Transpl Int*. 25 avr 2020.
48. Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*. mai 2020;55:102763.
49. Kadkhoda K. COVID-19: an Immunopathological View. *mSphere*. 22 avr 2020;5(2):e00344-20.
50. Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *The Lancet*. avr 2020.
51. Rokni M, Ghasemi V, Tavakoli Z. Immune responses and pathogenesis of SARS-CoV-2 during an outbreak in Iran: Comparison with SARS and MERS. *Rev Med Virol*. 2020.
52. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal*. avr 2020;10(2):102-8.
53. Wu F, Wang A, Liu M, Wang Q, Chen J, Xia S, et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. *medRxiv*. 2020.
54. Wu F, Wang A, Liu M, Wang Q et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient. *medRxiv*. 2020.
55. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity*. mai 2020.
56. Mo H, Zeng G, Ren X, Li H, Ke C, Tan Y, et al. Longitudinal profile of antibodies against SARS-coronavirus in SARS patients and their clinical significance. *Respirology*. 2006;11(1):49-53.
57. Ho MS, Chen WJ, Chen HY, Lin SF, Wang MC, Di J, et al. Neutralizing Antibody Response and SARS Severity. *Emerg Infect Dis*. nov 2005;11(11):1730-7.
58. Park WB, Perera RAPM, Choe PG, Lau EHY, Choi SJ, Chun JY, et al. Kinetics of Serologic Responses to MERS Coronavirus Infection in Humans, South Korea. *Emerg Infect Dis*. déc 2015;21(12):2186-9.
59. Okba NM, Raj VS, Haagmans BL. Middle East respiratory syndrome coronavirus vaccines: current status and novel approaches. *Curr Opin Virol*. avr 2017;23:49-58.
60. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol*. mars 2020;38(1):1-9.
61. Laëtitia LG. Cahier des charges définissant les modalités d'évaluation des performances des tests sérologiques détectant les anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2. 2020.
62. Long QX, Liu BZ, Deng HJ, Wu GC, Deng K, Chen YK, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2

in patients with COVID-19. *Nat Med* . 29 avr 2020.

63. Korsia-Meffre S. Persistence et efficacité des anticorps neutralisants contre le SARS-CoV-2 : état des connaissances et leçons des autres coronavirus humains . VIDAL. 2020.
64. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS corona virus . *J Travel Med*. 13 mars 2020;27(2).
65. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 26 mars 2020;382(13):1199-207.
66. Sanche S, Lin YT, Xu C, Romero-Severson E, Hengartner N, Ke R. Early Release - High Contagiousness and Rapid Spread of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Emerging Infectious Diseases journal*. 2020. 26(7).
67. Bao L, Deng W, Gao H, Xiao C, Liu J, Xue J, et al. Reinfection could not occur in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques. *bioRxiv*. 14 mars 2020;2020.03.13.990226.
68. Callow KA, Parry HF, Sergeant M, Tyrrell DA. The time course of the immune response to experimental coronavirus infection of man. *Epidemiol Infect*. oct 1990;105(2):435-46.
69. Kissler SM, Tedijanto C, Goldstein E, Grad YH, Lipsitch M. Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period. *Science*. 14 avr 2020.