

Covid-19: mieux comprendre l'infection pour ne pas être désarçonné par des avis et des résultats d'études en apparence discordants

R. Cohen, M. Huet, E. Grimprel, C. Weil-Olivier, D. Pinquier, F. Madhi, Y. Gillet, V. Hentgen, J. Toubiana, O. Romain, C. Levy et J. Gaudelus pour Infovac et le GPIP (Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique)

EDITORIAL



Depuis des mois, de très nombreuses études ont été publiées et de multiples avis ont été émis concernant l'évolution des variants, leur transmissibilité, leur résistance aux vaccins, leur gravité. Les résultats des études sont souvent, en apparence, contradictoires. Ces données, très relayées dans les médias et particulièrement anxiogènes pour la population et les médecins, peuvent laisser penser que rien n'enrayera cette épidémie et que « la vie d'avant » ne restera qu'un lointain souvenir. En réalité, une bonne connaissance des maladies infectieuses [1], notamment de leur physiopathologie et de leur immunité, permet de voir que les résultats de ces études ne sont pas si incohérents. Plutôt que de les considérer comme des « post-it » isolés sur un tableau, nous avons essayé de relier un certain nombre de données entre elles afin de reconstituer une partie du puzzle de l'infection à SARS-CoV-2.

NOTIONS VIROLOGIQUES DE BASE

Le SARS-CoV-2, est un gros virus (30 000 bases) de la famille des coronavirus. Son génome est constitué d'un ARN monocaténaire enveloppé codant pour une trentaine de protéines, dont quatre protéines de structure : protéine S pour « spike », E pour « enveloppe », M pour « membrane », N pour « nucléocapside ». La protéine spike est la plus importante quantitativement. Via son domaine de liaison au récepteur (*receptor binding domain*, RBD), elle permet au virus de se lier à un récepteur physiologique, l'ACE2, présent à la surface de nombreuses cellules*. C'est pourquoi la protéine S est une des cibles principales du système immunitaire : 65 à 77 % des anticorps anti-S ciblent le fragment RBD.

Comme tous les virus à ARN, le SARS-CoV-2 mute souvent et n'a pas de système de réparation de son acide nucléique. Des milliards de mutations (ce sont des accidents de lecture de l'acide nucléique) se produisent tous les jours lorsque le virus se réplique chez des milliers d'individus. Un certain nombre d'entre elles peuvent lui confé-

rer des avantages écologiques, d'autant que ce virus était à l'origine relativement peu adapté à l'homme. L'accumulation de mutations « avantageuses » aboutit à des variants dits préoccupants (*variant of concern*).

Le premier et le plus remarquable de ces avantages à ce jour est l'augmentation de la transmissibilité. Celle-ci peut être attribuée, peu ou prou, à une augmentation de l'affinité de la spike pour l'ACE2 [2] : les mutations « favorables » changent la forme de la protéine pour lui permettre de se fixer plus efficacement sur son récepteur ; autrement dit, la clé rentre plus facilement dans la serrure et induit l'infection d'un plus grand nombre de cellules. Conséquences simples : davantage de virus dans les voies respiratoires (certaines études retrouvent 10 fois plus de virus pour le variant alpha et 100 à 1000 fois plus de virus pour le variant delta). On comprend bien cela conduite à un taux de reproduction (R_0 = nombre attendu de transmissions à partir d'un seul cas, mais défini en population non immunisée et en l'absence de mesures barrières) en moyenne à 2,5 pour les souches initiales, à 4 pour le variant alpha et supérieur à 6 pour le variant delta. Néanmoins, cette inquiétude généralisée que l'on sent poindre dans la population doit être tempérée par le fait que l'affinité pour l'ACE2 ne peut pas augmenter indéfiniment, de même que le R_0 (les R_0 maximum connus sont entre 13 et 17, notamment pour la rougeole).

La seconde répercussion possible est l'augmentation éventuelle de la gravité, dont les meilleurs marqueurs sont l'augmentation des ratios infectés/hospitalisés/décès ou la modification des présentations cliniques. La gravité de la maladie n'est pas en tant que tel un avantage écologique pour le virus. Néanmoins, la charge virale étant plus élevée, on peut craindre une plus grande sévérité. En effet, pour les maladies virales ou bactériennes, un inoculum plus important est susceptible de provoquer une maladie plus grave. Pour les variants alpha et delta, qui ont prédominé en Occident, certaines études suggèrent

une gravité plus importante, d'autre pas. En fait, les variables à prendre en compte sont si nombreuses (âge, comorbidité, mesures barrières, niveau d'immunisation dans la population) qu'il est souvent bien difficile de conclure.

Un autre point d'inquiétude suscité par les mutations est la résistance à l'immunité spécifique naturelle ou postvaccinale [3]. Comme la majorité des maladies virales, la maladie Covid-19 est immunisante de façon durable pour la grande majorité des infectés. Cette immunité adaptative est (comme toujours) mixte, associant la production d'anticorps (immunité humorale) et la multiplication de cellules lymphocytaires spécifiques (immunité cellulaire). L'idée généralement répandue est que l'immunité humorale protège à la fois de la transmission et de la maladie, et que l'immunité cellulaire joue un rôle majeur dans la protection contre les formes graves. Actuellement, nombre des infections surviennent malgré une infection antérieure ou une vaccination ne sont pas liées à une perte rapide de l'immunité mais à des variants moins sensibles. Il faut bien comprendre que ces variants, qui ont une conformation spatiale modifiée, peuvent à la fois avoir plus d'affinité pour les récepteurs ACE2 et moins d'affinité pour les anticorps induits (par la vaccination ou la maladie antérieure) contre un virus ancestral ou un autre variant. Ce n'est pas une «résistance» mais une diminution de sensibilité. Rappelons qu'un phénomène similaire, connu de tous, a été observé il y a plus de 40 ans pour les antibiotiques avec les pneumocoques et les bêtalactamines. En effet, des quantités d'antibiotique plus importantes ou des molécules avec davantage d'affinité pour les récepteurs à la pénicilline ont été nécessaires pour restaurer l'efficacité des traitements. De la même façon, pour lutter contre les variants, il peut être utile d'avoir recours aux vaccins les plus immunogènes et à une dose de rappel pour aboutir à des concentrations d'anticorps neutralisants plus élevées, avec là encore de larges variations interindividuelles. Il est important de noter que ce sont aujourd'hui les vaccins qui induisent les plus forts taux d'anticorps qui

sont les plus efficaces, en particulier pour les variants préoccupants [4, 5].

IMMUNITÉ CONTRE LE SARS-COV-2 [6, 7]

Après l'infection naturelle, une immunité de type cellulaire et humorale est induite contre plusieurs protéines de structure, dont les deux plus importantes sont la spike et la nucléocapside.

Tous les vaccins disponibles à ce jour expriment uniquement la spike comme antigène du SARS-CoV-2. Les taux d'anticorps anti-spike obtenus par les vaccins, notamment à ARNm, sont, après la deuxième dose, très supérieurs à ceux suscités par la maladie naturelle, mais il n'y a aucun autre anticorps contre le SARS-CoV-2.

Cette deuxième dose, réalisée 3 semaines à 1 mois après la première, ne doit pas être considérée comme un rappel mais plutôt comme une primovaccination accélérée. En effet, une primovaccination ou une infection par le SARS-CoV-2 entraîne la maturation de cellules immunitaires spécifiques à l'antigène ou aux antigènes présentés. Ces cellules immunitaires produisent alors des anticorps et d'autres molécules permettant de lutter contre l'agent pathogène. Les anticorps passent par un pic (mobilisation des plasmocytes) puis diminuent avec le temps, le taux résiduel reflétant le pool des plasmocytes à longue demi-vie, qui lui-même diminue lentement avec le temps. Ces éléments constituent la primovaccination.

Parallèlement s'installe une immunité mémoire qui nécessite un temps minimum de maturation et de différenciation (4 à 6 mois) pour que les lymphocytes B et T «mémoires» puissent être pleinement efficaces lors d'infections futures par ce même agent pathogène.

Le rappel, qui prend en compte cet intervalle de l'ordre de 6 mois après la deuxième dose, a plusieurs effets sur ces cellules mémoires :

- il provoque une nouvelle multiplication des cellules B productrices d'anticorps, ce qui augmente le taux d'anticorps circulants contre l'agent pathogène à des taux supérieurs à ceux obtenus au décours de la primovaccination. Certes, avec le temps, leur nombre diminuera à nouveau, mais le pool de cellules B

mémoires créé sera plus important, ce qui entraînera une réponse encore plus rapide et plus forte lors des expositions ultérieures ;

- il augmente l'affinité des anticorps : les cellules B mémoires migrent vers les ganglions lymphatiques de tout l'organisme, où, par leur processus de différenciation et de maturation, elles acquièrent des mutations. Ces mutations produisent entre autres des anticorps qui se lient plus fortement aux agents pathogènes, ce qui peut renforcer leur efficacité.

Pour nombre de vaccins existants, un délai de plusieurs mois renforce cet effet rappel. Les schémas vaccinaux proposés pour les vaccins hexavalents, anti-pneumococques conjugués ou contre les papillomavirus suivent ce principe et permettent ainsi une immunité de longue durée. Récemment, le laboratoire Pfizer a annoncé qu'une troisième injection du Cominarty®, administrée 5 à 6 mois après les deux premières doses, suscitait en moyenne des taux d'anticorps 3 fois supérieurs à ceux de la deuxième dose, suggérant cet effet rappel et laissant entrevoir une bonne efficacité contre le variant delta. Une étude israélienne a montré qu'après le rappel, les charges virales étaient diminuées et l'efficacité du vaccin Cominarty® augmentée [8]. Une autre étude montre que les patients ayant reçu un rappel ont 8 à 10 fois moins de risques de présenter un forme bénigne ou grave de SARS-CoV-2 [9]. Le nombre de cellules B mémoires et les niveaux d'anticorps finissent par se stabiliser après des rappels répétés (ou une réinfection), mais à un niveau qui n'a pas été atteint avec le schéma vaccinal actuellement recommandé pour le Covid-19 ou après une infection au SARS-CoV-2.

QUE SAIT-ON DU VARIANT DELTA AUJOURD'HUI ? [3]

- Il est indiscutablement plus contagieux. Son R0 est supérieur à 6 dans les populations non vaccinées, ce qui explique l'intensité des épidémies de cet été. Cette contagiosité laisse craindre aussi une transmissibilité plus importante dans les collectivités d'enfants.

- Certaines études rapportent une augmentation de la gravité, d'autres non. Chez l'enfant, la seule étude disponible

montre que le ratio infectés/hospitalisés ne change pas avec le variant delta [10].

□ Concernant sa résistance aux vaccins, les taux d'anticorps neutralisants nécessaires pour inhiber ce variant sont 4 à 8 fois plus importants que pour les souches initiales. Cela explique que, si la majorité des vaccinés restent très bien protégés des formes graves (> 90 %), ils le sont moins contre les formes moins graves et la transmission. La protection contre les formes graves s'érode tout de même pour les plus âgés et les sujets présentant une pathologie sous-jacente sévère. Les échecs pour les formes les moins sévères chez les sujets plus jeunes surviennent soit précocement (pour ceux qui ont une réponse immunitaire initiale plus faible), soit, cas le plus fréquent, à distance (plus de 5 à 6 mois après la vaccination), les taux d'anticorps diminuant progressivement.

LA MALADIE NATURELLE DUE À UN VARIANT ANTÉRIEUR (WUHAN, ALPHA...) PROTÈGE-T-ELLE PLUS LONGTEMPS DU VARIANT DELTA QUE LES VACCINS À ARNm ?

Probablement oui ! Avant l'apparition des variants moins sensibles, les études suggéraient que la protection induite par les vaccins à ARNm était au moins égale à celle induite par la maladie naturelle. Récemment, une étude israélienne [11] suggère que ce n'est pas le cas avec le variant delta. Cette étude a comparé le taux d'infection chez des sujets infectés ou vaccinés entre janvier et février 2021. Le taux d'infection avec le delta à 6 mois était inférieur chez les sujets qui avaient contracté la maladie. Si cette donnée se confirme, plusieurs hypothèses peuvent être émises :

□ la première est que l'infection naturelle suscite une immunisation muqueuse avec production d'IgA et de cellules immunitaires T et B spécifiques localement. C'est une des raisons qui poussent au développement de vaccins administrables par voie nasale ;

□ la deuxième est que les anticorps induits par l'infection naturelle autres que la spike pourraient aussi jouer un rôle protecteur ;

□ la troisième est que le variant alpha était prédominant au moment où les patients ont été infectés en Israël, alors

que le vaccin contient un ARNm d'une souche ancestrale ;

□ la dernière est que la proportion du type d'anticorps (anti-spike, RBD ou autres) diffère peut-être entre sujets infectés et sujets vaccinés.

Finalement, dans cette étude, les sujets les mieux protégés étaient ceux qui avaient contracté la maladie et qui avaient reçu une dose de vaccin, car ils avaient probablement le répertoire d'anticorps et d'autres effecteurs immunitaires le plus large. En ce sens, les vaccinations dites « hétérologues », avec administration successive de deux vaccins de structures différentes, sont au moins aussi immunogènes, ainsi qu'il est démontré pour la séquence AstraZeneca-vaccins à ARNm [12].

FAUT-IL UN RAPPEL DU FAIT DE L'ÉMERGENCE DU VARIANT DELTA ? [13]

Cela dépend des objectifs recherchés, de la couverture vaccinale, notamment dans les populations les plus fragiles, et de la disponibilité des vaccins.

Si l'on considère globalement la très bonne efficacité contre les formes graves des deux doses (ou d'une dose après maladie), la couverture non optimale des populations fragiles et le déficit en quantité de vaccins à l'échelon mondial, il est aisé de comprendre que cette question ne soit pas une priorité pour l'OMS et certains experts.

Si l'on considère la très forte contagiosité du variant delta et l'érosion de l'efficacité sur les formes graves pour les plus âgés ou vulnérables, le risque de mortalité, d'hospitalisations et de surcharge du système de santé ainsi que le risque de re-confinement, alors le rappel apparaît comme utile pour ces populations : c'est ce qui a été recommandé en France.

Si l'on veut renforcer l'effet sur la transmission en remontant les taux d'anticorps, un rappel peut être indiqué pour les sujets non à risque : c'est déjà le cas en Israël.

CONCLUSION

Bien que certains variants soient devenus moins sensibles à l'immunité naturelle ou vaccinale, on avance doucement mais sûrement vers une immunité col-

lective globalement efficace. L'immunité contre les SARS-CoV-2 se construit progressivement dans la population grâce à la vaccination et à l'infection naturelle, le répertoire de l'immunité contre ces virus s'élargissant progressivement.

Plusieurs études suggèrent que les sujets les mieux protégés sont aujourd'hui :

□ ceux qui ont fait la maladie puis ont reçu une dose (mais ils ont aussi encouru les risques de la maladie...) ;

□ ceux qui ont été vaccinés et qui malgré cela ont présenté ensuite une infection à SARS-CoV-2, le plus souvent bénigne ;

□ et ceux qui ont eu une dose de rappel après leur schéma complet de primo-vaccination.

Pour l'instant, le dosage des anticorps après vaccination a un intérêt pour le moins limité, car, d'une part, le seuil protecteur n'a pas encore été établi pour les souches ancestrales et, d'autre part, les seuils sont difficilement prévisibles pour les variants, dont notamment le delta. □

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en rapport avec cet éditorial.

Références

- [1] NICOLLE C. : *Destin des maladies infectieuses*, 1933.
- [2] CHEN Y., GUO Y., PAN Y., ZHAO Z.J. : « Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV », *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2020 ; 525 : 135-40.
- [3] SCOBIE H., CDC : « Update on emerging SARS-CoV-2 variants and Covid-19 vaccines », 13 août 2021, www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-08-13/04-COVID-Scobie-508.pdf.
- [4] KHOURY D.S., CROMER D., REYNALDI A. et al. : « Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection », *Nat. Med.*, 2021 ; 27 : 1205-11.
- [5] EARLE K.A., AMBROSINO D.M., FIORE-GARTLAND A. et al. : « Evidence for antibody as a protective correlate for Covid-19 vaccines », *Vaccine*, 2021 ; 39 : 4423-8.
- [6] SCUDELLARI M. : « How the coronavirus infects cells - and why Delta is so dangerous », *Nature*, 2021 ; 595 (7869) : 640-4.
- [7] POLAND G.A., OVSYANNIKOVA I.G., KENNEDY R.B. : « SARS-CoV-2 immunity : review and applications to phase 3 vaccine candidates », *Lancet*, 2020 ; 396 (10262) : 1595-606.
- [8] LEVINE-TIEFENBRUN M., YELIN I., ALAPI H. et al. : « Viral loads of Delta-variant SARS-CoV-2 breakthrough infections following vaccination and booster with the BNT162b2 vaccine », *MedRxiv*, septembre 2021.
- [9] BAR-ON Y.M., GOLDBERG Y., MANDEL M. et al. : « Protection of BNT162b2 vaccine booster against Covid-19 in Israel », *N. Engl. J. Med.*, 2021 ; doi : 10.1056/NEJMoa2114255.
- [10] DELAHOY M.J., UJAMAA D., WHITAKER M. et al. : « Hospitalizations associated with Covid-19 among children and adolescents - Covid-Net, 14 states, March 1, 2020-August 14, 2021 », *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 2021 ; 70 : 1255-60.
- [11] GAZIT S., SHLEZINGER R., PEREZ G. et al. : « Comparing SARS-CoV-2 natural immunity to vaccine-induced immunity : reinfections versus breakthrough infections », *MedRxiv*, août 2021.
- [12] BOROBI A.M., CARCAS A.J., PÉREZ-OLMEDA M. et al. : « Immunogenicity and reactogenicity of BNT162b2 booster in ChAdOx1-S-primed participants (CombiVacS) : a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial », *Lancet*, 2021 ; 398 (10295) : 121-30.
- [13] OLIVER S., CDC : « Framework for booster doses of Covid-19 vaccines », 30 août 2021, www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-08-30/09-COVID-Oliver-508.pdf.