

# Physiopathologie de l'infection à SARS-CoV-2 et de la Covid-19 pour les nuls

R. Cohen, pédiatre, infectiologue, GRC Gemini, CHI de Créteil, GPIP, AFPA et ACTIV  
V. Hentgen, service de pédiatrie, Centre hospitalier de Versailles

Pour une bonne utilisation des outils diagnostiques et des traitements proposés pour cette infection virale, comprendre quelques éléments de physiopathologie est utile, voire nécessaire [1]. Au cours de cette épidémie, l'expérience a montré que le même virus peut donner des tableaux cliniques très différents suivant les personnes, allant de formes complètement asymptomatiques (aucun symptôme mais RT-PCR ou test antigénique positif et/ou sérologie positive) jusqu'au décès.

On doit concevoir le spectre clinique des infections à SARS-CoV-2 comme une pyramide ayant les formes asymptomatiques pour base et les décès pour sommet (figure 1). La forme de cette pyramide peut changer en fonction des comorbidités, des facteurs ethniques et socio-économiques, de l'âge et de la disponibilité des outils diagnostiques. La pyramide chez l'enfant est ainsi beaucoup plus petite et beaucoup plus plate.

Entre le moment de contact avec le SARS-CoV-2 et les formes les plus graves peuvent se succéder plusieurs étapes en cascade : exposition, infection (mise en évidence du virus et/ou sérologie positive), maladie bénigne, maladie grave, décès (figure 2).

Le passage d'une étape à l'autre dépend de différents facteurs extrinsèques et intrinsèques (figure 3). Ces mêmes facteurs sont aussi capables d'expliquer que, parmi les membres d'une même famille dormant dans la même chambre sans aucune protection, certains seront infectés, avec des symptômes plus ou moins marqués, alors que d'autres ne seront pas contaminés.

Parmi les facteurs extrinsèques, trois sont importants à souligner :

□ le premier est la quantité de virus infectants (inoculum). Dans de nombreuses maladies infectieuses, la gravité de la maladie peut être proportionnelle à l'inoculum. Cela semble aussi être le cas pour le SARS-CoV-2 : une élégante

étude réalisée dans des casernes suisses a montré que, lorsque des mesures barrières ont été mises en place, le nombre de militaires infectés a été réduit de façon significative, et que, parmi les sujets infectés malgré les mesures barrières, la proportion de sujets symptomatiques a diminué de façon encore plus nette [2]. Certains auteurs ont suggéré que le port du masque pouvait agir comme une « variolisation », de petites quantités de virus pouvant immuniser des sujets sans déclencher de maladie grave [3];

□ le deuxième réside dans les variations génétiques. Ces virus, comme d'autres, mutent. Il n'est pas exclu que des variations génétiques puissent influencer leur transmissibilité et leur pathogénicité, voire faire qu'ils échappent à une réponse immunitaire spécifique induite par des infections préalables ou une vaccination. A ce jour, il n'y a pas de preuve de l'implication de ces variations dans l'évolution de la maladie [4];

□ le troisième est l'aggravation de la maladie liée à des co-infections virales (comme la grippe) ou bactériennes. Là encore, nous disposons de quelques observations mais pas de preuve.

Parmi les facteurs intrinsèques, le système immunitaire de l'hôte a un rôle à double tranchant : il est le plus souvent protecteur, mais il est aussi parfois responsable des complications de la maladie. En dehors de la réponse immunitaire (immunité innée, immunité adap-

tative et immunité croisée avec les autres coronavirus), l'expression des récepteurs ACE2 semble être le second facteur intrinsèque capable d'influer sur le cours de la Covid-19 (encadré page 3) :

□ l'immunité innée est, avec l'effet barrière des microbiotes et les téguments, une des premières lignes de défense [5]. Elle repose sur différents types de cellules, dont les macrophages, les polynucléaires, les mastocytes... Son efficacité peut être améliorée par l'entraînement immunitaire ;

□ les SARS-CoV-2, après s'être fixés sur les récepteurs ACE2 des cellules respiratoires rhinopharyngées, pénètrent dans ces cellules et utilisent toute la machinerie intracellulaire pour répliquer leurs ARN, reconstituer des virions et les libérer en lisant les cellules infectées. Les enfants présentent moins de récepteurs à la surface de leurs cellules, ce qui explique peut-être en partie leur moindre sensibilité à ce virus [6];

□ le SARS-CoV-2 est assez différent des autres coronavirus, et, d'une façon générale, les anticorps dirigés contre les coronavirus habituels n'exercent pas d'effet protecteur en population générale. Néanmoins, il n'est pas exclu que l'immunité cellulaire et l'immunité humorale dirigées contre les coronavirus habituels puissent jouer un rôle ; nous y reviendrons [7, 8];

□ l'immunité spécifique (ou adaptative) observée chez les enfants après une infection à SARS-CoV-2 apparaît comme

Figure 1  
Pyramide des manifestations cliniques du SARS-CoV-2

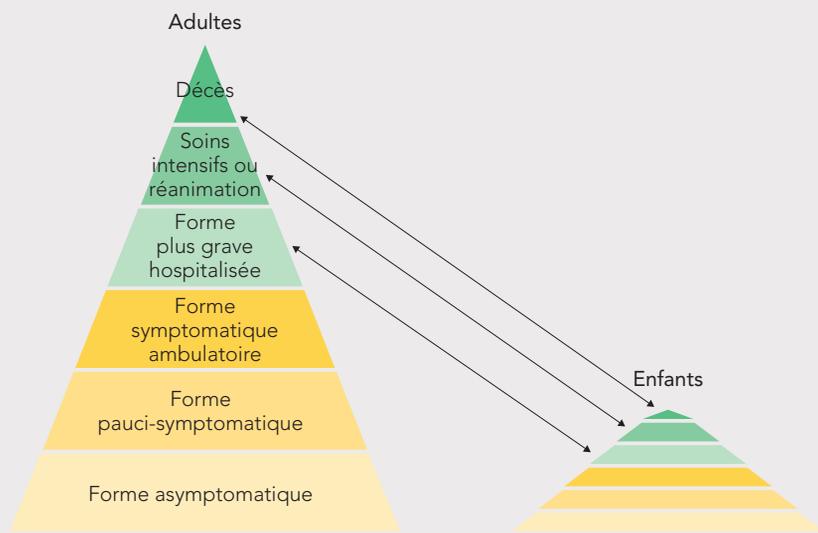


Figure 2  
La cascade des infections à SARS-CoV-2 et les facteurs pouvant l'influencer

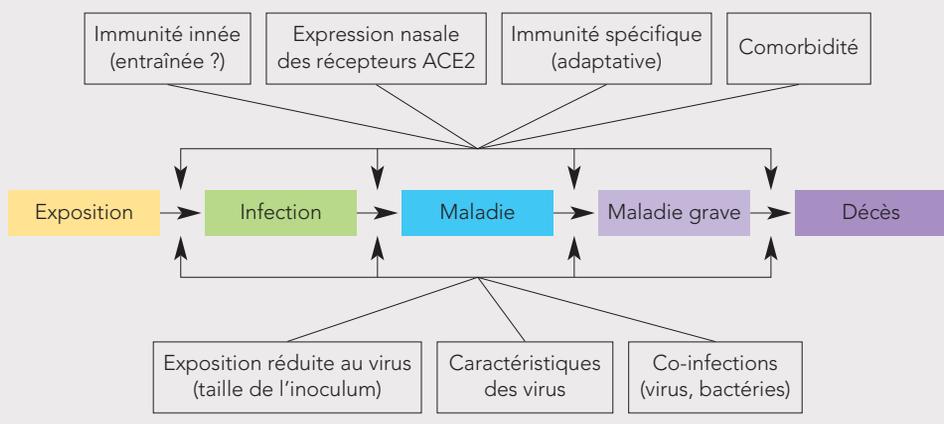
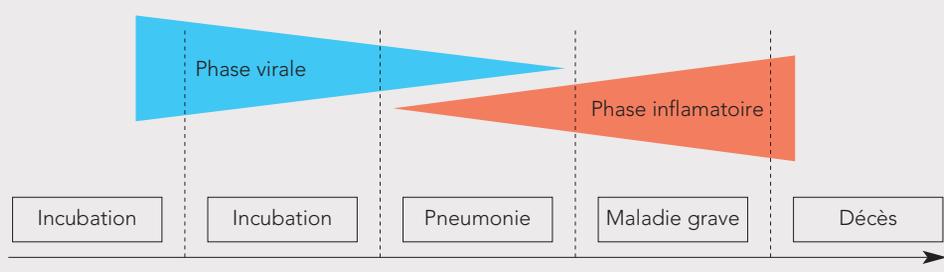


Figure 3  
Places respectives de la réplication virale et de la réponse immuno-inflammatoire dans les manifestations de l'infection à SARS-CoV-2



significativement différente de celle des adultes [9];

□ enfin, les comorbidités favorisant les formes graves de Covid-19 sont bien moins fréquentes chez l'enfant (en tout cas en Europe) que chez l'adulte.

Le temps d'incubation moyen est estimé à environ 7 jours après l'exposition. Après une phase ORL initiale qui dure jusqu'à 10 jours et au cours de laquelle l'excrétion maximale du virus se produit 5 à 8 h avant le début des symptômes, la plupart des personnes infectées guérissent spontanément, comme dans une infection virale classique. Une partie des personnes infectées évoluent vers une pneumonie, parfois sévère, dont la durée moyenne d'apparition est de 9 jours. L'excrétion virale chez ces personnes est prolongée et induit une réponse inflammatoire de l'hôte associée à des niveaux accrus de cytokines pro-inflammatoires, d'où un tableau hyper-inflammatoire dénommé « orage cytokinique » et potentiellement fatal.

Sur le plan immunitaire, le SARS-CoV-2 présente plusieurs particularités par rapport aux autres virus respiratoires (figure 4) [1, 10]. Le SARS-CoV-2 infecte en premier lieu les muqueuses du nez et de la gorge. Parfois, les défenses immunitaires innées permettent de le stopper à ce niveau, sans mise en route de l'immunité spécifique. Il faut noter cependant que l'infection à SARS-CoV-2 est une de celles qui font le moins monter la production locale d'interférons 1 et 3. Cependant, la voie de l'interféron de type 1 joue un rôle majeur : plusieurs études ont montré que des patients présentant des anomalies dans la voie de l'interféron 1 ont une clairance virale moindre et sont à risque plus élevé de faire des formes graves. Si ces premières défenses ne suffisent pas, l'immunité spécifique (humorale et cellulaire) contrôle l'infection chez la majorité des patients [11, 12]. La plupart des malades de la Covid-19 n'ont que des symptômes ORL plus ou moins marqués ou sont asymptomatiques. Les manifestations cliniques initiales semblent liées essentiellement à la réplication virale. En revanche, les manifestations tardives et

## Immunité innée, immunité entraînée, immunité adaptative (spécifique), mémoire immunitaire, je n’y comprends plus rien !

En dehors des microbiotes (effet barrière) et des téguments, la défense contre les agents pathogènes repose sur l’immunité innée et l’immunité adaptative (ou acquise).

**L’immunité innée** repose sur de nombreuses cellules : macrophages, polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, basophiles, cellules tueuses, cellules présentatrices d’antigènes... et probablement de très nombreuses autres cellules, dont les cellules épithéliales. Ces cellules sont capables de phagocyter et de détruire des agents pathogènes reconnus comme étrangers, notamment en sécrétant des cytokines. C’est une réponse non spécifique, rapide et efficace (à condition que la quantité de pathogènes et les facteurs de pathogénicité ne la débordent pas). Il n’y a pas de mémoire immunitaire à proprement parler, mais l’entraînement induit par des infections ou des vaccinations récentes pourrait améliorer l’efficacité de l’immunité innée par des phénomènes épigénétiques, en déroulant plus rapidement la chromatine et en majorant la vitesse et l’intensité de la production de cytokines. On parle alors **d’immunité entraînée**. Depuis quelques mois l’immunité innée « entraînée » a été mise en exergue et pourrait être impliquée dans la protection contre le SARS-CoV-2.

Bien entendu, l’immunité innée « collabore » avec **l’immunité adaptative**, notamment grâce aux cellules présentatrices d’antigènes. L’immunité acquise repose sur les lymphocytes B (sécréteurs d’anticorps) et T. Elle est extrêmement efficace, mais nécessite 7 à 14 jours pour être activée. Elle est spécifique d’un agent pathogène et s’accompagne d’une mémoire immunitaire permettant de raccourcir les délais de réponse en cas de nouvelle infection avec le même pathogène.

Depuis quelques années, de multiples publications soulignent les effets collatéraux positifs de certains vaccins. Le meilleur exemple est certainement celui de la vaccination contre la rougeole, qui a réduit la mortalité infantile due aux infections bien au-delà de la prévention de la mortalité directement liée à la maladie. En effet, si on savait depuis longtemps que la rougeole était immunodéprimante, on sait maintenant qu’une partie au moins de cet état est liée à un amnésie immunitaire, les patients infectés redevenant « naïfs » vis-à-vis de pathogènes contre lesquels ils étaient déjà immunisés, ce qui explique la surmortalité observée [17]. De même, plusieurs études ont suggéré que la vaccination par le BCG avait réduit, dans certains pays en voie de développement, la mortalité et la morbidité liées aux autres maladies infectieuses. Cet effet collatéral positif est resté inexpliqué pendant longtemps [18].

graves sont, chez l’adulte (pneumopathie grave, thrombose, atteintes neurologiques et rénales...) comme chez l’enfant (syndrome de Kawasaki atypique), clairement liées à des réponses immunitaires inappropriées, excessives et inadéquates. En effet, lorsque la première phase de la réponse immunitaire n’a pas réussi à entraîner une clairance virale, d’autres voies immunitaires sont alors recrutées avec une forte expression de cytokines [13]. De faibles défenses antivirales innées et des processus pro-inflammatoires élevés font partie des caractéristiques essentielles de la Covid-19 sévère [14].

Si les patients guérissent « naturellement » d’une maladie infectieuse, c’est que leur système immunitaire a réussi à contrôler l’infection grâce à l’action souvent combinée des anticorps neutralisants et de l’immunité cellulaire. La maladie est donc immunisante pour l’immense majorité des patients. Il faut souligner que la charge virale diminue nettement dès que les anticorps sont détectables. Cependant, les anticorps détectés par des tests de diagnostic rapide ou dosés par ELISA après la maladie témoignent du contact avec le virus et de cette immunisation. Cela ne veut pas dire que ces anticorps dosés en routine sont eux-mêmes protecteurs. Ils peuvent témoigner de la présence d’anticorps neutralisants et de la mise en place d’une immunité cellulaire, mais ils n’excluent pas la présence d’anticorps facilitants pouvant aggraver la maladie lors d’un contact ultérieur.

Une proportion non négligeable (10 à 20 %) des patients ayant été infectés et guéris gardent une PCR positive dans les semaines ou mois qui suivent l’infection. Cela ne veut pas dire qu’ils ne sont pas guéris. Si la majorité d’entre eux sont asymptomatiques, quelques-uns se plaignent d’asthénie, d’autres ont des symptômes respiratoires ou digestifs persistants sans que l’on puisse affirmer que le SARS-CoV-2 en est responsable. Plus inquiétant, une dizaine de cas de réinfections certaines avec des souches virales différentes ont été rapportés. Si certains d’entre eux étaient asymptomatiques ou

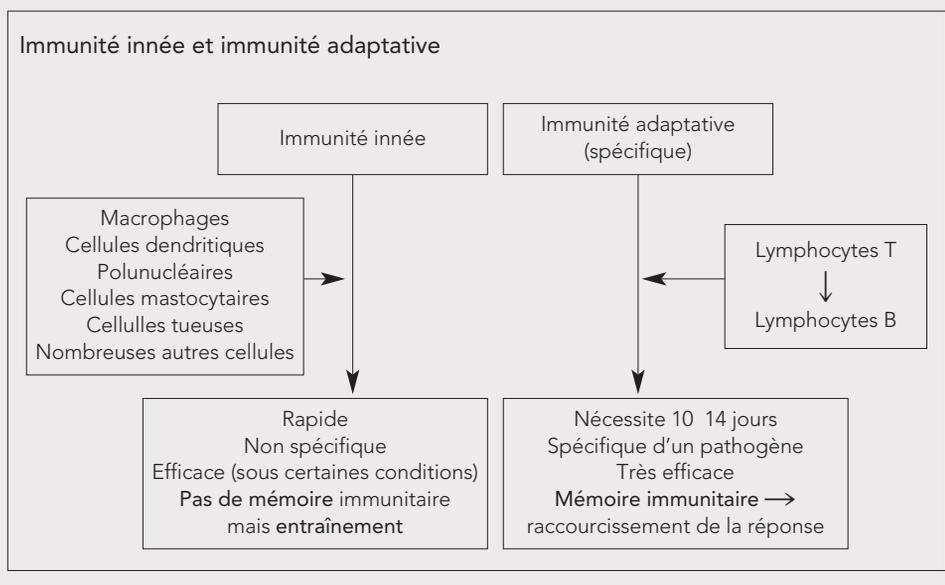
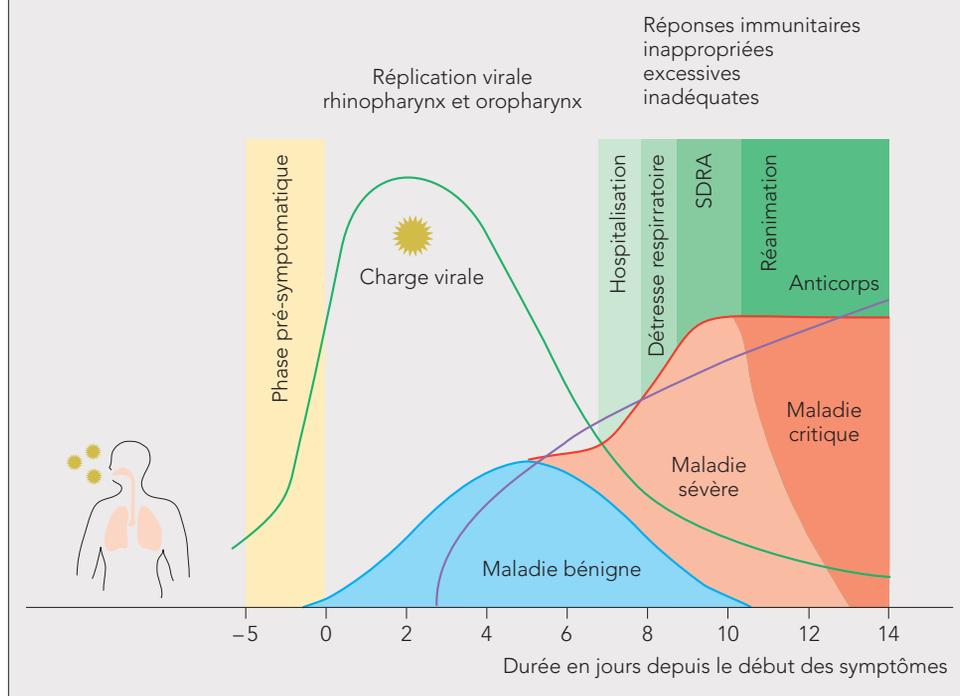


Figure 4  
Présentation schématique de la chronologie de la charge virale, des réponses immunitaires et des tableaux cliniques de la maladie (d'après [1])



pauci-symptomatiques, d'autres étaient franchement plus graves. Des questions restent donc en suspens : on ignore encore quel pourcentage des sujets infectés une première fois est susceptible de refaire des formes symptomatiques, dans quels délais ces réinfections peuvent survenir, et si ces réinfections sont liées à des pertes des anticorps ou de l'immunité cellulaire plus rapides ou à la présence d'anticorps facilitants. Ce

point sera aussi à surveiller après la vaccination.

Des infections préalables à l'infection à SARS-CoV-2 par d'autres coronavirus sont-elles susceptibles de protéger contre la Covid-19 ? Des études suggèrent un certain degré de protection croisée entre les coronavirus habituels et le SARS-CoV-2. En effet, les auteurs ont détecté des cellules T CD4+ réagissant au SARS-CoV-2 chez environ 40 à 60 %

des personnes non exposées, ce qui témoignerait d'une reconnaissance des cellules T chez les patients préalablement infectés par les coronavirus habituels. De même, une autre étude, très récente, montre la présence d'anticorps ayant une activité anti-spike chez des patients n'ayant jamais été infectés par le SARS-CoV-2 [15]. Ces anticorps prévalent particulièrement chez les enfants. Les études sur la présence et la persistance des anticorps anti-SARS-CoV-2 donnent des résultats assez discordants. Si des études populationnelles montrent une relative stabilité des taux d'anticorps [15, 16], d'autres plus limitées ont montré des baisses des titres d'anticorps variables d'un individu à l'autre et parfois rapides chez certains patients. Une étude a même évalué la demi-vie des anticorps : 54 jours pour les anticorps anti-nucléoprotéines, 85 jours pour les anticorps anti-spike. Enfin, des études portant sur l'immunité cellulaire sont plutôt rassurantes. Dans une étude récente, une mémoire immunitaire impliquant au moins trois composantes de l'immunité cellulaire était mesurable chez 90 % des sujets 5 mois après l'infection, suggérant que l'immunité contre le SARS-CoV-2 devrait, chez la majorité des patients, se prolonger bien au-delà de ce délai. La majorité mais pas tous... Comme dit plus haut, un certain nombre de patients ont présenté une deuxième infection à SARS-CoV-2 attestée... □

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

## Références

[1] CEVIK M., KUPPALLI K., KINDRACHUK J., PEIRIS M. : « Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2 », *BMJ*, 2020; 371 : m3862.  
[2] BIELECKI M., ZÜST R., SIEGRIST D. et al. : « Social distancing alters the clinical course of Covid-19 in young adults : a comparative cohort study », *Clin. Infect. Dis.*, 2020 : ciaa889.  
[3] GANDHI M., RUTHERFORD G.W. : « Facial masking for Covid-19. Potential for 'variolation' as we await a vaccine », *N. Engl. J. Med.*, 2020; 383 : e101.  
[4] KORBER B., FISCHER W.M., GNANAKARAN S. et al. : « Tracking changes in SARS-CoV-2 spike : evidence that D614G increases infectivity of the Covid-19 virus », *Cell*, 2020; 182 : 812-7.  
[5] MANTOVANI A., NETEA M.G. : « Trained innate immunity, epigenetics, and Covid-19 », *N. Engl. J. Med.*, 2020; 383 : 1078-80.  
[6] BUNYAVANICH S., DO A., VICENCIO A. : « Nasal gene expression of angiotensin-converting enzyme 2 in children and adults », *JAMA*, 2020; 323 : 2427-9.  
[7] GRIFONI A., WEISKOPF D., RAMIREZ S.I. et al. : « Targets of

T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with Covid-19 disease and unexposed individuals », *Cell*, 2020; 181 : 1489-1501.  
[8] LE BERT N., TAN A.T., KUNASEGARAN K. et al. : « SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of Covid-19 and SARS, and uninfected controls », *Nature*, 2020; 584 : 457-62.  
[9] WEISBERG S.P., CONNORS T.J., ZHU Y. et al. : « Distinct antibody responses to SARS-CoV-2 in children and adults across the Covid-19 clinical spectrum », *Nat. Immunol.*, 2020; doi : 10.1038/s41590-020-00826-9.  
[10] FISHER A. : « Resistance of children to Covid-19. How ? », *Mucosal Immunol.*, 2020; 13 : 563-5.  
[11] ZHANG Q., BASTARD P., LIU Z. et al. : « Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening Covid-19 », *Science*, 2020; 370 : eabd4585.  
[12] BECK D.B., AKSENTIJEVICH I. : « Susceptibility to severe Covid-19 », *Science*, 2020; 370 : 404-5.  
[13] ZHOU Z., REN L., ZHANG L. et al. : « Heightened innate im-

mune responses in the respiratory tract of Covid-19 patients », *Cell Host Microbe*, 2020; 27 : 883-90.  
[14] BLANCO-MELO D., NILSSON-PAYANT B.E., LIU W.C. et al. : « Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of Covid-19 », *Cell*, 2020; 181 : 1036-45.  
[15] NG K.W., FAULKNER N., CORNISH G.H. et al. : « Preexisting and de novo humoral immunity to SARS-CoV-2 in humans », *Science*, 2020; eabe1107.  
[16] GUDBJARTSSON D.F., NORDDAHL G.L., MELSTED P. et al. : « Humoral immune response to SARS-CoV-2 in Iceland », *N. Engl. J. Med.*, 2020; 383 : 1724-34.  
[17] MINA M.J. : « Measles, immune suppression and vaccination : direct and indirect nonspecific vaccine benefits », *J. Infect.*, 2017; 74 : S10-S17.  
[18] DE CASTRO M.J., PARDO-SECO J., MARTINÓN-TORRES F. : « Nonspecific (heterologous) protection of neonatal BCG Vaccination against hospitalization due to respiratory infection and sepsis », *Clin. Infect. Dis.*, 2015; 60 : 1611-9.