

I Mises au point interactives – Infectiologie



R. COHEN

ACTIV, Association Clinique et Thérapeutique Infantile du Val-de-Marne, CRÉTEIL, GPIP, Groupe de Pathologie Infectieuse pédiatrique, PARIS, Unité Court Séjour, Petits nourrissons, Service de Néonatalogie, CHI CRÉTEIL, Clinical Research Center (CRC), CHI CRÉTEIL.

La pandémie de COVID-19 causée par le SARS-CoV-2 a bouleversé nos vies, nos comportements, notre santé physique et mentale, nos activités sociales et professionnelles, ainsi que nos pratiques médicales. Elle a aussi stimulé la recherche médicale comme jamais dans le passé et le développement de vaccins très efficaces qui ont été produits à une vitesse sans précédent grâce à l'utilisation de nouvelles technologies. L'efficacité de ces vaccins a été érodée pour les formes les moins sévères de la maladie et la transmissibilité a été modifiée par l'émergence de nouveaux variants plus contagieux. Sans programme de vaccination extensif et maintenu, cette situation sanitaire risque de durer des années. Nous sommes toujours dans une course pour enrayer la diffusion des variants, course que nous ne pourrions gagner que grâce à une vaccination intensive.

Depuis des mois, de très nombreuses études ont été publiées sur l'évolution des variants [1, 2], leur transmissibilité et leur résistance aux vaccins. Ces données anxiogènes peuvent laisser à penser que rien n'endigera cette épidémie et que "la vie d'avant" ne restera qu'un lointain souvenir. En réalité, grâce à la combinaison de la vaccination, de l'utilisation des tests de diagnostic au bon moment en se posant les bonnes questions, des mesures d'hygiène et très prochainement de l'utilisation de nouveaux médicaments efficaces dès les premiers symptômes, on peut penser que nous ne sommes plus loin de la "fin de partie".

COVID-19 : fin de partie ?

Cependant, la fin de partie ne signifie pas la disparition du SARS-CoV-2 et de la maladie COVID-19, mais une évolution vers un virus respiratoire plutôt saisonnier (comme la grippe ou le virus respiratoire syncytial), ne saturant plus à lui seul le système de santé et n'imposant plus de confinement.

Pour comprendre cette évolution probable, il est nécessaire de revenir sur les notions virologiques et la physiopathologie, puis sur l'immunité contre le SARS-CoV-2.

■ Notions virologiques de base

Le SARS-CoV-2 appartient à la famille des coronavirus. C'est un assez gros virus à ARN "monobrin" enveloppé, codant pour une trentaine de protéines dont quatre protéines de structure potentiellement immunogènes : S pour spike, E pour enveloppe, M pour membrane et N pour nucléoprotéine. Ce virus provenant au départ de chauves-souris, grâce à un certain nombre de mutations et un hôte intermédiaire, s'est adapté à l'homme.

La protéine la plus importante quantitativement est la protéine de pointe ou spike, qui permet aux virus de s'accrocher et de pénétrer dans les cellules grâce à un récepteur physiologique ACE2 présent à la surface de très nombreuses cellules (**encadré 1**) [3, 4]. Cette protéine de pointe assez volumineuse suscite des anticorps seulement contre quelques fragments spécifiques, notamment le RBD (la partie se fixant sur le récepteur), représentant entre 65 et 77 % des anticorps anti-S.

Comme tous les virus, il mute souvent. Des milliards de mutations se produisent

ainsi tous les jours, lorsque le virus se réplique chez des milliers d'individus, et un certain nombre d'entre elles peuvent lui conférer des avantages écologiques, d'autant qu'il était, à l'origine, relativement peu adapté à l'homme. Un variant est un sous-type de virus dont le génome diffère par plusieurs mutations avantageuses par rapport au virus de référence, qui modifient ses propriétés biologiques en augmentant ses performances. De très nombreux variants ont été rapportés dans le monde, mais ils convergent vers quelques lignées se ressemblant beaucoup [2].

Le premier de ces avantages écologiques est l'augmentation de la transmissibilité. Celle-ci peut être attribuée à une augmentation de l'affinité de la protéine spike pour l'ACE2 : les mutations favorables changent la forme de la protéine pour lui permettre de se fixer plus efficacement sur sa cible. Autrement dit, la clé rentre plus facilement dans la serrure et induit l'infection d'un plus grand nombre de cellules : plus de virus dans les voies respiratoires (certaines études retrouvent 10 fois plus de virus pour le variant α et 100 à 1 000 fois plus de virus pour le δ). Le R_0 (en population non immunisée et en l'absence de

Rôle physiologique de l'ACE2

ACE2 est une enzyme liée à la face externe des cellules du poumon, des artères, du cœur, du rein et de l'appareil digestif. Elle est impliquée dans le système rénine-angiotensine-aldostérone qui joue un rôle majeur pour la régulation de la pression artérielle, de l'homéostasie hydrosodée et du fonctionnement de nombreux organes. Le virus utilise ce récepteur pour se lier à la cellule puis y entrer afin de commencer son cycle de répllication.

Encadré 1.

mesures barrières) est passé en moyenne de 2,5 pour les souches initiales à 4 pour le variant α et à plus de 6 pour le δ . L'inquiétude que l'on sent poindre dans la population est que cela ne s'arrêtera jamais et qu'on aura des virus de plus en plus contagieux. Cela doit être tempéré par le fait que l'affinité sur l'ACE2 ne peut pas augmenter indéfiniment, de même que le R_0 (le R_0 maximum connu est entre 13 et 17 pour la rougeole).

La seconde répercussion envisagée est l'augmentation de la gravité. Elle pourrait se traduire par une augmentation des rapports infectés/hospitalisés/décès ou des modifications des tableaux cliniques. La majoration de la gravité de la maladie n'est pas un avantage écologique mais, la charge virale étant plus élevée, on peut craindre que les formes cliniques soient plus graves. En effet, pour la majorité des maladies virales, un inoculum plus important peut induire une maladie plus grave. Pour les variants α et δ qui ont prédominé en Occident, certaines études suggèrent une gravité plus importante, d'autres pas. En fait, le nombre de variables à prendre en compte est si important (âge, comorbidité, mesures barrières, niveau d'immunisation dans la population) qu'il est souvent difficile de conclure.

Mais l'inquiétude la plus importante suscitée par les mutations est la résistance à l'immunité spécifique naturelle ou vaccinale [4-7].

Comme l'immense majorité des maladies virales, la COVID-19 est immunisante et de façon probablement durable pour l'immense majorité des infectés. Cette immunité est la résultante de la production d'anticorps et d'une immunité cellulaire spécifique. La conception prédominante aujourd'hui est que l'immunité humorale protège à la fois de la transmission (à condition que la concentration d'anticorps soit suffisamment importante pour neutraliser le virus responsable) et de la maladie, et que l'immunité cellulaire joue un

rôle majeur dans la protection contre les formes graves.

Actuellement, la majorité des "échecs" au décours de la maladie ou des vaccins n'est pas liée à une perte rapide de l'immunité mais à des variants moins sensibles nécessitant une plus forte réponse immunitaire. Il faut bien comprendre que ces variants, parce qu'ils ont modifié leur conformation spatiale, peuvent avoir à la fois plus d'affinité pour les récepteurs ACE2 et moins d'affinité pour les anticorps. Ce n'est pas une résistance mais une diminution de sensibilité. Rappelons qu'un phénomène similaire, que chacun connaît déjà, avait été observé il y a plus de 40 ans pour les antibiotiques avec les pneumocoques et les β -lactamines : des quantités d'antibiotiques plus importantes ou des molécules avec davantage d'affinité pour les récepteurs à la pénicilline avaient été nécessaires pour restaurer l'efficacité des traitements. De la même façon, pour lutter contre les variants, il peut être utile d'avoir recours à une dose de rappel (pour augmenter les concentrations d'anticorps) ou de changer l'ARNm des vaccins pour aboutir à des anticorps de plus forte affinité (**encadré 2**).

Immunité contre le SARS-CoV-2 [4-7]

Après une infection naturelle, une immunité de type cellulaire et humorale est induite contre plusieurs antigènes de structure, dont les deux plus importants sont la protéine spike (protéine la plus importante quantitativement et qui joue un rôle fondamental dans l'infektivité du SARS-CoV-2) et la nucléocapside.

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

SARS-CoV-2. Cette 2^e dose, réalisée 3 semaines à 1 mois après la première dose, ne peut en aucun cas être considérée comme un rappel.

En effet, la vaccination (ou l'infection) entraîne une augmentation du nombre de cellules immunitaires spécifiques à l'(ou aux) antigène(s) présenté(s). Ces cellules produisent des anticorps et d'autres molécules permettant de lutter contre l'agent pathogène. Ce *pool* de cellules immunitaires (plasmocytes à longue demi-vie) diminue ensuite lentement. Parallèlement s'installe une immunité mémoire grâce aux lymphocytes B et T "mémoires", qui nécessite un temps minimum (4 à 6 mois) de maturation et de différenciation pour être pleinement efficace lors d'infections futures par cet agent pathogène.

Le rappel a plusieurs effets sur ces cellules :

- il provoque la multiplication des cellules B productrices d'anticorps, ce qui augmente le taux d'anticorps contre l'agent pathogène à des taux supérieurs à ceux obtenus au décours de la primovaccination. Avec le temps, leur nombre diminuera à nouveau, mais le *pool* de cellules B mémoires sera plus important, ce qui entraînera une réponse 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 (environ 4 à 6 mois) maximise cet effet rappel. Les schémas vaccinaux proposés pour les vaccins hexavalents, le vaccin antipneumococcique conjugué ou ceux contre les papillomavirus suivent ce principe et permettent une immunité de longue

Mises au point interactives – Infectiologie

Diminution de la sensibilité aux antibiotiques ou aux vaccins (fig. 1 et 2)

Dans les années 1980 sont apparues des souches de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline, par modification des protéines de liaison (PLP) à cette famille d'antibiotiques. Les β -lactamines avaient alors moins d'affinité pour les PLP. Avant l'émergence de ces résistances, les concentrations d'antibiotiques suffisantes (CMI) pour inhiber les pneumocoques étaient très faibles ($< 0,01$ mg/L). Pour ces souches de sensibilité diminuée, des concentrations 10 à 100 fois supérieures étaient nécessaires. Ainsi, pour traiter efficacement ces souches moins sensibles, voire résistantes, ont été utilisés les antibiotiques dont les CMI étaient les plus basses (amoxicilline, céfotaxime-ceftriaxone). Les doses d'antibiotiques ont été augmentées (doublées, voire triplées) et le rythme d'administration a été rapproché en passant de 2 à 3 doses journalières.

Il faut souligner qu'il existe de larges variations dans les CMI et les pharmacocinétiques des patients, qui conduisent à des modèles mathématiques type Monte-Carlo afin de maximiser les chances de succès, notamment pour les patients les plus fragiles [8]. Ce parallélisme de mécanisme de sensibilité diminuée entre les antibiotiques et les vaccins contre le SARS-CoV-2 paraît assez évident. En effet, les vaccins suscitent des anticorps contre la protéine spike (avec d'assez larges variations individuelles) mais on observe une baisse progressive des taux d'anticorps vaccinaux.

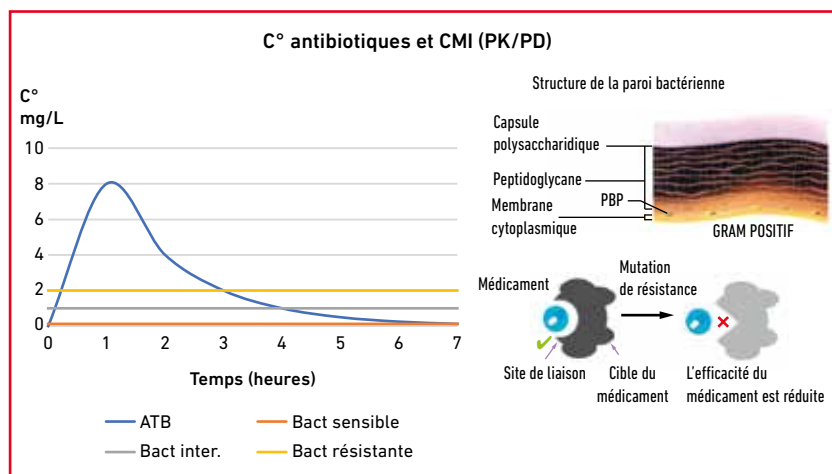


Fig. 1 : Concentrations antibiotiques et CMI.

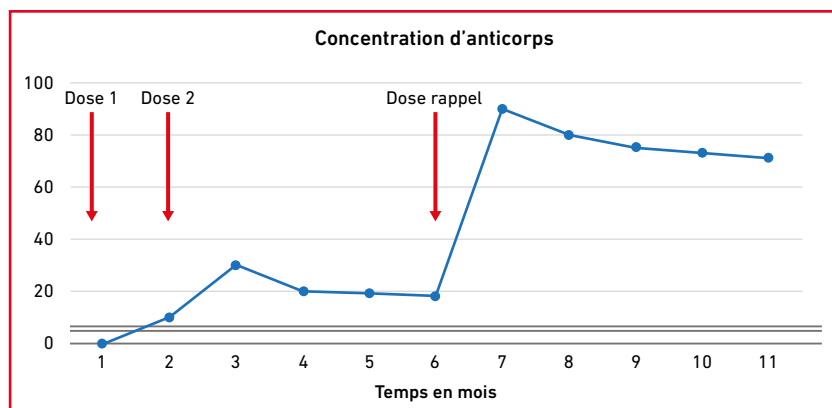


Fig. 2 : Simulation du taux d'anticorps post-vaccination comparé à des concentrations neutralisant le SARS-CoV-2.

Encadré 2.

durée. Pfizer a annoncé qu'une troisième injection du Comirnaty, administrée 5 à 6 mois après les deux premières doses, suscitait en moyenne des taux d'anticorps trois fois supérieurs à ceux de la deuxième dose, suggérant un effet rappel et laissant entrevoir une bonne efficacité contre le variant δ . Une étude israélienne a montré qu'après la troisième dose, les charges virales étaient diminuées et l'efficacité du vaccin Comirnaty était augmentée [9-11]. Le nombre de cellules B mémoires et les niveaux d'anticorps finissent par se stabiliser après des rappels répétés (ou une réinfection), mais il est peu probable que de tels niveaux aient été atteints avec le schéma vaccinal recommandé pour la COVID-19 ou avec "seulement" une infection au SARS-CoV-2.

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 le plus souvent à distance, les taux d'anticorps diminuant progressivement.

Faut-il une troisième dose ou plutôt un rappel du fait de l'émergence du variant δ ? [9-12]

Cela dépend des objectifs recherchés, des couvertures vaccinales (notamment des populations fragiles) et de la disponibilité des vaccins. Si on considère globalement la très bonne efficacité des deux doses (ou d'une dose après maladie) contre les formes graves, 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 n'est pas une priorité pour l'OMS et certains experts. Si l'on considère la très haute contagiosité du virus δ et l'érosion de l'efficacité sur les formes graves pour les plus âgés/fragiles, le risque de mortalité/d'hospitalisations,

de surcharge du système de santé et de risque de reconfinement, alors le rappel apparaît utile, comme c'est le cas en France. Enfin, si l'on veut renforcer l'effet sur la transmission en remontant les taux d'anticorps, un rappel peut être indiqué pour les sujets qui ne sont pas à risque : c'est déjà le cas en Israël et aux États-Unis.

BIBLIOGRAPHIE

1. 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
2. www.who.int/fr/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants
3. CHEN Y, GUO Y, PAN Y *et al.* Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020;525:135-140.
4. SCUDELLARI M. How the coronavirus infects cells - and why Delta is so dangerous. *Nature*, 2021;595:640-644.
5. POLAND GA, OVSYANNIKOVA IG, KENNEDY RB. SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates. *Lancet*, 2020;396:1595-1606.
6. KHOURY DS, CROMER D, REYNALDI A *et al.* Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*, 2021;27:1205-1211.
7. EARLE KA, AMBROSINO DM, FIORE-GARTLAND A *et al.* Evidence for antibody as a protective correlate for COVID-19 vaccines. *Vaccine*, 2021;39:4423-4428.
8. TRANG M, DUDLEY MN, BHAVNANI SM. Use of Monte Carlo simulation and considerations for PK-PD targets to support antibacterial dose selection. *Curr Opin Pharmacol*, 2017;36:107-113.
9. LEVINE-TIEFENBRUN M, YELIN I, ALAPI H *et al.* Viral loads of Delta-variant SARS-CoV-2 breakthrough infections after vaccination and booster with BNT162b2. *Nat Med*, 2021 [online ahead of print].
10. BAR-ON YM, GOLDBERG Y, MANDEL M *et al.* Protection of BNT162b2 vaccine booster against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med*, 2021;385:1393-1400.
11. BOROBIA AM, CARCAS AJ, 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;398:121-130.
12. SARA 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

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.