

# Qui est immunisé contre le coronavirus?

Des décisions importantes sur cette question sont prises, comme elles doivent l'être, sur la seule base de leur de données.

**Par Marc Lipsitch**

M. Lipsitch est épidémiologiste et spécialiste des maladies infectieuses.

13 avril 2020

Parmi les nombreuses incertitudes qui subsistent au sujet de Covid-19, il y a la façon dont le système immunitaire humain réagit à l'infection et ce que cela signifie pour la propagation de la maladie. L'immunité après toute infection peut aller de la vie entière et complète à presque inexistante. Jusqu'à présent, cependant, seules les premières lueurs de données sont disponibles sur l'immunité au SARS-CoV-2, le coronavirus qui cause Covid-19.

Que peuvent faire les scientifiques et les décideurs qui s'appuient sur la science pour éclairer les politiques dans une telle situation? La meilleure approche consiste à construire un modèle conceptuel - un ensemble d'hypothèses sur le fonctionnement de l'immunité - basé sur les connaissances actuelles du système immunitaire et des informations sur les virus apparentés, puis à identifier comment chaque aspect de ce modèle pourrait être erroné, comment savoir et quelles seraient les implications. Ensuite, les scientifiques devraient s'atteler à améliorer cette compréhension par l'observation et l'expérience.

Le scénario idéal - une fois infectée, une personne est complètement immunisée à vie - convient à un certain nombre d'infections. Le médecin danois Peter Panum célèbre compris cela pour la rougeole quand il a visité les îles Féroé (entre l' Ecosse et l' Islande) au cours d' une épidémie en 1846 et a constaté que les résidents de plus de 65 ans qui avaient été en vie lors d' une précédente épidémie en 1781 ont été protégées. Cette observation frappante a permis de lancer les domaines de l'immunologie et de l'épidémiologie - et depuis, comme dans de nombreuses autres disciplines, la communauté scientifique a appris que souvent les choses sont plus compliquées.

Un exemple de «plus compliqué» est l'immunité aux coronavirus , un grand groupe de virus qui passent parfois des hôtes animaux aux humains: le SRAS-CoV-2 est la troisième épidémie de coronavirus majeure à affecter les humains ces derniers temps, après l'épidémie de SRAS de 2002 -3 et l' épidémie de MERS qui a débuté en 2012 .

Une grande partie de notre compréhension de l'immunité contre les coronavirus ne provient pas du SRAS ou du MERS, qui ont infecté un nombre relativement faible de personnes, mais des coronavirus qui se propagent chaque année, provoquant des infections respiratoires allant du rhume à la pneumonie. Dans deux études distinctes, les chercheurs ont infecté des volontaires humains avec un coronavirus saisonnier et environ un an plus tard les ont inoculés avec le même virus ou un virus similaire pour observer s'ils avaient acquis une immunité.

Dans la première étude , les chercheurs ont sélectionné 18 volontaires qui ont développé un rhume après avoir été inoculé - ou «provoqué», selon le terme - avec une souche de coronavirus en 1977 ou 1978. Six des sujets ont été remis en question un an plus tard avec le même souche, et aucune n'a été infectée, probablement grâce à la protection acquise grâce à leur réponse immunitaire à la première infection. Un an plus tard, les 12 autres volontaires ont été exposés à une souche de coronavirus légèrement différente, et leur protection contre celle-ci n'était que partielle.

Dans une autre étude publiée en 1990, 15 volontaires ont été inoculés avec un coronavirus; 10 ont été infectés. Un an plus tard, quatorze sont revenus pour une autre inoculation avec la même souche: ils présentaient des symptômes moins sévères et leur corps produisait moins de virus qu'après le défi initial, en particulier ceux qui avaient montré une forte réponse immunitaire la première fois.

Aucune expérience de défi humain n'a été menée pour étudier l'immunité contre le SRAS et le MERS. Mais les mesures d'anticorps dans le sang des personnes qui ont survécu à ces infections suggèrent que ces défenses persistent pendant un certain temps: deux ans pour le SRAS, selon une étude, et près de trois ans pour le MERS, selon une autre. Cependant, la capacité de neutralisation de ces anticorps - une mesure de la façon dont ils inhibent la réplication du virus - était déjà en baisse au cours des périodes d'étude.

Ces études constituent la base d'une estimation éclairée de ce qui pourrait arriver aux patients de Covid-19. Après avoir été infecté par le SRAS-CoV-2, la plupart des individus auront une réponse immunitaire, certains meilleurs que d'autres. On peut supposer que cette réponse offrira une certaine protection à moyen terme - au moins un an - et que son efficacité pourrait alors diminuer.

D'autres preuves soutiennent ce modèle. Une récente étude évaluée par des pairs menée par une équipe de l'Université Erasmus, aux Pays-Bas, a publié des données provenant de 12 patients montrant qu'ils avaient développé des anticorps après une infection par le SRAS-CoV-2. Plusieurs de mes collègues et étudiants et moi-même avons analysé statistiquement des milliers de cas de coronavirus saisonniers aux États-Unis et utilisé un modèle mathématique pour déduire que l'immunité sur une année environ est probablement pour les deux coronavirus saisonniers les plus étroitement liés au SRAS-CoV-2 - une indication peut-être de la manière dont l'immunité contre le SRAS-CoV-2 pourrait également se comporter.

S'il est vrai que l'infection crée une immunité chez la plupart ou tous les individus et que la protection dure un an ou plus, alors l'infection d'un nombre croissant de personnes dans une population donnée conduira à la constitution d'une soi-disant immunité collective. Alors que de plus en plus de personnes deviennent immunisées contre le virus, une personne infectée a de moins en moins de chances d'entrer en contact avec une personne susceptible d'être infectée. Finalement, l'immunité collective devient suffisamment répandue pour qu'une personne infectée infecte en moyenne moins d'une autre personne; à ce stade, le nombre de cas commence à baisser. Si l'immunité collective est suffisamment répandue, même en l'absence de mesures conçues pour ralentir la transmission, le virus sera contenu - au moins jusqu'à ce que l'immunité diminue ou que suffisamment de nouvelles personnes susceptibles d'être infectées naissent.

À l'heure actuelle, les cas de Covid-19 ont été sous-estimés en raison du nombre limité de tests - peut-être d'un facteur 10 dans certains endroits, comme l'Italie à la fin du mois dernier. Si le sous-dénombrement se situe également à ce niveau dans d'autres pays, alors la majorité de la population dans une grande partie (sinon la totalité) du monde est toujours sensible à l'infection, et l'immunité collective est actuellement un phénomène mineur. Le contrôle à long terme du virus dépend de l'immunisation d'une majorité de personnes, par le biais d'une infection et d'une guérison ou par la vaccination - la taille d'une majorité dépend encore d'autres paramètres de l'infection qui restent inconnus.

Une préoccupation concerne la possibilité de réinfection. Les centres de contrôle et de prévention des maladies de la Corée du Sud ont récemment rapporté que 91 patients qui avaient été infectés par le SRAS-CoV-2 puis testés négatifs pour le virus ont par la suite été testés de nouveau positifs. Si certains de ces cas étaient effectivement des réinfections, ils mettraient en doute la force de l'immunité développée par les patients.

Une autre possibilité, qui, selon de nombreux scientifiques, est plus probable, est que ces patients ont subi un faux test négatif au milieu d'une infection en cours, ou que l'infection s'est temporairement résorbée puis est réapparue. Le CDC de la Corée du Sud travaille actuellement à évaluer le bien-fondé de toutes ces

explications. Comme pour d'autres maladies pour lesquelles il peut être difficile de distinguer une nouvelle infection d'une nouvelle poussée d'une ancienne infection - comme la tuberculose - le problème pourrait être résolu en comparant la séquence du génome viral des première et deuxième périodes d'infection.

Pour l'instant, il est raisonnable de supposer que seule une minorité de la population mondiale est immunisée contre le SRAS-CoV-2, même dans les zones durement touchées. Comment cette image provisoire pourrait-elle évoluer avec l'arrivée de meilleures données? Les premiers indices suggèrent que cela pourrait changer dans les deux sens.

Il est possible que beaucoup plus de cas de Covid-19 se soient produits que ce qui a été signalé, même après avoir pris en compte des tests limités. Une étude récente (non encore évaluée par des pairs) suggère que plutôt que, disons, 10 fois le nombre de cas détectés, les États-Unis pourraient avoir plus de 100, voire 1 000 fois le nombre officiel. Cette estimation est une inférence indirecte à partir des corrélations statistiques. Dans les situations d'urgence, de telles évaluations indirectes peuvent être des preuves précoces d'une découverte importante - ou de doutes statistiques. Mais si celui-ci est correct, alors l'immunité collective contre le SRAS-CoV-2 pourrait se développer plus rapidement que les chiffres communément suggérés.

Là encore, une autre étude récente (également non encore évaluée par des pairs) suggère que tous les cas d'infection ne contribuent pas à l'immunité collective. Sur 175 patients chinois présentant des symptômes bénins de Covid-19, 70% ont développé de fortes réponses en anticorps, mais environ 25% ont développé une réponse faible et environ 5% n'ont développé aucune réponse détectable. En d'autres termes, une maladie bénigne peut ne pas toujours constituer une protection. De même, il sera important d'étudier les réponses immunitaires des personnes atteintes de cas asymptomatiques d'infection par le SRAS-CoV-2 pour déterminer si les symptômes et leur gravité prédisent si une personne devient immunisée.

L'équilibre entre ces incertitudes deviendra plus clair lorsque de nouvelles enquêtes sérologiques ou des tests sanguins d'anticorps seront effectués sur un grand nombre de personnes. Ces études commencent et devraient bientôt donner des résultats. Bien sûr, tout dépendra de la sensibilité et de la spécificité des différents tests: de la façon dont ils détectent les anticorps SARS-CoV-2 lorsqu'ils sont présents et s'ils peuvent éviter les signaux parasites des anticorps dirigés contre les virus apparentés.

Il sera encore plus difficile de comprendre ce que signifie une réponse immunitaire pour le risque qu'un individu soit réinfecté et sa contagiosité pour les autres. Sur la base des expériences de volontaires avec des coronavirus saisonniers et des études de persistance des anticorps pour le SRAS et le MERS, on pourrait s'attendre à une forte réponse immunitaire au SRAS-CoV-2 pour protéger complètement contre la réinfection et une plus faible pour protéger contre les infections graves et donc encore lente la propagation du virus.

Mais concevoir des études épidémiologiques valides pour comprendre tout cela n'est pas facile - de nombreux scientifiques, y compris plusieurs équipes dont je fais partie - travaillent actuellement sur la question. Une difficulté est que les personnes ayant déjà été infectées peuvent différer des personnes qui n'ont pas encore été infectées de bien d'autres façons, ce qui pourrait modifier leur risque futur d'infection. Analyser le rôle de l'exposition antérieure à partir d'autres facteurs de risque est un exemple du problème classique que les épidémiologistes appellent « confondant » - et il est rendu de plus en plus difficile aujourd'hui par les conditions changeantes de la pandémie toujours répandue du SRAS-CoV-2.

Et pourtant, maîtriser ce jeûne est extrêmement important: non seulement pour estimer l'étendue de l'immunité du troupeau, mais aussi pour déterminer si certaines personnes peuvent réintégrer la société en toute sécurité, sans être à nouveau infectées ou servir de vecteur, et propager le virus à d'autres. Au cœur de cet effort sera de déterminer la durée de la protection.

Avec le temps, d'autres aspects de l'immunité deviendront également plus clairs. Des preuves expérimentales et statistiques suggèrent que l'infection par un coronavirus peut offrir un certain degré d'immunité contre des coronavirus distincts mais apparentés. Que certaines personnes courent un risque plus ou moins élevé d'infection par le SRAS-CoV-2 en raison d'une histoire antérieure d'exposition aux coronavirus est une question ouverte.

Et puis il y a la question du renforcement immunitaire : à travers une variété de mécanismes, l'immunité à un coronavirus peut dans certains cas exacerber une infection plutôt que de la prévenir ou de l'atténuer. Ce phénomène gênant est mieux connu dans un autre groupe de virus, les flavivirus, et peut expliquer pourquoi l'administration d'un vaccin contre la dengue, une infection à flavivirus, peut parfois aggraver la maladie .

De tels mécanismes sont encore à l'étude pour les coronavirus, mais la crainte qu'ils puissent être en jeu est l'un des obstacles qui ont ralenti le développement de vaccins expérimentaux contre le SRAS et le MERS . Se prémunir contre l'amélioration sera également l'un des plus grands défis auxquels sont confrontés les scientifiques qui tentent de développer des vaccins pour Covid-19. La bonne nouvelle est que la recherche sur le SRAS et le MERS a commencé à clarifier le fonctionnement de l'amélioration , suggérant des moyens de la contourner, et une gamme extraordinaire d'efforts est en cours pour trouver un vaccin pour Covid-19, en utilisant plusieurs approches.

Davantage de science sur presque tous les aspects de ce nouveau virus est nécessaire, mais dans cette pandémie, comme pour les précédentes , des décisions avec de grandes conséquences doivent être prises avant que des données définitives ne soient fournies. Compte tenu de cette urgence, la méthode scientifique traditionnelle - formuler des hypothèses et des tests éclairés par des expériences et une épidémiologie minutieuse - est hyper-accélérée. Compte tenu de l'attention du public, cette œuvre est exceptionnellement exposée. Dans ces circonstances difficiles, je ne peux qu'espérer que cet article paraîtra obsolète très prochainement - car on en découvrira bientôt beaucoup plus sur le coronavirus que ce que l'on sait actuellement.

Marc Lipsitch ( @mlipsitch ) est professeur aux départements d'épidémiologie et d'immunologie et des maladies infectieuses à la Harvard TH Chan School of Public Health, où il dirige également le Center for Communicable Disease Dynamics.

*Le Times s'est engagé à publier une diversité de lettres à l'éditeur. Nous aimerions savoir ce que vous en pensez ou l'un de nos articles. Voici quelques conseils . Et voici notre email: [letters@nytimes.com](mailto:letters@nytimes.com) .*

*Suivez la section Opinion du New York Times sur Facebook , Twitter (@NYTopinion) et Instagram .*

### **Correction : 13 avril 2020**

*Une version antérieure de cet article, dans certains cas, a mal indiqué le nom du nouveau coronavirus. Alors que la maladie causée par le virus est appelée Covid-19, le virus lui-même est appelé SARS-CoV-2, et non SARS-CoV-19.*

Une version de cet article apparaît en version imprimée sur 15 avril 2020, Section A , Page 23 de l'édition de New York avec le titre: Who's Immune to the Coronavirus?