

Réponse immunitaire cellulaire spécifique contre le coronavirus SARS-CoV-2 : des résultats encourageants, d'autres intrigants

Publié le [20 juillet 2020](#) par [Marc Gozlan](#)

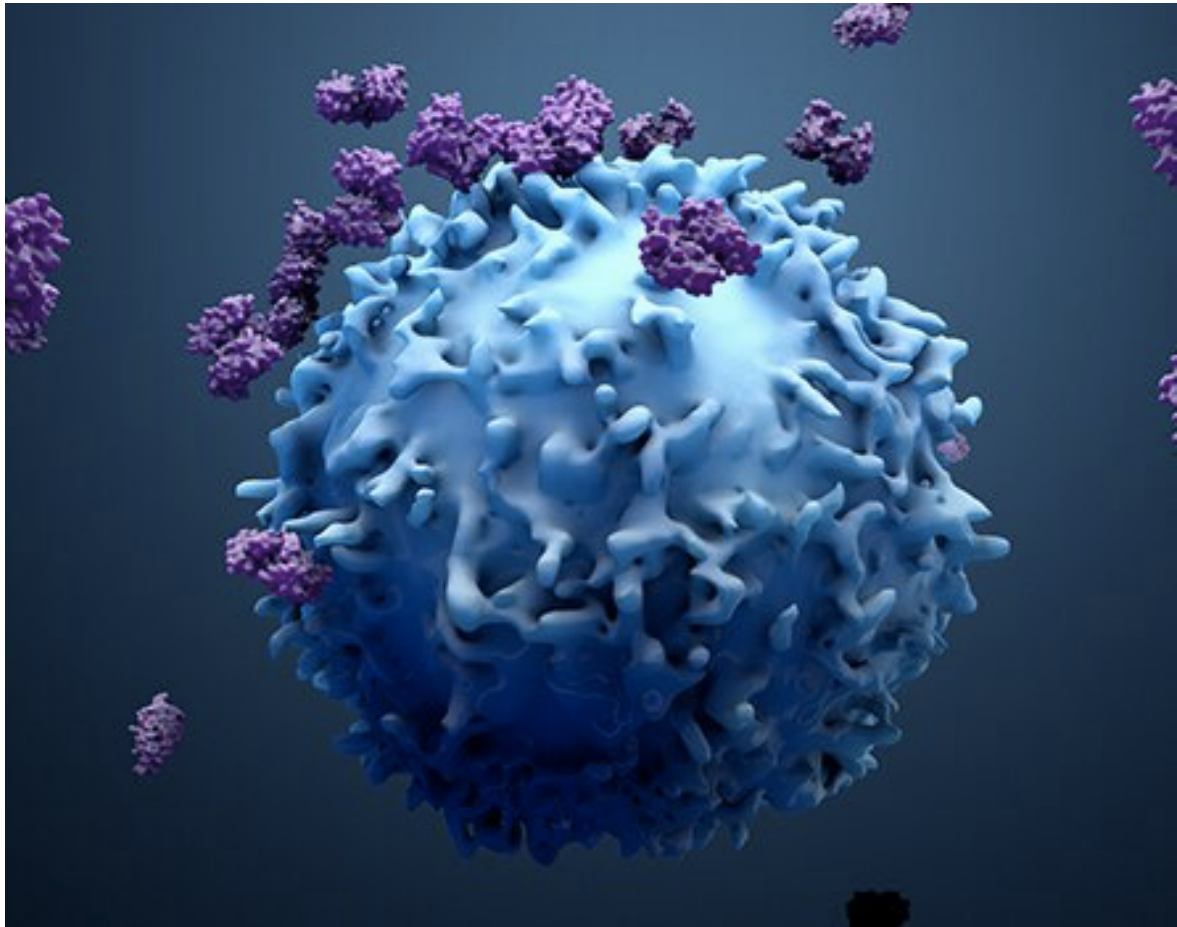


Illustration du coronavirus SARS-CoV-2. © Duke-NUS Medical School (Singapour)

Un article accepté pour publication dans la revue *Nature* indique que tous les patients Covid-19 convalescents étudiés (ayant donc été infectés par le SARS-CoV-2) possèdent des cellules immunitaires dirigées contre des protéines du virus. Ils ont développé ce que les immunologistes appellent une réponse lymphocytaire T. Chez ces 36 patients inclus dans l'étude, tous possèdent deux catégories de globules blancs sanguins capables de reconnaître le virus, à savoir des lymphocytes T CD4 (« chefs d'orchestre » de la réponse immunitaire) et

CD8 (cellules tueuses ou cytotoxiques).

Ces résultats semblent donc indiquer que la grande majorité des patients convalescents de la Covid-19, sinon la totalité, développent une réponse immunitaire avec production de lymphocytes T suite à une infection au SARS-CoV-2. Ce résultat est important dans la mesure où c'est surtout la réponse cellulaire qui prend en charge l'éradication du virus au cours des infections virales. Or, c'est cette réponse cellulaire, en association à la production d'anticorps spécifiques, qui participe à la guérison. Ceci explique qu'idéalement un vaccin contre le SARS-CoV-2 devrait induire non seulement la production d'anticorps spécifiques et neutralisants mais également une immunité cellulaire robuste et durable.

Conduite par des chercheurs singapouriens, cette étude a été mise en ligne sur le site de la revue *Nature* le 15 juillet 2020. Elle rapporte également que des patients anciennement atteints par le SARS (syndrome respiratoire aigu sévère) possèdent encore, 17 ans après, des lymphocytes capables de réagir contre le SARS-CoV-1 [1].

Jusqu'à présent, on savait que la réponse « mémoire » cellulaire (lymphocytes T spécifiques du SARS-CoV-1), celle qui subsiste après la guérison, pouvait persister pendant au moins onze ans. En effet, il faut savoir qu'une catégorie de lymphocytes T « mémoires » perdure dans l'organisme après la guérison. On parle de cellules T mémoires car celles-ci sont immédiatement réactivées en cas de nouvelle infection.

Persistance d'une réponse T cellulaire 17 ans après le SARS

Il existe donc chez des patients victimes du SARS une réponse immunitaire mémoire de très longue durée chez les patients ayant été infectés par SARS-CoV-1. Ces lymphocytes T mémoires, toujours présents 17 ans après l'infection virale, sont par ailleurs capables de reconnaître un coronavirus proche, en l'occurrence le SARS-CoV-2.

« Ce résultat est encourageant dans la mesure où il laisse penser que les patients ayant développé la Covid-19 ont la capacité, à l'instar des

patients anciennement atteints de SARS, de développer une immunité cellulaire mémoire spécifique du SARS-CoV-2 de longue durée. Ceci est plutôt assez rassurant car cela suggère que ces lymphocytes T CD4 et CD8 mémoires, capables de persister très longtemps, pourraient être protecteurs en cas de réinfection par le SARS-CoV-2 », commente le Pr Benjamin Terrier (hôpital Cochin, Paris) qui n'a pas participé aux travaux publiés dans *Nature*.*

Selon ce spécialiste, « dans un tel cas, le système immunitaire pourrait en effet rapidement remobiliser ces cellules T mémoires, qui pourraient générer des cellules tueuses capables d'éradiquer le virus, quand bien même à ce moment-là les anticorps neutralisants ne seraient plus présents. Cette immunité cellulaire T de longue durée contre le SARS-CoV-2 pourrait peut-être protéger vis-à-vis des formes graves de Covid-19 en cas de réinfection ».

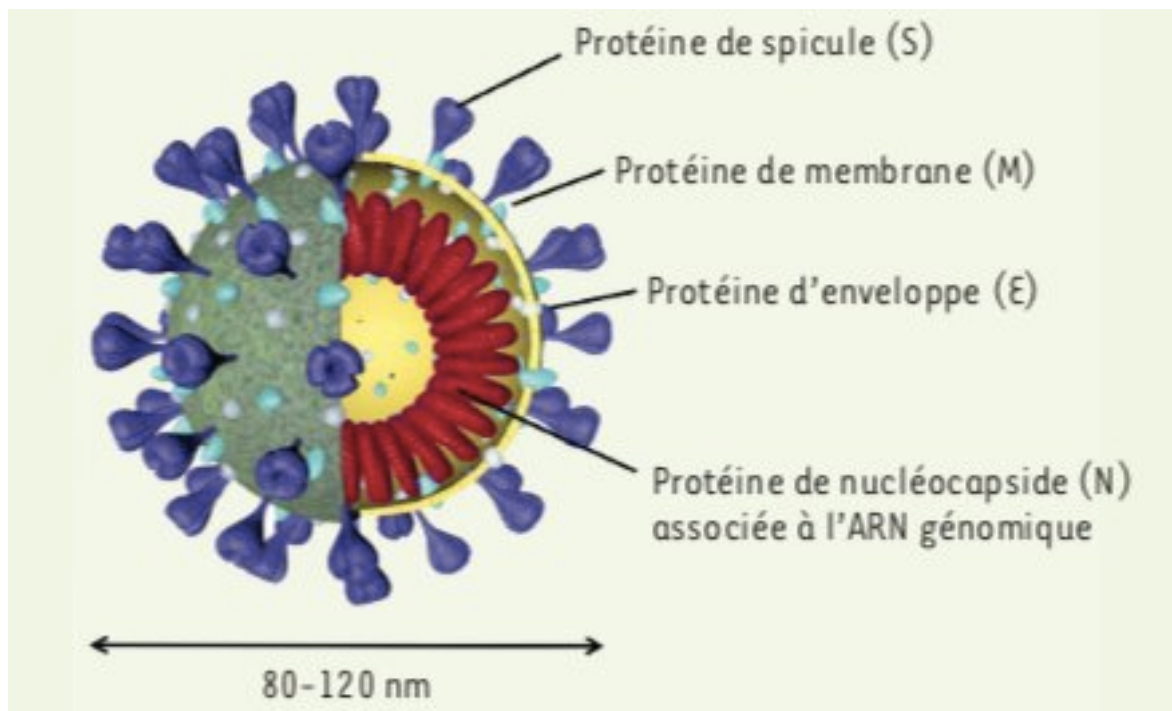
De façon surprenante, cette étude révèle que des lymphocytes T spécifiques du SARS-CoV-2 sont également présents chez plus de 50 % des personnes saines, n'ayant été infectées ni par le SARS-CoV-1, ni par le SARS-CoV-2. Ces résultats semblent donc indiquer l'existence d'un certain niveau d'immunité pré-existante contre le SARS-CoV-2 dans la population générale.

Mais comment des personnes n'ayant pas été exposées au SARS-CoV-1 ou au SARS-CoV-2 pourraient-elles avoir développé une réponse cellulaire mémoire à des coronavirus qu'elles n'ont jamais rencontrés ? Des chercheurs américains avaient rapporté en avril dernier dans la revue *Cell* qu'environ 70 % des patients Covid-19 convalescents possédaient dans le sang des lymphocytes T spécifiques du SARS-CoV-2 (70 % des lymphocytes CD4 et 100 % des lymphocytes CD8).

Ces scientifiques déclaraient avoir également détecté des lymphocytes CD4 réagissant contre le SARS-CoV-2 chez environ 40 % à 60 % des individus pourtant non exposés à ce virus. Ils avaient alors suggéré la possibilité que les infections banales par les coronavirus saisonniers, en induisant des réponses lymphocytaires T CD4 et CD8, pouvaient être

responsables d'une immunité croisée entre ces coronavirus du rhume banal et le SARS-CoV2. Mais telle n'est pas l'hypothèse retenue par les chercheurs singapouriens.

En effet, la nouvelle étude à paraître dans *Nature* avance l'hypothèse que cette « immunité croisée » tiendrait au fait que notre système immunitaire garde en mémoire le souvenir du contact avec des coronavirus n'ayant rien à voir avec les coronavirus responsables du rhume banal mais qu'ils conservent la mémoire de l'exposition à de tout autres virus, en l'occurrence à des coronavirus animaux que nous ne connaissons pas. Il s'agit là de « *résultats particulièrement intrigants* », déclarent dans leur article Nina Le Bert, Antonio Bertoletti et leurs collègues de la Duke-NUS Medical School de Singapour.



Représentation schématique d'un coronavirus et de ses protéines structurales. La protéine N se lie à l'ARN génomique et forme autour de lui une nucléocapside. Codées par l'ARN viral, les protéines non structurales ne sont pas incorporées dans les virions. Juckel D, et al. *Med Sci (Paris)*.2020;36(6-7):633-641.

Protéines structurales et non structurales

Mais comment ces chercheurs sont-ils parvenus à une conclusion aussi surprenante ? Un petit rappel sur les coronavirus s'impose. Les coronavirus sont composés de protéines dites structurales car entrant dans la composition architecturale des particules virales matures ou

virions. Leur génome code également pour des protéines dites « non structurales » (NSP, *non structural proteins*). Celles-ci sont fabriquées uniquement lors du cycle infectieux car elles sont indispensables à la réplication virale. Bien que codées par l'ARN viral, ces protéines non structurales ne sont pas pour autant incorporées dans la structure des particules virales excrétées par les cellules infectées.

Immunité cellulaire T spécifique chez des patients Covid-19 convalescents

Les chercheurs singapouriens ont conduit des expériences consistant à rechercher la présence d'une immunité cellulaire T spécifique du SARS-CoV-2 d'abord chez des patients Covid-19 convalescents, ensuite chez des patients ayant survécu au SARS, et enfin chez des personnes n'ayant été exposées ni au SARS-CoV-1, ni au SARS-CoV-2 (c'est-à-dire des individus n'ayant pas souffert de SARS, n'ayant pas développé de Covid-19 et n'ayant pas été en contact avec des personnes infectées par le SARS-CoV-2).

Dans ces trois catégories d'individus, les immunologistes ont recherché des lymphocytes T spécifiquement dirigés contre une protéine structurale du SARS-CoV-2 : la protéine N de la nucléocapside qui est très abondante dans les particules virales et dont la structure est très semblable parmi les *Betacoronavirus*, groupe de coronavirus qui infectent principalement les mammifères. Ils ont également cherché à savoir si ces personnes avaient développé une immunité cellulaire T spécifique vis-à-vis de deux protéines non structurales (NSP) du coronavirus SARS-CoV-2 : NSP7 et NSP13, dont le fonctionnement est essentiel au tout début du cycle de réplication virale. Les chercheurs se sont intéressés à NSP7 et NSP13 dans la mesure où ces deux protéines non structurales sont identiques à 99 % à celles du SARS-CoV-1, du SARS-CoV-2 et d'autres coronavirus animaux appartenant au groupe des *Betacoronavirus* [2].

Les immunologistes et virologues ont découpé les protéines N (nucléocapside), NSP7 et NSP13 en plusieurs fragments, produisant ainsi une collection de peptides. Ils ont ensuite incubé pendant plusieurs

heures des globules blancs sanguins provenant de 36 patients convalescents de la Covid-19 avec ces peptides [3]. Chez la totalité des 36 personnes testées, les chercheurs ont observé des réponses cellulaires spécifiques dirigées contre plusieurs régions de la protéine N. De plus, il a été montré (chez 7 patients sur 9) que les lymphocytes T qui avaient spécifiquement réagi contre la protéine N étaient capables de produire de l'interféron-gamma, marqueur de la réponse aux infections.

Par ailleurs, les chercheurs ont observé que les personnes en convalescence de la Covid-19 possèdent des cellules T spécifiques qui reconnaissent les mêmes régions (épitopes) de la protéine N que les cellules T provenant d'individus ayant été victimes du SARS. Le fait que les patients ayant guéri du Covid-19 et du SARS puissent développer une réponse immunitaire cellulaire T contre des motifs viraux identiques montre l'existence d'une immunité cellulaire croisée dans ces deux infections. L'infection par le SARS-CoV-1 induit donc la production de lymphocytes T capables d'également réagir contre le SARS-CoV-2.

Lors de leurs expériences conduites auprès de 15 survivants du SARS, les chercheurs ont montré que ces individus possèdent dans leur sang, 17 ans après, des globules blancs encore capables de réagir contre la protéine N du SARS-CoV-1 et de produire de l'interféron-gamma lorsqu'on incube en laboratoire ces cellules immunitaires au contact de peptides viraux. Cette réponse immunitaire T spécifique n'a cependant été observée quasi-exclusivement qu'avec des peptides de la protéine N, pas avec des fragments des protéines non structurales NSP.

De même, les chercheurs ont observé que 23 survivants du SARS possédaient dans leur sang des lymphocytes T capables de réagir en laboratoire à la présence de peptides issus de la protéine N du SARS-CoV-2. Ils produisent de l'interféron-gamma. Ces cellules s'avèrent être des lymphocytes mémoires T CD4 et CD8.

Selon les chercheurs, ces résultats permettent donc d'espérer qu'à l'instar du SARS-CoV-1, l'immunité cellulaire T induite par le SARS-CoV-2 pourrait également être de longue durée chez les patients ayant

développé la maladie Covid-19.

Enfin, les chercheurs ont exploré l'immunité cellulaire T spécifique du SARS-CoV-2 chez des sujets non exposés au SARS-CoV-1 et au SARS-CoV-2. Les prélèvements sanguins ont été réalisés chez 26 sujets avant juillet 2019, donc bien avant le début de la pandémie de Covid-19. Onze autres individus, n'ayant développé aucun anticorps neutralisants contre le SARS-CoV-2 ou d'anticorps dirigés contre la protéine N de ce même virus, ont participé à ce troisième volet des expériences. Au total, les chercheurs ont exploré l'immunité cellulaire de 37 personnes saines qui n'avaient été exposées ni au SARS-CoV-1 ni au SARS-CoV-2.

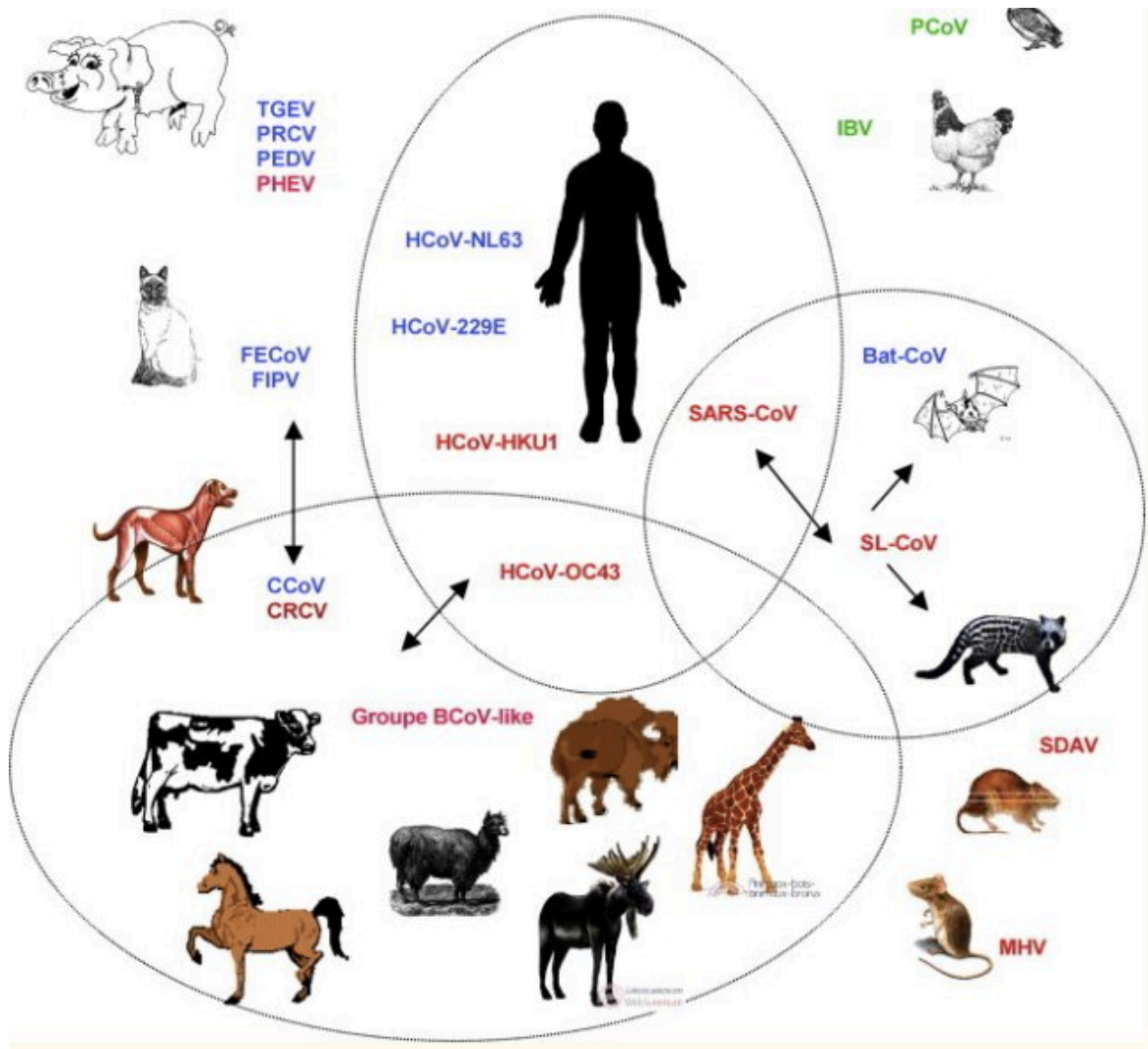
Des résultats vraiment déroutants

De manière étonnante, les chercheurs indiquent avoir détecté des réponses interféron-gamma spécifiques du SARS-CoV-2 chez 19 de ces 37 sujets non exposés au SARS-CoV-1 ni au SARS-CoV-2. Et de préciser : alors que les patients victimes de Covid-19 et de SARS réagissaient préférentiellement vis-vis de peptides issus de la protéine N (66 % des patients Covid-19 et 91 % des patients SARS ayant des lymphocytes T reconnaissaient uniquement la protéine N), ce groupe de personnes non exposées présentait une réponse immunitaire dirigée à la fois contre la protéine N et les protéines non structurales NSP7 et NSP13. Par ailleurs, les chercheurs ont observé une réponse immunitaire cellulaire contre les protéines non structurales NSP chez un seul patient parmi 59 individus atteints de Covid-19 ou de SARS, une telle réponse a été observée chez 9 sujets non exposés sur les 19 testés.

Caractérisation fine de régions des protéines virales reconnues par les cellules T

Plus précisément, il s'avère que ces personnes n'ayant jamais rencontré le SARS-CoV-2 (comme le SARS-CoV-1) possèdent des lymphocytes T qui reconnaissent une région particulière (épitope) à l'intérieur de la protéine structurale N, également reconnue par les lymphocytes T des patients ayant été victimes de Covid-19 ou du SARS. Chez ces personnes

n'ayant jamais rencontré le SARS-CoV-1 et le SARS-CoV-2, les chercheurs ont également réussi à identifier des lymphocytes T CD4 spécifiques d'une sous-région (épitope) de la protéine non structurale NSP7 et des lymphocytes T CD8 spécifiques d'une sous-région de la protéine non structurale NSP13 [3].



Coronavirus humains et animaux. Vabret A, et al. Pathol Biol (Paris). 2009;57(2):149-160.

Une immunité croisée avec des coronavirus animaux ?

Le fait que des personnes n'ayant jamais rencontré le SARS-CoV-2 (comme le SARS-CoV-1) puissent développer une immunité cellulaire T spécifique contre ces régions particulières situées au sein des protéines non structurales NSP7 et NSP13 est vraiment intrigant. En effet, la structure de ces sous-régions (épitopes) du SARS-CoV-1 et SARS-CoV-2 diffère grandement de celles des coronavirus hivernaux (OC43, HKU1, NL63, 229E) [4] responsables chaque hiver du rhume banal. Cela est

encore plus vrai pour l'épitope reconnu par les lymphocytes T CD8 dont la structure diffère encore plus de celui présent dans ces quatre coronavirus saisonniers.

Si les coronavirus qui circulent chaque hiver ne sont pas impliqués, comment expliquer ces résultats ? Selon les auteurs, l'explication pourrait tenir dans le fait que *« d'autres coronavirus encore inconnus, peut-être d'origine animale, pourraient être à l'origine de cette immunité croisée avec le SARS-CoV-2 observée dans la population générale »*.

« Que des betacoronavirus provenant d'animaux, et non comme on a pu le croire des alphacoronavirus humains qui sévissent chaque hiver, puissent être à l'origine d'une immunité croisée avec le SARS-CoV-2, est une hypothèse vraiment intrigante. Ces résultats suggèrent que la moitié d'entre nous aurait été en contact avec des coronavirus animaux que l'on ne connaît pas encore et qu'il reste donc à découvrir », me confie le Pr Benjamin Terrier.

Exposés mais non infectés

Les chercheurs émettent l'hypothèse qu'une petite partie de la population exposée à des coronavirus animaux non encore connus pourrait avoir développé des lymphocytes T spécifiques de certaines protéines impliquées dans le démarrage du cycle répliatif viral.

L'infection par ces coronavirus aurait cependant été abortive. En d'autres termes, le cycle de répliation aurait été enclenché mais aurait été interrompu. L'infection aurait donc tourné court. De ce fait, elle n'aurait pas permis de produire des particules virales matures (virions). Cela aurait cependant suffi au système immunitaire de réagir contre des protéines non structurales qui s'assemblent pour former la machinerie indispensable au démarrage de la répliation de l'ARN viral [5]. À l'inverse, chez les patients atteints de Covid-19 ou du SARS, [la protéine N](#) est produite en très grande quantité par les cellules infectées. Elle se lie à l'ARN viral et forme autour de lui une « nucléocapside ». Située au sein de la particule virale, elle est libérée en grande quantité lors de la mort des cellules infectées lorsqu'elles libèrent les virions matures.

À l'appui de leur thèse, les chercheurs de Singapour font remarquer que les séquences génomiques [6] qui codent pour ces protéines non structurales impliquées dans les étapes précoces du cycle réplcatif viral sont extrêmement proches dans de nombreux coronavirus. La présence abondante de ces virus dans de nombreuses espèces animales pourrait ainsi avoir pour conséquence une exposition répétée chez l'homme. Ces infections virales n'iraient pas jusqu'à leur terme mais pourraient tout de même induire une réaction immunitaire cellulaire spécifiquement dirigée contre des protéines non structurales (NSP).

Cette réaction immunitaire dirigée contre certaines régions de NSP très semblables entre différents coronavirus pourrait être à l'origine d'une immunité croisée avec le SARS-CoV-2. Les individus sains, non exposés au SARS-CoV-1 ou au SARS-CoV-2, mais ayant été au contact d'autres coronavirus animaux, pourraient avoir développé des cellules mémoires T spécifiques du SARS-CoV-2.

Cette immunité cellulaire T spécifique contre le SARS-CoV-2, possiblement acquise lors d'infections par des coronavirus animaux « *actuellement inconnus* », pourrait-elle expliquer les différences observées en termes de taux de d'infection entre différentes populations ou les différences de sensibilité à l'infection par le SARS-CoV-2 entre individus ? Une telle immunité cellulaire T pré-existante dans la population générale pourrait-elle influencer sur le cours de l'infection à SARS-CoV-2 ? Cette immunité cellulaire T spécifique pré-existante serait-elle ainsi capable d'interrompre l'infection virale avant que celle-ci ne prenne de l'ampleur ? Il importe donc de déterminer si posséder des lymphocytes T réactifs contre des protéines structurales et non structurales pourrait avoir un impact bénéfique en cas d'infection par le SARS-CoV-2. Reste maintenant à rapidement conduire des études similaires dans des pays occidentaux, voire dans différentes régions d'un même pays.

Marc Gozlan (Suivez-moi sur [Twitter](#), sur [Facebook](#))

[1] En revanche, les taux d'anticorps dirigés contre le SARS-CoV-1

déclinent jusqu'à être indétectables après un délai de deux ou trois ans après l'infection virale.

[2] Notamment avec le coronavirus de chauve-souris bat-SL-CoVZXC21.

[3] NP1 et NP2. NP1 : région de la protéine N (nucléocapside) comprise entre les acides aminés 1 à 215. NP2 : région de la protéine N comprise entre les acides aminés 206 à 419.

[4] Ces quatre coronavirus endémiques (saisonniers) appartiennent au groupe des Alphacoronavirus. Les SARS-Cov-1 et SARS-CoV-2 (comme le MERS-CoV) sont des [Betacoronavirus](#).

[5] Des protéines non structurales, [codées par l'ARN génomique](#), s'assemblent pour former le « complexe réplicase-transcriptase » indispensable à la réplication et à la transcription de l'ARN génomique viral lors de l'infection.

[6] Les biologistes moléculaires parlent de « cadres de lecture » (en anglais [open reading frame, ORF](#)).

* Ce spécialiste en immunopathologie a publié le 13 juillet dernier [dans la revue Science](#), en association avec l'Institut Pasteur et l'Institut Imagine, une étude immunologique conduite auprès de patients présentant une forme clinique sévère de Covid-19.

Pour en savoir plus :

Le Bert, N. Tan AT, Kunasegaran K, et al. [SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls](#).

Nature. Published on line 15 July 2020. doi: 10.1038/s41586-020-2550-z (2020)

Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, et al. [Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19](#). BioXriv. Posted June 29, 2020

Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, et al. [Targets of T Cell Responses to](#)

[SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals](#). Cell. 2020;181(7):1489-1501.e15.

doi:10.1016/j.cell.2020.05.015

Cui J, Li F, Shi ZL. [Origin and evolution of pathogenic coronaviruses](#). Nat Rev Microbiol. 2019;17(3):181-192. doi:10.1038/s41579-018-0118-9

Ng OW, Chia A, Tan AT, et al. [Memory T cell responses targeting the SARS coronavirus persist up to 11 years post-infection](#). Vaccine.

2016;34(17):2008-2014. doi:10.1016/j.vaccine.2016.02.063