

Emballlement du système immunitaire responsable des formes graves du COVID19

Publié le 6 mai 2020.

Collectif « Diffusons la science, pas le virus » : <http://diffusonslascience.fr/>

Equipe « *Biologie de l'infection, mécanismes de virulence* » :

Mireille Analdi, Julián Bulsico, Raphaël Rachedi, Benjamin Rémy ; Relecture : Étienne Decroly

Directeurs de publication :

Tâm Mignot & Yann Vacher

A retenir : Les cellules infectées par un virus ne se laissent pas faire et elles activent toute une série de défenses qui mettent en jeu le système immunitaire inné. La production et l'activation des cytokines est un élément important de cette réponse et favorise la prise en charge des cellules infectées par les cellules nettoyeuses du système immunitaire. Certaines cytokines sont également responsables de la réponse inflammatoire, mais dans le cas du COVID19, il semble que chez certains patients cette réponse soit un peu excessive.

En réponse à l'agression par un virus les cellules déclenchent des mécanismes de défenses qui font intervenir la réponse immunitaire (voir l'épisode sur la sérothérapie). Une des premières lignes de défense est la détection des pathogènes par des senseurs qui déclenchera l'action des cytokines.

Que sont les cytokines et quels sont leurs rôles dans l'organisme ?

Les cytokines sont de petites molécules fabriquées par les cellules du corps et en particulier celles du système immunitaire afin de communiquer entre elles à courte ou moyenne portée. Plus précisément, ce sont des messagers chimiques que les cellules s'échangent afin de coordonner leur fonctionnement au cours de nombreux processus. Il existe une myriade de cytokines, on en compte d'ailleurs plus d'une 100aine et il est probable que nous ne les connaissions pas toutes !

Ces cytokines sont des facteurs clés dans des processus variés comme la prolifération cellulaire, la réparation et la fabrication des tissus, la migration de certaines cellules ou encore l'inflammation et l'immunité. La production des cytokines est très précisément régulée dans l'organisme et c'est l'équilibre entre les différentes cytokines aux actions parfois complémentaires ou antagonistes qui garantit l'efficacité de ces processus¹. Cependant, dans certain cas, cette régulation peut devenir aberrante ce qui conduit à des manifestations pathologiques parfois très graves telles que certaines maladies inflammatoires auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde ou la sclérose en plaque.

Comment le système immunitaire détecte-t-il la présence des virus ?

Lorsqu'un virus entre dans une cellule et commence son cycle de réplication, cette cellule va tout faire pour interférer avec ce processus, notamment en tirant la sonnette d'alarme pour prévenir les cellules voisines et le système immunitaire. La détection des pathogènes est basée sur la reconnaissance de motifs moléculaires étrangers, dits du « non soi ». La cellule infectée va pouvoir crier à l'aide en libérant une cytokine particulière : l'interféron de type I. Cet interféron a pour effet premier de "prévenir" les cellules à proximité de la présence d'un virus afin qu'elles mettent en place

des systèmes de protection pour ralentir la réplication du virus. Un deuxième effet sera de déclencher des mécanismes cellulaires limitant la réplication des virus pouvant aller jusqu'à la mort cellulaire programmée ou "apoptose" des cellules infectées. Un dernier effet non moins important de l'interféron est de "prévenir" plus globalement le système immunitaire de la présence du virus afin qu'il intervienne en urgence sur les lieux de l'infection ²!

En plus de la détection et de l'alerte lancée par la cellule infectée, les autres cellules du système immunitaire inné vont également pouvoir détecter la présence du virus à l'aide de récepteurs dont elles sont équipées. Ces récepteurs peuvent détecter plus ou moins efficacement des éléments qui sont communs aux virus comme certaines portions d'ARN caractéristique. Une fois que les cellules du système immunitaire inné ont détecté ces éléments, elles s'activent, libèrent d'autres cytokines et initient ainsi une réponse coordonnée à grande échelle dans l'organisme : la réaction immunitaire ³.

Comment le système immunitaire répond-il face aux virus ? Et face au SARS-CoV-2 ?

Face à une infection virale, le système immunitaire va engager des processus permettant de bloquer les virus circulants librement et de détruire les cellules infectées qui les produisent (Figure 1). Pour cela, deux grands groupes de cellules qui servent de police à l'organisme sont alertés ⁴⁻⁶.

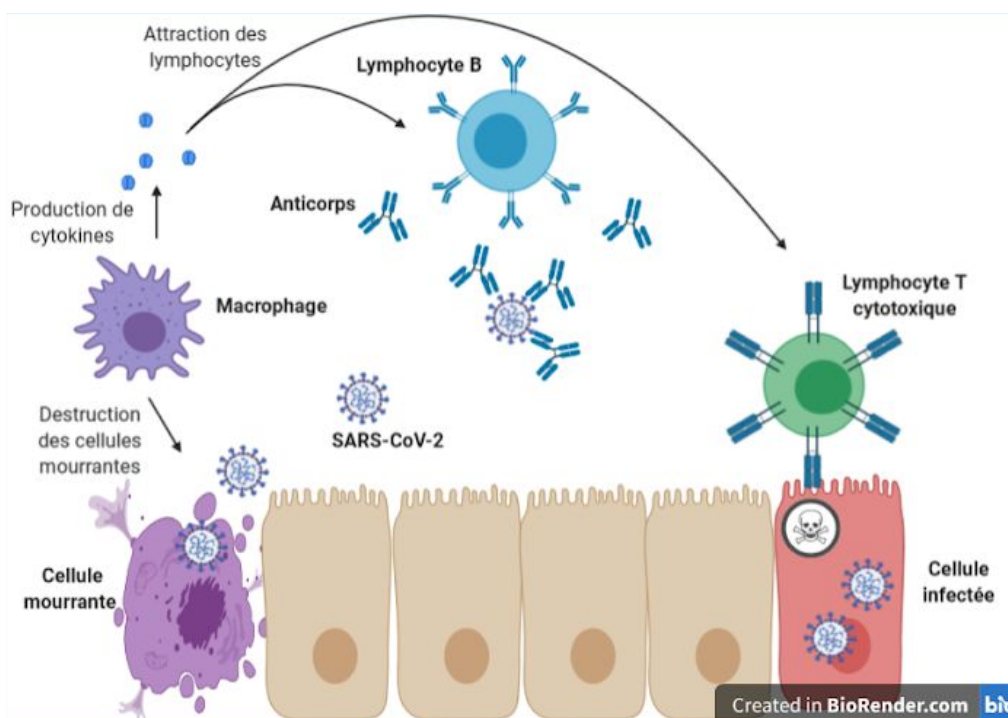


Figure 1 : Représentation schématique de la réponse immunitaire lors de l'infection par le SARS-CoV-2.

Dans un premier temps, il y a les cellules du système immunitaire dit "inné". Ce sont les soldats qui répondent parmi les premiers aux cris d'alarme cytokiniques lancés par les cellules infectées. Ces cellules immunitaires, principalement les macrophages, vont rapidement rejoindre les lieux du crime en remontant le courant de cytokines pour tenter de détruire les cellules infectées au plus vite. Cependant, dans certains cas cela ne suffit pas, ces cellules dont l'action est peu spécifiques peuvent être rapidement submergées par l'attaque du pathogène, elles ont besoin de l'aide d'autres cellules : les lymphocytes. Pour appeler ces cellules d'élite en renfort, elles vont également libérer un cocktail de différents messagers cytokiniques et ainsi enclencher une deuxième vague d'actions défensives.

Parmi les renforts répondants à l'appel, on retrouve les lymphocytes T et B. Ces cellules font partie de l'immunité dite adaptative car elles vont "s'adapter" pour pouvoir cibler spécifiquement des composants propres au coronavirus et sont donc plus efficaces pour l'éliminer. Les lymphocytes T dits "cytotoxiques" vont rapidement tuer les cellules infectées ce qui va limiter la multiplication du virus. Quant aux lymphocytes B, ils vont produire massivement des anticorps capables de neutraliser les particules virales libres et ainsi les empêcher de se fixer à d'autres cellules. Pour coordonner leurs actions, des lymphocytes T régulateurs servent de chef d'orchestre et modulent l'activité des différents composants du système immunitaire.

Comme nous venons de le voir, notre système immunitaire pratique un peu la politique de la terre brûlée : ne rien laisser aux virus pour se propager quitte à détruire ses propres ressources. Ceci est efficace car si les cellules infectées sont détruites assez tôt dans le cycle viral, le virus n'aura pas le temps de se multiplier. Par contre cela endommage localement notre organisme et si cela dure trop longtemps avec une trop grande intensité, cela peut devenir dangereux.

Pourquoi le système immunitaire s'emballe-t-il dans certains cas de Covid19?

Une particularité insidieuse des coronavirus est leur capacité à rendre le premier signal d'alarme des cellules infectées partiellement silencieux (Figure 2.a)! Comme mentionné dans l'épisode 2 de ce thème, ces virus disposent d'un petit arsenal de protéines capables de brouiller les systèmes de détection et de défense de l'hôte pendant les premières étapes du cycle viral. Ceci pourrait expliquer la période d'incubation prolongée au cours de l'infection par ce genre de virus (en moyenne 2 à 11 jours) en comparaison avec d'autres comme par exemple celui de la grippe (en moyenne 1 à 4 jours)⁷. Dans le cas du SARS-CoV et du MERS-CoV, les éléments capables de brouiller les premières défenses de l'hôte et donc réduire sa production d'interféron de type I, la cytokine d'alarme, se trouvent directement dans les protéines qui composent la particule virale⁸. Cette perturbation de la réponse initiale favorise la réplication incontrôlée du virus dans les premiers temps de l'infection (Figure 2.b). Ceci entraîne l'accumulation locale de particules virales qui va déclencher une forte réaction de la part des cellules de l'immunité innée. Ces dernières sont de grandes productrices de cytokines pro-inflammatoires, dont l'excès endommage les tissus pulmonaires (Figure 2.c). De plus, dès qu'une cellule infectée produit de l'interféron, la production du récepteur ACE2 qui est la serrure d'entrée du virus, est stimulée dans les cellules environnantes⁹. Cela conduit à rendre des cellules difficilement infectables plus sensibles au virus, favorisant ainsi l'infection systémique. L'apparition des symptômes respiratoires est une conséquence directe de ce phénomène et dans les cas les plus sévères il peut conduire à des pathologies graves comme la pneumonie, voire le syndrome de détresse respiratoire aiguë¹⁰.

Des données récentes analysent comment la production des cytokines est activée au cours de l'infection. Dans ces travaux, les auteurs utilisent la transcriptomique, qui est la mesure de la transcription des gènes pour évaluer l'intensité de la réponse. Ce travail met en évidence une augmentation importante de l'expression de gènes pro-inflammatoires qui pourraient causer l'explosion des cytokines¹¹. Un autre travail met en lumière une réponse déséquilibrée du système immunitaire qui conduit à une production massive de 2 cytokines IL6 et IL1RA, alors que d'autres cytokines ne sont que très peu ou pas du tout affectées¹². Ces deux types de cytokines étant impliquées dans l'induction de la réponse inflammatoire, elles participeraient à la réaction excessive de l'organisme fréquemment observée pour les patients COVID19. De ce fait, des anticorps monoclonaux ciblant l'IL6, utilisés notamment dans le traitement de la sclérose en plaque, semblent donc être une option thérapeutique prometteuse et ce médicament, le Tocilizumab, fait actuellement l'objet d'un essai clinique.

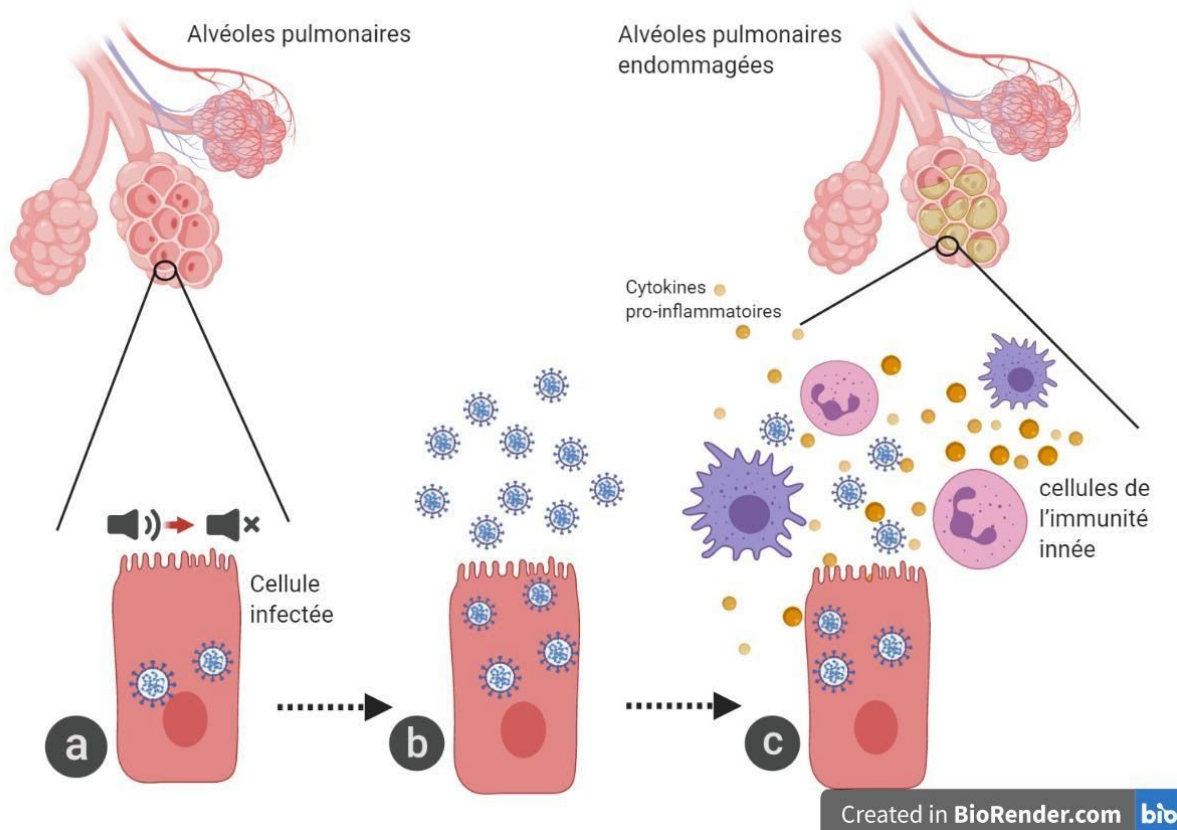


Figure 2 : Représentation schématique d'une réponse immunitaire exagérée lorsque l'infection n'est pas contenue.

Références :

- <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/maladies-auto-immunes>
<https://www.ebiologie.fr/cours/s/275/les-cytokines>
<https://www.aphp.fr/contenu/le-tocilizumab-ameliore-significativement-le-pronostic-des-patients-avec-pneumonie-covid>
<https://www.lemonde.fr/blog/realitesbiomedicales/2020/04/26/covid-19-comment-le-coronavirus-exploite-la-reponse-immunitaire-pour-attaquer-des-cellules-respiratoires-et-intestinales/>
1. Smith, A. J. P. & Humphries, S. E. Cytokine and cytokine receptor gene polymorphisms and their functionality. *Cytokine & Growth Factor Reviews* **20**, 43–59 (2009).
 2. Swiecki, M. & Colonna, M. Type I interferons: diversity of sources, production pathways and effects on immune responses. *Curr Opin Virol* **1**, 463–475 (2011).
 3. Koyama, S., Ishii, K. J., Coban, C. & Akira, S. Innate immune response to viral infection. *Cytokine* **43**, 336–341 (2008).
 4. Tay, M. Z., Poh, C. M., Rénia, L., MacAry, P. A. & Ng, L. F. P. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology* (2020) doi:10.1038/s41577-020-0311-8.
 5. Shi, Y. *et al.* COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death & Differentiation* **27**, 1451–1454 (2020).
 6. Oberfeld, B. *et al.* Snapshot: COVID-19. *Cell* (2020) doi:10.1016/j.cell.2020.04.013.
 7. Lessler, J. *et al.* Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis* **9**, 291–300 (2009).
 8. de Wit, E., van Doremalen, N., Falzarano, D. & Munster, V. J. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* **14**, 523–534 (2016).
 9. Ziegler, C. G. K. *et al.* SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell* **0**, (2020).
 10. Prompetchara, E., Ketloy, C. & Palaga, T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* **38**, 1–9 (2020).
 11. Zhou, Z. *et al.* Heightened innate immune responses in the respiratory tract of COVID-19 patients. *Cell Host & Microbe* **0**, (2020).
 12. Blanco-Melo, D. Imbalanced hostresponse to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell* doi:10.1016/j.cell.2020.04.026.