

# Coronavirus : l'immunité pourrait disparaître après quelques mois, provoquant des rechutes

**Fabrication d'anticorps, durée de protection, risque de réinfection... Tout ce que vous avez voulu savoir sur l'immunité déclenchée par le Sars-CoV-2.**

Par [Gwendoline Dos Santos](#) et [Caroline Tourbe](#)

Modifié le 24/05/2020 à 12:00 - Publié le 24/05/2020 à 07:00 | Le Point.fr



La réponse immunitaire du corps humain au Sars-CoV-2 suscite encore de nombreuses interrogations. © Sebnem Coskun /Anadolu Agency via AFP

- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 

Il y a quatre mois encore, le monde de la recherche et de la médecine ignorait tout du nouveau coronavirus qui s'apprêtait à déferler sur la planète. Celui que l'on a d'abord comparé à une « petite grippette » s'est depuis révélé bien plus coriace qu'un simple virus respiratoire. Capable de s'attaquer à [de nombreux organes](#) dans ses formes les plus sévères, il est aussi champion pour passer totalement inaperçu chez certaines personnes infectées.

La manière dont notre immunité se met en place ou se fait déborder par le Sars-CoV-2 se révèle peu à peu comme la clé centrale du combat que nous menons contre la pandémie. Fabrication

d'anticorps, durée de protection, risque de réinfection... Les questions sont nombreuses et les chercheurs commencent enfin à apporter des éléments de réponse.

## **Les personnes ayant contracté le virus fabriquent-elles des anticorps ?**

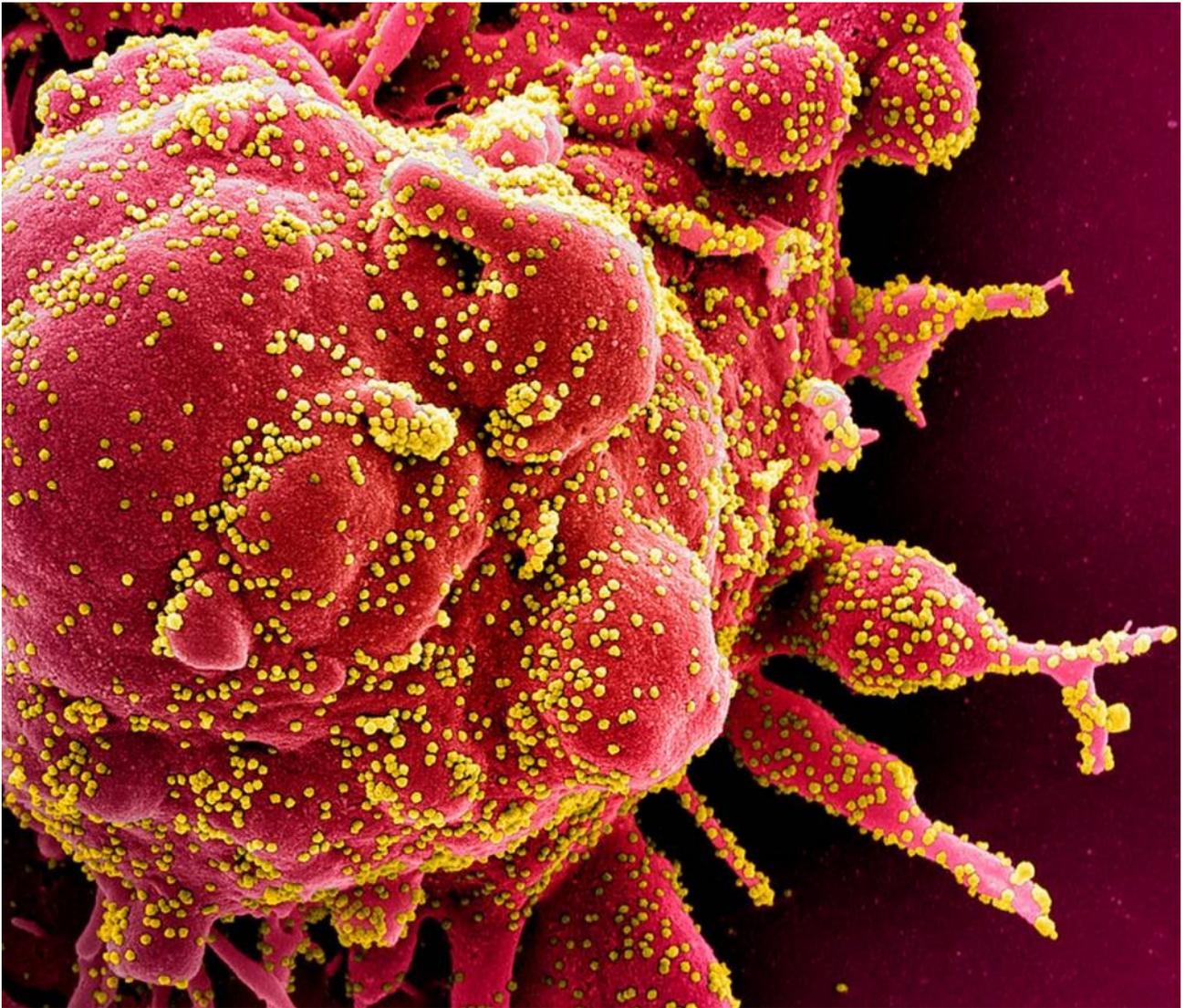
Lorsque l'organisme rencontre un virus pour la première fois, il lui faut de deux à trois semaines pour mettre en place une réponse immunitaire spécifique complète, avec entre autres la production d'anticorps. Ce qui peut laisser le temps au virus de se répliquer dans l'organisme, parfois jusqu'à rendre l'individu très malade, si la réponse innée (réaction inflammatoire) n'a pas suffi à le mettre au tapis. Une fois l'immunité spécifique développée, si l'organisme rencontre le virus une seconde fois, alors la réponse se mettra en place plus rapidement, car il l'aura gardé en mémoire. C'est ce principe qui est utilisé dans le cadre de la vaccination.

Et qu'en est-il du Sars-CoV-2, qui ne se comporte jusqu'ici pas toujours comme les autres virus ? Une étude chinoise publiée dans *Nature Medicine* (Long *et al.*, 29 avril 2020) montre que sur 285 patients sévères hospitalisés, 100 % ont bien produit des anticorps spécifiques contre le virus, 19 jours en moyenne après le début des symptômes. Ils ont fait ce que l'on appelle une séroconversion : leur organisme a bien fabriqué des IgG et des IgM, deux classes d'anticorps potentiellement capables de bloquer le virus et que l'on recherche dans les fameux tests sérologiques. Mais cette production ne signifie pas automatiquement que les patients seront immunisés une fois rétablis, ni combien de temps. Elle signe néanmoins le fait qu'ils ont bien rencontré le virus.

### **Lire aussi [Avec les rescapés du Covid-19](#)**

Il faut aller voir plus en détail ce qu'il se passe lors de la genèse de cette immunité spécifique au Sars-CoV-2. C'est ce qu'a fait une équipe américaine qui vient de publier dans la revue *Cell* (Grifoni *et al.*, 14 mai 2020) ses travaux sur une petite cohorte présentant des formes de Covid-19 moins graves, n'ayant pas nécessité d'hospitalisation. Une fois encore, 100 % des patients développent une immunité spécifique au virus. Tous ont fabriqué des lymphocytes dits auxiliaires, ou *helpers* (CD4 +), qui sont de véritables chefs d'orchestre de la réponse immunitaire spécifique. Ils organisent tout sur le champ de bataille en mobilisant plusieurs types de lymphocytes. Parmi eux, un groupe d'intervention rapide (CD4 TH1), capable de nettoyer le virus en moins d'une semaine directement dans les tissus infectés, un groupe de messagers (CD4 TH2) qui vont ordonner à distance la fabrication d'anticorps pour neutraliser le virus (dont les IgG et les IgM, mais aussi les IgA). Enfin, si l'infection dure, un dernier groupe (CD4 TH3) appelle des lymphocytes tueurs (CD8 +) à la rescousse. Dans l'étude, ces derniers sont d'ailleurs fabriqués par 70 % des personnes testées après infection, c'est donc que les étapes de la réponse immunitaire sont respectées.

« 100 % des malades ont mis en place une réponse immunitaire classique, telle qu'on peut l'observer dans d'autres infections virales aiguës, ce qui est une bonne nouvelle. Mais, attention : l'étude, aussi bien menée soit-elle, porte seulement sur une vingtaine de patients testés positifs et guéris. Il est possible qu'on n'ait pas couvert la totalité des situations et, à plus grande échelle, les résultats pourraient être moindres. De plus, elle ne porte que sur des formes de la maladie peu avancées, la réponse pourra être différente dans les formes graves », note Hugues Gascan, spécialiste en immunologie et directeur de recherche au CNRS.



Cellule surinfectée par le Sars-Cov-2 (en jaune). © National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) of the National Institutes of Health (NIH) / AFP

### **Ces anticorps seront-ils efficaces pour protéger d'une nouvelle infection ?**

Tous les anticorps ne se valent pas. Quand la réponse immunitaire s'élabore, des anticorps sont produits. Parmi ces anticorps, certains vont bloquer efficacement des sites essentiels pour le virus ; ils sont dits neutralisants, car ils vont empêcher le virus d'entrer dans la cellule. À côté de cela, d'autres anticorps sont produits, n'épousant pas parfaitement la forme des sites essentiels ou reconnaissant des régions moins essentielles du virus, ils vont de ce fait peu, ou pas du tout, bloquer l'entrée du virus dans la cellule. Ils ne sont alors pas neutralisants.

Qu'en est-il de la production de ces anticorps neutralisants ? Une étude récente menée par une des équipes d'Amiens, de Tours et de [Lille](#), disponible en prépublication sur le site MedRxiv (Brochot *et al.*, mai 2020) et qui n'a donc pas encore été validée et revue par les pairs, s'est intéressée au profil des anticorps produits par des personnes testées Covid +, d'une part des patients symptomatiques et d'autre part des patients asymptomatiques ou peu symptomatiques. La bonne nouvelle : « On voit qu'il y a bien une réponse sérologique chez tous les patients qui ont contracté le virus, sur plusieurs antigènes testés », explique Jean Dubuisson, chercheur au CNRS, directeur du centre d'infection et d'immunité à l'institut Pasteur de Lille, cosignataire de l'étude. La mauvaise nouvelle : « En revanche, chez les patients peu ou pas symptomatiques, ils étaient 56 % à fabriquer

peu ou pas d'anticorps neutralisants. Ce qui nous a surpris : on s'attendait à avoir beaucoup plus de patients produisant ces anticorps neutralisants. On a envie de se dire que ces personnes ont fait une forme légère, et si elles ont été capables de lutter contre l'infection virale sans ces anticorps neutralisants une première fois, elles y arriveront une seconde fois », continue le chercheur.

### **Lire aussi [Coronavirus : de nouvelles suspicions d'une forme grave chez les enfants](#)**

Ainsi, quand bien même la réponse humorale, c'est-à-dire la réponse des anticorps, ne tiendrait pas la barre, il n'est pas exclu de pouvoir compter sur la réponse cellulaire. Mais comme le souligne Morgane Bomsel, immunologiste à l'Institut Cochin, « le problème principal, c'est que même si nous commençons à avoir une description plus fine des armes dont dispose le système immunitaire pour se défendre contre ce virus, avec l'analyse de la structure d'anticorps par exemple, nous ne connaissons pas encore pour autant la stratégie de l'organisme pour se défendre efficacement ».

### **Cette mémoire immunitaire sera-t-elle durable ?**

« On sait pour d'autres coronavirus, par exemple pour le Sars1, que la présence d'anticorps dure plusieurs années, jusqu'à trois. Cela semble un peu plus court pour le Mers : de un à deux ans. Chez les animaux, les anticorps contre les coronavirus ne persistent, semble-t-il, pas très longtemps non plus. Il y a donc un gros point d'interrogation quant à la durée de vie des anticorps contre ce nouveau coronavirus et quant à la durée de protection des patients infectés », explique Jean Dubuisson.

A priori, on pourrait se dire que s'ils durent un an, on le saura dans un an, s'ils durent deux ans, il faudra deux ans de patience. Mais s'ils durent même moins ? C'est ce qu'avec ses collègues d'Amiens et de Tours ils ont voulu vérifier. « Nos premiers travaux montrent des résultats inquiétants. Dans le suivi des taux d'anticorps neutralisants chez le groupe de patients symptomatiques, on s'est aperçu que ces anticorps neutralisants seraient de courte durée, leur quantité chute après quelques semaines... » redoute Jean Dubuisson. C'est une première étude, non encore validée, il faut le vérifier, bien sûr, mais c'est néanmoins un mauvais présage. Des personnes tombées malades en début d'épidémie pourraient potentiellement très vite rechuter.

### **Certains variants du virus peuvent-ils induire des anticorps facilitants et une réinfection plus grave comme dans le cas de la dengue ?**

La possibilité que l'infection par le Sars-CoV-2 induise la production d'anticorps facilitants cause beaucoup d'inquiétude aux scientifiques. Ces anticorps d'un genre particulier empirent la maladie, au lieu de protéger contre elle. Pourquoi s'inquiéter autant de leur existence dans le Sars-CoV-2 ? « L'hypothèse est prise au sérieux, car des anticorps facilitants ont été retrouvés lors d'infections avec d'autres coronavirus : c'est le cas du premier Sars, celui qui a provoqué la pandémie en 2003, mais c'est aussi le cas d'un coronavirus chez le chat par exemple », précise Morgane Bomsel, immunologiste à l'Institut Cochin.

Ces anticorps facilitants sont surtout bien connus pour la dengue, cette maladie virale provoquée par les piqûres de moustique. Une personne infectée une première fois développe généralement une forme peu grave de la maladie, mais si elle est infectée une seconde fois avec un virus un peu éloigné du premier – puisqu'il existe plusieurs sérotypes –, les anticorps facilitants entrent en jeu et vont induire dans le cadre de cette maladie un syndrome hémorragique, la forme grave de la maladie. Comment fonctionnent-ils ? « Pour des raisons encore mal connues, les anticorps facilitants se fixent sur le virus, mais ils ne le neutralisent pas, au contraire, ils produisent chez lui

une transformation qui lui permet de se fixer plus facilement sur les cellules et de les infecter », résume encore Morgane Bomsel.

**Lire aussi [Poumons, foie, intestins : comment le coronavirus attaque les organes](#)**

## **Que se passe-t-il alors 20 à 60 jours après l'infection pour les patients qui voient leurs symptômes persister ?**

Pour de nombreux malades, les symptômes persistent ou font un retour en force plusieurs semaines encore après l'infection, en témoignent les nombreux messages sur les réseaux sociaux avec les hashtags #AprèsJ20, #AprèsJ60 ou encore #J20 et #J60. « Même pour un vétéran de l'infectiologie comme moi, il faut reconnaître que c'est une maladie très différente de ce que l'on a pu connaître auparavant, souligne le Pr Reynes, chef du service infectiologie du CHU de [Montpellier](#). Nous avons par exemple remarqué le cas de ces patients qui souffrent encore de symptômes – toux, fatigue, douleurs – plus d'un mois après leur infection. Mais il s'agit de cas atypiques qui sont souvent des patients sous traitement immunosuppresseur ou qui souffrent d'une déficience immunitaire parfois non connue. »

Je pense qu'il y a un vrai syndrome post-Covid

Pour le Pr Yazdan Yazdanpanah, chef du service des maladies infectieuses à l'hôpital Bichat et membre [du premier conseil scientifique](#), la situation de ces patients « est une question très importante » ! Il ajoute : « Je pense qu'il y a un vrai syndrome post-Covid. » Cela ne fait que quatre mois que cette maladie a été découverte. « On s'est beaucoup concentrés sur la phase aiguë de la maladie, parce qu'il fallait d'abord sauver des vies. On ne sait pas encore ce qu'elle peut provoquer sur le long terme, un champ est en train de s'ouvrir concernant l'après-Covid. » Il est temps pour lui maintenant, à la frontière entre le soin et la recherche, « de mettre en place des évaluations multidisciplinaires pulmonaires, neurologiques, cardiaques, psychiatriques... pour évaluer ce qu'il se passe ».

Rien qu'en Île-de-[France](#), environ 10 % de la population aurait été infectée, cela veut dire un million de personnes. « Parmi elles, certaines auront des symptômes qui durent. Il va falloir comprendre ce qui est lié à la maladie, ce qui ne l'est pas. Pour cela, [les tests sérologiques](#) vont pouvoir nous permettre de trier les personnes qui ont vraiment eu la maladie. Il va falloir écouter ces malades avant de dire qu'ils sont fous, comme on peut le voir avec les malades de Lyme. » Bien sûr, il peut y avoir des symptômes psychosomatiques qu'il faut prendre en charge, mais il peut aussi y avoir des pathologies inflammatoires. « Nous mettons en place une cohorte de patients post-Covid, pour l'instant ceux qui ont été hospitalisés, mais il va falloir s'appuyer sur la médecine de ville pour intégrer des patients qui ont eu des formes moins graves. » Pour Yazdan Yazdanpanah, s'il est peu probable que « le virus puisse devenir chronique, comme celui de l'hépatite C par exemple [...], l'inflammation peut engendrer ces symptômes qui durent ».

Pour illustrer l'ampleur du phénomène : l'inquiétude des patients qui voient leurs symptômes revenir ou s'éterniser a poussé certains d'entre eux outre-Atlantique à ne pas attendre les grandes cohortes montées par des scientifiques. Ils ont lancé eux-mêmes une enquête de grande ampleur auprès de leurs compagnons de galère, basée sur un questionnaire. Plus de 600 personnes y ont déjà répondu, qui ne présentaient pas toutes forcément des tests positifs. Parmi les symptômes persistants les plus déclarés, de deux à trois semaines après la guérison, on retrouve la fatigue, l'essoufflement, notamment à l'effort, la toux, des troubles neurologiques... En France, une enquête entre malades a également vu le jour.

## **Pourquoi l'utilisation massive des tests sérologiques est-elle loin d'être évidente pour détecter les « immunisés » ?**

Les tests sérologiques, à l'inverse des tests virologiques (tests PCR), ne détectent pas la présence du virus dans l'organisme, mais celle des anticorps produits en réaction à l'infection. Ils peuvent donc répondre à cette question : « Suis-je ou ai-je été infecté par le Sars-CoV-2 ? Alors que les Français sont très nombreux à presser leur médecin de leur prescrire un test sérologique, la liste des 23 premiers d'entre eux, remboursables par l'assurance maladie, vient d'être publiée ([consultable ici](#)).

Pour autant, il ne faudrait pas en déduire que ces tests permettent d'établir des « passeports d'immunité ». Cet espoir a été clairement [douché par la Haute Autorité de santé](#) dans ses deux derniers rapports portant sur les tests sérologiques classiques et rapides, publiés respectivement le 2 et le 18 mai derniers. « Aucun des tests disponibles n'est concluant pour établir le degré de protection, rappelle Morgane Bomsel, tout simplement parce que nous ignorons le titre d'anticorps, c'est-à-dire la concentration d'anticorps dans le sang qui confère une protection contre une réinfection. On ne peut donc pas corréler un dosage d'anticorps avec un pouvoir neutralisant suffisant du virus. »

Comme l'explique Marie-Paule Kieny, ex-directrice générale adjointe de l'OMS et membre du comité scientifique CARE, qui conseille le gouvernement : « Il faut garder à l'esprit qu'en l'état actuel des connaissances, l'utilité de ces tests se limite à deux situations générales : les études épidémiologiques menées sur les populations pour connaître [le taux de diffusion du virus](#) et les tests de rattrapage pour s'assurer du diagnostic. »

## **Existe-t-il des cas de réinfection ?**

Alors que de nombreux cas de suspicion de réinfection par le Sars-CoV-2 étaient relevés ici et là sur la planète, avec un signal important venu notamment de [Corée du Sud](#), où près de 300 personnes ont été testées à nouveau positives une à deux semaines après avoir été considérées comme « guéries » selon les critères retenus par l'OMS, soit après avoir obtenu des résultats négatifs à deux reprises. Ont-elles été infectées une seconde fois ? Est-ce que le virus était en dormance et s'est réveillé ? Rien de tout cela a priori, selon Maria Van Kerkhove, la directrice technique de l'[Organisation mondiale de la santé](#) (OMS), interviewée par la BBC. « En réalité, lorsque les poumons guérissent, il y reste des cellules mortes présentes à l'intérieur de l'organe. Ces cellules finissent par ressortir par les voies aériennes et ce sont ces fragments de poumon qui rendent le test positif à la PCR. Ce n'est pas du virus encore infectieux, ce n'est pas une réinfection, ce n'est pas une réactivation. Ce sont des cellules créées en phase de guérison qui sont prélevées dans les tests et qui les rendent positifs. » Ouf !

## **L'élaboration d'un vaccin efficace est-elle certaine ?**

« Il ne faut pas vendre la peau de l'ours avant de l'avoir tué », voilà qui résume bien l'état d'esprit de Marie-Paule Kieny lorsqu'elle évoque la mise au point rapide d'un vaccin contre le Sars-CoV-2.

Vacciner, c'est déclencher la réaction d'immunité adaptative au virus, en simulant une infection, de façon à fabriquer une mémoire immunitaire contre le virus. En cas d'infection, le virus est reconnu et l'organisme peut se défendre. Les travaux pour mettre au point un vaccin contre d'autres coronavirus, le premier Sars et le Mers, n'ont jamais été couronnés de succès, le vaccin contre le Sars-CoV-2, s'il aboutit, sera une première. Un grand nombre de projets de vaccin sont en cours sur la planète (120) et quasiment tous visent la désormais célèbre protéine S. Cette protéine Spike, la

clé qui permet au Sars-CoV-2 d'entrer dans les cellules pour s'y répliquer, est, comme le confirme encore la récente étude parue dans *Cell (op. cit.)*, la cible principale de notre système immunitaire pour contrer l'infection. Il est donc à espérer que quelques vaccins aboutissent.

Ceci dit, comme on l'a vu, les nouvelles ne sont pas si positives puisque les anticorps neutralisants générés lors d'une infection pourraient avoir une très courte durée de vie. Cela peut-il compromettre l'utilité d'un vaccin ? « Pas vraiment. C'est probablement la manière qu'a le virus de présenter son antigène qui induit ces anticorps neutralisants faibles. Si le vaccin présente la protéine Spike, cible principale des anticorps neutralisants, d'une autre manière que ne le fait le virus, alors cela pourrait conférer des chances de survie plus longue aux anticorps neutralisants. C'est un problème que l'on peut contourner », rassure Jean Dubuisson.

Un autre problème de taille pourrait néanmoins s'opposer à l'efficacité de ces vaccins : la mutation. « Ces vaccins sont principalement orientés vers la protéine S, on va les mettre au point pour viser la ou les souches circulantes, mais il n'est à ce jour pas exclu que ce virus mute par la suite, échappant de fait aux anticorps neutralisants. C'est ce qui se passe dans le cadre de la grippe, raison pour laquelle on élabore de nouveaux vaccins chaque année », explique encore le chercheur. Pour l'instant, le virus semble se tenir plutôt tranquille. Comme il ne rencontre aucune résistance face à une population naïve et peut se répliquer efficacement, il n'a pas beaucoup de raisons de changer profondément de stratégie. « Il semble que des mutations soient effectivement apparues, comme le montrent des analyses de séquences génétiques des virus, mais elles ne changent pas la structure globale des virus qui circulent. Dire qu'elles sont plus pathogènes ou plus contagieuses, aujourd'hui, c'est de la spéculation », note Jean Dubuisson.

Un autre phénomène déjà évoqué ici, celui des anticorps facilitants, pourrait également compliquer grandement la tâche des designers de vaccin. Cela s'est produit avec le vaccin contre la dengue de Sanofi, qui, dans certains cas, a eu un effet d'aggravation de la maladie plutôt qu'un effet protecteur en induisant des anticorps facilitants. Mais toutes ces difficultés potentielles ne doivent évidemment pas ralentir la marche de la recherche d'un vaccin, au contraire ! « Il faut explorer toutes les pistes, même si elles conduisent à l'échec... C'est la seule manière d'aboutir également à un succès », conclut Marie-Paule Kieny, forte de son expérience à l'OMS lors de la pandémie de grippe H1N1 en 2009 et de l'épidémie d'Ebola en 2015.

**Lire aussi [Coronavirus : 1 Français sur 4 n'aurait pas l'intention de se faire vacciner](#)**

### **Y a-t-il une immunité croisée due aux quatre coronavirus communs ?**

Dans la revue *Cell (op. cit.)*, dans 40 à 60 % des prélèvements sanguins congelés de patients, réalisés bien avant la pandémie et qui n'ont donc jamais rencontré le virus, les chercheurs ont détecté des anticorps qui reconnaissent Sars-CoV-2. Les chercheurs suggèrent donc la possibilité que les anticorps fabriqués contre les coronavirus communs en circulation (provoquant des pathologies respiratoires bénignes) puissent reconnaître également le Sars-CoV-2. Protègent-ils pour autant contre lui ou évitent-ils de souffrir de formes graves ? L'idée est tentante, mais « s'il y a une proximité dans la réponse immunitaire de Sars-CoV-2, ce mécanisme a pour l'instant été décelé uniquement *in vitro*, ce qui ne veut pas dire pour l'heure qu'il y a une protection quelconque induite par l'immunité croisée. Cela reste à vérifier », précise Hugues Gascan