



Nice, le 28 septembre 2020



Des tests conçus dans les laboratoires d'Université Côte d'Azur pourraient accélérer la cartographie de l'épidémie de COVID-19 et améliorer le diagnostic et le pronostic de la maladie

Alors que ceux qui craignent une seconde vague de COVID-19 et ceux qui assurent que l'épidémie ne circule plus s'opposent dans les médias et sur les réseaux sociaux, la recherche se poursuit. Les scientifiques oeuvrent notamment pour comprendre avec la précision la plus fine possible comment notre organisme réagit à l'intrus. Ils tentent également de concevoir de nouvelles méthodes pour repérer et quantifier les mécanismes immunitaires en action, afin d'améliorer le diagnostic mais aussi le pronostic de la maladie. Enfin, repérer les personnes infectées sous une forme asymptomatique, autrement dit « invisible », étant un des enjeux indispensables pour freiner la circulation du virus, des équipes travaillent aussi à l'élaboration de tests rapides ciblant les personnes les plus contagieuses.

Six mois après le pic de covid-19 en France, la circulation du virus et ses conséquences déchirent non pas la science mais l'opinion. Les affirmations en guise de gros titres se succèdent à en donner le tournis. On assure ici qu'il n'y a pas d'épidémie, là qu'on court à la catastrophe. Côté dépistage, entre les prélèvements nasopharyngés, l'analyse sérologique, l'auto-test et désormais les tests dits rapides, antigéniques et salivaires, le grand public peine également à s'y retrouver. La confusion règne également sur l'interprétation des données ainsi rendues publiques. Le meilleur exemple en est sans doute l'affirmation selon laquelle l'immunité collective se trouverait sur le point d'être atteinte. En effet, peut-on lire ici ou là, la proportion croissante de cas asymptomatiques détectés au sein de la population prouverait que l'organisme a su s'adapter à la menace que présentait le SARS-CoV-2, rendant bientôt obsolète l'hypothèse d'une seconde vague et l'intérêt de trouver un vaccin. Or, être dépisté positif à la COVID-19, avec ou sans symptômes, ne signifie en aucun cas posséder une immunité protectrice.

« *La nature des mécanismes protecteurs n'est pas connue à ce jour* », souligne Cécil Czerkinsky, directeur de recherche Inserm dans l'équipe de Nicolas Glaichenhaus, à l'IPMC, laboratoire d'Université Côte d'Azur. En effet, les tests PCR ciblent du matériel génétique viral (l'ARN du SARS-CoV-2) et les tests sérologiques actuellement pratiqués cherchent à mesurer la présence d'anticorps dans la circulation sanguine (dans le plasma ou le sérum). Mais la présence du SARS-CoV-2 n'ayant toujours pas été démontrée dans le sang, la présence de ces anticorps témoigne simplement d'une exposition au virus antérieure au prélèvement, située ailleurs dans l'organisme. Autrement dit, un résultat positif indiquera que le patient a été au contact du virus et qu'il y aura réagi. En revanche, la position géographique de ces anticorps (des immunoglobulines) ne garantira pas de protéger une personne contre une nouvelle exposition. Car, « *la COVID-19 est une infection à portes d'entrée et de sortie exclusivement muqueuses impliquant la muqueuse respiratoire (nez, gorge, poumon), la muqueuse intestinale et la conjonctive (muqueuse des yeux)* », rappelle celui qui est également ancien Directeur Général Adjoint et Chef de la Division R&D de l'International Vaccine Institute, un organisme créé sous les auspices de l'ONU. « Le rôle des anticorps sériques dans la protection immunitaire induite par l'infection reste donc obscur », insiste Cécil Czerkinsky.

« *Il se pourrait que ces anticorps aient dérivé depuis une zone d'infection active, au niveau des muqueuses, où la réaction immunitaire aura été particulièrement importante et aura en quelque sorte* »



débordé » », suggère-t-il. Ces hypothèses font néanmoins toujours l'objet de recherches menées conjointement avec les équipes de pneumologie et de pathologie des professeurs Charles-Hugo Marquette et Paul Hofman, au CHU Nice-Pasteur. Comme les particules virales se transmettent exclusivement par voie aérienne d'une muqueuse infectée à une muqueuse contact, l'équipe trouverait par ailleurs pertinent d'essayer de détecter une réponse immunitaire à l'endroit des muqueuses, dans les sécrétions telles que la salive, les sécrétions nasales, ou les larmes. « *Cette approche est en cours d'exploration, cependant nous gardons à l'esprit elle a déjà été essayée dans nombre d'infections muqueuses, y compris des infections virales respiratoires, et elle a rarement donné des résultats exploitables sur le plan diagnostique* », prévient Cécil Czerkinsky. Les propriétés physicochimiques des échantillons rendent en effet délicate la détection et la quantification de la réponse immunitaire. De nouveaux protocoles, prêts à être expérimentés, ont néanmoins été développés dans plusieurs pays et attendaient jusqu'à présent de pouvoir être testés avec un cadre légal. La Haute Autorité de Santé, en donnant son aval pour l'utilisation de tests salivaires sur les personnes symptomatiques le 18 septembre dernier devrait donc permettre maintenant d'accélérer la validation ou non des protocoles issus de la recherche en France.

Des cellules de passage dans le sang pourraient présenter un intérêt diagnostique et pronostic

Les chercheurs azuréens de l'IPMC et du CHU travaillent également sur une autre approche pour le dépistage, plus récente. Celle-ci s'intéresse cette fois à la détection dans le sang des cellules productrices d'anticorps muqueux (des immunoglobulines A), alors qu'elles sont en train de migrer vers la muqueuse respiratoire. Leur présence (et leur nombre) dans le sang pourrait être indicative non seulement de l'intensité de l'immunité respiratoire mais aussi de la progression ou de la régression de l'infection. Autrement dit, la présence de cellules sanguines capables de produire des anticorps muqueux destinés à protéger les muqueuses respiratoires contre l'infection Covid pourrait avoir une valeur diagnostique voire pronostique. « *C'est précisément cet axe que nous développons avec Philippe Blancou et Nicolas Glaichenhaus à l'IPMC (CNRS, UCA, Inserm) en collaboration étroite avec les équipes de Charles-Hugo Marquette et Paul Hofman au CHU de Nice* », révèle le spécialiste en vaccinologie. « *Nous avons pu observer dans des essais cliniques de vaccination contre la polio, le rotavirus et la grippe que cette approche permet de mettre en évidence les cellules productrices d'anticorps muqueux 5 à 6 jours après vaccination ou infection. Transposée à la COVID-19, cette détection nous situerait à peu près au moment où les premiers symptômes apparaissent* », poursuit-il.

En outre, si la détection du virus au travers de la présence de son ARN dans des échantillons de muqueuse reste actuellement un bon moyen de dépister les personnes malades, l'étude des mécanismes immunitaires demeure indispensable pour dire si une immunisation naturelle protectrice existe pour la COVID-19 et si celle-ci est durable. « *Nous n'avons pas assez de recul pour répondre à cette question éminemment importante. Je viens d'avoir connaissance très récemment de cas de réinfection cliniquement et virologiquement confirmés ayant affecté plusieurs membres du personnel soignant d'un hôpital de Dacca (Bangladesh) dont certains avaient déjà été infectés et malades 3-4 mois auparavant. Ces observations doivent être prises avec prudence et représentent manifestement des cas isolés mais laissent présager du défi que représente le développement d'un vaccin sans danger et capable d'induire une immunité protectrice suffisamment durable* », estime Cécil Czerkinsky. En attendant, en l'absence de vaccin, le pourcentage d'immunisation naturelle à atteindre dans la population pour assister à l'extinction de la maladie a été estimé d'abord à 60% et plus récemment à 45%, ceci en supposant que l'infection induisait une immunité naturelle protectrice et durable.

« *Nous sommes très loin (moins de 20% dans les ex-zones clusters et donc encore bien moins dans les autres zones dites vertes) d'un tel taux, 7 mois après l'émergence de l'épidémie en Europe* », assure le chercheur. Qui plus est, « *les modèles utilisés pour générer ces estimations postulent que l'infection primaire serait protectrice contre une réinfection et que la durée de cette protection serait comparable à celle conférée par la vaccination classique, ce qui peut prêter à débat* », ajoute-t-il. L'immunité collective ne pourrait alors être atteinte qu'avec le déploiement de campagnes de vaccination massive. Or, « *sachant que si vaccin Covid il y a, il faudra plus d'une dose (2 voire 3) par sujet, il est assez clair que cette entreprise globale prendra plusieurs années à être déployée sur la planète même si elle est initiée en un temps record (mi 2021-début 2022), comparé à la durée moyenne (12 ans) du développement et de l'introduction d'un vaccin au cours des 60 dernières années* », précise le spécialiste en vaccinologie.



Il existe ainsi aujourd'hui plus d'une centaine de candidats vaccins synthétisés dans le monde contre le SARS-CoV-2, et la diversité des technologies utilisées est prometteuse en termes de probabilité de succès d'une ou plusieurs approches.

Un vaccin injectable ne pourra produire d'immunisation que sur des personnes ayant déjà été contaminées

« Cela dit, plus de 95% des candidats vaccins en cours de développement sont formulés pour être injectés. Il est surprenant qu'une fraction infime (tout au plus cinq à ma connaissance et seulement un en phase 1 -précoce- de développement clinique) des candidats vaccins répertoriés par l'OMS utilise un mode d'administration muqueuse (nasale, aérosol, oral), sachant qu'un vaccin injectable évoque des réponses immunitaires muqueuses faibles sinon inexistantes chez un individu naïf, c'est-à-dire n'ayant jamais été en contact avec l'agent infectieux en question, soit la grande majorité de la population dans le cas de la COVID-19 », révèle Cécil Czerkinsky. En revanche, un vaccin injectable est capable d'induire de fortes réponses immunitaires dans les muqueuses d'un individu préalablement infecté par voie muqueuse. Le déploiement massif de tests de dépistage des personnes symptomatiques ou non présente ainsi un intérêt majeur sur le long terme. Dans ce contexte, les tests à visée épidémiologique, réalisés sans ordonnance pour cribler les populations asymptomatiques volontaires, ont toute leur place dans les stratégies déployées actuellement. « Compte-tenu de la moindre fiabilité des résultats obtenus, un cas positif devra néanmoins toujours être confirmé par un second test de référence », explique Bernard Mari, chercheur CNRS et chef de l'équipe « Génome non-codant et Pathologies pulmonaires » à l'IPMC.

Ce biologiste, spécialiste des ARNs, a lui aussi travaillé sur la mise au point de tests RT-PCR pour le diagnostic de la COVID-19. « Il s'agit de tests « dégradés », éliminant notamment l'étape d'extraction. Beaucoup moins coûteux, ils s'accompagnent d'une perte de sensibilité. Or ceci peut présenter l'avantage de cibler spécifiquement les personnes chez lesquelles le virus va se répliquer massivement, et qui seront donc a priori les plus contagieuses. Ce type de test épidémiologique vise exclusivement les populations de personnes asymptomatiques afin d'identifier de nouveaux clusters, une approche défendue au sein d'un consortium international et publiée il y a quelques mois (1)», détaille le chercheur. Désireux de pouvoir expérimenter le protocole développé dans son équipe, il attend de trouver un cadre légal à cela et de réunir les partenaires indispensables à la poursuite de ses travaux : un partenaire public pour réaliser les prélèvements, manipuler et traiter les échantillons, du personnel pour l'analyse de RT-PCR de masse, le soutien des collectivités territoriales. Selon lui, si les conditions étaient alors réunies, la meilleure approche consisterait dans un premier temps à concentrer les tests sur des zones à risque (écoles, lycées, université, etc...) afin d'identifier de nouveaux clusters.

Il rappelle enfin que selon une méta-analyse publiée cet été (2), la sensibilité des tests salivaires et naso-pharyngés est proche mais qu'il est probable que le test classique naso-pharyngé soit plus sensible en début de maladie. Plusieurs tests développés au sein d'Université Côte d'Azur, à l'IPMC et au CHU sont actuellement en cours de validation par l'Agence Régionale de la Santé. Si les conclusions de l'ARS le permettent, ils pourront donc être mis à contribution dans les stratégies de dépistage déployées localement et en premier lieu à l'Université.

Propos recueillis et article rédigé par Laurie Chiara, journaliste scientifique à Université Côte d'Azur

Contacts presse

- Université Côte d'Azur : Delphine Sanfilippo – 07 86 84 98 13 – delphine.sanfilippo@univ-cotedazur.fr