

# Covid-19 : les secrets de ceux qui résistent au virus

Des chercheurs tentent d'expliquer pourquoi des personnes exposées au risque n'ont jamais été infectées

**P**ourquoi, depuis le début de la pandémie de Covid-19, certaines personnes résistent-elles opiniâtrement à l'infection par le SARS-CoV-2 alors que tant d'autres, confrontées aux mêmes situations à risque, sont rapidement infectées? La question fascine autant qu'elle intrigue. L'énigme, cependant, apparaît aussi coriace que les sujets auxquels elle se consacre. Mutations génétiques, rencontres passées avec d'autres virus, groupe sanguin, modes de vie... : nombreuses sont les pistes explorées. D'ores et déjà, quelques-unes se dessinent avec plus de netteté.

Qui sont donc ces résistants au virus? «L'exemple type est celui des expositions intrafamiliales rapprochées. Dans un couple, par exemple, un des deux partenaires peut être touché sans toujours le savoir : il arrive alors que son conjoint reste indemne», raconte le professeur Laurent Abel, codirecteur du laboratoire de génétique humaine des maladies infectieuses à l'Institut Imagine (Inserm, hôpital Necker, Paris). Sans compter celles et ceux qui, malgré une profession à risque, sont toujours passés entre les gouttes, gouttelettes et aérosols chargés de virus, alors même que les masques n'étaient pas disponibles.

Encore faut-il s'entendre sur cette protection naturelle. Il y a les personnes qui résistent à l'infection par le SARS-CoV-2 malgré une évidente exposition au risque et en l'absence de vaccination. Et puis, il y a celles qui sont infectées mais qui ne développent pas de formes graves de Covid-19. Ces deux catégories de résistance, a priori, tiennent à des boucliers différents. Seule la première nous intéresse ici.

## Bouclier quasi parfait

«La proportion d'humains naturellement résistants à l'infection par le SARS-CoV-2 est inconnue», relèvent les auteurs – un consortium international, auquel participe notamment Laurent Abel – d'un état de l'art sur le sujet, publié en octobre 2021 dans la revue *Nature Immunology*. Mais, pour ce qui est de la piste génétique, «un certain nombre de gènes candidats (...) ont été proposés», ajoutent-ils.

Avant cela, les chercheurs ont dû relever un premier défi : comment s'assurer de ne pas passer à côté d'une infection asymptomatique? «L'absence d'infection doit être établie par des tests PCR négatifs répétés, puis confirmée par une sérologie négative», souligne Laurent Abel. Si le sang d'un individu ne contient pas d'anticorps ciblant le SARS-CoV-2, c'est que ses défenses immunitaires n'ont pas rencontré le virus. Avec une réserve : «Quand les muqueuses

de nez sont infectées, l'immunité locale peut suffire à bloquer l'infection du reste de l'organisme. On ne détectera alors aucun anticorps dans le sang», souligne Jean-Daniel Lelièvre, chef du service d'immunologie clinique et maladies infectieuses de l'hôpital Henri-Mondor à Créteil (AP-HP).

La résistance à l'infection peut être liée à «trois types de facteurs protecteurs qui peuvent se combiner : des facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux», résume Olivier Schwartz, responsable de l'unité virus et immunité de l'Institut Pasteur, à Paris. Quatre types d'enquête scientifique permettent de les pister. Les deux premières sont génétiques ; la troisième est épidémiologique : elle vise à repérer les modes de vie ou les événements protecteurs ; quant à la

## «Trois types de facteurs protecteurs peuvent se combiner»

OLIVIER SCHWARTZ  
responsable de l'unité virus et immunité de l'Institut Pasteur

quatrième, elle dissèque les mécanismes biologiques en jeu.

La première méthode d'investigation consiste à lire scrupuleusement le grand livre du génome de chaque personne résistante – dont la résistance est attestée par des tests PCR répétés et par une sérologie négative, malgré une exposition avérée au risque. Puis à en comparer les lettres, une à une, avec le génome des personnes vulnérables à l'infection. L'objectif : traquer les mutations rares, dans certains gènes, qui offriraient un bouclier quasi parfait.

«L'exemple emblématique est celui des personnes qui, malgré leurs comportements sexuels à risque, restent durablement séronégatives pour le virus du sida», raconte Laurent Abel. Cette protection, a-t-on découvert en 1996, résulte d'une mutation rare dans un gène, CCR5, qui gouverne la production d'une protéine de surface des cellules humaines : une protéine indispensable au VIH pour pénétrer dans nos cellules. «Mais les porteurs de cette mutation ont une protéine CCR5 tronquée : ils sont presque entièrement résistants à l'infection par le VIH», explique M. Abel. Ils représentent cependant «moins de 1 % de la population générale», précise Jean-Daniel Lelièvre.

## Pourquoi meurt-on de l'infection par le SARS-CoV-2?

C'EST UN DES ASPECTS les plus déstabilisants de cette pandémie : une fois infectées par le SARS-CoV-2, certaines personnes tombent gravement malades, tandis que d'autres présentent peu ou pas de symptômes. D'où vient cette extrême variabilité? Différents facteurs qui augmentent le risque de faire une forme grave ont été rapidement identifiés, comme un âge avancé et des maladies chroniques (obésité, diabète, hypertension...). Pour autant, «les facteurs de risque ne sont pas des explications causales, et la question demeure : pourquoi l'infection par le SARS-CoV-2 est-elle mortelle chez plus de 10 % des plus de 80 ans, mais chez moins de 0,001 % des moins de 18 ans?», s'interroge Paul Bastard dans la revue *Science* du 25 février.

Ce chercheur français vient de recevoir un prix international, le Michelson Philanthropies & Science Prize for Immunology, pour avoir contribué à répondre à cette question cruciale. 20 % à

25 % des formes sévères de Covid-19 sont associées à des altérations du système immunitaire, dont certaines sont d'origine génétique. Une série de découvertes réalisées par ce chercheur et ses collègues, au sein de l'équipe des professeurs Laurent Abel et Jean-Laurent Casanova, à l'Institut Imagine (Inserm, université de Paris) et à l'Université Rockefeller à New York. Autant de travaux qui ont donné lieu à des publications majeures, dont deux dans la revue *Science*, en septembre 2020.

### Hausse des formes graves avec l'âge

Ces déficits immunitaires touchent différents maillons de la chaîne qui mobilise les interférons de type 1, des protéines au rôle crucial. «Lors d'une infection virale, les interférons de type 1 interviennent rapidement pour limiter la multiplication et la propagation du virus», explique le professeur Abel. Qu'un de ces maillons soit atteint, et c'est toute la

chaîne qui dysfonctionne : en amont, la production des interférons ; en aval, la réponse des cellules immunitaires à ces messagers. Résultat, «le virus SARS-CoV-2 est moins contenu, il envahit les poumons, la maladie devient inflammatoire», résume le chercheur. 5 % des formes sévères sont dues à un défaut génétique qui affecte cette chaîne. Et 15 % résultent d'une production induite d'autoanticorps ciblant un de ses maillons. Ces autoanticorps, en effet, rendent ces interférons inopérants : ceux-ci ne peuvent plus exercer leur effet protecteur.

Qui plus est, «les autoanticorps qui neutralisent les interférons de type 1 augmentent avec l'âge», résume Paul Bastard dans *Science*. L'équipe française a étudié 34 000 personnes non infectées. Résultat, ces autoanticorps sont trouvés chez 1 % des moins de 70 ans, 2,3 % des 70 à 80 ans et 6,4 % des plus de 80 ans. «Cette hausse explique en partie l'augmentation des formes sévères avec l'âge»

précise le professeur Abel. Reste que les trois quarts des formes sévères sont inexpliqués. «Nous cherchons d'autres causes», ajoute le chercheur.

Parmi les coupables possibles figure le cholestérol. C'est ce que suggèrent des études sur des cellules en culture. «Le cholestérol rend les membranes de nos cellules plus fluides et pourrait faciliter l'entrée du SARS-CoV-2», résume Etienne Decroly, virologue au CNRS, à l'université Aix-Marseille. «Avec l'âge, le taux moyen de cholestérol cellulaire dans le poumon augmente, et le nombre et la taille des points d'entrée du virus [dans les cellules humaines] augmentent», écrivent les auteurs d'une étude, publiée en préprint, en juin 2021. D'où cette recommandation : les patients atteints de Covid-19 qui suivent déjà un traitement hypolipidémiant (visant à réduire le taux de cholestérol dans le sang) doivent poursuivre cette médication. ■



**Le groupe sanguin O est associé à un effet protecteur de l'ordre de 10 %**

liers d'individus, à la recherche des variants associés au trait étudié. Parmi eux, le système des gènes qui déterminent le groupe sanguin, ou «locus ABO». Une méta-analyse a dressé un bilan des 46 études sur le sujet, portant sur près de 50 000 personnes. Résultat, elle a confirmé que le groupe sanguin O est associé à un «très modeste effet protecteur», souligne Laurent Abel, cette protection étant de l'ordre de 10 %. Pour autant, cette association ne prouve pas que le groupe sanguin O soit directement responsable de la protection observée.

### Protection immunitaire croisée

Et les protections liées aux modes de vie? Lors de la première vague de Covid-19, au printemps 2020, des études ont suggéré un possible effet protecteur du tabac, créant une vive polémique. Parmi les patients infectés, il semblait y avoir moins de fumeurs. «La nicotine interagissait avec les récepteurs ACE2, privant ainsi le virus de points d'entrée dans les cellules», indique Mahmoud Zureik, professeur d'épidémiologie et de santé publique à l'université de Versailles-Saint-Quentin (Yvelines). Mais «cela mérite une confirmation et quand bien même ce serait avéré, c'est un message impossible à porter, au vu des effets désastreux du tabac sur la santé».

En avril 2020, par ailleurs, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a conclu que «les fumeurs risquaient davantage de contracter une forme sévère de Covid-19 que les non-fumeurs». Le fait de fumer, en effet, affaiblit la fonction pulmonaire, note l'institution onusienne.

Quant aux expériences de laboratoire, plusieurs suggèrent l'existence d'une protection immunitaire «croisée». Héritée de la rencontre passée avec un virus de la même famille que le SARS-CoV-2 (les coronavirus), cette immunité croisée pourrait protéger contre l'infection par le SARS-CoV-2. C'est ce que suggère, par exemple, une étude publiée dans la revue *Nature Communications*, le 10 janvier. Menée par l'Imperial College à Londres, elle a débuté en septembre 2020, quand la plupart des gens n'avaient été ni infectés ni vaccinés contre le SARS-CoV-2.

Elle a inclus 52 personnes vivant avec un proche infecté par le SARS-CoV-2. Résultat : 26 d'entre elles n'ont pas été infectées. Elles présentaient, par rapport aux 26 personnes infectées, des niveaux plus élevés d'une «brigade d'élite» immunitaire : des cellules T préexistantes, produites par l'organisme lors d'une infection passée par d'autres coronavirus humains, comme ceux qui causent le rhume. Or ces cellules, qui persistent assez longtemps dans l'organisme, parvenaient à reconnaître des protéines internes du SARS-CoV-2. «Cette immunité cellulaire est robuste, et elle est moins sensible aux mutations de la protéine Spike à la surface du virus», explique Etienne Decroly.

Par contraste, la protection conférée par les anticorps – qui ciblent la protéine Spike – s'estompe en quelques mois. Un résultat encourageant, donc, vu la fréquence des rhumes saisonniers. Pour autant, «reste à savoir quel est le véritable niveau de protection anti-Covid conférée par ces cellules T», estime Olivier Schwartz, et à confirmer ces données sur un plus large effectif. ■

FLORENCE ROBERT