

Communiqué de presse, 31 mars 2021

Pourquoi SARS-CoV-2 préfère se propager dans les voies respiratoires supérieures

Que se passe-t-il dans nos voies respiratoires après une infection au SARS-CoV-2 ? Des chercheur·e·s de l'institut des maladies infectieuses (IFIK) de l'Université de Berne et de l'Institut fédéral de virologie et d'immunologie (IVI) ont pu déterminer comment le virus se multiplie dans les voies respiratoires et comment la réponse immunitaire innée est stimulée par l'infection. Leurs découvertes pourront servir au développement de médicaments antiviraux et de mesures préventives contre SARS-CoV-2.

Depuis son apparition en décembre 2019, le virus SARS-CoV-2, à l'origine de la maladie COVID-19, a provoqué plus de 125 millions d'infections chez l'homme et plus de 2.7 millions de décès. SARS-CoV-2 est un proche parent du SARS-CoV, qui avait généré 8400 cas, dont 800 décès, durant une épidémie en 2002-2003.

« SARS-CoV-2 et SARS-CoV sont génétiquement très similaires et utilisent le même récepteur pour infecter les cellules humaines », explique Ronald Dijkman, chercheur à l'institut des maladies infectieuses de l'université de Berne. Malgré leur ressemblance, il existe toutefois des différences importantes entre les deux virus ». Une infection au SARS-CoV provoque une maladie grave causée par l'inflammation aiguë des voies respiratoires inférieures (poumons). Les personnes infectées ne sont contagieuses qu'après l'apparition de symptômes, ce qui a facilité l'identification et l'interruption des chaînes de transmissions. A l'inverse, SARS-CoV-2 préfère se multiplier dans les voies respiratoires supérieures (cavité nasale, gorge, trachée) et se transmet facilement d'une personne à l'autre avant les premiers symptômes. De plus, une infection au SARS-CoV-2 peut ne générer aucun symptôme, ou occasionner des symptômes de refroidissement légers. Dans certains cas en revanche, l'infection peut provoquer une maladie grave, entraînant la défaillance de multiples organes.

La température joue un facteur-clé

Pour mieux comprendre comment deux virus similaires engendrent un tableau clinique si différent, les chercheur·e·s de l'institut des maladies infectieuses de l'Université de Berne et de l'Institut fédéral de virologie et d'immunologie ont utilisé un système de culture de cellules spécial. Ces cultures de cellules initialement prélevées sur des échantillons humains se rapprochent de la complexité des tissus respiratoires. En effet, elles sont contenues dans des récipients spéciaux et sont nourries par le bas, tout en étant exposées à l'air ambiant par le haut, comme c'est le cas dans les voies respiratoires. De plus, ces cellules produisent du mucus et possèdent des cils qui

battent très rapidement, comme dans l'organe respiratoire humain. « Ce système est particulièrement pertinent pour étudier les virus respiratoires en laboratoire car la structure des cellules dans ce modèle ressemble à l'organisation des tissus chez l'humain », reprend Dijkman.

Grâce à ce modèle existant, les chercheurs ont examiné pour la première fois l'impact de la température sur la prolifération du virus SARS-CoV-2. Ils ont découvert qu'elle joue un rôle important et que SARS-CoV-2 montre une large préférence pour les températures qui prévalent dans les voies respiratoires supérieures (33°C). A ces températures d'incubation plus basses, le virus se multiplie plus rapidement et en plus grande quantité que lors d'infections conduites à 37°C, soit à la température rencontrée dans les poumons. Ces expériences ont été menées dans les laboratoires de haute sécurité de l'Institut de virologie et d'immunologie ainsi que dans le laboratoire de sécurité biologique de l'Institut des maladies infectieuses de l'Université de Berne, situé dans le bâtiment du centre de compétences suisse pour la médecine translationnelle et l'entrepreneuriat (sitem-insel).

Des réactions immunitaires trop faibles, ou parfois exagérées, sont possibles

L'équipe de recherche a aussi analysé quels gènes sont allumés ou éteints lors d'une infection au SARS-CoV ou SARS-CoV-2, afin de mieux comprendre comment les cellules respiratoires réagissent et quelles réponses immunitaires innées sont activées. Le système immunitaire inné représente une première ligne de défense décisive pour combattre les invasions d'agents pathogènes. De plus, il est déterminant pour l'activation appropriée d'autres branches du système immunitaire.

Lorsque les chercheurs imitent les conditions de température des voies respiratoires supérieures (33°C), l'infection au SARS-CoV-2 engendre une réponse immunitaire innée des cellules épithéliales – une couche de cellules ciliées à l'intérieur de la trachée – plus faible que lorsque la température reflète les conditions dans les voies respiratoires inférieures (37°C). « L'amplitude de la réponse immunitaire peut directement influencer le degré de multiplication du virus. Ceci expliquerait pourquoi SARS-CoV-2 se propage mieux à des températures plus basses », estime Dijkman. A une température de 37°C, comme dans les voies respiratoires inférieures, la réponse immunitaire des cellules épithéliales est plus fortement stimulée et combat efficacement l'infection. Une activation immunitaire exagérée pourrait par contre avoir des conséquences négatives car une inflammation trop forte endommagerait les tissus des organes et pourrait accélérer la progression de la maladie. Ce phénomène est observé lors des cas sévères de COVID-19.

« Une analyse détaillée de la multiplication de SARS-CoV-2 et de l'influence de la température sur la réponse immunitaire innée pourrait expliquer pourquoi le virus se propage si bien dans les voies respiratoires supérieures et aussi pourquoi SARS-CoV-2 est plus facilement transmis que SARS-CoV », explique Dijkman.

Mieux combattre les infections aux coronavirus

« Notre système de culture cellulaire offre un aperçu détaillé du combat moléculaire qui a lieu entre le virus et la cellule hôte durant l'infection », affirme Dijkman. Il souligne aussi l'impact de changements subtils qui influencent fortement l'interaction entre le virus et la cellule hôte. Mieux comprendre les éléments-clé impliqués dans ces processus et déterminer si ceux-ci avantagent le virus ou l'hôte permettra d'élaborer des mesures préventives ciblées et de développer des agents

pharmaceutiques mieux armés pour combattre les infections par les coronavirus.

Ce travail a été soutenu par la Commission européenne (Marie Skłodowska-Curie Innovative Training Network "HONOURS"), le Fonds national suisse de la recherche scientifique SNF (appel spécial pour les coronavirus) et le ministère fédéral allemand de l'éducation et de la recherche, projet RAPID.

Détails de la publication :

Philip V'kovski, Mitra Gultom, Jenna Kelly, Silvio Steiner et al: *Disparate temperature-dependent virus – host dynamics for SARS-CoV-2 and SARS-CoV in the human respiratory epithelium*. PLOS Biology, 29 mars 2021

<https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.3001158>

Contact :

PD Dr. Ronald Dijkman, Institut des maladies infectieuses (IFIK), Université de Berne

Tél. +41 31 664 0783 / ronald.dijkman@ifik.unibe.ch

Institut des maladies infectieuses (IFIK)

L'Institut des maladies infectieuses (IFIK) fait partie de la Faculté de médecine de l'Université de Berne et combine les services de diagnostic, l'enseignement et la recherche dans les domaines de la virologie, de la bactériologie, de la mycologie, de la parasitologie et de l'analyse immunologique des infections. L'IFIK abrite également le centre de biosécurité, qui soutient la recherche sur les micro-organismes hautement pathogènes. Les recherches du groupe Virologie expérimentale de l'IFIK se concentrent sur l'étude de la manière dont les pathogènes respiratoires émergents, y compris les virus de la grippe et les coronavirus, sont transmis des animaux aux humains.

<https://www.ifik.unibe.ch/>

Institut de virologie et d'immunologie (IVI)

L'Institut fédéral de virologie et d'immunologie (IVI) est le laboratoire de référence suisse pour le diagnostic, la surveillance et le contrôle des épizooties virales hautement contagieuses, y compris des zoonoses virales (maladies infectieuses qui se transmettent de l'animal à l'homme). Il est aussi chargé de l'autorisation et du contrôle des vaccins et immunosérums vétérinaires. En collaboration avec la faculté Vetsuisse de l'Université de Berne, l'IVI est chargé de la recherche et de l'enseignement dans le domaine de la virologie et de l'immunologie. Les activités de recherche comprennent la recherche fondamentale ainsi que la recherche appliquée et constituent une base essentielle pour la lutte contre les épizooties et les zoonoses.

L'IVI est rattaché à l'Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires (OSAV).

<https://www.ivi.unibe.ch/>