

Ils ont découvert le point d'entrée du virus

Des scientifiques **azuréens** identifient les deux types de cellules nasales qui forment les points d'infection initiaux. Une découverte qui pourrait guider la recherche de nouveaux traitements

Pour comprendre exactement comment fonctionne le virus, aider à prévenir la transmission et développer un vaccin, une étape-clé doit être décryptée : celle du premier contact entre l'agent pathogène et les cellules de l'organisme qu'il infecte. Depuis hier, et grâce à la mobilisation de chercheurs du monde entier, parmi lesquels des Azuréens, cette première étape n'a plus de mystère. Les principaux points d'entrée du coronavirus (SARS-CoV-2) dans l'organisme lors d'une infection Covid-19 sont deux types cellulaires présents au niveau de la paroi interne du nez : les cellules caliciformes et les cellules multiciliées. Retour sur ces découvertes.



Pour s'introduire dans toutes les cellules, le SARS-CoV-2, virus responsable du Covid-19, utilise des protéines fortement exprimées par des cellules de la paroi interne du nez. C'est là qu'il se multiplie aussi.

(Photo Sébastien Botella)

C'est simple comme une clé et une serrure. Pour rentrer dans nos cellules et se multiplier, le coronavirus, qui porte à sa surface certaines protéines spécifiques (la clé), doit trouver des récepteurs (la serrure) adaptés. « Nous savions déjà que le coronavirus utilisait en particulier un récepteur nommé ACE2 (enzyme de conversion de l'angiotensine II). Il nous restait à découvrir quelles cellules du corps humain exprimaient les niveaux les plus élevés de ces récepteurs »,

explique Pascal Barbry, directeur de recherches à l'Institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire à Sophia Antipolis. Avec Laure-Emmanuelle Zaragosi et Christophe Bécavin, le chercheur sophilopolitain participe depuis trois ans au projet HCA (pour Human Cell Atlas Project). Un projet très ambitieux impliquant le Pr Marquette et le Dr Leroy du CHU de Nice (lire interview) et qui consiste à établir le premier atlas des cellules humaines.

Multiplication du virus dans le nez

Dans des temps records – crise sanitaire mondiale oblige – le consortium de 71 scientifiques a analysé plus de 20 tissus différents de personnes non infectées, prélevés au niveau de tout l'arbre bronchique : « Nous avons constaté que la protéine réceptrice – ACE2 – qui permet l'entrée du SARS-CoV-2 est très fortement exprimée au niveau des cellules caliciformes productrices de mucus et des cellules multi-

ciliées du nez. Cela fait de ces cellules la voie d'infection initiale la plus probable pour le virus. Mais surtout l'emplacement de ces cellules à l'intérieur de la cavité nasale les rend très accessibles au virus et peut rendre compte de la transmissibilité élevée. Chaque fois que l'on inhale des gouttelettes, on est susceptible de créer des contacts entre le virus et des cellules. Le virus, une fois internalisé dans les cellules, se multiplie. À chaque expiration, une personne ainsi infectée, re-

jetée du virus dans l'air. » Et à chaque inspiration, elle va envoyer le virus vers les alvéoles pulmonaires, là où la pathologie peut aussi se développer. « Normalement, des filtres existent qui protègent les poumons d'une colonisation par le virus. Parfois malheureusement, il y a des failles dans ce filtre. » Des récepteurs pour le virus ayant été également mis en évidence au niveau des alvéoles pulmonaires, existe alors un risque de complications graves de la maladie.

Des traitements pour réduire la transmission

Rapportée hier dans Nature Medicine, cette première publication montre aussi que les voies respiratoires ne sont pas seules à pouvoir héberger et permettre une multiplication du virus. « Les cellules de l'œil et de certains autres organes tels que le système digestif ou le cœur contiennent également les protéines d'entrée virale. Ce qui pourrait expliquer certains symptômes non respiratoires. » L'étude révèle enfin comment une protéine d'entrée clé est régulée avec d'autres gènes du système immunitaire, fournissant des cibles potentielles pour le développement de traitements susceptibles de réduire la transmission.

NANCY CATTAN
ncattan@nicematin.fr

Interview express

Pr Charles-Hugo Marquette et Dr Sylvie Leroy, pneumologues au CHU de Nice « Peut-être faudrait-il concevoir une vaccination intranasale »

Le Pr Charles-Hugo Marquette et le Dr Sylvie Leroy, pneumologues au CHU de Nice, collaborent au premier rang et depuis trois ans, au Réseau Poumon du consortium HCA (Human Cell Atlas) à l'origine des travaux publiés hier.

Quels sont les principaux enseignements de ces découvertes ?

Elles confirment que le virus a une porte d'entrée nasale. Elle est aussi très certainement le principal mode de contamination interhumaine. Ces découvertes fournissent des arguments supplémentaires en faveur du port du masque dans un objectif de protection collective.

Cette découverte peut-elle avoir un impact en termes de vaccination ?

Comprendre les mécanismes de l'infection peut aider à concevoir le meilleur mode de protection. Et peut-être faut-il se poser désormais la question dans le cas du Covid-19 d'une vaccination intranasale.

Si la porte d'entrée du virus se situe au niveau du nez, n'est-ce pas là aussi qu'il faudrait aller chercher la présence d'anticorps, lors de la réalisation des tests ?

C'est une hypothèse. On est assez surpris par les taux anormalement bas d'immunité, même parmi les populations qui

vivent dans des zones épidémiques, comme le nord de l'Italie. On peut se dire que les tests sérologiques utilisés (non encore validés en France) sont de mauvaise qualité. Mais, on peut aussi imaginer que si l'infection prédomine au niveau des muqueuses nasales, il n'y a pas de raison que l'on retrouve des anticorps dans le sang. Peut-être faut-il aller les chercher dans le nez ?

Des portes d'entrée ont aussi été identifiées au niveau des yeux. Que faut-il en déduire ?

Qu'il faut être très attentif au respect des gestes barrières incluant de ne pas porter les mains à ses yeux, après avoir mis

la main sur une poignée de porte ou toute autre surface susceptible d'être contaminée par le virus !

Parmi les malades graves du Covid, figure une large majorité d'hommes. La clé de cette « énigme » pourrait-elle se trouver dans le niveau d'expression des récepteurs au SARS-CoV-2 ?

Nous n'avons pas mis en évidence de différences qualitatives ou quantitatives entre les hommes et les femmes concernant ces récepteurs.



(Photo Cyril Dodergny)

Question similaire : les fumeurs sont largement sous-représentés parmi les malades. Pourrait-il exister un lien entre le tabac et les récepteurs ?

Dans la suite directe de ce qui vient d'être publié, des travaux sont en cours, destinés à vérifier cette hypothèse. La réponse devrait être fournie très rapidement.

Propos recueillis par N.C.