

Communiqué de presse, 16 juillet 2020

Le déficit en Interférons de type 1 dans le sang : une signature pour détecter les patients à risque de forme sévère de Covid-19 et une piste thérapeutique

Quel patient va développer une forme grave de Covid-19 ? C'est une question essentielle à laquelle il faut répondre pour améliorer la prise en charge individuelle et le pronostic de ces patients. Dans une publication parue dans *Science* le 13 juillet, des équipes de l'Inserm et d'Université de Paris à l'Institut *Imagine* et des chercheurs de l'APHP et de l'Institut Pasteur décrivent un phénotype immunologique unique et inattendu chez les patients graves et critiques, consistant en une réponse fortement altérée des interférons (IFN) de type I, associée à une charge virale sanguine persistante et à une réponse inflammatoire excessive. Ces données suggèrent que la déficience en IFN de type I dans le sang pourrait être la marque des formes graves de Covid-19 et soulignent l'intérêt d'approches thérapeutiques associant l'administration précoce d'IFN avec une thérapie anti-inflammatoire adaptée ciblant l'IL-6 ou le TNF- α chez les patients en prévention d'une forme sévère.

Environ 5 % des personnes atteintes de Covid-19 évoluent vers une forme grave ou critique et développent notamment une pneumonie sévère se transformant en syndrome de détresse respiratoire aiguë. Si ces formes surviennent parfois au début de la maladie, les observations cliniques décrivent généralement une progression de celle-ci en deux étapes, commençant par une forme légère à modérée, suivie d'une aggravation respiratoire 9 à 12 jours après l'apparition des premiers symptômes. Cette évolution soudaine suggère une dérégulation de la réponse inflammatoire de l'hôte. Un nombre croissant d'indications suggère que cette aggravation est provoquée par une forte augmentation des cytokines. Cet emballement de la réponse inflammatoire est corrélé à une infiltration massive dans les poumons de cellules immunitaires innées, à savoir des neutrophiles et des monocytes, créant des lésions pulmonaires et un syndrome de détresse respiratoire aigu.

Par analogie avec une maladie génétique conduisant à une pathologie pulmonaire semblable et identifiée à l'Institut Imagine par l'équipe du chercheur Inserm Frédéric Rieux-Laucat, l'hypothèse initiale supposait une production excessive des interférons (IFN) de type 1, un marqueur de la réponse aux infections. Or chez les patients gravement malades, les équipes de Darragh Duffy (Unité d'Immunobiologie des cellules dendritiques, Institut Pasteur/Inserm), de Frédéric Rieux-Laucat (Laboratoire d'immunogénétique des maladies auto-immunes pédiatriques de l'Institut Imagine - Inserm/Université de Paris), de Solen Kernéis (Equipe Mobile d'Infectiologie, AP-HP.Centre - Université de Paris) et de Benjamin Terrier (Département de Médecine Interne, AP-HP. Centre - Université de Paris) montrent que **la production et l'activité des IFN de type I sont fortement diminuées dans les formes les plus sévères de la Covid-19**. A cela s'ajoute une charge virale sanguine persistante, témoignant du mauvais contrôle de la réplication virale par le système immunitaire des patients et conduisant à l'emballement d'une réponse inflammatoire inefficace et pathologique. L'inflammation, provoquée par le facteur de transcription NF- κ B, entraîne par ailleurs une augmentation de la production et de la signalisation du facteur de nécrose tumorale (TNF)-alpha et de l'interleukine IL-6, une cytokine pro-inflammatoire.

Un taux d'IFN de type 1 caractéristique de chaque stade de la maladie

Cette faible signature des IFN de type I diffère de la réponse induite par d'autres virus respiratoires tels que le virus respiratoire syncytial humain ou le virus de la grippe A, tous deux caractérisés par une forte production de l'IFN de type I.

L'étude révèle par ailleurs que de faibles taux d'IFN de type 1 dans le plasma précèdent l'aggravation clinique des patients et leur transfert en soins intensifs. Les taux d'IFN de type 1 circulant caractériseraient même

chaque stade de maladie, les taux les plus bas étant observés chez les patients les plus graves. Ces résultats suggèrent que dans l'infection à SARS-CoV-2 la production de l'IFN de type I est freinée chez l'hôte infecté, ce qui pourrait expliquer les formes sévères plus fréquentes chez des individus faiblement producteurs de cette cytokine, comme les personnes âgées ou ceux ayant des comorbidités.

Par conséquent, la déficience en IFN de type I pourrait être une signature des formes graves de la COVID-19 et pourrait permettre d'identifier une population à haut risque.

Ces résultats suggèrent en outre que l'administration d'IFN-alpha combinée avec une thérapie anti-inflammatoire ciblant l'IL-6 ou le TNF- α , ou des corticoïdes comme la dexaméthasone, chez les patients les plus sévères pourrait être une piste thérapeutique à évaluer pour enrayer les formes sévères de COVID-19.

Contacts presse

Pour Imagine, Céline Giustranti, celine.giustranti@institutimagine.org, 06 70 90 99 98

Pour Université de Paris, Pierre-Yves Clause, pierre-yves.clause@u-paris.fr

Pour l'Institut Pasteur, Aurélie Perthuison, presse@pasteur.fr, 01 45 68 89 28

Pour l'Inserm, presse@inserm.fr

Pour l'AP-HP : service.presse@aphp.fr – 01 40 27 37 22

Sources

Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients

Jérôme Hadjadj^{1,2, †}, Nader Yatim^{2,3, †}, Laura Barnabei¹, Aurélien Corneau⁴, Jeremy Boussier³, Nikaïa Smith³, Hélène Péré^{5,6}, Bruno Charbit⁷, Vincent Bondet³, Camille Chenevier-Gobeaux⁸, Paul Breillat², Nicolas Carlier⁹, Rémy Gauzit¹⁰, Caroline Morbieu², Frédéric Pène¹¹, Nathalie Marin¹¹, Nicolas Roche⁹, Tali-Anne Szwebel², Sarah H Merklings¹², Jean-Marc Treluyer¹³, David Veyer⁵, Luc Mouthon², Catherine Blanc⁴, Pierre-Louis Tharaux⁶, Flore Rozenberg¹⁴, Alain Fischer^{1,15,16}, Darragh Duffy^{3,7,#}, Frédéric Rieux-Laucat^{1,#}, Solen Kernéis^{10,17,#} and Benjamin Terrier^{2,6,#, *}

Science, 13 juillet 2020

<https://science.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.abc6027>.

¹Imagine institute, laboratory of Immunogenetics of Pediatric Autoimmune Diseases, INSERM UMR 1163, Université de Paris, F-75015, Paris ; ²Department of Internal Medicine, National Referral Center for Rare Systemic Autoimmune Diseases, Assistance Publique Hôpitaux de Paris-Centre (APHP-CUP), Université de Paris, F-75014, Paris ; ³Laboratory of Dendritic Cell Immunobiology, Inserm U1223, Department of Immunology, Institut Pasteur, F-75015, Paris ; ⁴Sorbonne Université, Faculté de médecine, UMS037, PASS, Plateforme de cytométrie de la Pitié-Salpêtrière CyPS, F-75013, Paris ; ⁵Department of Virology, APHP-CUP, Université de Paris, F-75015, Paris ; ⁶PARCC, INSERM U970, Paris ; ⁷Cytometry and Biomarkers UTEchS, CRT, Institut Pasteur, F-75015, Paris ; ⁸Department of Automated Diagnostic Biology, APHP-CUP, F-75014 ; ⁹Department of Pulmonology, APHP-CUP, Institut Cochin, UMR 1016, Université de Paris, F-75014, Paris ; ¹⁰Equipe Mobile d'Infectiologie, APHP-CUP, Université de Paris, F-75014, Paris ; ¹¹Medical intensive care unit, APHP-CUP, Institut Cochin, INSERM U1016, CNRS UMR 8104, Université de Paris, F-75014, Paris ; ¹²Insect-Virus Interactions Unit, Institut Pasteur, UMR2000, CNRS, Paris ; ¹³Centre Régional de Pharmacovigilance, APHP-CUP, Université de Paris, F-75014, Paris ; ¹⁴Department of Virology, APHP-CUP, Université de Paris, F-75014, Paris ; ¹⁵Unité d'immunologie hématologie et rhumatologie pédiatriques, APHP-CUP, Université de Paris, F-75015, Paris ; ¹⁶Collège de France, Paris ; ¹⁷Epidémiologie et modélisation de la résistance aux antimicrobiens, Institut Pasteur, F-75015, Paris, France.

†JH and NY contributed equally to the work.

DD, FRL, SK and BT are senior coauthors.

A propos d'Université de Paris : Université de recherche intensive pluridisciplinaire, Université de Paris se hisse au niveau des établissements français et internationaux les plus prestigieux grâce à sa recherche de très haut niveau, ses formations supérieures d'excellence, son soutien à l'innovation et sa participation active à la construction de l'espace européen de la recherche et de la formation. Université de Paris compte 64 000 étudiants, 7 250 enseignants-chercheurs, 21 écoles doctorales et 138 laboratoires de recherche. [Visiter u-paris.fr](http://www.u-paris.fr).

A propos de l'AP-HP : Premier centre hospitalier et universitaire (CHU) d'Europe, l'AP-HP et ses 39 hôpitaux sont organisés en six groupements hospitalo-universitaires (AP-HP. Centre - Université de Paris ; AP-HP. Sorbonne Université ; AP-HP. Nord - Université de Paris ; AP-HP. Université Paris Saclay ; AP-HP. Hôpitaux Universitaires Henri Mondor et AP-HP. Hôpitaux Universitaires Paris Seine-Saint-Denis) et s'articulent autour de cinq universités franciliennes. Étroitement liée aux grands organismes de recherche, l'AP-HP compte trois instituts hospitalo-universitaires d'envergure mondiale (ICM, ICAN, IMAGINE) et le plus grand entrepôt de données de santé (EDS) français. Acteur majeur de la recherche appliquée et de l'innovation en santé, l'AP-HP détient un portefeuille de 650 brevets actifs, ses cliniciens chercheurs signent chaque année près de 9000 publications scientifiques et plus de 4000 projets de recherche sont aujourd'hui en cours de développement, tous promoteurs confondus. L'AP-HP a également créé en 2015 la Fondation de l'AP-HP pour la Recherche afin de soutenir la recherche biomédicale et en santé menée dans l'ensemble de ses hôpitaux. <http://www.aphp.fr>

A propos de l'Inserm : L'Inserm est un établissement public à caractère scientifique et technologique, placé sous la double tutelle du ministère de la Santé et du ministère de la Recherche. Dédié à la recherche biologique médicale et à la santé humaine, il se positionne sur l'ensemble du parcours allant du laboratoire de recherche au lit du patient. Sur la scène internationale, il est le partenaire des plus grandes institutions engagées dans les défis et progrès scientifiques de ces domaines.

À propos de l'Institut Imagine : Premier pôle européen de recherche, de soins et d'enseignement sur les maladies génétiques, l'Institut Imagine a pour mission de les comprendre et les guérir. L'Institut rassemble 900 des meilleurs médecins, chercheurs et personnels de santé dans une architecture créatrice de synergies. C'est ce continuum inédit d'expertises, associé à la proximité des patients, qui permet à Imagine d'accélérer les découvertes et leurs applications au bénéfice des malades.

L'Institut a été labélisé « Tremplin Carnot » en 2016 par le Ministère de l'Éducation nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche. Le projet de recherche sur la COVID-19 (AIROCovid) a été soutenu par le programme flash-COVID de l'ANR obtenu par Frédéric Rieux-Laucat et un don de l'association FAST.

A propos de l'Institut Pasteur : Fondation reconnue d'utilité publique, créée par décret en 1887 par Louis Pasteur, l'Institut Pasteur est aujourd'hui un centre de recherche biomédicale de renommée internationale, au cœur d'un réseau regroupant 32 instituts présents sur les cinq continents. Pour mener sa mission dédiée à la prévention et à la lutte contre les maladies, en France et dans le monde, l'Institut Pasteur développe ses activités dans quatre domaines : recherche, santé publique, enseignement et formation, développement des applications de la recherche. Plus de 2 700 collaborateurs travaillent au sein de son campus, à Paris. Leader mondial reconnu dans le domaine des maladies infectieuses, de la microbiologie et de l'immunologie, l'Institut Pasteur se consacre également à l'étude de certains cancers, de maladies génétiques et neurodégénératives, ou encore à la génomique et à la biologie du développement. Ces travaux dédiés à l'amélioration de nos connaissances sur le vivant, permettent la découverte et le développement de nouveaux moyens de prévention et d'innovations thérapeutiques. Depuis sa création, 10 chercheurs travaillant au sein de l'Institut Pasteur ont reçu le prix Nobel de médecine, les derniers en 2008 à titre de reconnaissance de leur découverte en 1983 du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) responsable du sida.