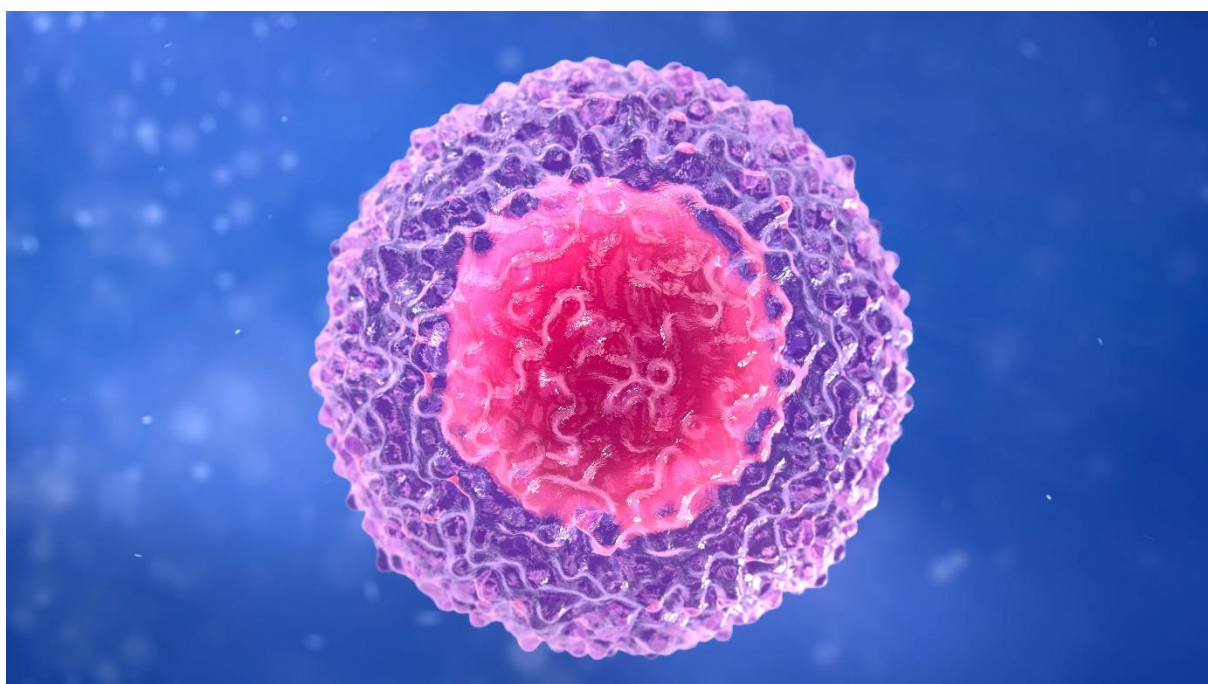


Paris, le 21 septembre 2021

Information presse

Covid-19 : identification de cellules immunitaires associées à la survie dans les formes sévères de la maladie



La réponse immunitaire cellulaire est fondée sur la reconnaissance par les lymphocytes T de cellules infectées par le virus. Crédits : Adobe Sock

Mieux appréhender les mécanismes précis de la réponse immunitaire face au SARS-CoV-2 est essentiel afin d'améliorer la prise en charge des patients et de continuer à développer de nouveaux vaccins efficaces. Depuis le début de la pandémie, de nombreux travaux ont notamment tenté d'expliquer ce qui différencie la réponse immunitaire des personnes atteintes de formes graves et qui décèdent de la Covid-19 de celle des autres patients. Dans une nouvelle étude, des chercheurs et chercheuses de l'Inserm et de Sorbonne Université au Centre d'immunologie et de maladies infectieuses, en collaboration avec des médecins chercheurs de l'AP-HP, se sont intéressés à un type de réponse immunitaire dite cellulaire. Ils montrent que certaines cellules impliquées dans cette réponse, des lymphocytes T CD8+, sont présents en moindre quantité chez des patients décédés de la Covid-19. Certains d'entre eux constitueraient des marqueurs prédictifs de la survie. Ces travaux sont publiés dans la revue [JCI Insight](#).

Depuis le début de la pandémie de Covid-19, la réponse immunitaire déclenchée suite à une infection par le virus SARS-CoV-2 a fait l'objet de nombreux travaux de recherche. Alors que le variant Delta s'est propagé à travers le monde, comprendre les mécanismes précis de la réponse immunitaire adaptative¹ face au virus apparaît essentiel pour continuer à développer des vaccins efficaces et moins sensibles à l'émergence de nouveaux variants.

Dans la plupart des cas, l'infection par le SARS-CoV-2 n'entraîne que des symptômes relativement bénins (voire même des formes asymptomatiques). Toutefois, dans certains cas, des formes graves se développent, associées à des symptômes sévères qui menacent la vie du patient et nécessitent parfois une prise en charge dans un service de réanimation.

De nombreuses publications ont déjà montré que différents profils de réponses immunitaires sont associés à la gravité des symptômes. Cependant, il manque encore des données pour mieux comprendre le rôle des réponses humorales et cellulaires qui constituent la réponse immunitaire adaptative (voir encadré), ainsi que leur implication dans la survie ou le décès des patients présentant les symptômes les plus graves.

Dans leur étude, les scientifiques de l'Inserm, de Sorbonne Université et de l'AP-HP se sont intéressés au profil des réponses immunitaires de 56 patients hospitalisés en réanimation, dont un tiers sont décédés de la Covid-19, avec une attention particulière portée aux réponses de type cellulaire, médiées par les lymphocytes T.

Différents types de réponses immunitaires

Les réponses immunitaires adaptatives sont classées en deux grandes catégories : les réponses dites **humorales**, fondées sur la production d'anticorps reconnaissant le virus et capables de l'empêcher d'infecter ses cellules cibles et les réponses dites **cellulaires**, fondées sur la reconnaissance par les lymphocytes T de cellules infectées par le virus. Ces lymphocytes T vont, via divers mécanismes, contribuer à la destruction des cellules infectées par le virus pour ainsi contrôler l'infection virale et contribuer à l'élimination du virus de l'organisme. Dans le cadre de cette étude, c'est cette réponse cellulaire qui a été au cœur du travail des chercheurs.

Les lymphocytes T sont une population de cellules hétérogènes pouvant être subdivisés en différentes sous populations selon leur phénotype (les molécules qu'ils expriment à leur surface) et leur fonction (destruction de cellules infectées, production de messagers moléculaires, soutien et activation d'autres cellules...). On compte deux grandes familles de lymphocytes : les **lymphocytes CD4+** qui soutiennent la production des anticorps et les **lymphocytes CD8+**, spécialisés dans la destruction de cellules infectées par la production de molécules cytotoxiques.

¹ **L'immunité innée** est une réponse immédiate qui survient chez tout individu en l'absence d'immunisation préalable. Il s'agit de la première barrière de défense vis-à-vis de divers agents pathogènes. Elle fait principalement intervenir des anticorps préformés (naturels) et des lymphocytes ne présentant pas de récepteurs spécifiques à l'antigène. **L'immunité adaptative** se met en place au bout de quelques jours après le contact avec l'agent pathogène et constitue la deuxième ligne de défense de l'organisme. Contrairement à l'immunité innée, l'immunité adaptative est spécifique d'un antigène donné.

De nombreuses publications au cours des dernières décennies ont montré le rôle essentiel des réponses de type cellulaire notamment celui des « cellules CD8 effectrices cytotoxiques » (CD8+) dans le cadre d'infections virales comme la grippe chez les personnes âgées ou le VIH.

Des marqueurs de la survie

Dans l'étude, l'équipe a pu observer des différences significatives en ce qui concerne les quantités de certaines sous populations de lymphocytes T, entre les individus ayant survécu et ceux décédés de la Covid-19.

Tout d'abord, les chercheurs ont constaté une perte importante des lymphocytes CD8+ capables de reconnaître la nucléocapside du SARS-CoV-2 chez les individus décédés, par rapport aux individus ayant survécu à l'infection. La nucléocapside est une molécule interne du virus, très immunogène (c'est-à-dire capable d'induire une réponse immunitaire) et bien conservée d'un variant du SARS-CoV-2 à l'autre.

Par ailleurs, les individus décédés de la Covid-19 présentaient une très faible proportion de lymphocytes CD8+ exprimant deux molécules à leur surface (les molécules PDL1 et CXCR3), par rapport aux individus ayant survécu. Le fait de posséder des lymphocytes CD8+ présentant ces molécules PDL1 et CXCR3 pourrait donc être une signature moléculaire prédictive de la survie.

« Nous avons démontré que la simple combinaison du taux de lymphocytes CD8 spécifiques de la nucléocapside et du taux global de lymphocytes CD8+ exprimant les molécules CXCR3 et PDL1 pouvait prédire la survie ou le décès des patients Covid-19 critiques avec une précision de plus de 90%. Ces deux facteurs sont significativement importants comptes tenus des autres facteurs potentiellement importants dans la gravité, comme par exemple l'âge ou l'obésité, et prédisent de manière plus précise le risque de décès chez les patients atteints de formes graves », souligne la chercheuse Inserm Béhazine Combadière, qui a coordonné l'étude.

Ces résultats ont par ailleurs des implications importantes en ce qui concerne le développement de futurs vaccins. En effet, des vaccins capables de cibler la nucléocapside – une protéine très conservée communes aux coronavirus - et de produire un taux élevé de lymphocytes CD8+ spécifiques contre cette molécule pourraient être utiles en vaccination préventive mais probablement aussi en vaccination thérapeutique afin de favoriser la survie des patients atteints de formes graves, quel que soit le variant avec lequel ils ont été infectés.

Pour l'équipe, la prochaine étape est de travailler avec des personnes déjà vaccinées, afin de vérifier si elles produisent les cellules immunitaires qui étaient prédictives de la survie chez les patients étudiés dans le cadre de ces travaux.

Sources

Nucleocapsid-specific and PD-L1+CXCR3+ CD8 polyfunctional T-cell abundances are associated with survival of critical SARS-CoV2-infected patients

Lucille Adam ¹, Pierre Rosenbaum ¹, Paul Quentric², Christophe Parizot ², Olivia Bonduelle ¹, Noëlline Guillou ¹, Aurelien Corneau³, Karim Dorgham ¹, Makoto Miyara ², Charles-Edouard Luyt ⁴, Amélie Guihot ¹, Guy Gorochov ¹, Christophe Combadière ¹, Behazine Combadière ¹

¹Centre d'Immunologie et des Maladies Infectieuses, INSERM UMR 1135, Paris, France.

²Département d'Immunologie, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France.

³Plateforme de cytométrie de la Pitié-Salpêtrière CyPS, Sorbonne Université/CNRS/INSERM, Paris, France.

⁴Service de Médecine Intensive-Réanimation et Pneumologie, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France.

JCI Insight, juillet 2021

DOI: [10.1172/jci.insight.151571](https://doi.org/10.1172/jci.insight.151571)

Contact chercheur

Béhazine Combadière

Centre d'immunologie et de maladies infectieuses (Inserm/Sorbonne Université)

behazine.combadiere@sorbonne-universite.fr

Téléphone sur demande

Contact presse

presse@inserm.fr



Accéder à la [salle de presse de l'Inserm](#)