

Paris, le 1er février 2022

Information presse

Covid-19 : Un phénomène de « mort cellulaire programmée » chez les patients hospitalisés



Coronavirus SARS-CoV-2 responsables de la maladie COVID-19 accrochés aux cellules épithéliales respiratoires humaines. © M.Rosa-Calatraval/O.Terrier/A.Pizzorno/E.Errazuriz-cerda

Près de 60 % des patients hospitalisés pour Covid-19 présentent une lymphopénie, c'est-à-dire une diminution du nombre de lymphocytes¹ circulant dans le sang par rapport aux valeurs normales. Les mécanismes expliquant cet état sont longtemps demeurés mal compris. Dans une nouvelle étude, des chercheurs et chercheuses de l'Inserm et d'Université de Paris² en collaboration avec des équipes nîmoises (CHU de Nîmes), canadiennes (Université Laval) et portugaises (ICVS)³ ont mis en évidence un phénomène de mort cellulaire programmée dénommé « apoptose »⁴ qui expliquerait la perte des lymphocytes

¹ Les lymphocytes sont des globules blancs ayant un rôle clé dans le système immunitaire. Ils défendent l'organisme face aux agressions.

² Au sein de l'unité 1124 « Toxicité environnementale, cibles thérapeutiques, signalisation cellulaire et biomarqueurs »

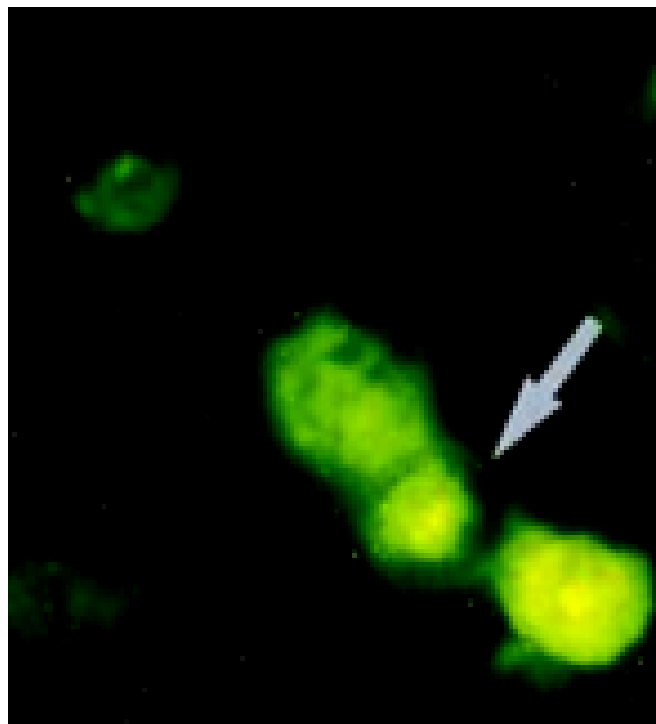
³ L'étude a aussi été menée en collaboration avec le CHU de Nîmes et le CNRS (IGH).

⁴ L'apoptose est une mort cellulaire programmée. Il s'agit d'un processus par lequel des cellules déclenchent leur autodestruction en réponse à un signal de stress ou un ligand de mort.

chez ces patients. Ils ont également montré *in vitro* que ce processus est réversible grâce à l'utilisation d'inhibiteurs de caspase, des molécules qui bloquent l'action des enzymes responsables de l'apoptose. Ces résultats, publiés le 22 janvier 2022 dans la revue [*Cell Death & Differentiation*](#), permettent d'envisager de nouvelles pistes thérapeutiques pour les patients atteints de formes sévères de Covid-19.

La Covid-19 est une maladie caractérisée par une très grande hétérogénéité clinique. Alors que la plupart des personnes infectées sont asymptomatiques ou présentent des symptômes légers, d'autres développent des formes sévères de la maladie.

Les recherches sur les patients hospitalisés se sont jusqu'ici beaucoup intéressées à l'état inflammatoire qui caractérise les formes graves mais moins à d'autres biomarqueurs. Or parmi ces patients, 60 % d'entre eux présentent une lymphopénie, c'est-à-dire que le nombre de lymphocytes T CD4 dans leur sang est inférieur aux valeurs normales.



Détection de lymphocytes apoptotiques ayant une condensation nucléaire et une fragmentation visualisable par microscopie électronique et pas immunofluorescence. Crédits : Jérôme Estaquier

L'équipe du chercheur Inserm Jérôme Estaquier, au sein de l'unité de recherche 1124 (Inserm/université de Paris) et de l'Université Laval à Québec, s'est penchée sur ce phénomène. Les scientifiques ont longtemps travaillé sur le SIDA, pathologie pour laquelle un faible nombre de lymphocyte CD4 dans le sang constitue justement un marqueur de mauvais pronostic. Ils ont donc ici pu mettre en application leurs connaissances de ces processus dans le domaine de la Covid-19.

Dans leurs travaux, les chercheurs ont étudié des échantillons sanguins de patients hospitalisés d'avril à juin 2020 pour Covid-19 (certains d'entre eux en soins intensifs) et les ont comparés à des donneurs sains. Ils ont ainsi mis en évidence que le fait de présenter une lymphopénie était corrélé à la présence de plusieurs biomarqueurs de sévérité.

Mort cellulaire programmée

Ils ont également montré qu'un processus de mort cellulaire programmée, l'apoptose, est à l'origine de la disparition des lymphocytes T chez les patients hospitalisés atteints de la Covid-19.

Pour tenter de bloquer ce processus, les chercheurs se sont ensuite appuyés sur de précédents travaux menés dans le domaine du VIH sur des modèles animaux, dans lesquels ils avaient montré que l'administration de ces molécules appelées inhibiteurs de caspase parvient à stopper l'apoptose, à rétablir les lymphocytes CD4, et à prévenir l'apparition du SIDA. Ils montrent ici qu'avec ces molécules, le processus d'apoptose des lymphocytes T est également réversible dans le cas de la Covid-19.

Ces résultats⁵ ouvrent de nouvelles pistes thérapeutiques pour traiter de manière précoce les patients hospitalisés présentant une lymphopénie. « *L'idée est désormais de mettre en place des essais cliniques de phase 1 pour tester la sécurité des inhibiteurs de caspase chez l'Homme. Les lymphocytes T sont la clé de voûte du système immunitaire. Ainsi, ces molécules pourraient avoir une utilité à terme pour les patients présentant une lymphopénie lors de leur entrée à l'hôpital* », souligne Jérôme Estaquier.

Sources

T cell apoptosis characterizes severe Covid-19 disease

Sonia André¹, Morgane Picard, Renaud Cezar², Florence Roux-Dalvai^{3,4}, Aurélie Alleaume-Butaux^{1,5}, Calaiselvy Soundaramourty¹, André Santa Cruz^{6,7,8}, Ana Mendes-Frias^{6,7}, Clarisse Gotti^{3,4}, Mickaël Leclercq^{3,4}, Alexandre Nicolas¹, Alexandra Tauzin¹, Alexandre Carvalho^{6,7,8}, Carlos Capela^{6,7,8}, Jorge Pedrosa^{6,7}, António Gil Castro^{6,7}, Lucy Kundura⁹, Paul Loubet¹⁰, Albert Sotto¹⁰, Laurent Muller¹¹, Jean-Yves Lefrant¹¹, Claire Roger¹¹, Pierre-Géraud Claret¹², Sandra Duvnjak¹³, Tu-Anh Tran¹⁴, Gina Racine¹⁵, Ouafa Zghidi-Abouzid¹⁵, Pierre Nioche^{1,5}, Ricardo Silvestre^{6,7}, Arnaud Droit^{3,4}, Fabrizio Mammano¹, Pierre Corbeau^{2,9,*}, Jérôme Estaquier^{1,15,*}

1 INSERM-U1124, Université Paris, Paris, France

2 Laboratoire d'Immunologie, CHU de Nîmes, Nîmes, France

3 Proteomics platform, CHU de Québec - Université Laval Research Center, Québec City, Québec, Canada.

4 Computational Biology Laboratory, CHU de Québec - Université Laval Research Center, Québec City, Québec, Canada.

5 Structural and Molecular Analysis Platform, BioMedTech Facilities INSERM US36-CNRS UMS2009, Université Paris, Paris, France

6 Life and Health Sciences Research Institute (ICVS), School of Health Sciences, University of Minho, Braga, Portugal

7 PT Government Associate Laboratory, Braga/Guimarães, Portugal

8 Department of Internal Medicine, Hospital of Braga, Braga, Portugal.

9 Institut de Génétique Humaine UMR9002 CNRS-Université de Montpellier, Montpellier, France

10 Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Nîmes, Nîmes, France

11 Service de Réanimation Chirurgicale, CHU de Nîmes, Nîmes, France

12 Urgences Médico-Chirurgicales Hospitalisation, CHU de Nîmes, Nîmes, France

13 Service de Gériatrie et Prévention du Vieillissement, CHU de Nîmes, Nîmes, France

14 Service de Pédiatrie, CHU de Nîmes, Nîmes, France

15 CHU de Québec - Université Laval Research Center, Québec City, Québec, Canada.

⁵ Cette étude a été financée par la Fondation Recherche Médicale et AbbVie France and Canada.

Cell death & Differentiation, janvier 2022
DOI : <https://www.nature.com/articles/s41418-022-00936-x>

Contact chercheur

Jérôme Estaquier
U 1124 « Toxicité environnementale, cibles thérapeutiques, signalisation cellulaire et biomarqueurs » (Inserm/Université de Paris)
E-mail : jerome.estaquier@parisdescartes.fr
Téléphone sur demande

Contact presse

presse@inserm.fr



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