



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

évoluant de façon similaire chez les patients déficients en interféron de type I et les sujets sains. La capacité de neutralisation des sérums contre le SARS-CoV-2 était également identique dans tous les groupes, et corrélait fortement avec le taux d'IgG anti-RBD, suggérant que le RBD était également la cible de la réponse neutralisante chez les patients déficients en interféron de type I. Des LB mémoires circulants spécifiques du RBD étaient retrouvés dans toutes les cohortes de patients déficients en interféron de type I au cours des 3 mois suivant la vaccination. Ceux-ci se maintenaient dans le temps et étaient encore présents entre 3 et 7 mois après la vaccination (0,18 % des LB IgD-CD27+ chez les sujets sains, 0,24 % chez les sujets avec déficit génétiques, 0,16 % chez les APS-1 et 0,26 % chez les AAB, pas de différence statistiquement significative). Le séquençage de la chaîne lourde des régions variables de l'immunoglobuline des LB mémoires spécifiques du RBD révélait l'accumulation progressive des mutations jusqu'à 7 mois chez les sujets sains, témoignant d'une réaction des centres germinatifs permettant la maturation d'affinité et la génération de lymphocytes B mémoires à longue durée de vie. Chez les patients IRF7 déficients, les LB mémoires spécifiques du RBD acquerraient progressivement des mutations de M1 à M6, et les LB mémoires spécifiques du RBD de patients TLR7 et APS-1 arboraient un nombre élevé de mutation dès M4, témoignant que même en l'absence de réponse à l'interféron de type I, le vaccin permettait la génération des LB mémoires issus des centres germinatifs, comme chez les sujets sains. Enfin, des clones partagés étaient retrouvés entre les sujets sains et les patients déficient en interféron de type I témoignant d'une réponse qualitativement normale.

**Conclusion** Notre travail apporte des données rassurantes sur la vaccination de ces patients à haut risque de forme de grave de COVID-19 et suggère que l'ARNm contenu dans les vaccins n'a pas de rôle adjuvant intrinsèque.

**Déclaration de liens d'intérêts** En dehors de ce travail, M. Mahévas a reçu des financements de recherche de GSK et des financements personnels de LFB et Amgen. J.-C.W. a reçu des honoraires de consultant pour l'institut Mérieux.

<https://doi.org/10.1016/j.revmed.2022.03.290>

## CO060

### L'augmentation du pourcentage de lymphocytes Th17 est associée à un risque d'évolution vers une forme grave d'infection à SARS-CoV-2

M. Samson<sup>1,\*</sup>, B. Nicolas<sup>1</sup>, A. Guilhem<sup>1</sup>, H. Greigert<sup>1</sup>, M. Ciudad<sup>1</sup>, C. Cladiere<sup>1</sup>, C. Straub<sup>1</sup>, M. Blot<sup>2</sup>, L. Piroth<sup>2</sup>, T. Rogier<sup>3</sup>, H. Devilliers<sup>3</sup>, P. Manckoundia<sup>4</sup>, T. Ghesquiere<sup>1</sup>, S. Francois<sup>5</sup>, D. Lakomy<sup>5</sup>, S. Audia<sup>1</sup>, B. Bonnotte<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Médecine interne et immunologie clinique, CHU Dijon Bourgogne, Dijon

<sup>2</sup> Maladies infectieuses, CHU Dijon Bourgogne, Dijon

<sup>3</sup> Médecine interne et maladies systémiques, CHU Dijon Bourgogne, Dijon

<sup>4</sup> Médecine interne gériatrique, CHU Dijon Bourgogne, Dijon

<sup>5</sup> Laboratoire d'immunologie, CHU Dijon Bourgogne, Dijon

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [contact@snfminantes2022.com](mailto:contact@snfminantes2022.com) (M. Samson)

**Introduction** Depuis décembre 2019, plus de 20 millions de français ont été infectés par le SARS-CoV-2 et plus de 130 000 en sont décédés. La physiopathologie de cette infection n'est pas totalement élucidée. Il a été démontré qu'elle provoquait une importante sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, en particulier d'interleukine-6 (IL-6) [1]. Lorsque les patients infectés sont hospitalisés, ils reçoivent généralement de la dexaméthasone et parfois un traitement anti-infectieux. Si la maladie s'aggrave, le tocilizumab peut être ajouté [2]. Actuellement, seule l'évolution clinique incite à débiter le tocilizumab, mais parfois trop tardivement. Il manque aux cliniciens un marqueur précoce leur

permettant de prédire le risque d'aggravation de la maladie. Cette étude, menée chez des patients hospitalisés pour infection à SARS-CoV-2 pendant la 2<sup>e</sup> vague, avait pour objectif de rechercher un marqueur d'aggravation de la maladie en comparant la réponse lymphocytaire entre les patients évoluant vers une forme grave et les autres.

**Patients et méthodes** Les patients hospitalisés pour infection à SARS-CoV-2 prouvée par RT-PCR datant de moins d'une semaine ont été inclus prospectivement dans cette étude monocentrique. Une infection grave était définie par un transfert en soins intensifs, en réanimation ou le décès. Des prélèvements sanguins ont été obtenus à l'admission à l'hôpital et avant de débiter la corticothérapie afin d'étudier les sous-populations lymphocytaires par cytométrie en flux et doser l'IL-6 plasmatique par immunofluorimétrie. Les données sont exprimées en nombre (%) ou médiane (espace inter-quartile).

**Résultats** De septembre à décembre 2020, 37 patients (18 hommes, 19 femmes) hospitalisés pour infection à SARS-Cov2 ont été inclus : âge=81,7 (70,3–87,5) ans, IMC=25,7 (23,7–29) kg/m<sup>2</sup>, hypertension artérielle (54 %), diabète (24 %), dyslipidémie (35 %), tabagisme (24 %), cardiopathie ischémique (8 %), maladie cérébrovasculaire (11 %). La durée de suivi était de 10 (8–15) jours. Parmi les 37 patients inclus, 11 (30 %) ont présenté une infection à SARS-CoV-2 grave dont 4 transferts en réanimation et 8 décès. À l'admission, les patients ayant une infection évoluant vers une forme grave étaient plus âgés ( $p=0,021$ ), avaient une créatininémie plus élevée ( $p=0,003$ ) et une diminution du pourcentage de lymphocytes B ( $p=0,04$ ), de lymphocytes T ( $p=0,009$ ) et de lymphocytes T CD4+ ( $p=0,004$ ) circulants parmi les lymphocytes totaux comparativement aux patients dont l'évolution était favorable. Parmi les sous-populations lymphocytaires T étudiées (mémoires, naïfs, Th1, Th2, Th17, Treg, Tc1, Tc17, T CD8 cytotoxiques), il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en dehors du pourcentage de lymphocytes Th17 à l'admission qui était deux fois plus élevé chez les patients dont l'infection évoluait vers une forme grave (0,44 vs 0,23 % des LT CD4 totaux ;  $p=0,028$ ). Chez les patients ayant une infection évoluant vers une forme grave, l'IL-6 plasmatique à l'admission était plus élevée (39 vs 13,1 pg/mL ;  $p=0,018$ ) et la CRP à l'admission avait tendance à être plus élevée sans atteindre le seuil de significativité (58 vs 18,5 mg/L ;  $p=0,17$ ). En analyse multivariée (régression logistique binaire comprenant les variables : âge, créatininémie, CRP, hémoglobine, lymphocytes T CD4, Th17, Treg activés (CD4+CD45RA-FoxP3high), lymphocytes B, IL-6 sérique), la seule variable associée au risque d'évolution vers une forme grave de l'infection était le pourcentage de lymphocytes Th17 circulants ( $p=0,034$ ). L'aire sous la courbe de la courbe ROC évaluant la sensibilité et la spécificité du pourcentage de lymphocytes Th17 pour prédire une forme grave d'infection à SARS-CoV-2 chez un patient hospitalisé était de 0,75 (intervalle de confiance à 95 % : 0,56–0,95). Enfin, le fait d'avoir un pourcentage de lymphocytes Th17 > 0,435 % des lymphocytes T CD4 totaux au moment de l'admission en hospitalisation était associé à une moins bonne survie ( $p=0,024$ ).

**Conclusion** Cette étude suggère qu'une élévation du pourcentage de lymphocytes Th17 chez des patients hospitalisés pour infection à SARS-CoV-2 augmente significativement le risque d'évolution vers une forme grave de la maladie. Ce résultat est cohérent avec le fait qu'il a été démontré que le tocilizumab, qui est efficace dans le traitement des formes graves de COVID-19 [2], inhibe la réponse lymphocytaire Th17 [3]. Ces données méritent d'être confirmées chez un plus grand nombre de patients afin de confirmer ce résultat car cette mesure pourrait permettre de mieux cibler la population de patients à qui proposer précocement un traitement par tocilizumab pour diminuer le risque d'évolution vers une forme grave d'infection à SARS-CoV-2.

**Déclaration de liens d'intérêts** Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Pour en savoir plus

- [1] Tang Y, Liu J, Zhang D, Xu Z, Ji J, Wen C. Cytokine storm in COVID-19: the current evidence and treatment strategies. *Front Immunol* 2020;11:1708.
- [2] Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *N Engl J Med* 2021;384:20–30.
- [3] Samson M, Audia S, Janikashvili N, Ciudad M, Trad M, Fraszczak J, et al. Brief report: inhibition of interleukin-6 function corrects Th17/Treg cell imbalance in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64:2499–503.

<https://doi.org/10.1016/j.revmed.2022.03.291>

## CO061

### Caractéristiques des patients présentant des infections sévères à SARS-CoV-2 avec des auto-anticorps neutralisant les Interférons de type I et étude de l'impact des anti-IL6

C. Angélique<sup>1</sup>, J.L. Casanova<sup>2</sup>, B. Paul<sup>2</sup>, B. Rossi<sup>3,\*</sup>

<sup>1</sup> Biologie médicale, C.H. Intercommunal Robert-Ballanger, Aulnay-sous-Bois

<sup>2</sup> Laboratory of human genetics of infectious diseases, inserm u1163, Institut Imagine, Hôpital Necker AP-HP, Paris

<sup>3</sup> Médecine interne, C.H. Intercommunal Robert-Ballanger, Aulnay-sous-Bois, France

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [contact@snfminantes2022.com](mailto:contact@snfminantes2022.com) (B. Rossi)

**Introduction** Les interférons (IFN) de type I jouent un rôle important dans l'immunité protectrice contre le SARS-CoV-2. La présence d'auto-anticorps (auto-Ac) neutralisant les IFN de type I est significativement associée à des atteintes de COVID-19 critiques ou sévères. Nous avons cherché à évaluer la prévalence et l'impact clinique des auto-Ac anti IFN de type I et du tocilizumab en Seine-Saint-Denis sur le pronostic des patients.

**Matériels et méthodes** Nous avons testé la présence d'auto-Ac neutralisants contre les IFN de type I chez des patients préalablement identifiés pour une pneumonie sévère au COVID-19 hospitalisés au printemps 2020 dans les services de médecine de l'hôpital Robert Ballanger d'Aulnay sous-bois. Il s'agissait d'une cohorte comprenant tous les patients hospitalisés entre début mars et fin avril 2020 ayant nécessité 6 litres ou plus d'oxygène pour une infection SARS CoV-2. Au sein de cette cohorte, les patients ayant encore des prélèvements sériques disponibles en sérothèque ont été testés pour rechercher les auto-Ac et nous avons étudié en parallèle leurs caractéristiques cliniques et pronostiques.

**Résultats** Parmi les 246 patients, seuls 139 avaient encore un prélèvement sérique disponible en sérothèque lors de la réalisation de l'étude. Nous avons trouvé des auto-anticorps circulants présentant une activité neutralisante vis-à-vis des IFN de type I chez 7,9 % des patients (11 sur 139). La présence d'auto-Ac neutralisants était associée à un risque accru de mortalité et ces auto-Ac ont été détectés chez 21 % des patients décédés d'une pneumonie au COVID-19. La technique Gyros a trouvé que 107/139 (77 %) des patients présentaient des anticorps anti IFN. Cette méthode n'était donc pas performante pour identifier une activité neutralisante des anticorps. Un kit ELISA commercial a également été évalué pour la détection des auto-Ac anti-IFN-alpha et des titres élevés d'anticorps par cette technique étaient bien corrélés à l'activité neutralisante. De façon intéressante, le taux de mortalité parmi les patients présentant des auto-Ac est de 100 % (5/5) chez les patients n'ayant pas reçu de tocilizumab versus 17 % (1/6) chez les patients traités par tocilizumab ( $p < 0,001$ ). Parmi les 128 patients n'ayant pas d'anticorps neutralisants, le taux de mortalité entre les patients traités par tocilizumab 16 % (12/74) versus ceux non traités 20 % (11/54) ne présentait pas de différence significative ( $p = 0,64$ ).

**Conclusion** Ces résultats confirment l'importance de la voie IFN-I dans la défense contre l'infection par le SARS-CoV-2. La détection

des auto-Ac neutralisants contre les IFN de type I est associée à une plus grande mortalité. Le tocilizumab pourrait avoir une efficacité chez ces patients. Ces résultats nécessitent néanmoins d'être confirmés sur des échantillons de patients plus importants.

**Déclaration de liens d'intérêts** Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

<https://doi.org/10.1016/j.revmed.2022.03.292>

## CO062

### Pneumonie grave à SARS-Cov2 chez les patients vaccinés : une étude multicentrique

A. Mirouse<sup>1,\*</sup>, A. Friol<sup>2</sup>, A.S. Moreau<sup>3</sup>, B. Jung<sup>4</sup>, E. Jullien<sup>5</sup>, C. Bureau<sup>6</sup>, M. Djibre<sup>7</sup>, N. De Prost<sup>8</sup>, L. Zafrani<sup>9</sup>, L. Argaud<sup>10</sup>, D. Reuter<sup>11</sup>, L. Calvet<sup>12</sup>, E. De Montmollin<sup>13</sup>, S. Benghanem<sup>14</sup>, C. Pichereau<sup>15</sup>, T. Pham<sup>16</sup>, P. Cacoub<sup>17</sup>, L. Biard<sup>18</sup>, D. Saadoun<sup>17</sup>

<sup>1</sup> Département de médecine interne et immunologie clinique, hôpitaux universitaires Pitié Salpêtrière–Charles-Foix, Paris

<sup>2</sup> Médecine interne et immunologie clinique, hôpitaux universitaires Pitié Salpêtrière - Charles Foix, Paris

<sup>3</sup> Médecine intensive et réanimation, CHU de Lille, Lille

<sup>4</sup> Médecine intensive et réanimation, CHU de Montpellier, Montpellier

<sup>5</sup> Médecine intensive et réanimation, hôpital Ambroise-Paré AP-HP, Boulogne-Billancourt

<sup>6</sup> Médecine intensive et réanimation, hôpitaux Universitaires Pitié Salpêtrière–Charles-Foix, Paris

<sup>7</sup> Médecine intensive et réanimation, hôpital Tenon AP-HP, Paris

<sup>8</sup> Réanimation médicale, hôpital Henri-Mondor (AP-HP), Créteil Cedex

<sup>9</sup> Médecine intensive et réanimation, hôpital Saint-Louis AP-HP, Paris

<sup>10</sup> Service de réanimation médicale, hôpital Edouard-Herriot, 5 place d'Arsonval, Lyon

<sup>11</sup> Médecine intensive et réanimation, C.H. Sud Francilien, Corbeil-Essonnes

<sup>12</sup> Médecine intensive et réanimation, CHU Clermont-Fd : Site Gabriel-Montpied, Clermont-Ferrand

<sup>13</sup> Réanimation médicale, hôpital Bichat–Claude-Bernard, Paris

<sup>14</sup> Médecine intensive et réanimation, hôpital Cochin, Paris

<sup>15</sup> Médecine intensive et réanimation, hôpital René-Dubos, Pontoise

<sup>16</sup> Service de médecine intensive et réanimation, 78, rue du Général Leclerc, Le Kremlin-Bicêtre

<sup>17</sup> Service de médecine interne 2, Groupe hospitalier pitié-salpêtrière, Paris

<sup>18</sup> Département de statistiques biomédicales et d'informatique (sbim), Assistance Publique hôpitaux de Paris, Paris, France

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [contact@snfminantes2022.com](mailto:contact@snfminantes2022.com) (A. Mirouse)

**Introduction** La vaccination contre le SARS-Cov2 réduit le risque d'infection, d'hospitalisation et de décès liés à l'infection. Cependant, certains patients peuvent développer une infection après une vaccination. L'objectif était de décrire les caractéristiques des patients vaccinés et qui développaient une infection grave à SARS-Cov2 nécessitant une admission en réanimation.

**Patients et méthodes** Nous avons réalisé une étude de cohorte multicentrique incluant les patients vaccinés avec une infection grave à SARS-CoV2 et admis dans 15 réanimations françaises entre janvier et septembre 2021. Nous avons comparé ces patients à une cohorte publiée de patients non vaccinés avec une pneumonie grave à SARS-Cov2.

**Résultats** Cent patients dont 68 (68 %) hommes avec un âge médian de 64 [57–71] ans ont été inclus. Une immunodépression était présente chez 38,8 % des patients. Parmi les patients ayant eu une sérologie à leur admission, 64 % avait un niveau d'anticorps anti-SARS-Cov2 efficace. À l'admission en réanimation, le score SOFA médian était de 4 [4–6,3] et le rapport PaO2/FiO2 médian de 84 [69–128]mmHg. Une oxygénothérapie humidifiée à haut débit a été initiée chez 79 (79 %) patients et une ventilation non inva-

