



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.

vasculaire (PDGF-B, VEGF) ainsi que les gènes des principales molécules de la matrice extracellulaire (collagène-1, collagène-3 et fibronectine-1) étaient significativement diminués ($p < 0,05$). De même, les concentrations de collagène-1, fibronectin-1, VEGF et CCL2 étaient diminuées dans les surnageants des BAT cultivées en présence d'HuMoSC. La prolifération et la migration des CML stimulées par du PDGF étaient toutes deux diminuées en présence de surnageant de HuMoSC ($p < 0,01$). L'expression des ARNm des récepteurs du PDGF (PDGF-RA et PDGF-RB) était significativement diminuée dans les BAT positives cultivées en présence de HuMoSC ($p < 0,05$). Les HuMoSC ne modifiaient pas la phosphorylation des protéines de signalisation de la voie du PDGF (Erk et AKT) dans les CML mais diminuaient l'activité de mTOR induite par le PDGF au sein de BAT positives cultivées en présence de PDGF. Enfin, pour montrer la faisabilité à court terme de cette thérapie, nous avons pu générer, à partir des monocytes circulants de 3 patients atteints d'ACG, des HuMoSC qui avaient les fonctions immunosuppressives habituelles des HuMoSC (inhibition de l'activation et de la prolifération des lymphocytes T autologues).

Conclusion Nos résultats montrent que les HuMoSC et leur surnageant ont la capacité de diminuer l'inflammation et surtout la majorité des étapes du remodelage vasculaire au cours de l'ACG. En effet, ces HuMoSC qui peuvent être générées à partir des monocytes de patients atteints d'ACG, migrent vers les BAT, et inhibent les gènes et aussi la synthèse des protéines impliquées dans le remodelage vasculaire comme les cytokines PEDGF, VEGF, les récepteurs au PDGF et les collagène 1 et 3 et la fibronectine.

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

Pour en savoir plus

- [1] Samson M, Corbera-Bellalta M, Audia S, Planas-Rigol E, Martin L, Cid MC, et al. Recent advances in our understanding of giant cell arteritis pathogenesis. *Autoimmun Rev* 2017;16:833–44.
- [2] Janikashvili N, Trad M, Gautheron A, Samson M, Lamarthée B, Bonnefoy F, et al. Human monocyte-derived suppressor cells control graft-versus-host disease by inducing regulatory forkhead box protein 3-positive CD8+ T lymphocytes. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135 [1614–24.e4].
- [3] Corbera-Bellalta M, Garcia-Martinez A, Lozano E, Planas-Rigol E, Tavera-Bahillo I, Alba MA, et al. Changes in biomarkers after therapeutic intervention in temporal arteries cultured in Matrigel: a new model for preclinical studies in giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:616–23.

<https://doi.org/10.1016/j.revmed.2022.03.289>

CO059

Le déficit en interféron de type I n'altère pas la réponse lymphocytaire B mémoire contre le SARS-CoV-2 après vaccination par ARNm



A. Sokal^{1,*}, P. Bastard², P. Chappert³, G. Barba-Spaeth⁴, S. Fourati⁵, A. Vandenberghe³, I. Meyts⁶, A. Gervais², M. Bouvier-Alias⁵, I. Azzaoui⁷, I. Fernandez⁴, A. De La Selle³, Q. Zhang², L. Bizien², M. Michel¹, B. Godeau¹, J.C. Weill³, C.A. Reynaud³, J.L. Casanova², M. Mahevas¹

¹ Médecine interne, hôpital Henri-Mondor, AP-HP, Créteil

² Laboratory of human genetics of infectious diseases, inserm u1163, Institut Imagine, hôpital Necker, AP-HP, Paris

³ Inserm u1151/cnrs umr8253, faculté de médecine paris Descartes, Institut Necker-Enfants-Malades (Inem), Paris

⁴ Unité de virologie structurale, Institut Pasteur, Paris

⁵ Département de virologie, bactériologie, hygiène et mycologie-parasitologie, centre hospitalier universitaire Henri-Mondor, Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Paris

⁶ Department of immunology and microbiology, laboratory for inborn errors of immunity, University Hospitals Leuven, Louvain, Belgique

⁷ Imrb, u955, équipe n° 2 « transfusion et maladies du globule rouge », EFS Île-de-France, Créteil

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : contact@snfminantes2022.com (A. Sokal)

Introduction Les vaccins à ARN messagers ont joué un rôle majeur dans la lutte contre la pandémie de SARS-CoV-2 grâce à une excellente efficacité et sécurité clinique. Ces vaccins ont été développés suite à des années de recherche fondamentale, dont l'une des étapes cruciales a été de remplacer l'uridine de l'ARNm par de la 1-méthyl-pseudo-uridine afin d'éviter la reconnaissance par les récepteurs de l'immunité innée, notamment le *toll-like-receptor* (TLR) 7. Une hypothèse, très fréquemment défendue mais jamais étayée expérimentalement, est que cet ARN modifié garde une activité immunostimulatrice à bas bruit permettant la production d'interféron de type I, agissant comme un adjuvant du vaccin. Les interférons de type I sont des cytokines antivirales essentielles et les patients ayant un déficit dans les voies de l'interféron de type I sont à haut risque de COVID-19 sévère. Dans ce travail, nous avons analysé la réponse lymphocytaire B au vaccin à ARNm de patients présentant l'absence de signalisation par les interférons de type I. Ceci nous a permis de savoir si les vaccins par ARNm permettaient d'établir une réponse lymphocytaire B robuste en l'absence d'interféron de type I.

Patients et méthodes Nous avons constitué trois cohortes de patients (i) des patients avec des déficits génétiques sur les voies de l'interféron de type I : 2 patients avec une mutation homozygote d'IRF7 (facteur de transcription responsable de la production d'interférons de Type I, notamment en aval de TLR7) et un patient avec une déficience hémizygote de TLR7 (ii) des patients ayant des auto-anticorps neutralisant les interférons alpha et oméga, dans le cadre d'une polyendocrinopathie auto-immune de type I (APS-1, $n = 14$) (iii) des patients ayant des auto-anticorps neutralisant les interférons, associés à l'âge, une entité récemment décrite et particulièrement fréquente chez les sujets âgés ($n = 8$). Ces sujets ont été comparés à 29 contrôles sains. Tous étaient naïfs du COVID-19 et ont reçu 2 doses de vaccin à ARNm (BNT162n2 ou mRNA1273). Les patients ont été prélevés à différents points de temps, dans les 3 premiers mois et entre 3 et 7 mois après la seconde dose. La réponse sérologique a été évaluée par ELISA anti-IgG et IgA RBD (*receptor binding domain* de la Spike) et la neutralisation sérique a été testée in vitro contre le D614G-SARS-CoV-2. Les lymphocytes B (LB) mémoires CD19+ IgD-CD27± spécifiques du RBD ont été analysés en cytométrie en flux et triés en cellule unique pour séquençage des régions variables de la chaîne lourde de l'immunoglobuline.

Résultats La réponse sérologique anti-RBD IgG et IgA était comparable aux temps précoces et tardifs de la réponse vaccinale,

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^{1,*}, B. Nicolas¹, A. Guilhem¹, H. Greigert¹, M. Ciudad¹, C. Cladiere¹, C. Straub¹, M. Blot², L. Piroth², T. Rogier³, H. Devilliers³, P. Manckoundia⁴, T. Ghesquiere¹, S. Francois⁵, D. Lakomy⁵, S. Audia¹, B. Bonnotte¹

¹ Médecine interne et immunologie clinique, CHU Dijon Bourgogne, Dijon

² Maladies infectieuses, CHU Dijon Bourgogne, Dijon

³ Médecine interne et maladies systémiques, CHU Dijon Bourgogne, Dijon

⁴ Médecine interne gériatrique, CHU Dijon Bourgogne, Dijon

⁵ Laboratoire d'immunologie, CHU Dijon Bourgogne, Dijon

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : 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^e 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/m², 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