



Communiqué de Presse

18 juin 2020

COVID-19 : quelles sont les conséquences de l'infection sur les différents globules blancs ?

Menée par Robin Jeannet, une équipe de recherche du CRIBL* (CNRS 7276/Inserm 1262/Université de Limoges) et du Centre d'investigation clinique Inserm 1435 du CHU de Limoges, dirigés par le Pr Jean Feuillard et le Dr Bruno François respectivement, présente la première étude, avec un suivi au cours du temps, des différents globules blancs, ou leucocytes, sanguins et leurs modifications fonctionnelles chez les patients COVID-19 en détresse respiratoire admis en réanimation.

Corrélée avec la morbidité et la mortalité, la COVID-19 est associée à une lymphopénie marquée. La lymphopénie correspond à une diminution du nombre des lymphocytes T - des leucocytes jouant un rôle majeur dans la réponse immunitaire.

Très peu d'études ont caractérisé les conséquences de cette infection sur les différents sous types de leucocytes. Retenu par la revue médicale *Intensive Care Medicine*, le fruit de ce travail réaffirme l'expertise des équipes de Limoges dans le sepsis** et sur les questions relatives aux acteurs de la réponse immunitaire – dans les lymphomes B, le principal thème de recherche de l'équipe du Pr Feuillard, ou dans des situations d'agressions extérieures, comme ici dans le cas du SARS-CoV-2.

* Contrôle de la réponse immune B et lymphoproliférations

** le sepsis est défini par une défaillance d'organe mettant en jeu le pronostic vital en rapport avec une réponse inappropriée de l'hôte à une infection (M Singer et al, The Third International Consensus Definitions, JAMA. 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287)

Résumé de l'étude par le Pr Feuillard

Nous avons recruté et suivi pendant leur première semaine 13 patients infectés par le SARS-CoV-2 admis en unité de soins intensifs et comparé leurs résultats immunologiques à 10 volontaires sains. Les patients présentaient uniformément une lymphopénie profonde globale et persistante jusqu'au 7^{ème} jour, touchant tous les sous-types lymphocytaires. Le nombre absolu médian de lymphocytes était considérablement diminué avec par exemple des taux de lymphocytes T CD4 en moyenne à 0,29 [0,19-0,43] G/L, de tels taux reflétant une immunosuppression profonde chez les patients infectés par le VIH. Les lymphocytes T CD4 et les CD8 exprimaient les molécules immunosuppressives CTLA-4 et PD-1. Une évaluation fonctionnelle des lymphocytes T a été réalisée chez 3 patients et 3 témoins pour comparaison. Les lymphocytes T CD4 des patients COVID-19 produisaient moins d'interféron gamma,

indiquant un processus d'épuisement. En revanche, les cellules T CD8 résiduelles étaient probablement engagées dans une réponse immunitaire antivirale puisqu'elles produisaient des niveaux plus élevés d'IFN- γ et de TNF- α en réponse à une stimulation mitogénique. En cohérence, les pourcentages de cellules T CD4 effectrices étaient diminués alors que ceux des cellules T CD8 mémoires effectrices et activées étaient augmentés.

Nous avons aussi observé l'augmentation dans le sang périphérique de différents types cellulaires connu pour jouer un rôle de régulateur de l'inflammation, comme les T régulateurs et les monocytes négatifs pour le HLA-DR (marque caractéristique des cellules immunosuppressives monocytaires). Les fonctions de cellule présentatrice d'antigène étaient donc diminuées. De plus l'expression de la molécule immunosuppressive PD-L1 à la surface des monocytes suggère un rôle inhibiteur de la réponse lymphocytaire T.

Les cytokines étant des indicateurs de l'inflammation mais aussi des dommages que peuvent subir les organes, ici le poumon, nous avons déterminé leurs concentrations sanguines. Les taux d'IL-6 et d'IL-8 étaient modérément mais significativement et durablement augmentés au fil du temps alors que les taux de TNF- α et IL-1 β étaient normaux, reflétant une réponse inflammatoire modérée et subaiguë des cellules immunitaires innées liée au SARS-CoV-2.

Bien que devant être confirmés sur une cohorte plus importante, nos résultats pris ensemble suggèrent fortement que le virus a un effet dévastateur multifactoriel en entraînant une déplétion de pratiquement toutes les classes de cellules immunitaires adaptatives et une augmentation des mécanismes d'immunosuppression des lymphocytes T chez les patients COVID-19 en état critique. Puisque les cellules T sont essentielles à la clairance définitive du virus, ces résultats remettent en question les thérapies (par exemple, les anti-IL-6, les corticostéroïdes, les inhibiteurs JAK) qui ont pour effet secondaire de bloquer la capacité du patient à monter une réponse immunitaire efficace contre le SARS-CoV-2. Sachant que tous les traitements anti-inflammatoires ont constamment échoué dans les cas de sepsis, il semble opportun d'envisager au contraire des traitements qui renforcent l'immunité de l'hôte dans certains cas spécifiques comme chez ces patients COVID-19 extrêmement lymphopéniques (par exemple, IL-7, IFN- γ ou inhibiteurs des points de rétrocontrôle immuns ciblant l'axe PD1/PD-L1).

Contacts presse :
Université de Limoges - Candice Malagnoux, com@unilim.fr
CNRS, presse@cnrs.fr