

La défense anti Covid-19

Alain Fischer

Institut Imagine, professeur honoraire au Collège de France, Paris

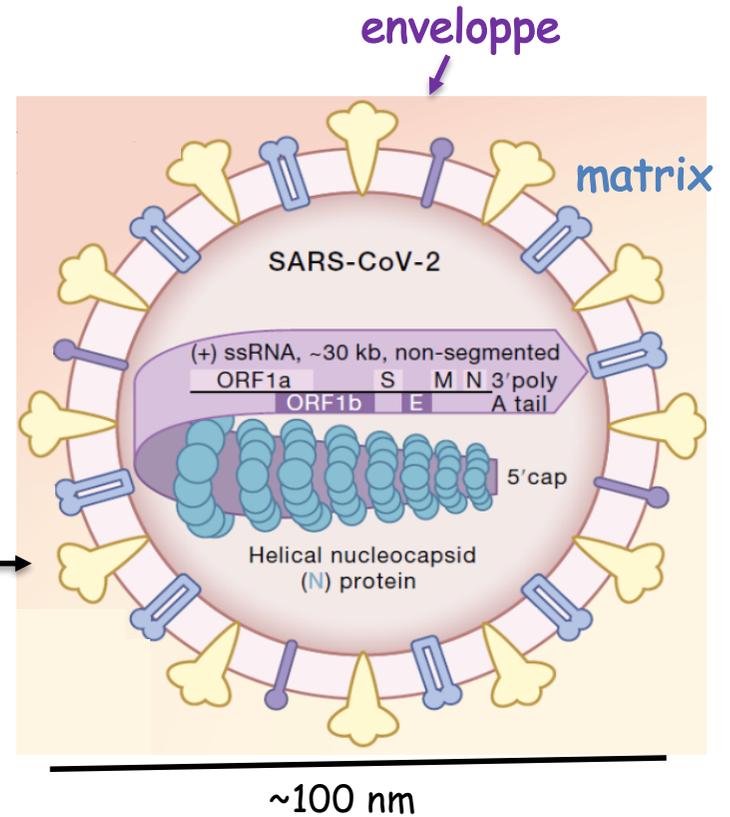


SARS-CoV-2, agent du Covid-19

famille des Coronavirus
ARN simple brin

- α coronavirus 4 virus → homme
- β coronavirus
MERS-CoV
SARS-CoV-1
SARS-CoV-2

spicule →

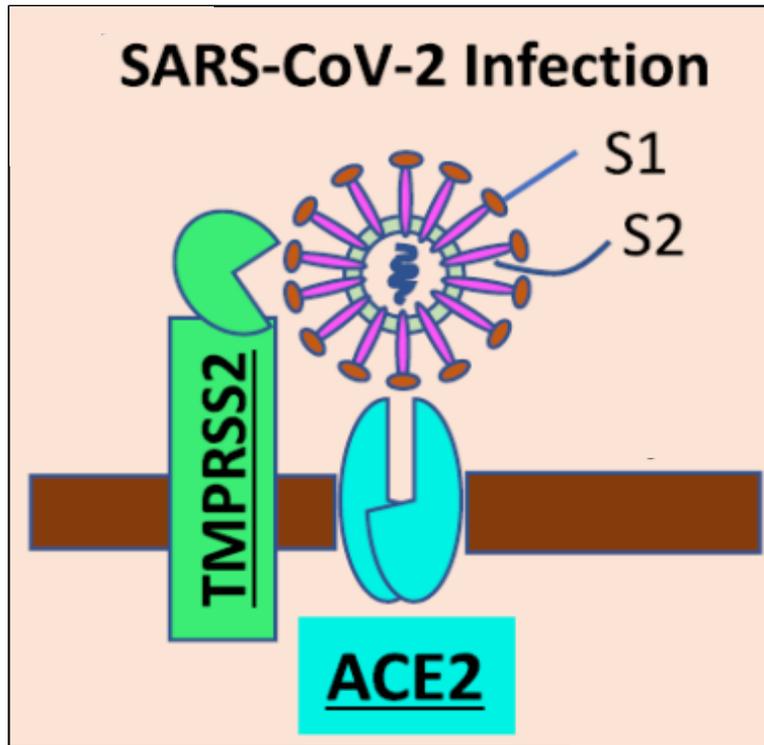


~100 nm

B. Oberfeld et al, Cell 2020

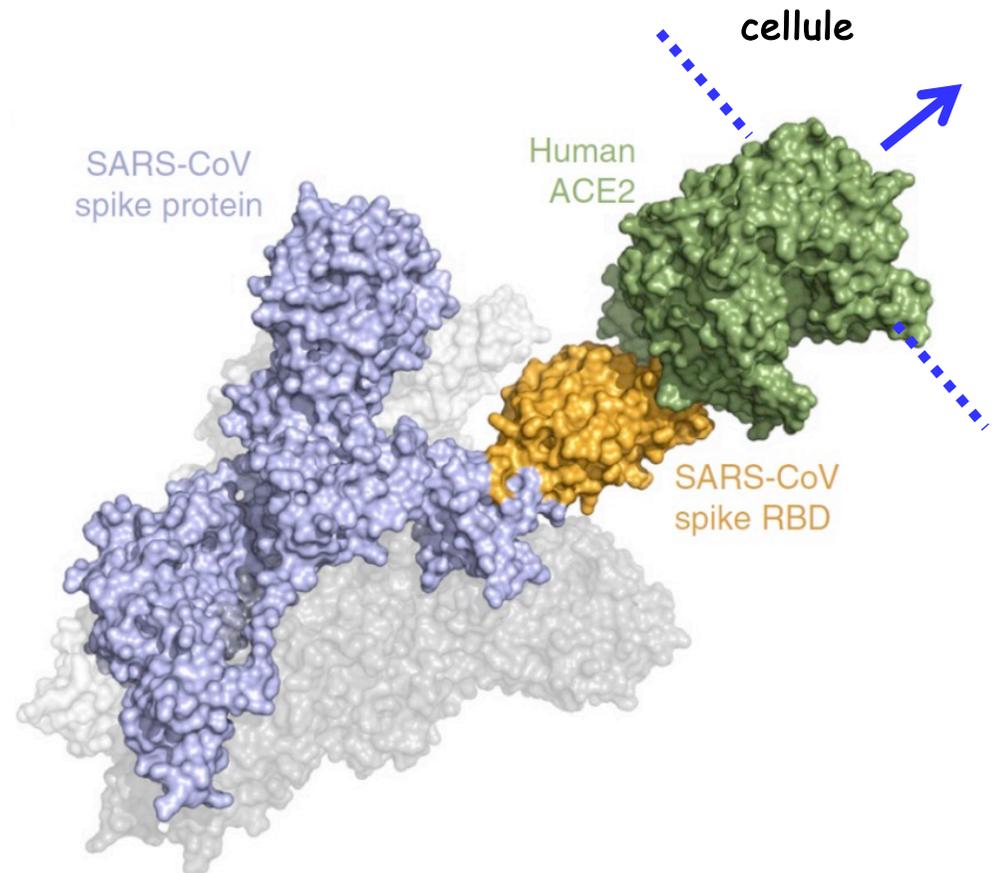
Saut d'espèce : chauve souris ...?? → homme

Récepteur du virus



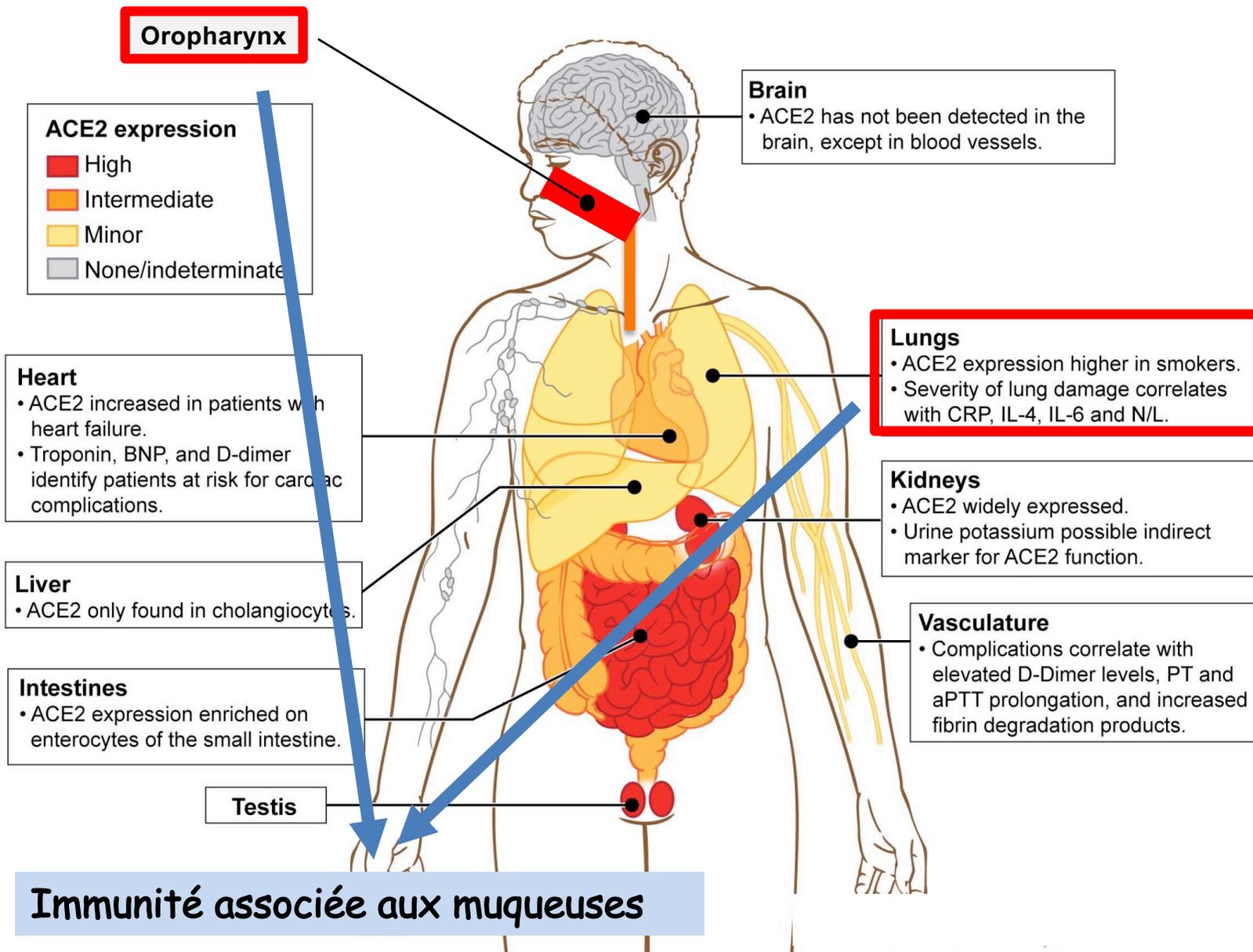
ACE2 : angiotensin converting enzyme 2

*T. Hirano et al,
Immunity, 2020*



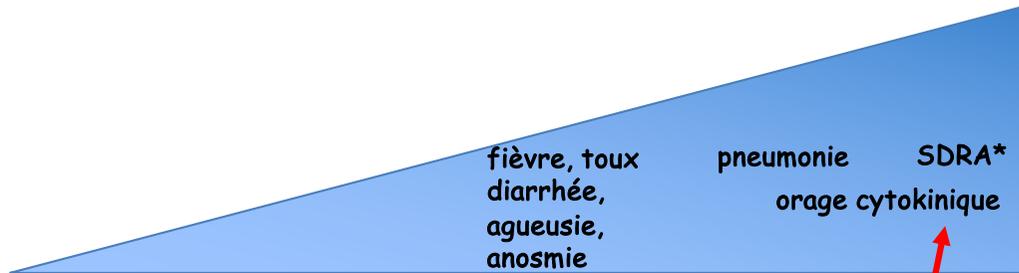
*M. Letko et al,
Nature Microbiology, 2020*

Cibles du SARS-CoV-2



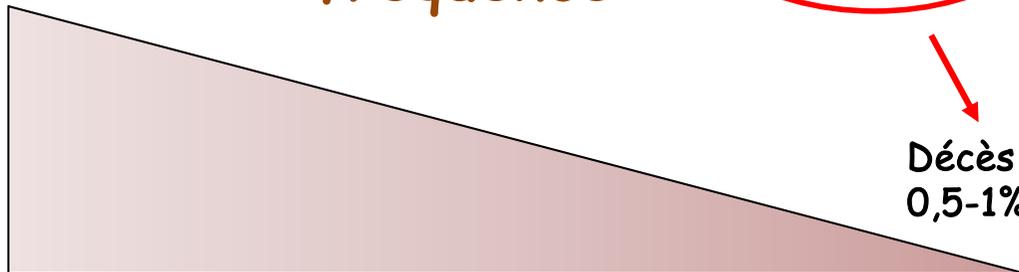
La maladie Covid-19

sévérité

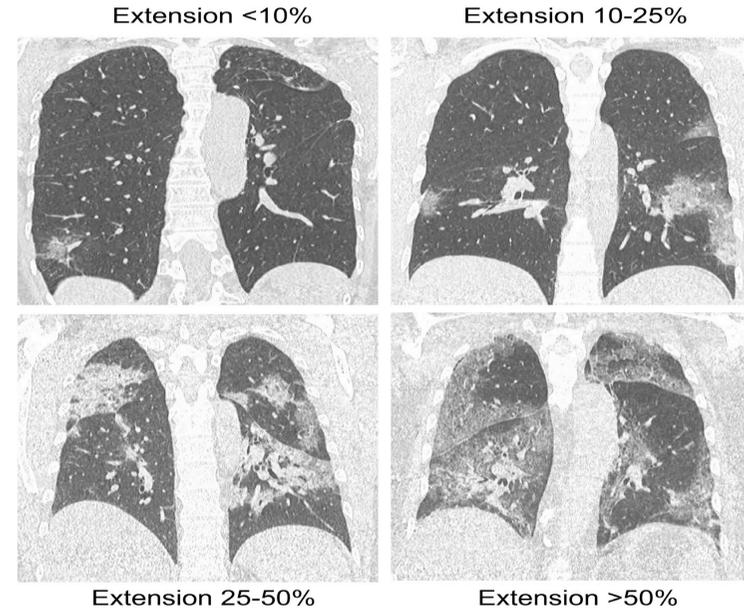


* SDRA : syndrome de détresse respiratoire aigue

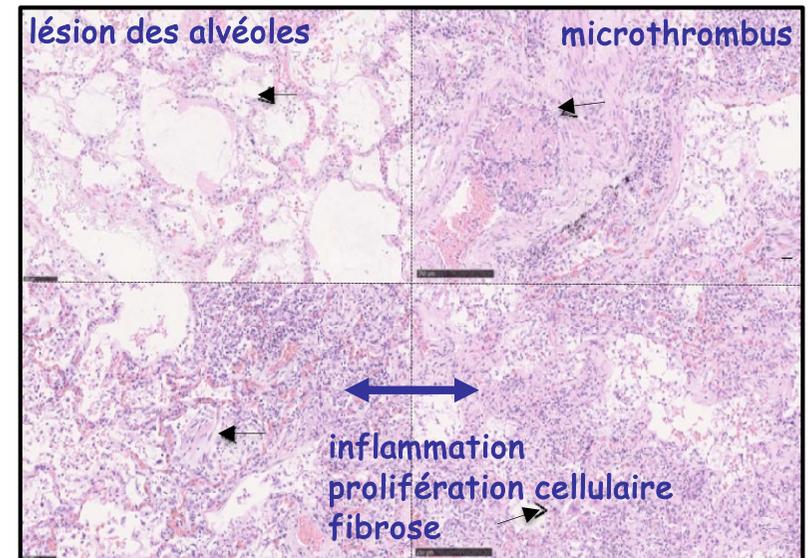
fréquence



homme
âge
comorbidités

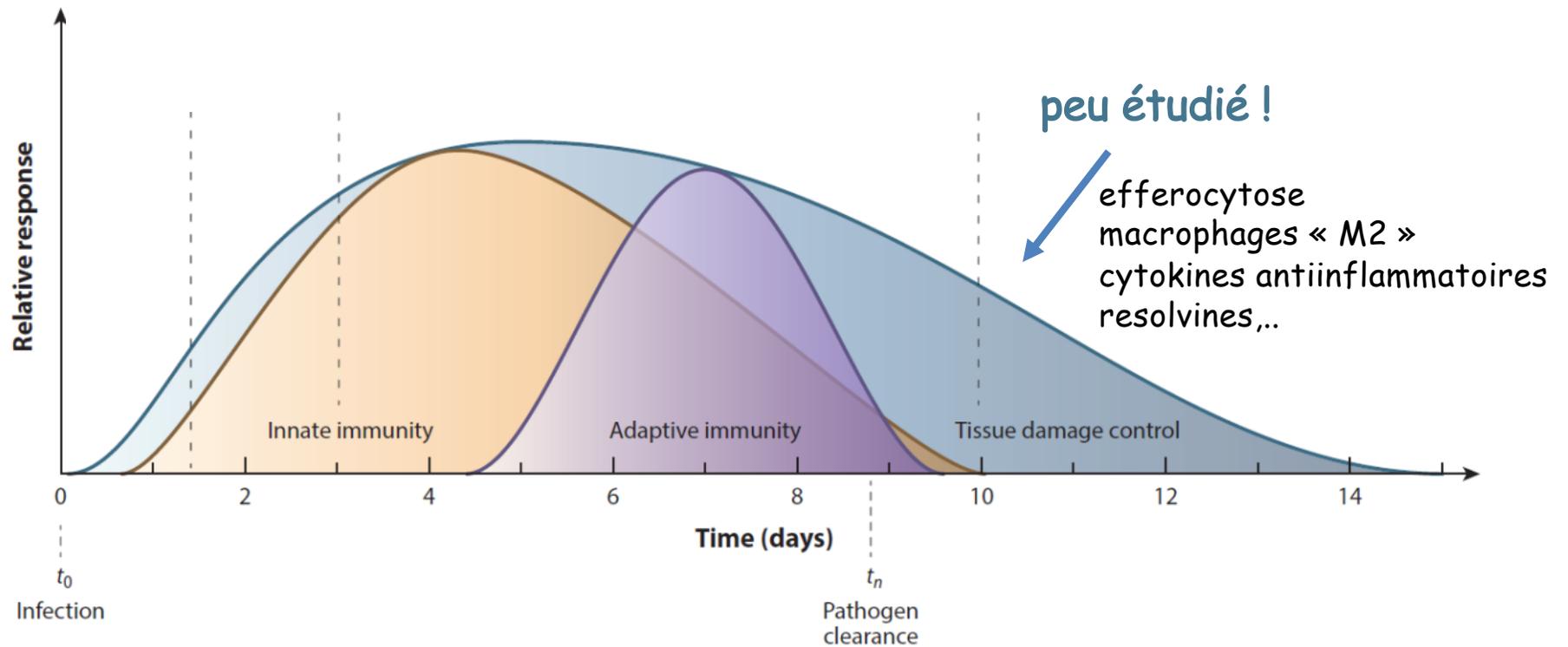


J. Hadjadj et al, 2020

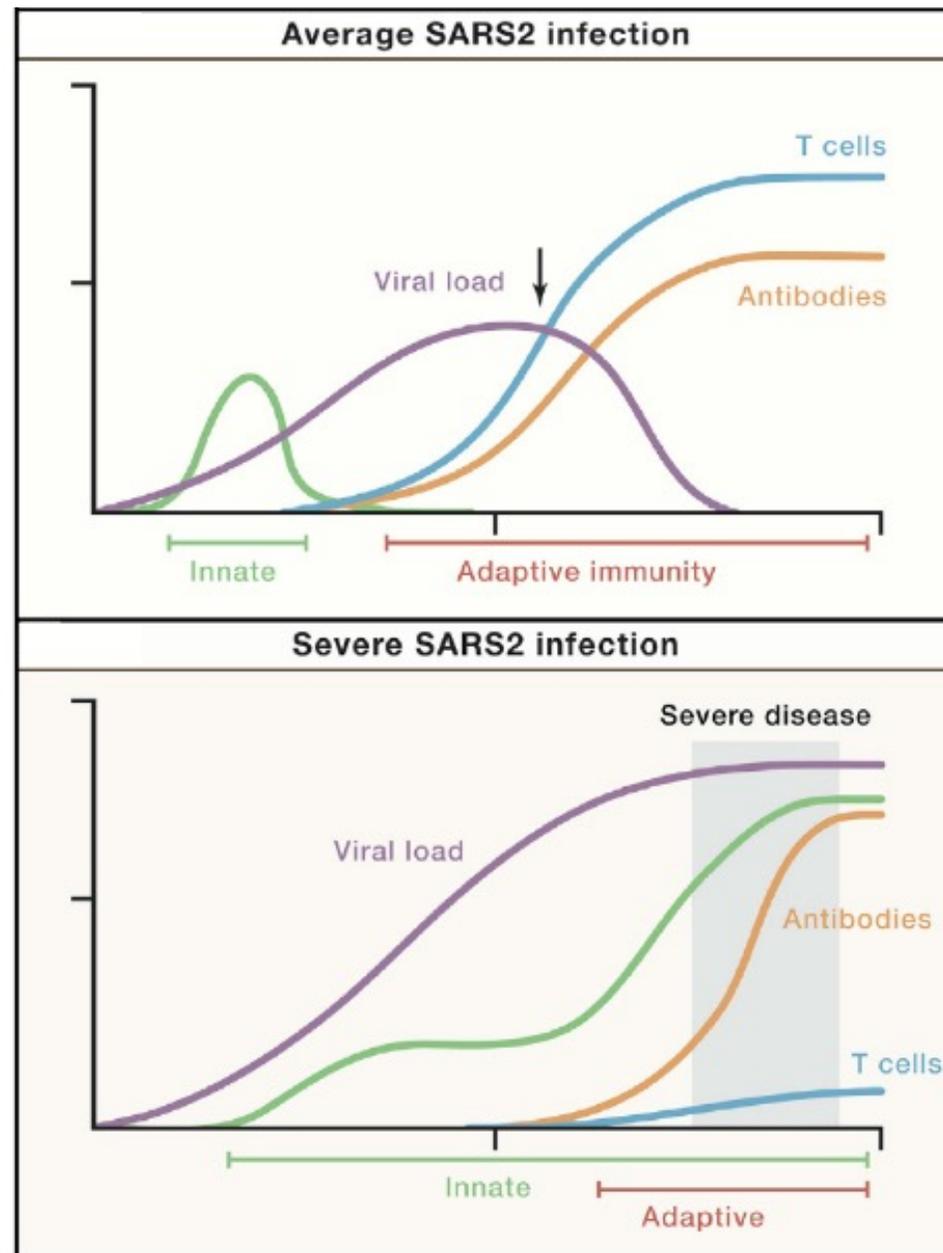


L. Carsana et al, 2020

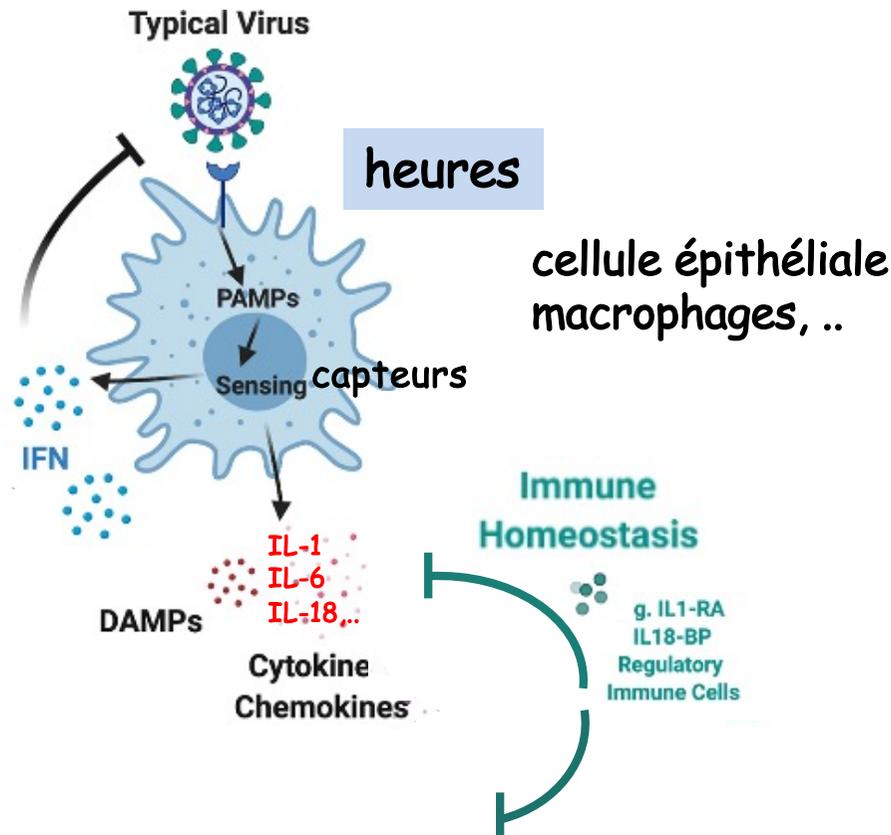
Dynamique de la réponse immunitaire



Infection bénigne et sévère à Sars-Cov-2



Réponse immunitaire lors d'une infection par un virus respiratoire



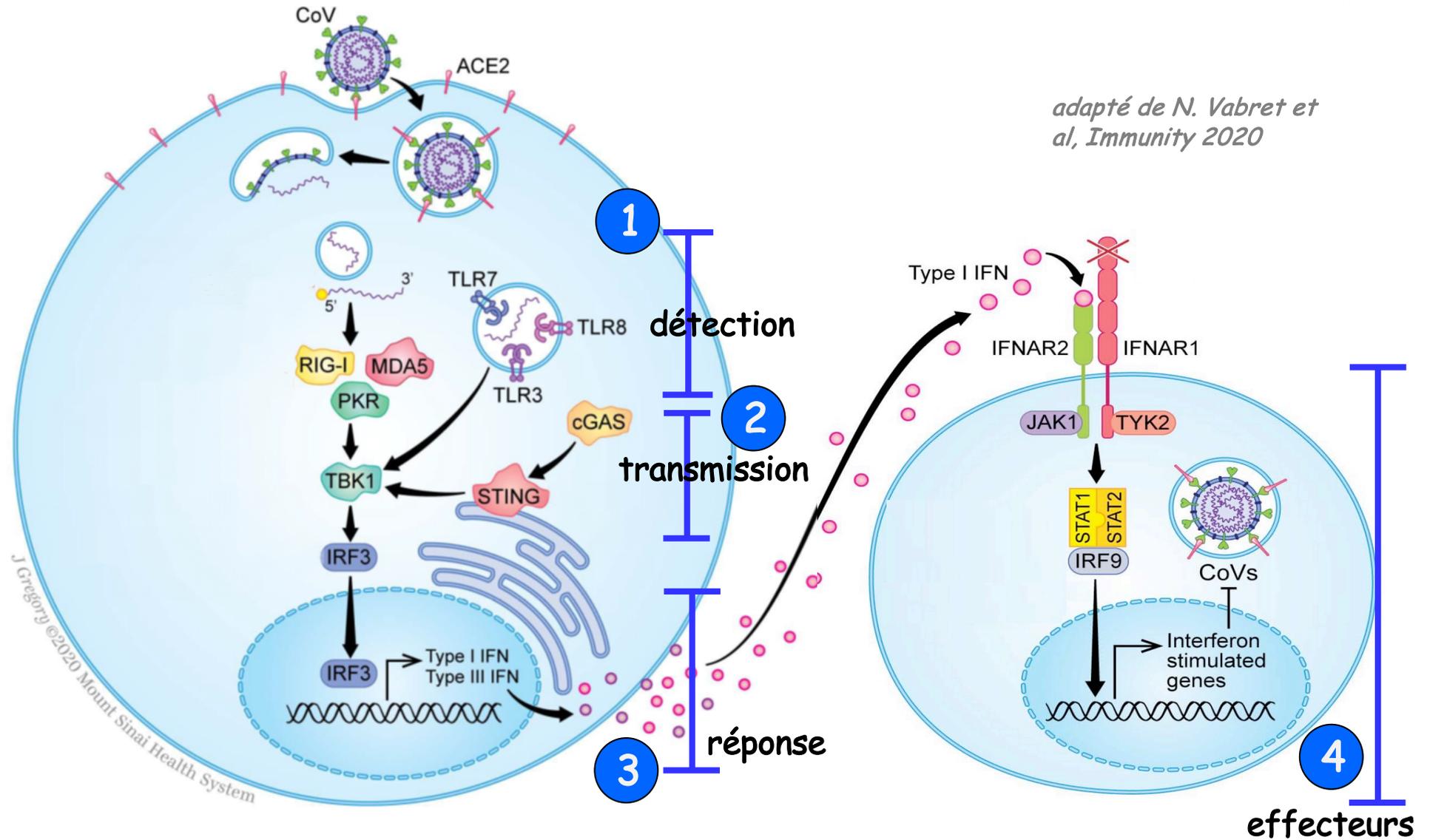
PAMP: signaux d'origine microbienne

IFN : interféron

DAMP: signaux de danger

Immunité protectrice

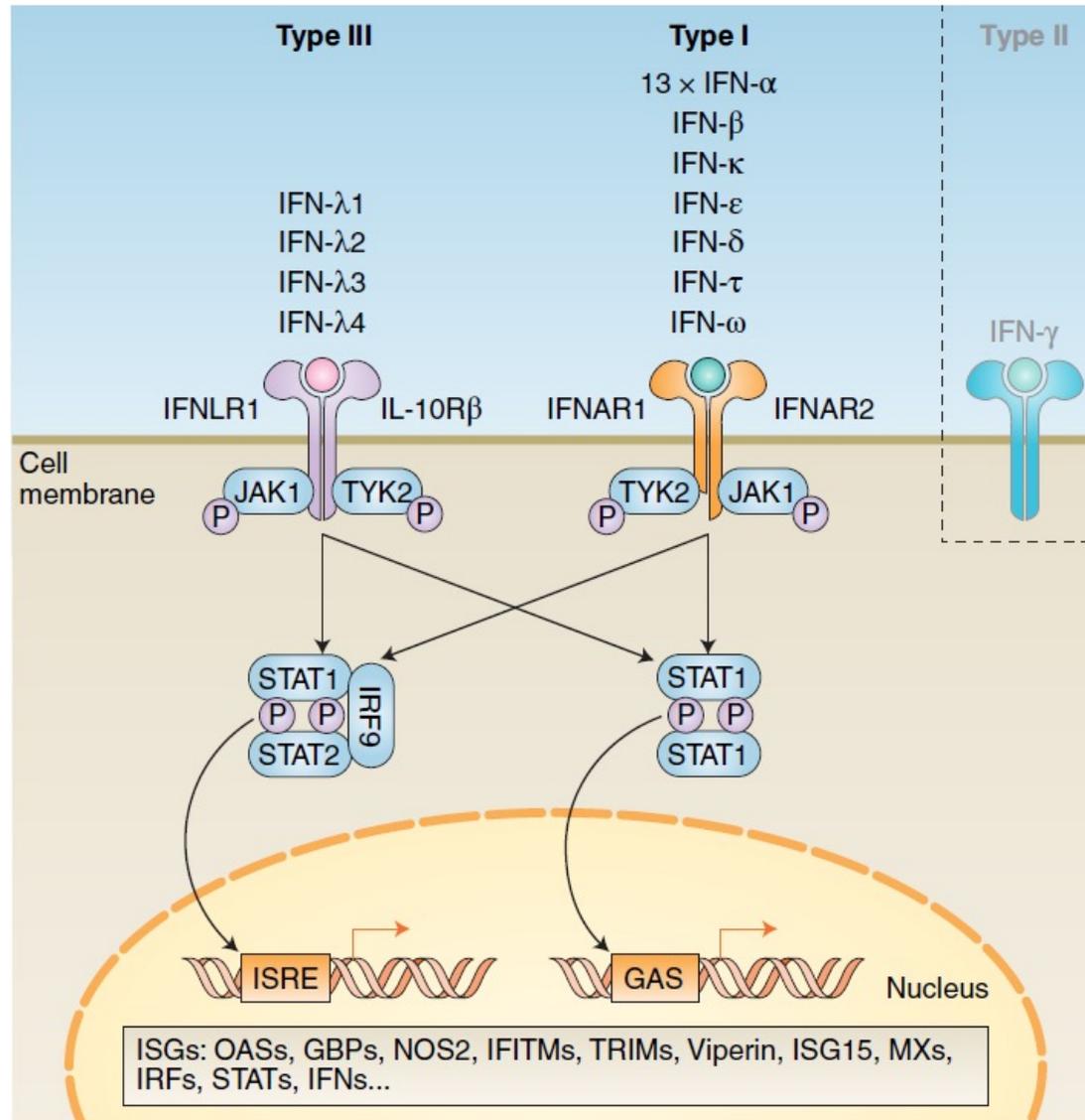
SARS-Cov-2 et immunité innée



J. Gregory ©2020 Mount Sinai Health System

Les interférons

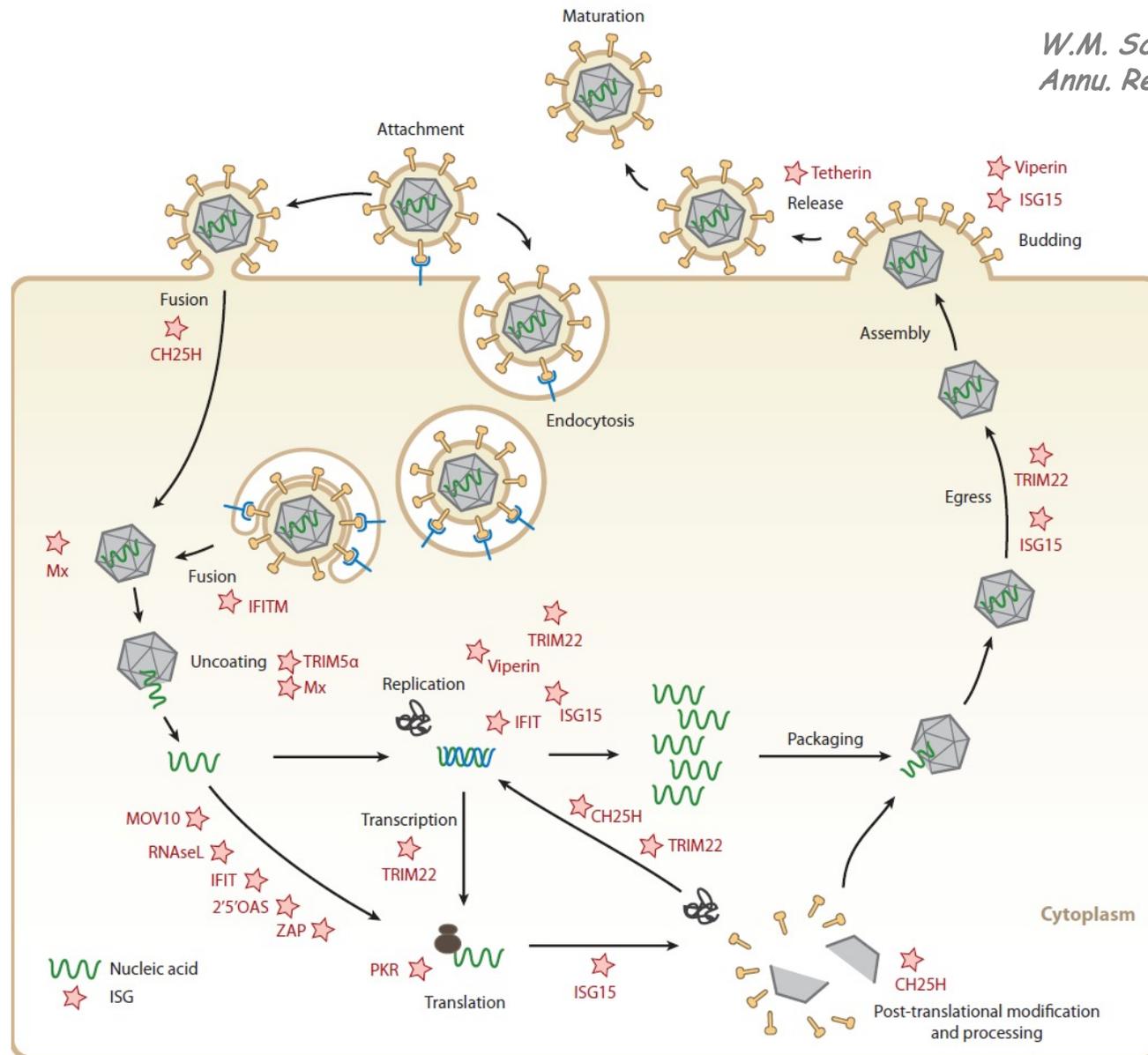
>20 protéines



... 600 effecteurs !

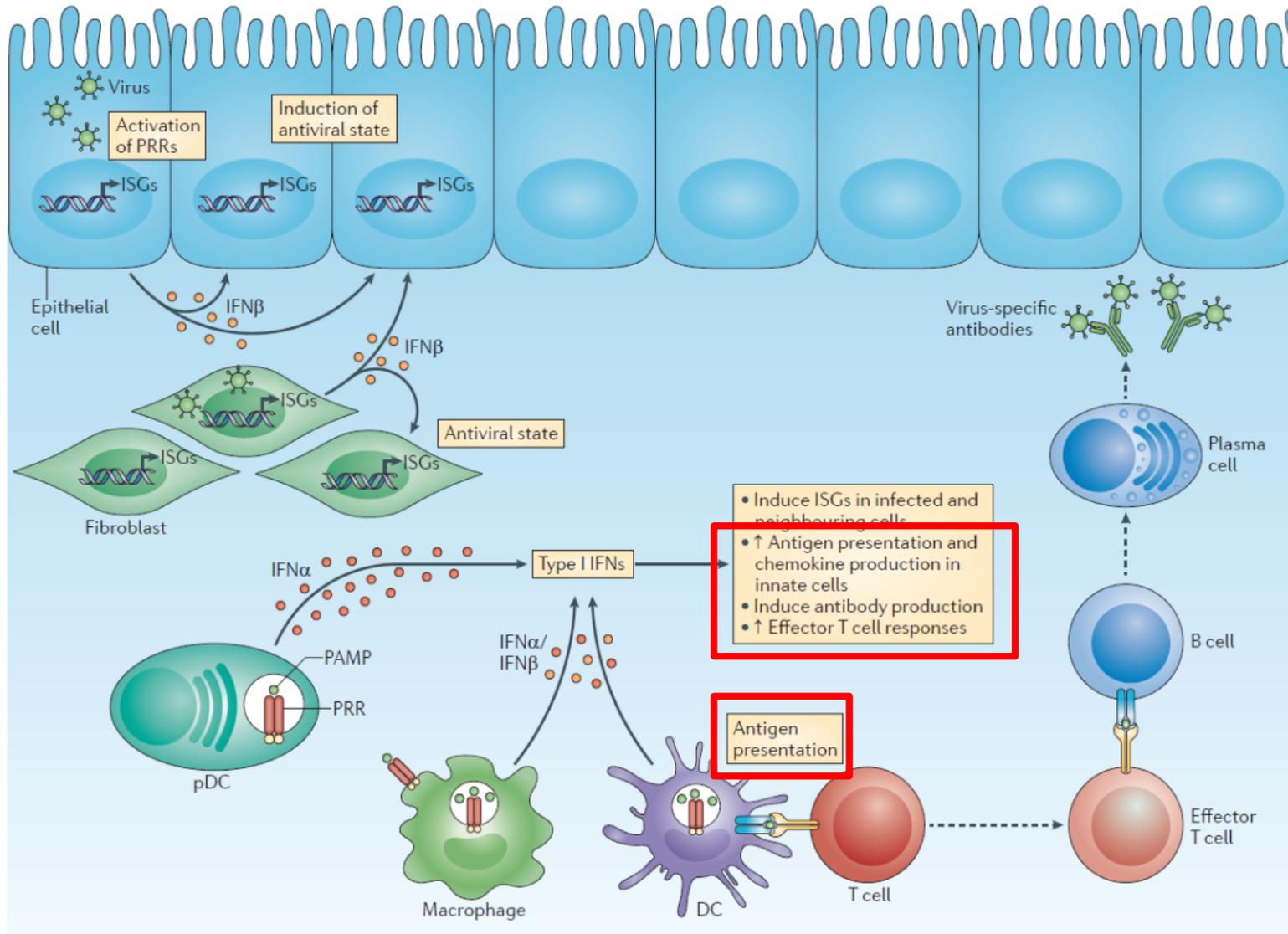
Nombreuses activités antivirales des interférons

*W.M. Schneider et al,
Annu. Rev. Immunol. 2014*

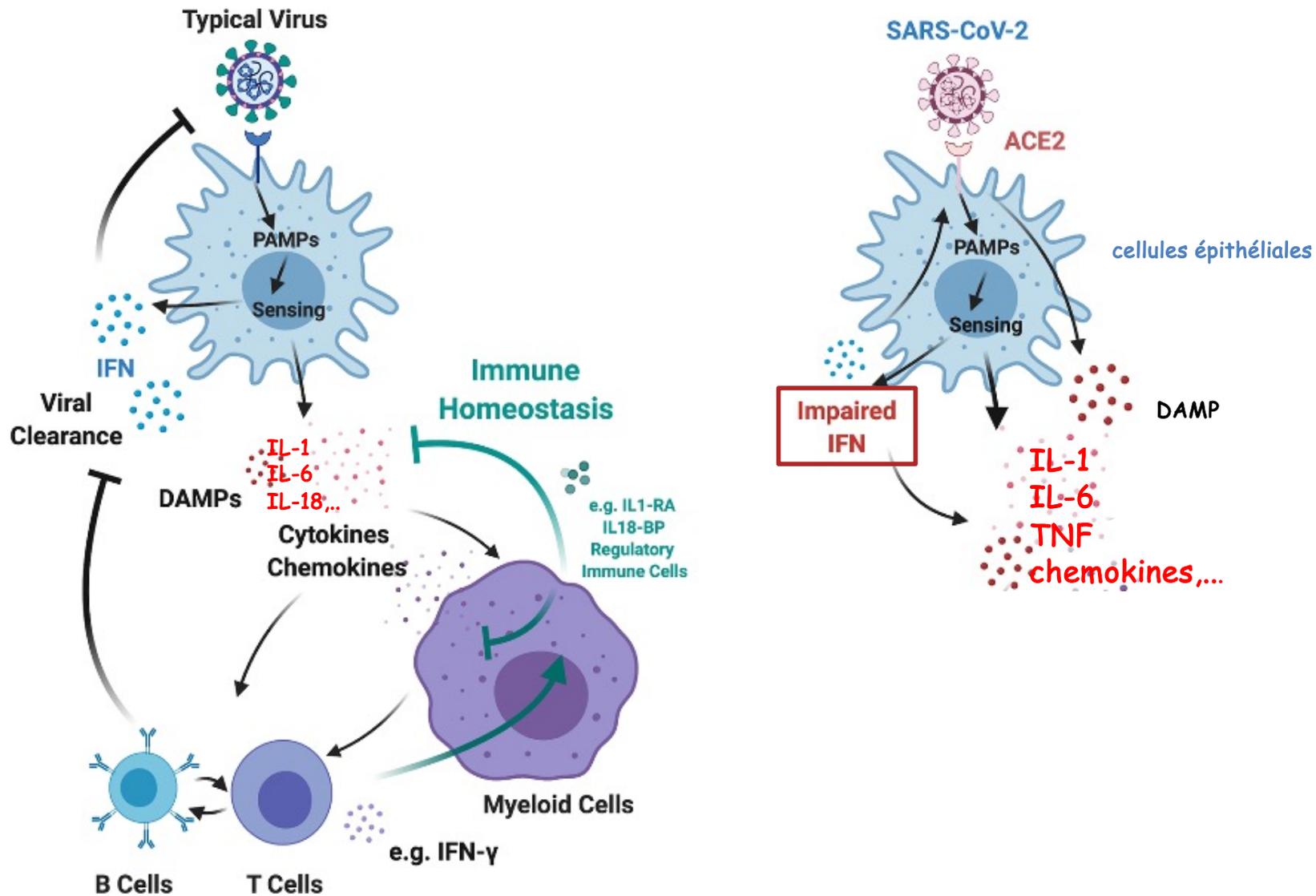


★: "ISG" protéine effectrice induite par les interférons de type I et III

Les interférons comme agents inducteurs de la réponse immunitaire adaptative (T+B)

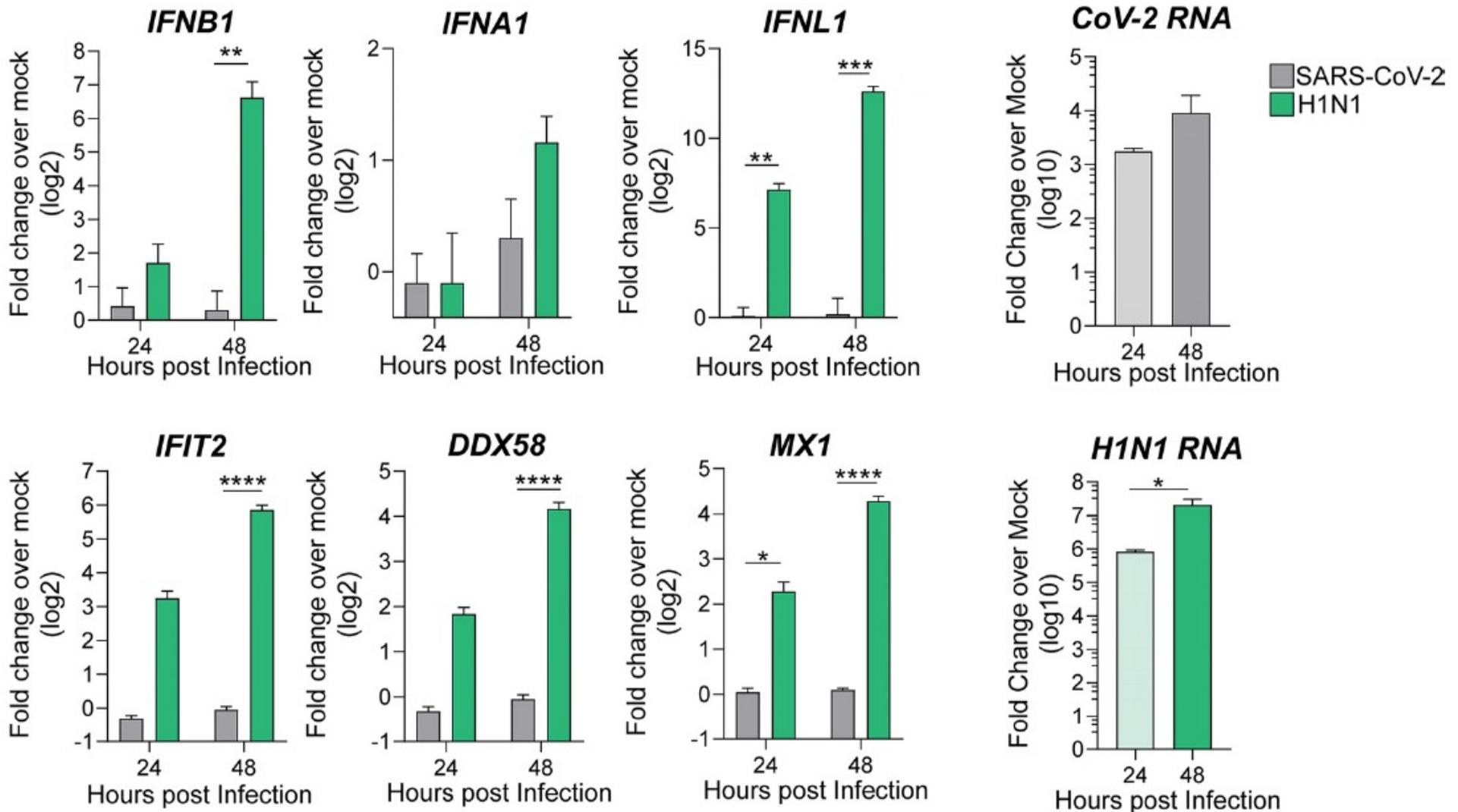


Réponse immunitaire lors d'une infection par SARS-Cov-2 (1)



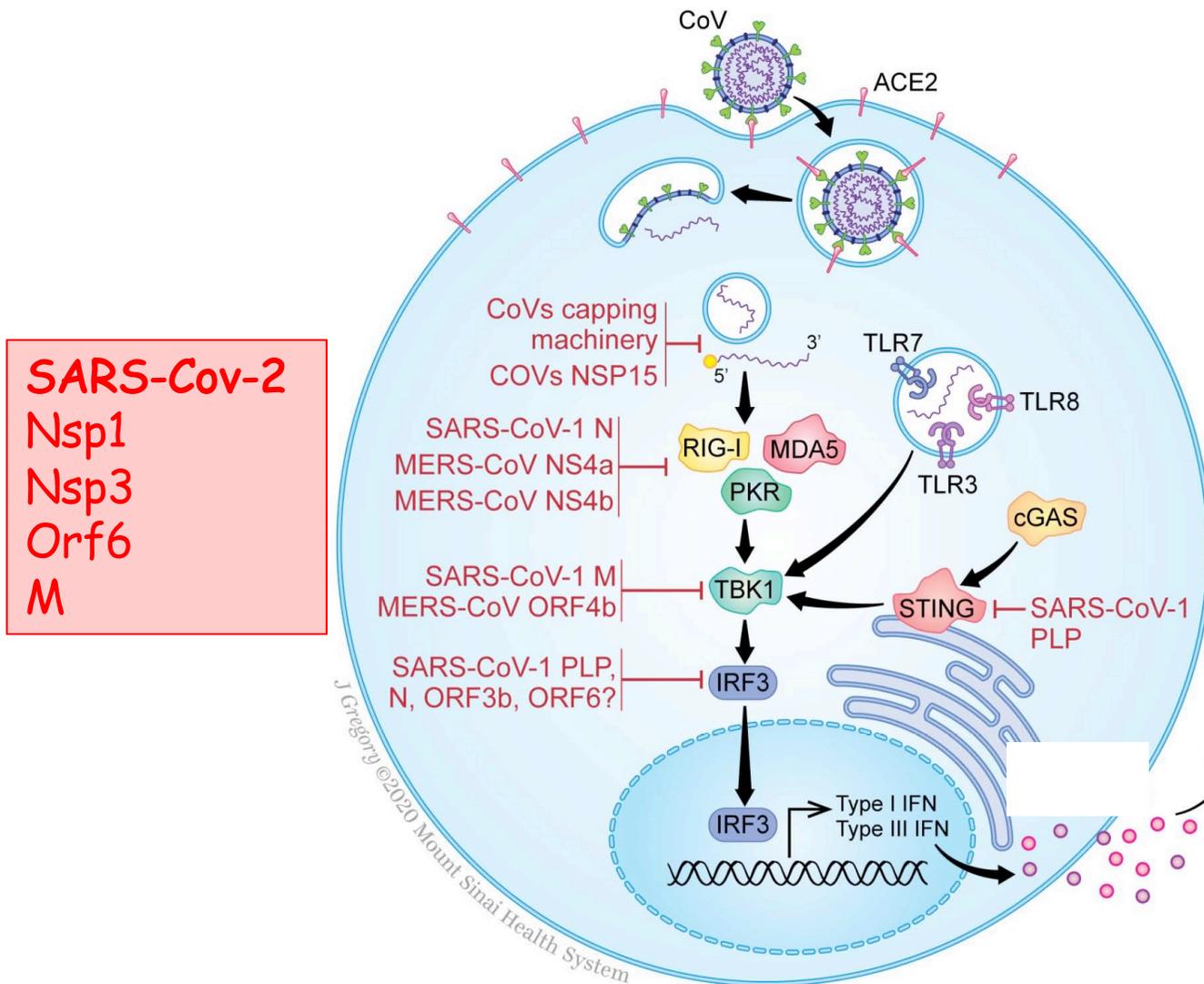
Immunité protectrice

Défaut de production d'interféron I et III de cellules épithéliales infectées par SARS-Cov2



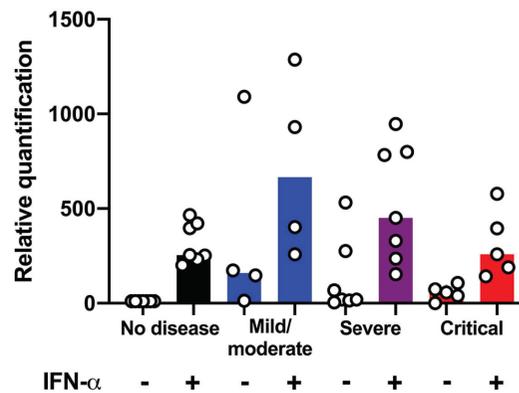
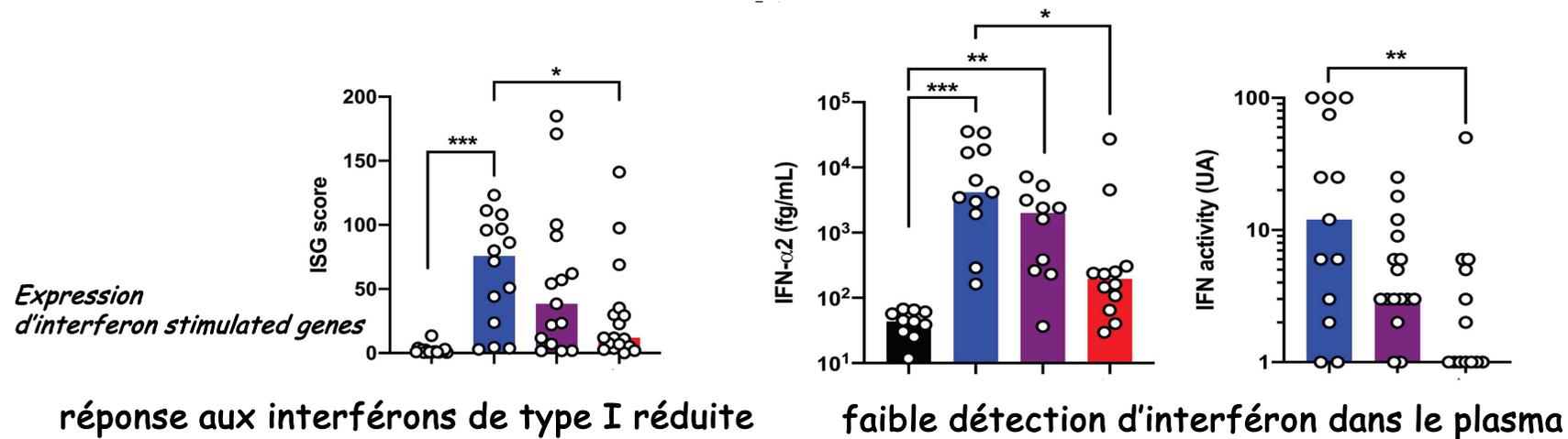
ISG

Les β coronavirus inhibent la production d'interféron I et III



Défaut de réponse interféron et sévérité du Covid-19

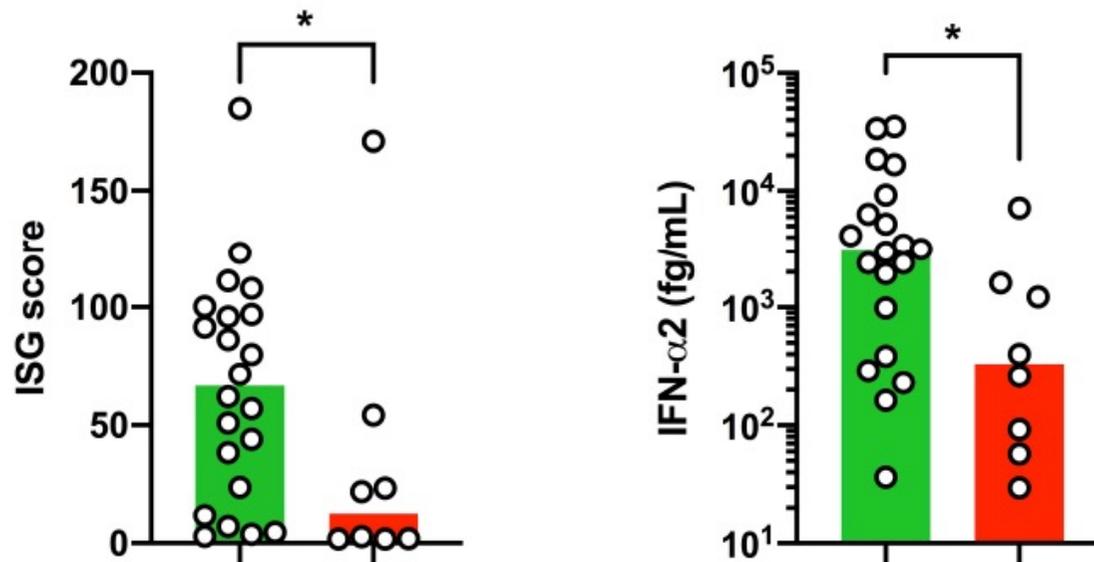
Analyse sanguine 50 patients Covid-19: 15 modérés, 17 sévères, 18 critiques



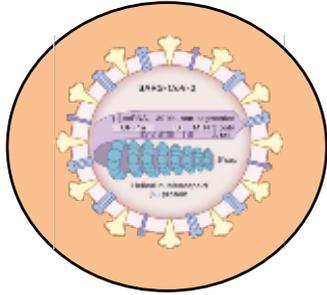
Prédictivité de la réponse interféron ?

Évolution des formes « modérées » n=28

→ Stable/Improvement 20
→ Worsening 8



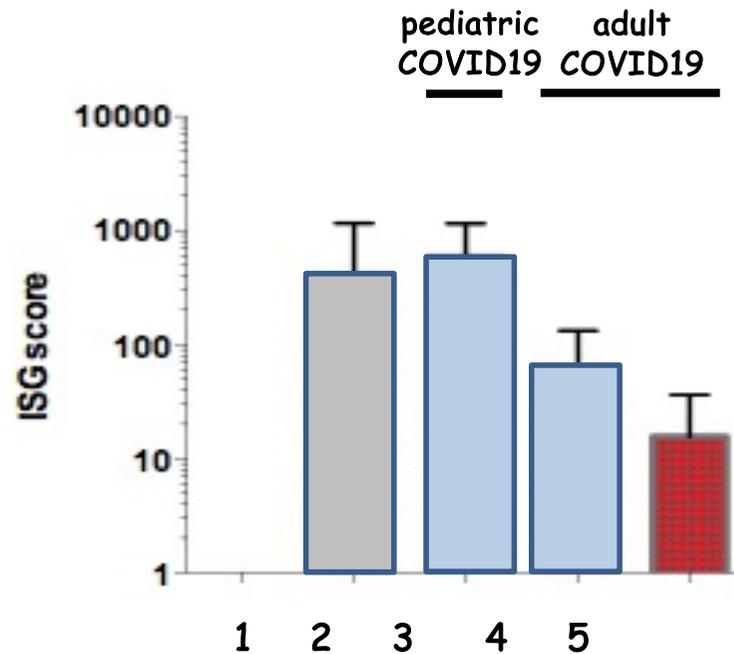
Déficit en interféron et sévérité du Covid-19



- ✓ âge (immunosénescence)
- ✓ diabète
- ✓ obésité
- ✓ maladie athéromateuse
- ✓ homme

production d'interféron type I

Réponse interféron de type I plus élevée chez les enfants infectés par le SARS-CoV-2



1 : Healthy Controls

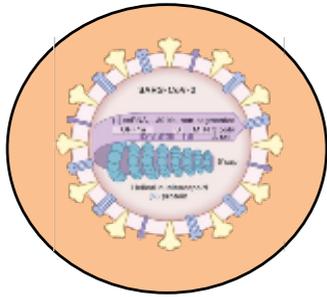
2 : Pediatric patients with pneumonia days 9-10 (SARS-CoV2 -)

3 : Pediatric patients with pneumonia days 9-10 (SARS-CoV2 +)

4 : Conventional adult patients days 8-12

5 : ICU adult patients days 8-12

Déficit en interféron et sévérité du Covid-19



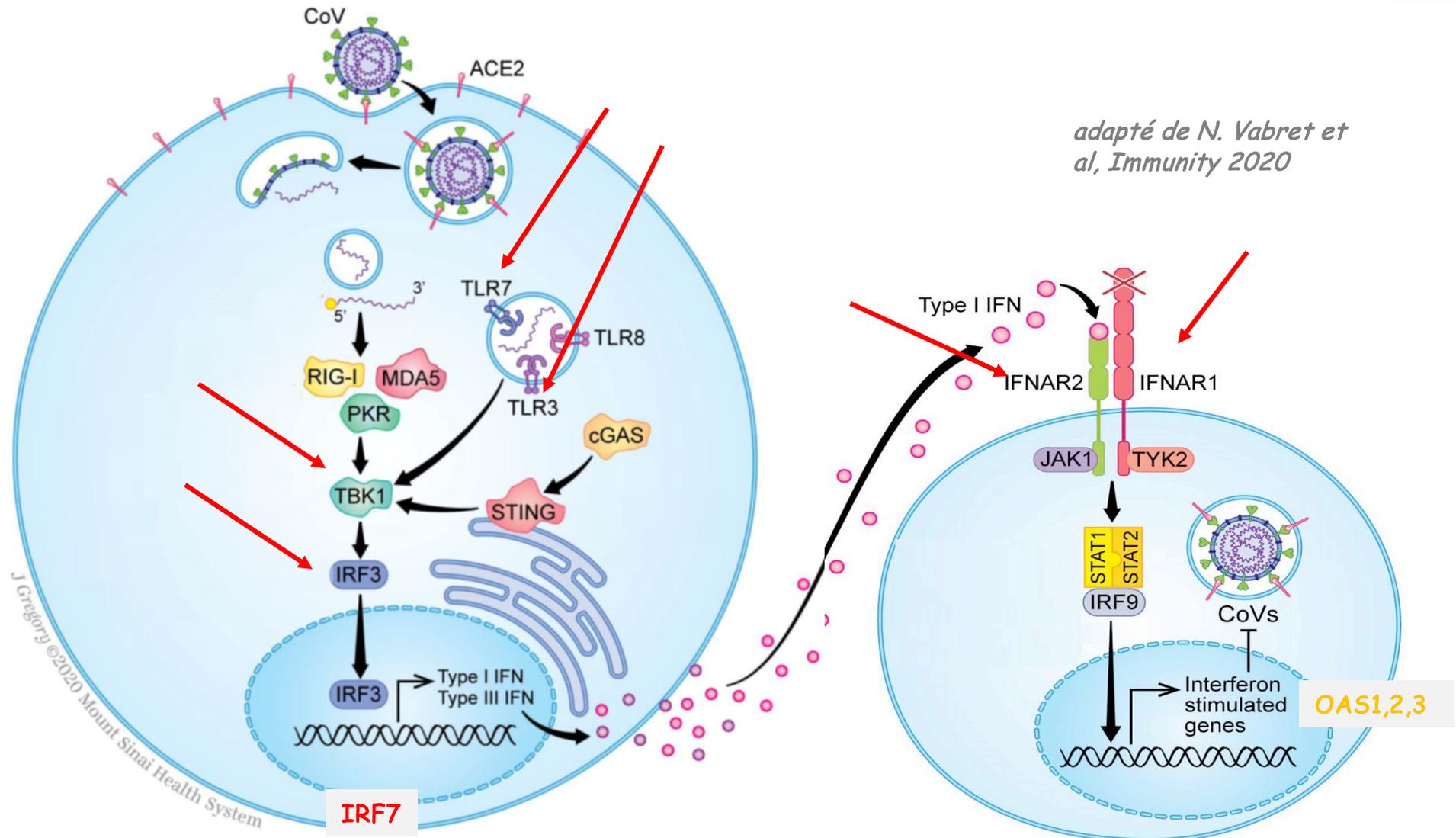
- ✓ âge (immunosénescence)
- ✓ diabète
- ✓ obésité
- ✓ maladie athéromateuse
- ✓ homme

production d'interféron type I

autoanticorps
10% f. graves

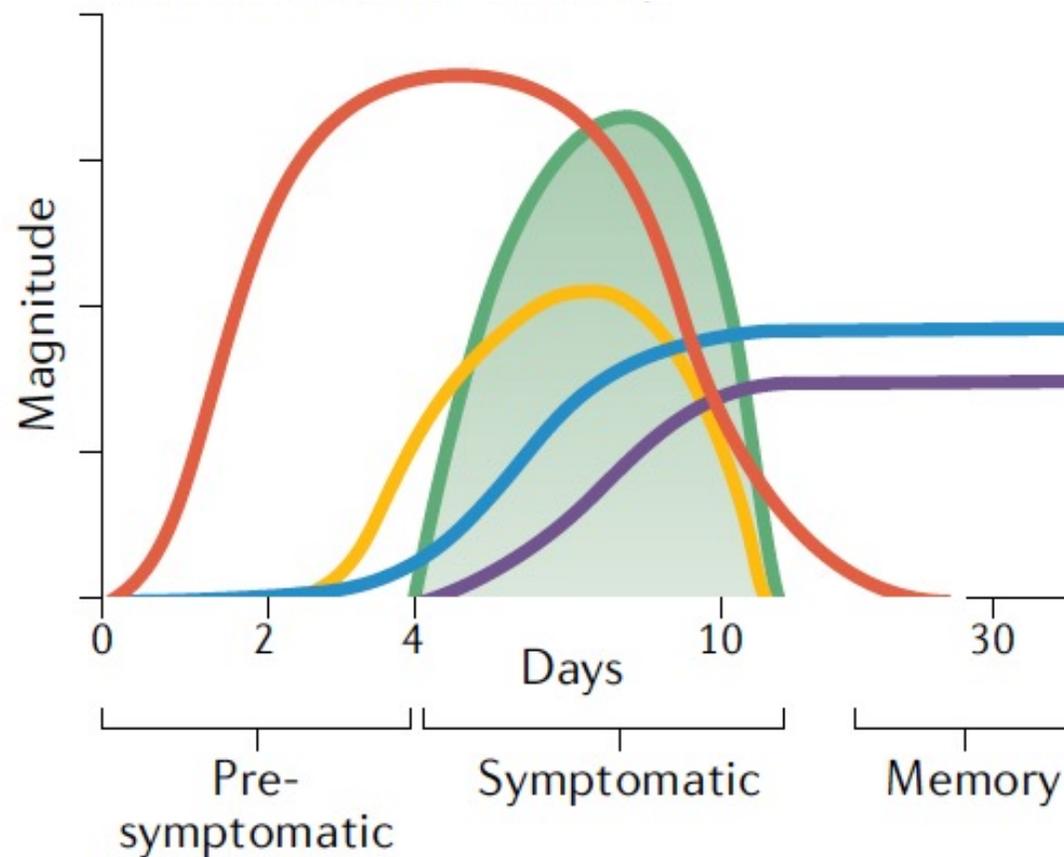
facteurs génétiques

Anomalies génétiques prédisposant aux formes sévères de Covid-19



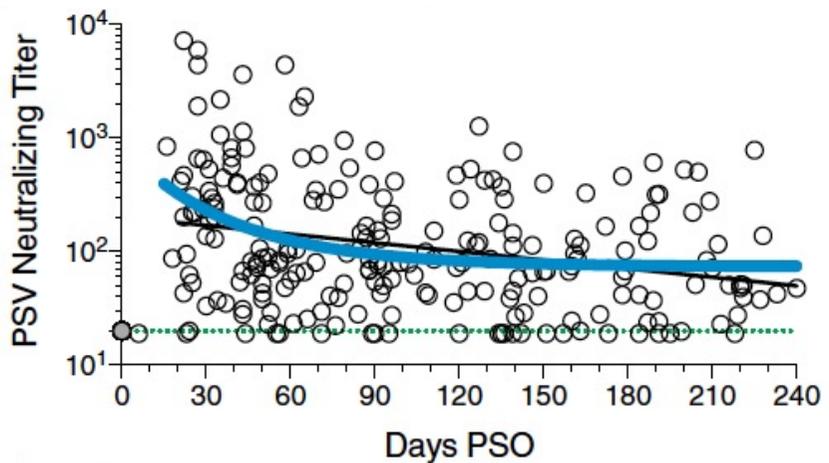
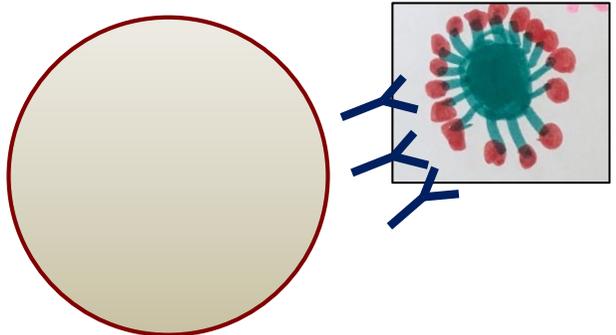
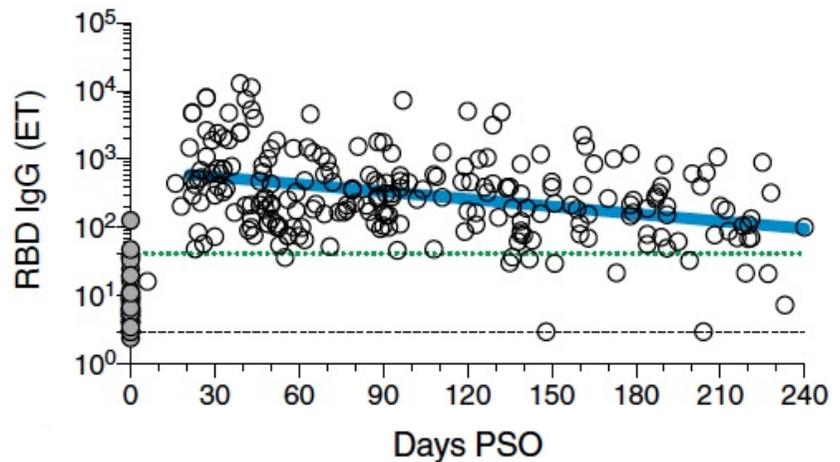
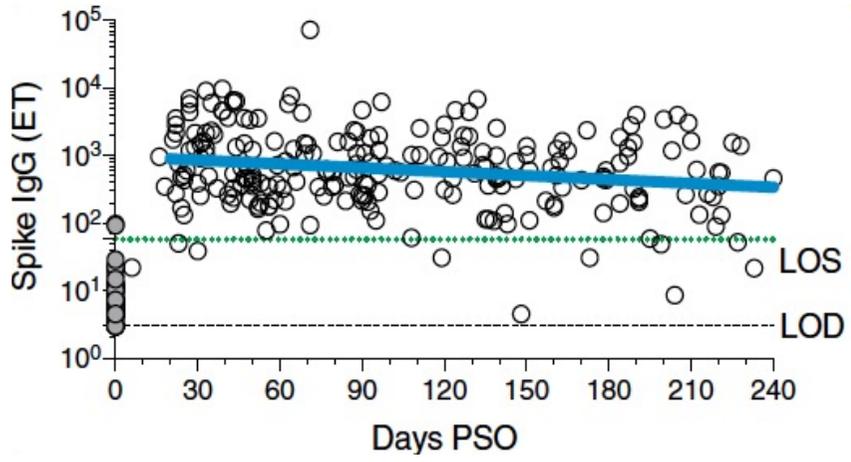
↘ Mutations perte de fonction : TLR3,7,TBK1,IRF3,7
 IFNAR1,2
 OAS1,2,3 (variants)

Représentation schématique de la réponse immune adaptative anti SARS-CoV-2



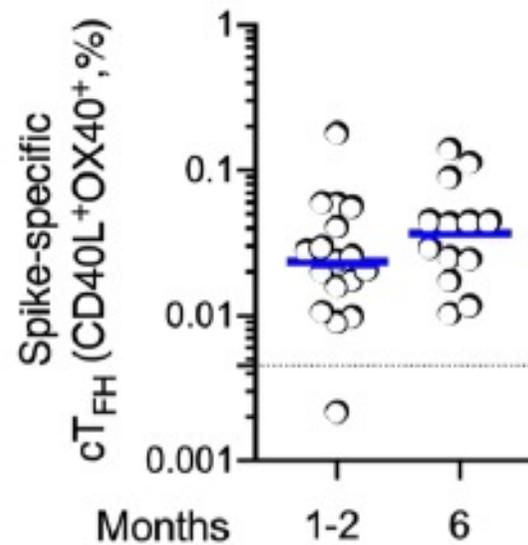
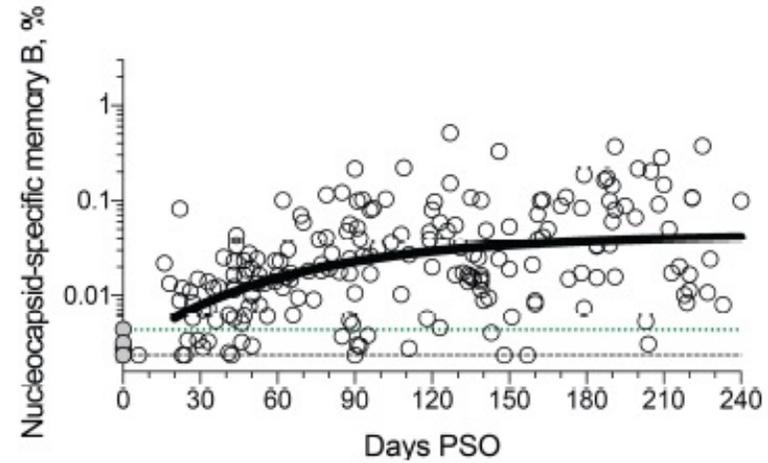
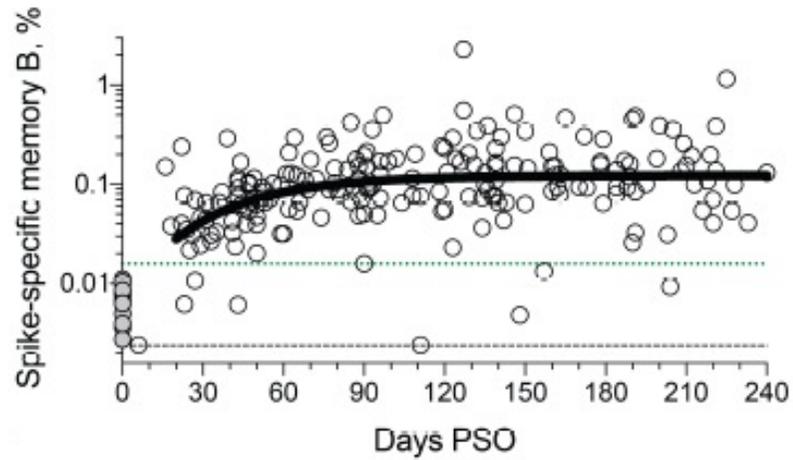
*M Lipstich et al,
Nature Reviews Immunology, 2020*

Cinétique de détection des anticorps post infection



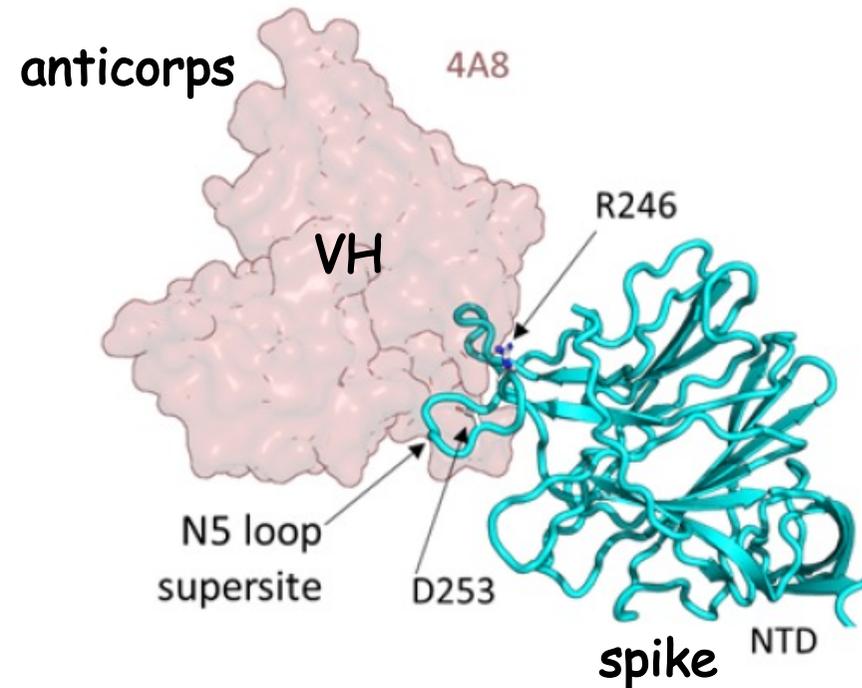
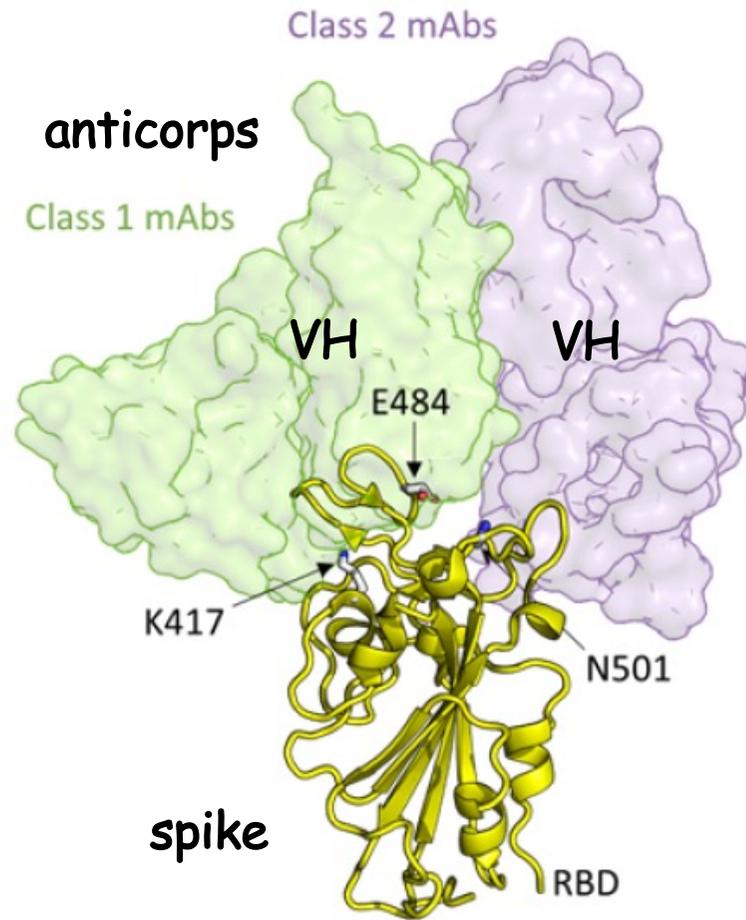
Anticorps neutralisants

B mémoires anti SARS-CoV-2



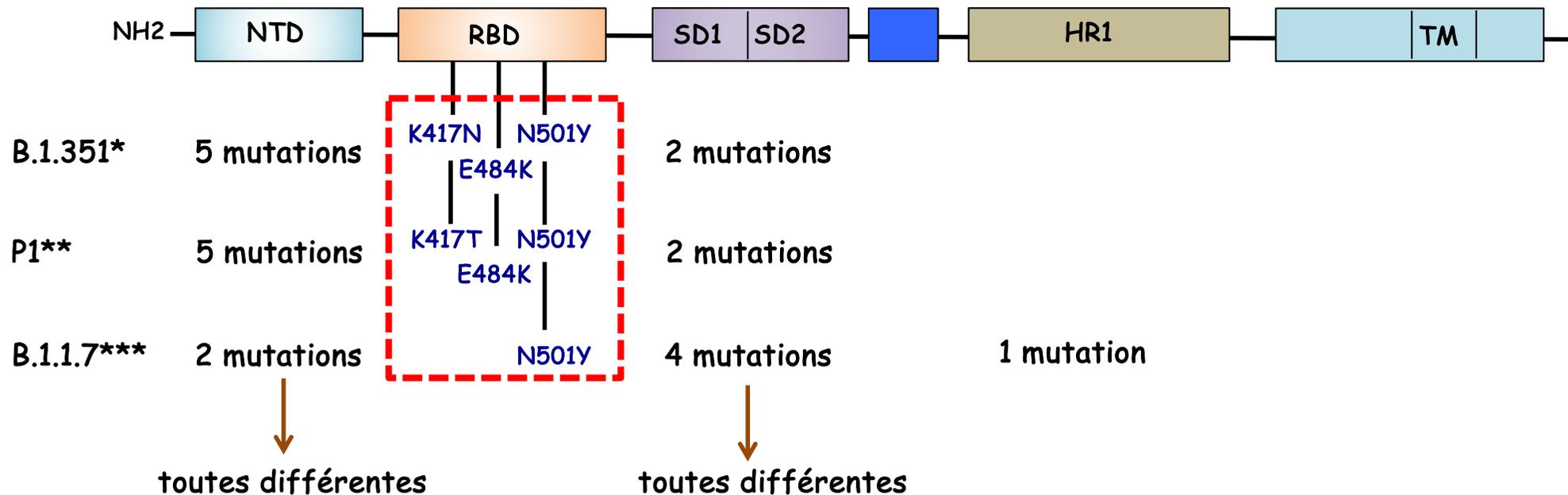
T Follicular helper (T_{FH})

Sites de liaison d'anticorps neutralisants générés lors de l'infection



K417, E484, N 501, R246: sites de mutations de variants !

Variants de la spike du SARS-CoV-2

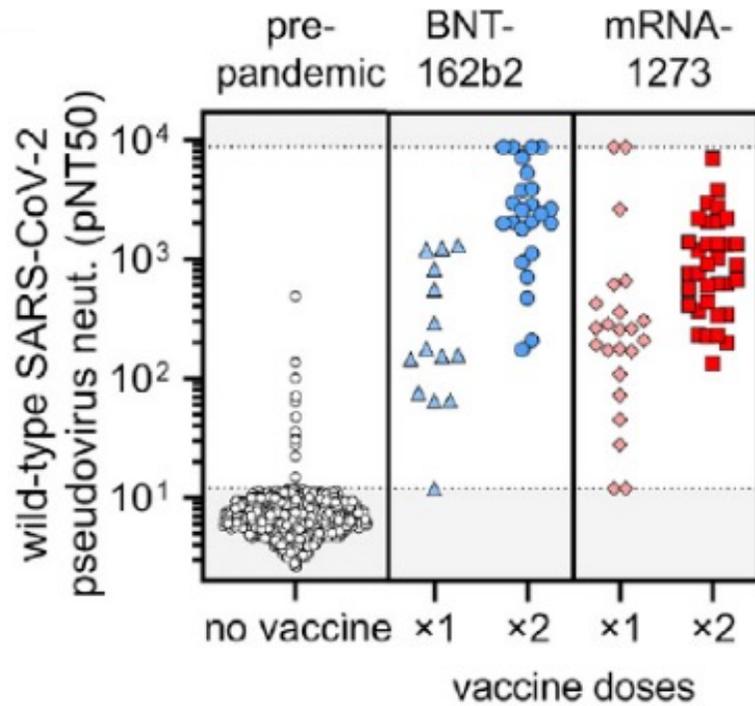


☐ Mutations récurrentes, évolution convergente !!

** variant dit sudafricain, ** variant dit brésilien, *** variant dit anglais*

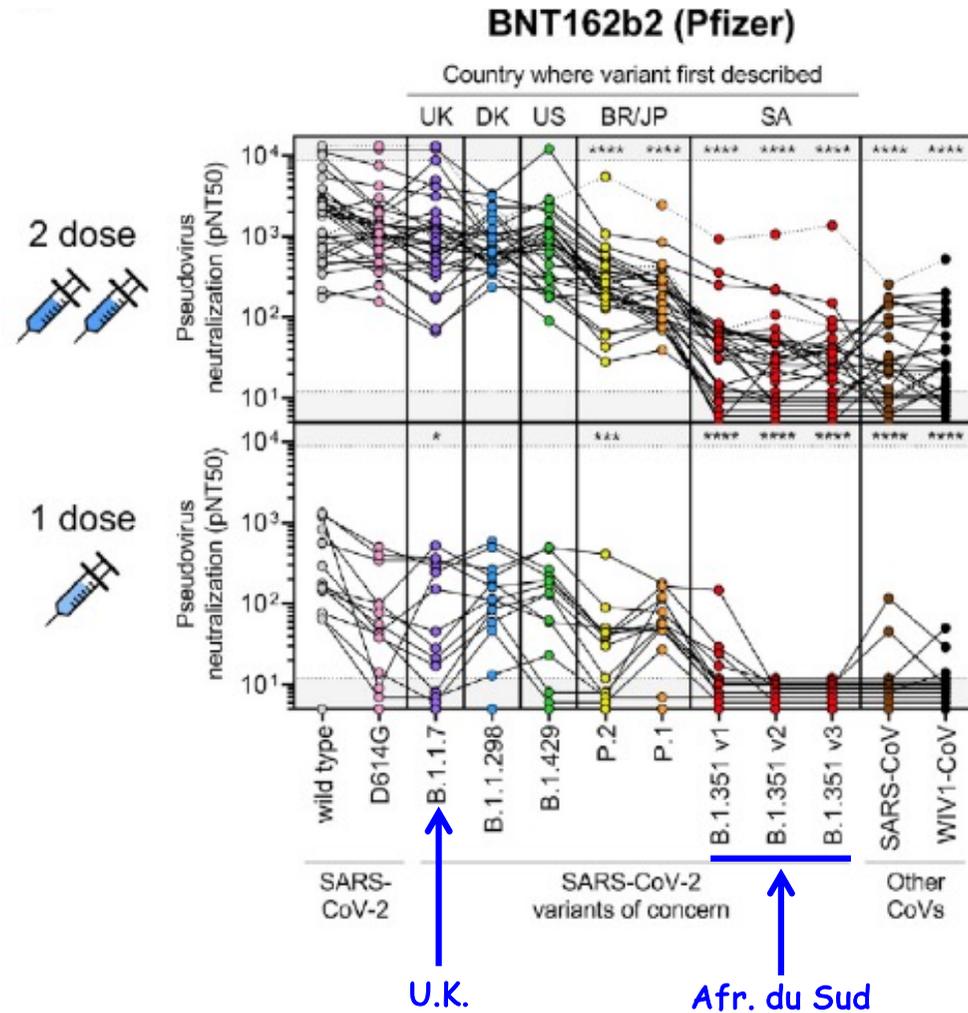
AC neutralisants après vaccination

1 dose versus 2 doses

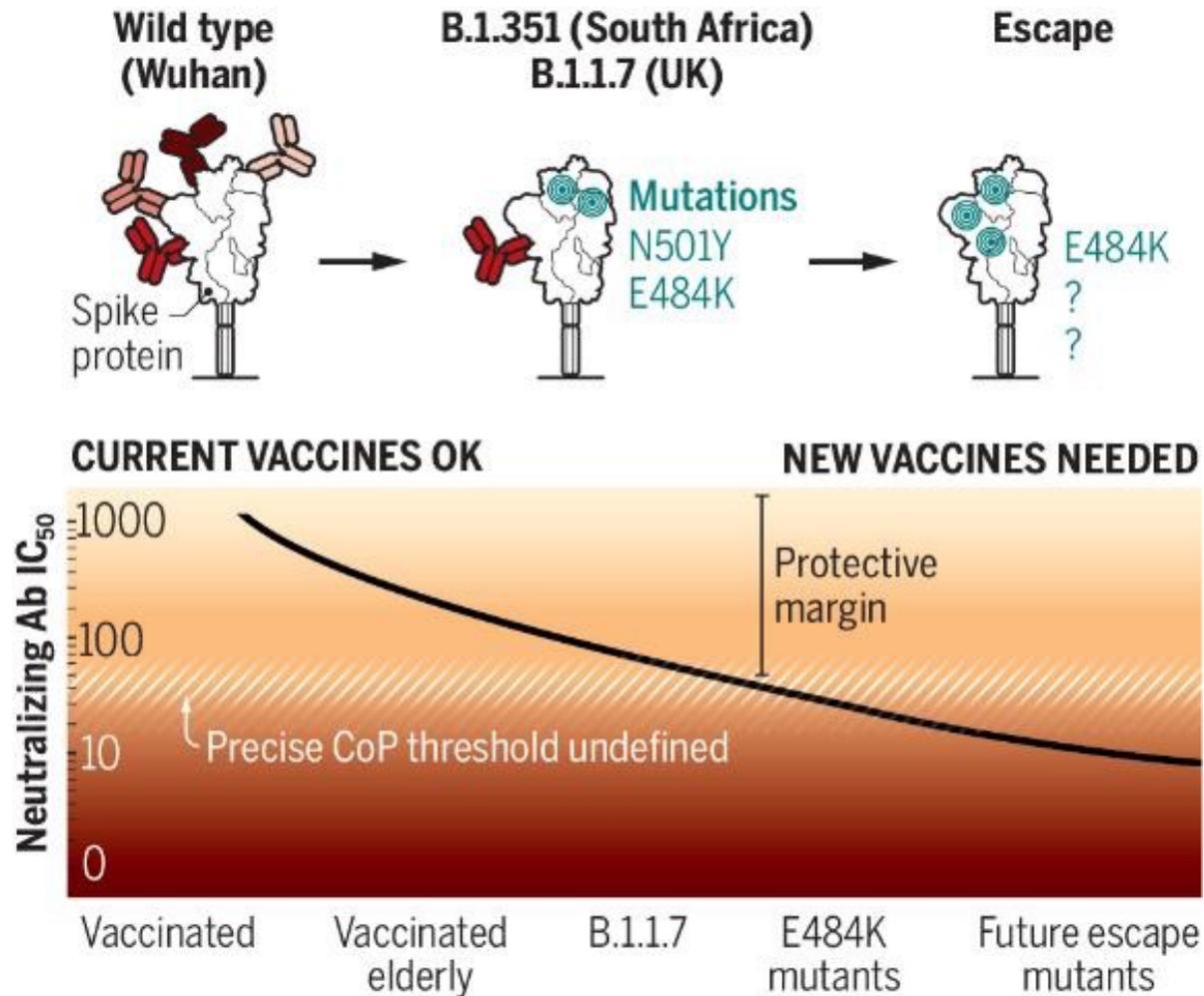


- pre-pandemic ($n = 1,220$)
- ▲ BNT162b2 - 1 dose ($n = 14$)
- BNT162b2 - 2 dose ($n = 30$)
- ◆ mRNA-1273 - 1 dose ($n = 27$)
- mRNA-1273 - 2 dose ($n = 35$)

neutralisation des variants

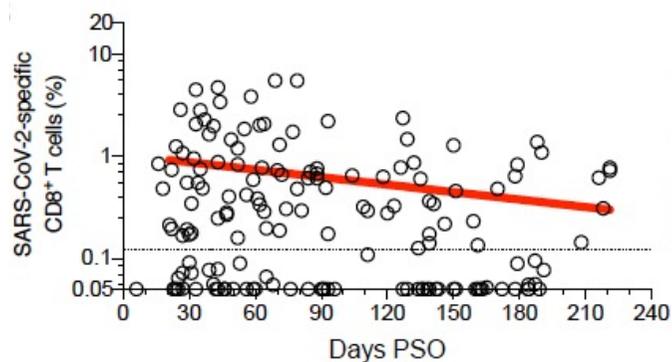


Vaccine-induced protection



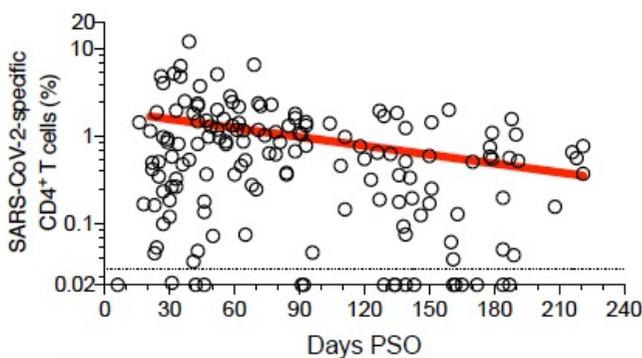
Persistence de T anti SARS-Cov-2

T anti SARS-CoV-2



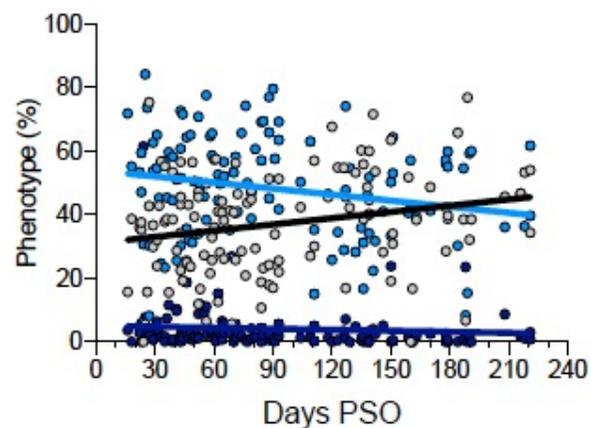
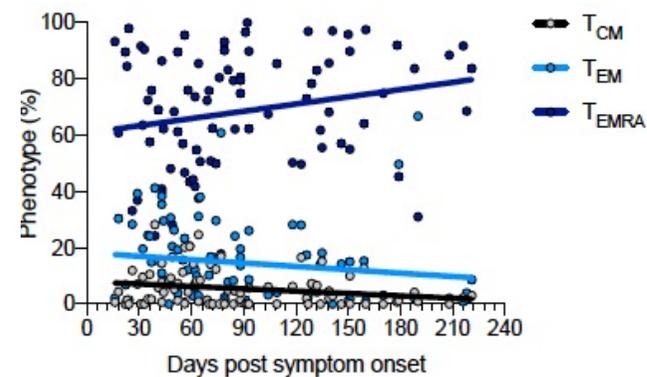
CD8

1/2 vie: 3,5 mois



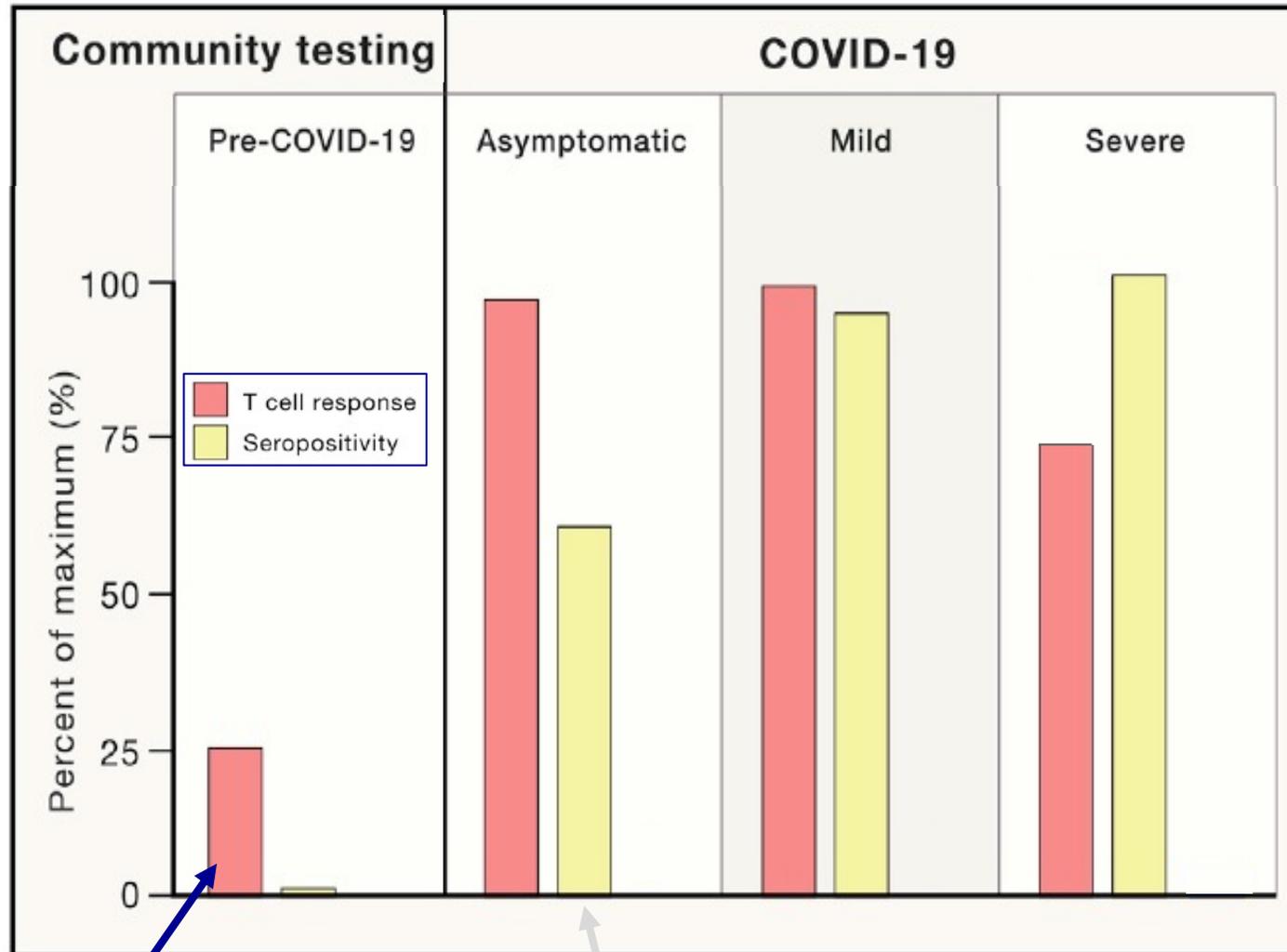
CD4

T mémoire



Persistence mais hétérogénéité
corrélacion avec protection ?

Réponses T et B contre le SARS-CoV-2



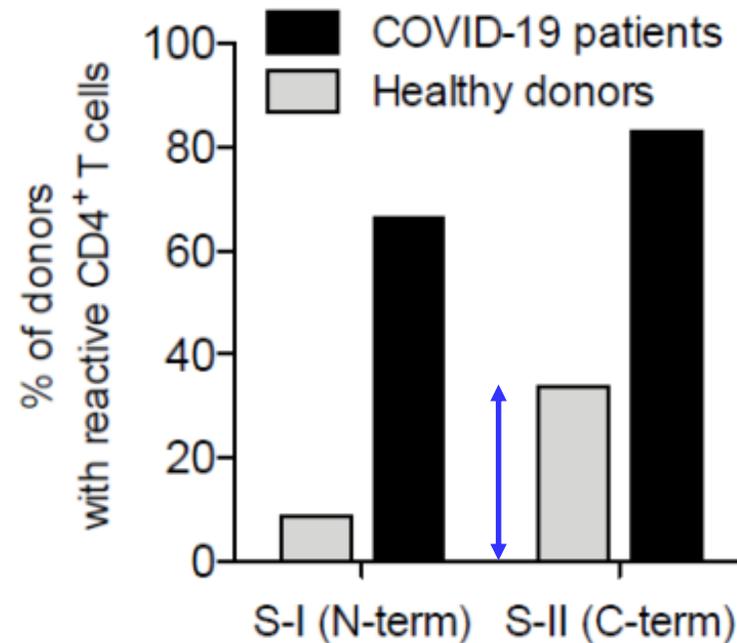
sujets "naïfs"

immunité croisée
avec d'autres
coronavirus

réponse anticorps
parfois faible et
transitoire

Adapted from
PF Canete et al, Cell 2020

Détection d'une réponse T anti SARS-CoV-2 chez des sujets non infectés !



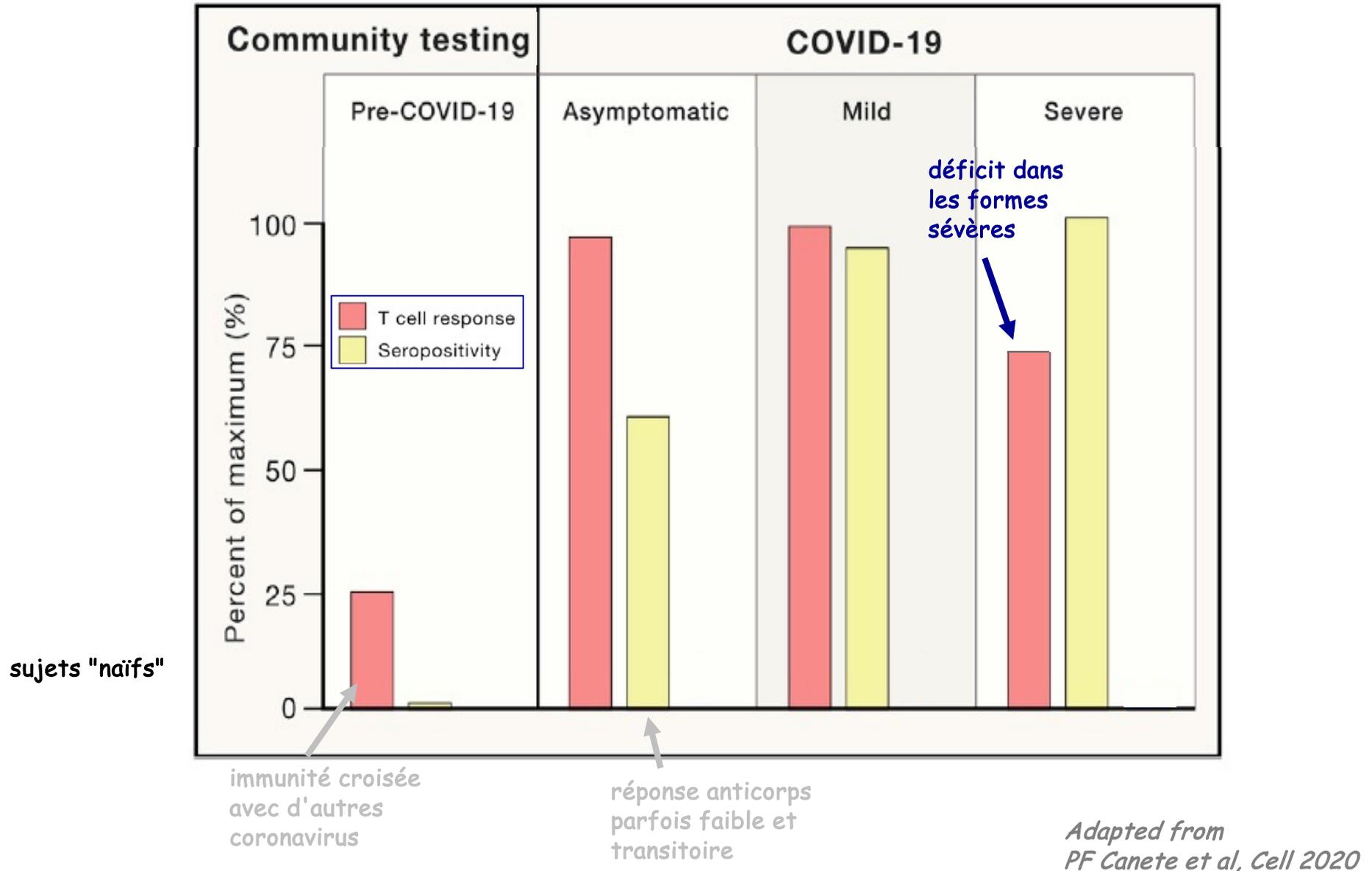
J. Braun et al, 2020

34% ! (50% dans une seconde étude)

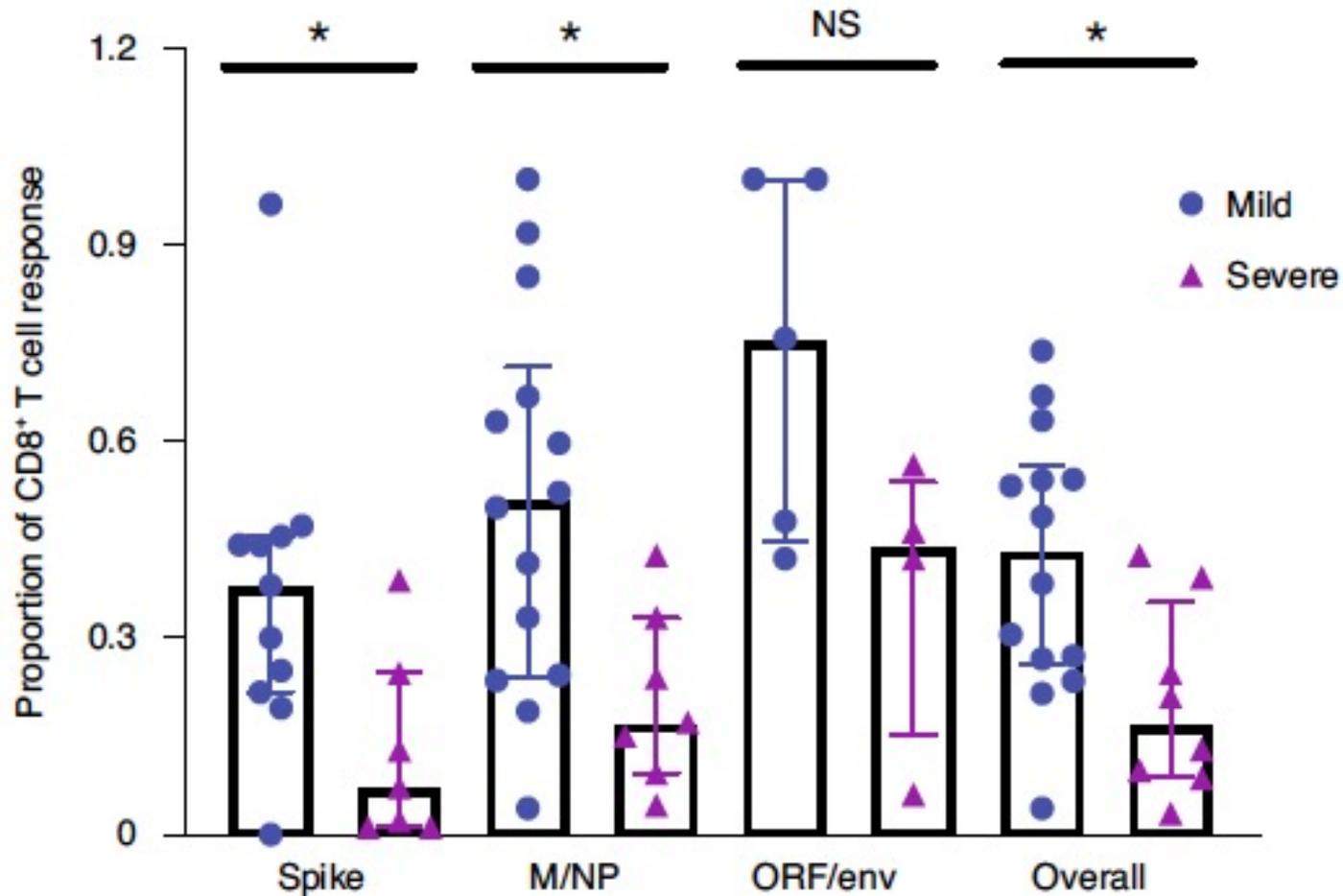
réactivité croisée liée à des infections antérieures par d'autres coronavirus

protection ??

Réponses T et B contre le SARS Cov-2



Fréquence de T CD8 spécifiques du SARS-CoV-2

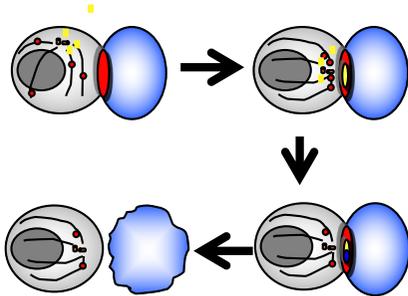


Réponse CD8 moins intense dans les formes sévères

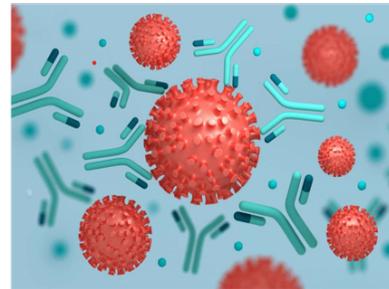
Susceptibilité génétique au Covid-19 hors système interféron ?

Sévérité du Covid-19 chez des patients atteints de maladies génétiques connues ?
420 déficits immunitaires monogéniques , données sur 100 patients Covid +

immunité adaptative : T



immunité adaptative: B



plutôt non

non: Covid-19 peu sévère
chez 9 patients sans AC
en l'absence de comorbidité !

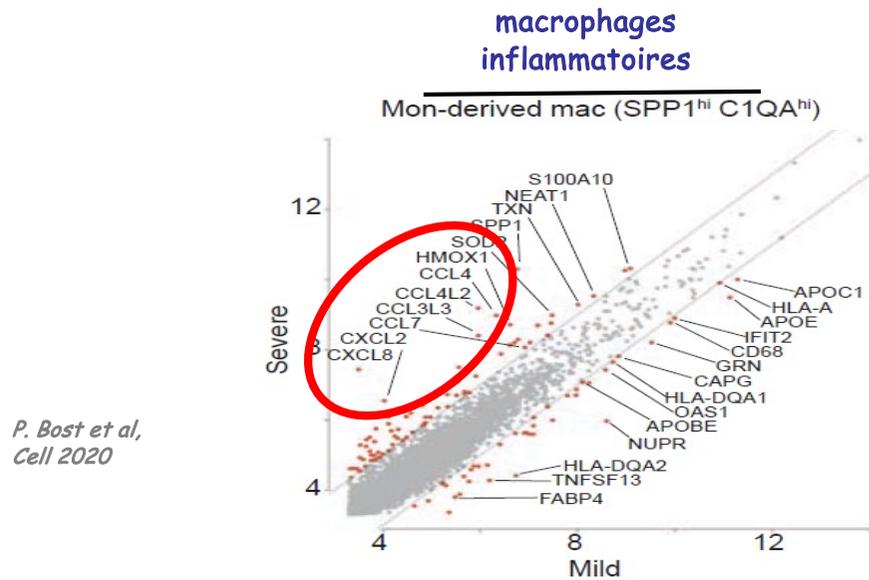
redondance ne signifie pas inutilité !

Résumé « intermédiaire »

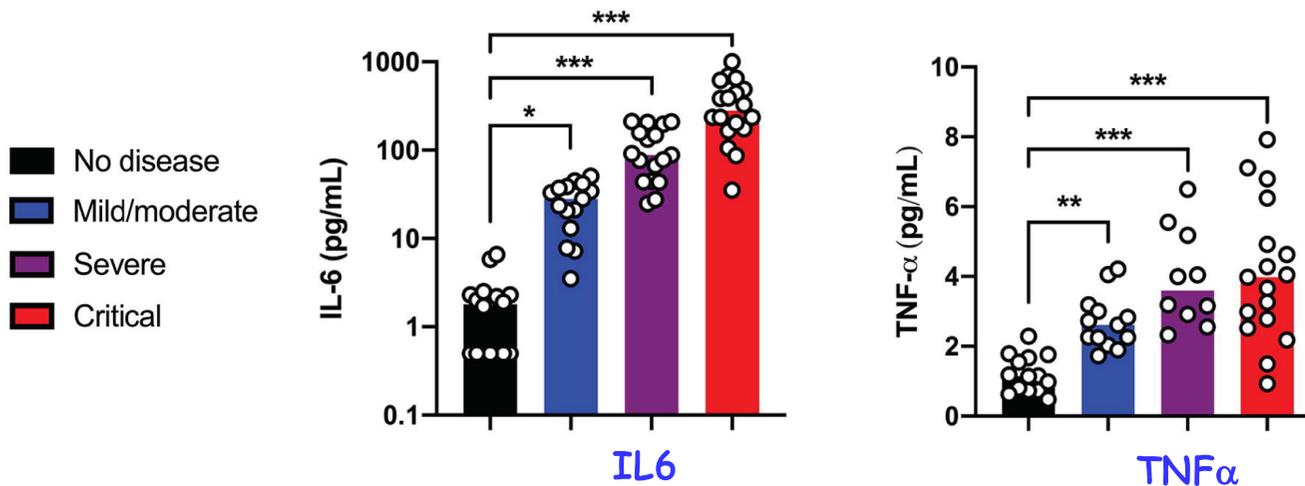
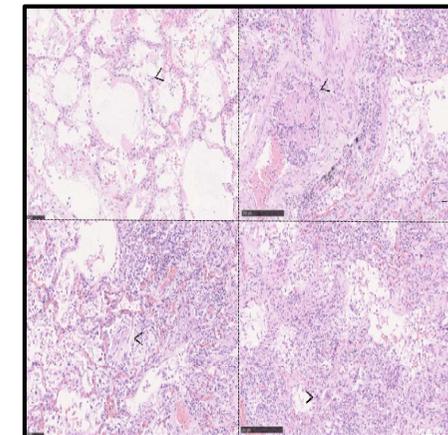
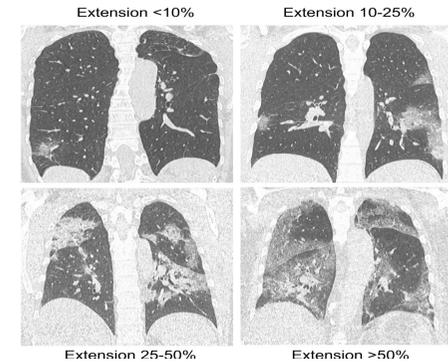
- ✓ Défaut relatif de la production d'interférons dans les formes les plus sévères de la maladie
- ✓ Réponses T et B anti SARS-Cov-2 mises en évidence y compris la détection d'anticorps neutralisants
- ✓ Préexistence possible d'une immunité dans une fraction de la population par réactivité croisée avec les coronavirus α
- ✓ Défaillance de la réponse adaptative T dans les formes les plus sévères

L'orage cytokinique

Détection dans le plasma et le poumon de quantités élevées de chemokines et de cytokines proinflammatoires (IL6, TNF,...) dans les formes les plus sévères

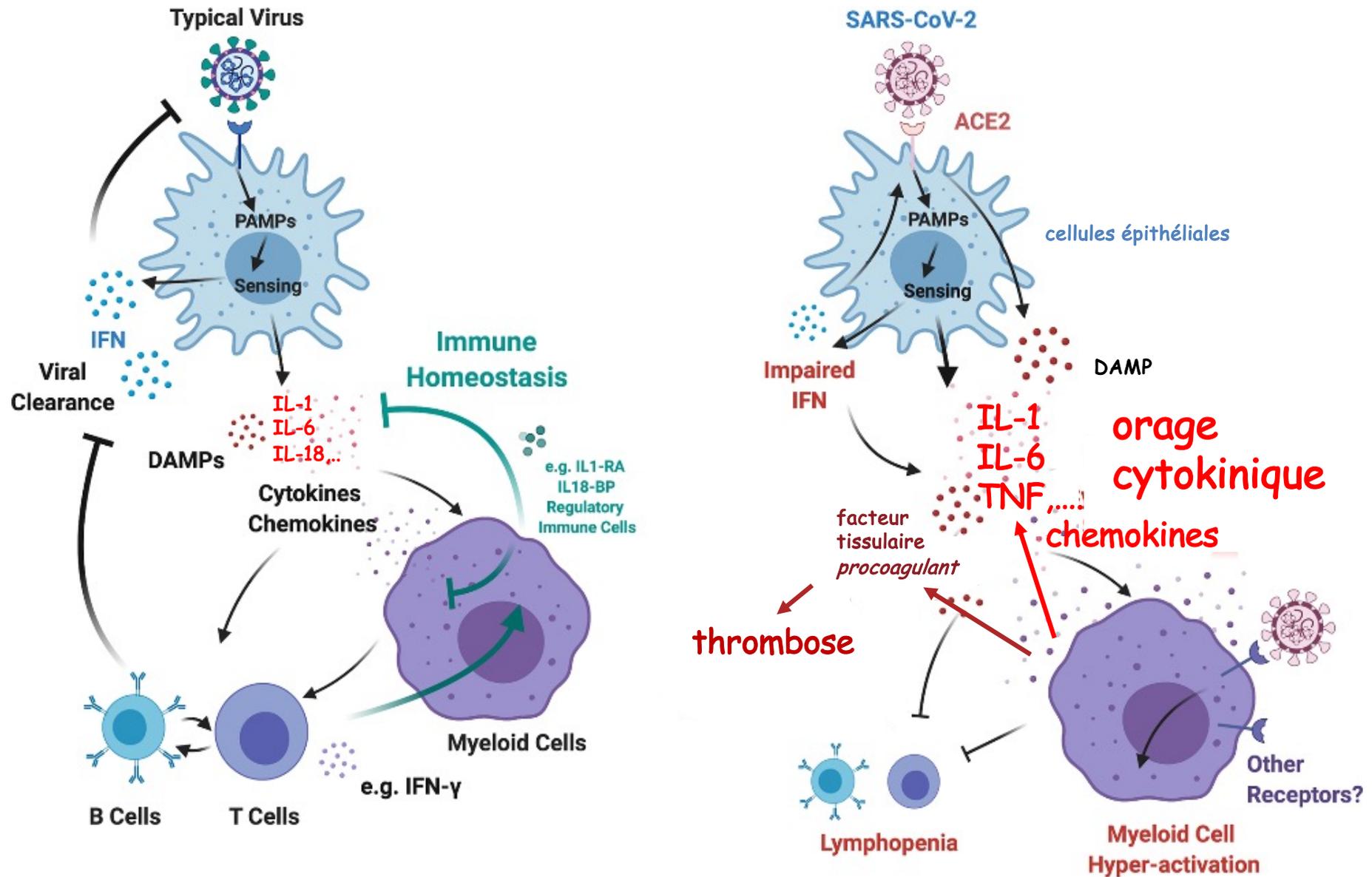


P. Bost et al, Cell 2020



J. Hadjadj, N. Yatim, L. Barnabei, D. Duffy, S. Kerneis, F. Rieux-Laucat, B. Terrier

Réponse immunitaire lors d'une infection par SARS-Cov-2 (2)

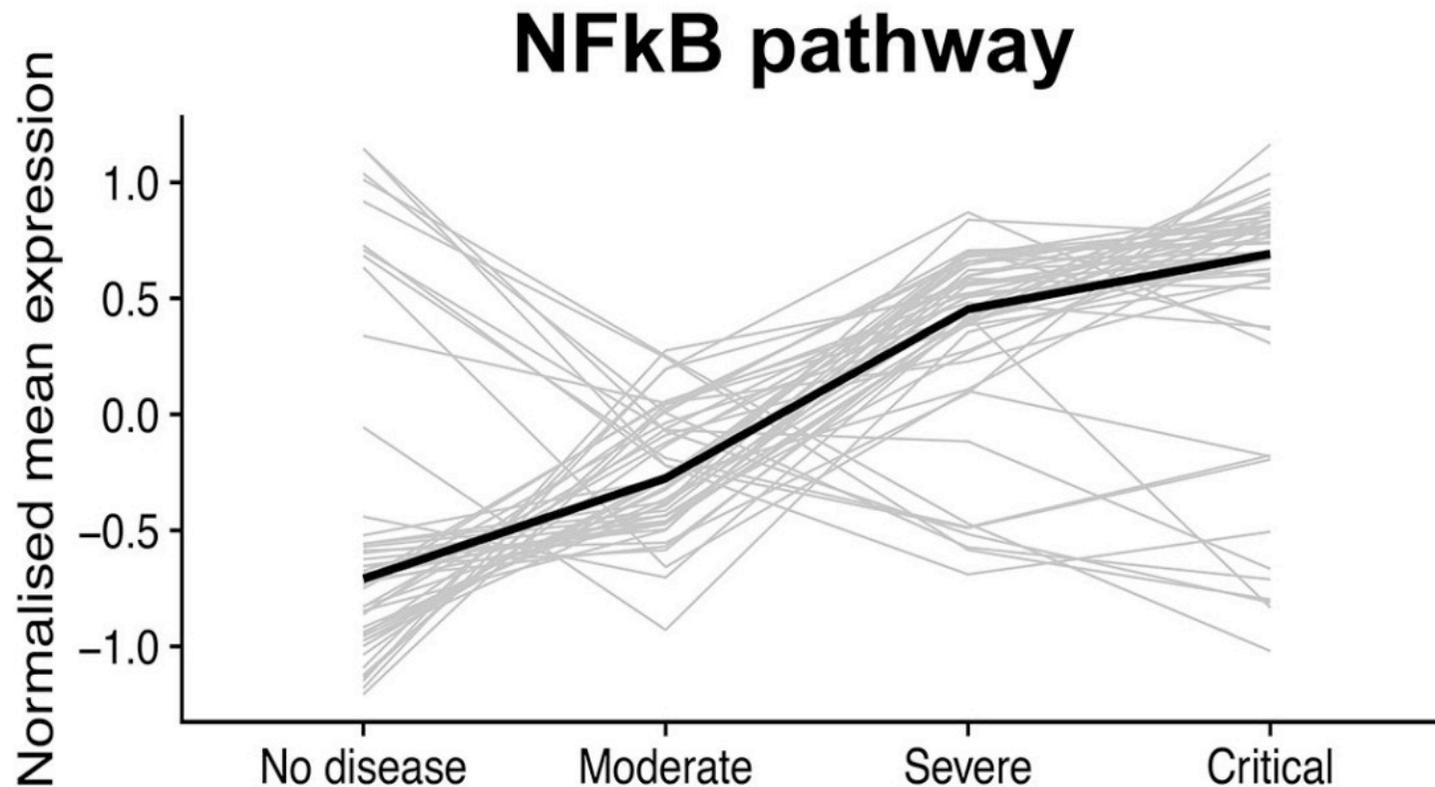


Immunité protectrice

Immunité pathologique

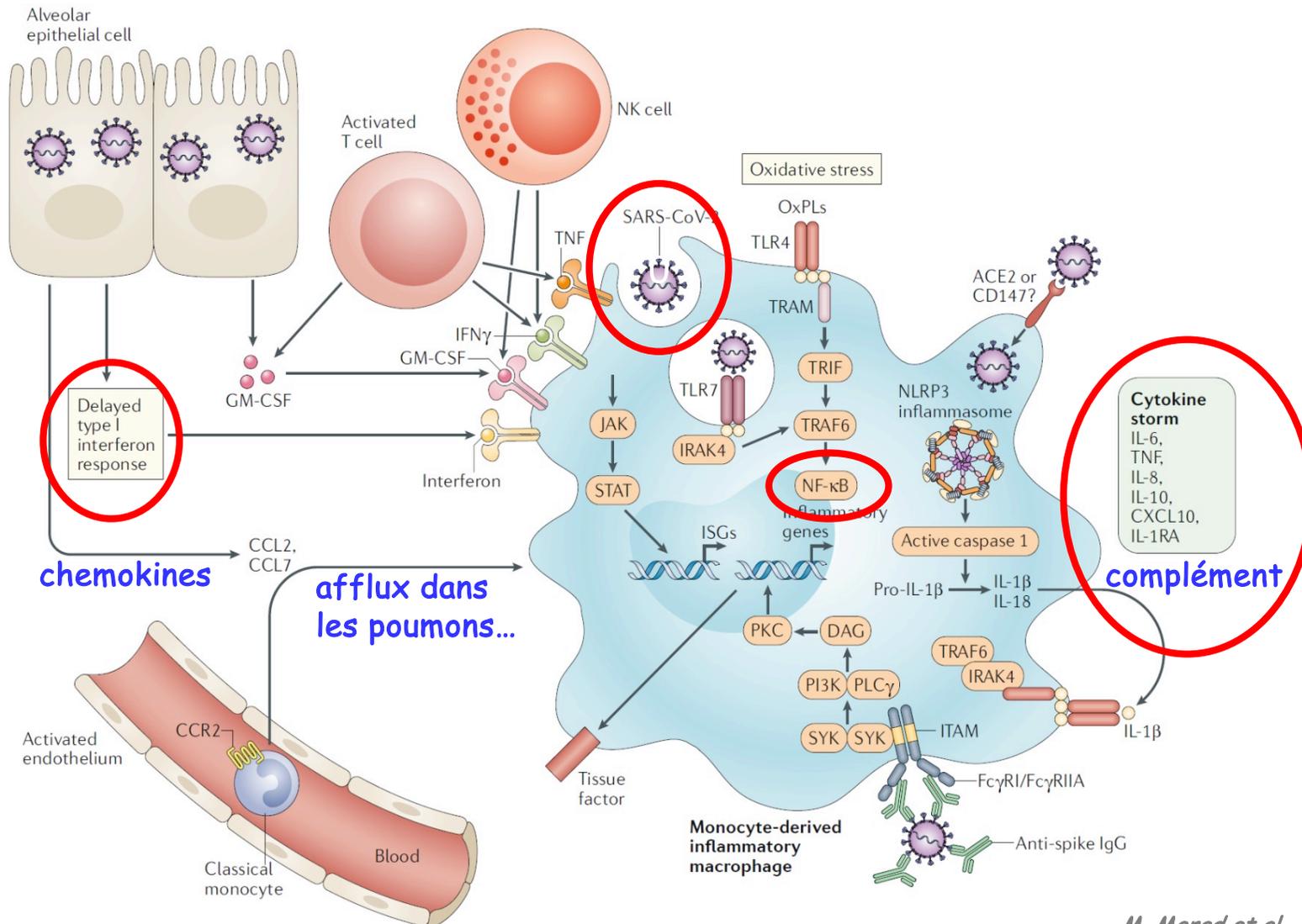
Activation de la "voie" proinflammatoire NF κ B chez des patients atteints de forme sévère de Covid-19

expression des ARNm



Modèle explicatif

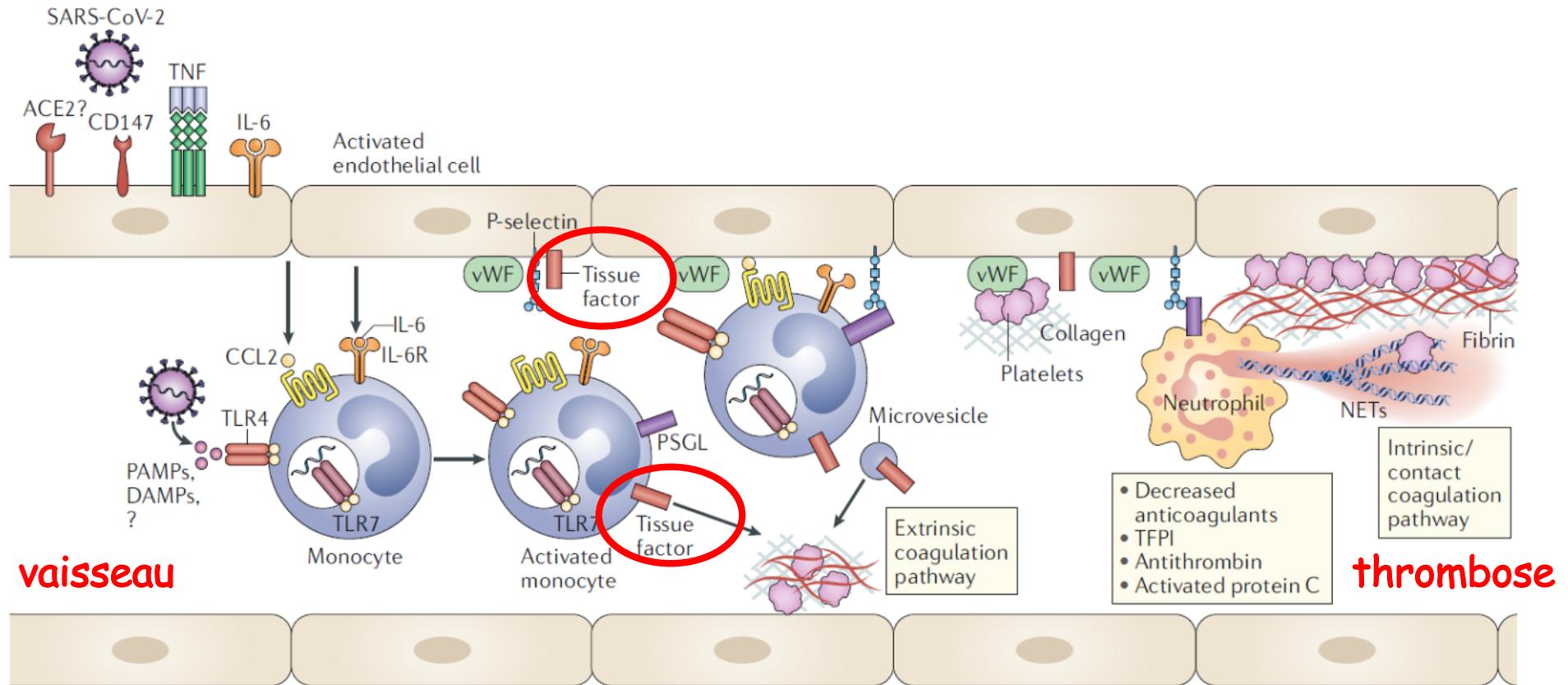
rôle des macrophages* dans l'orage cytokinique



Rôle des polynucléaires immatures non montrés

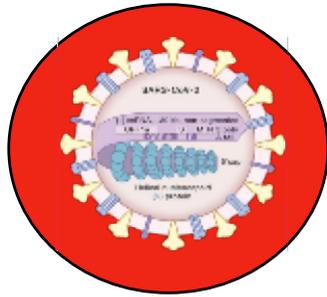
M. Merad et al,
Nat. Rev. Immunol. 2020

Induction d'anomalies de la coagulation



+ AC anti phospholipides

Hyperinflammation et sévérité du Covid-19



- ✓ âge (immunosénescence)
- ✓ obésité
- ✓ diabète
- ✓ maladie athéromateuse

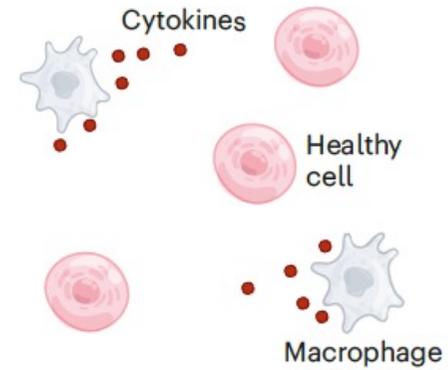
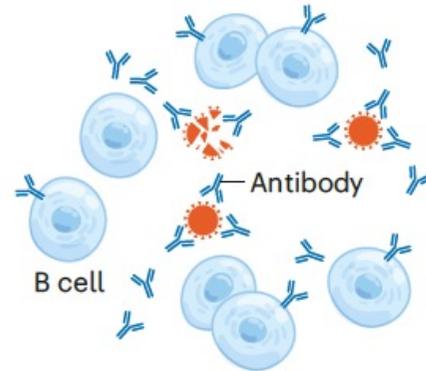
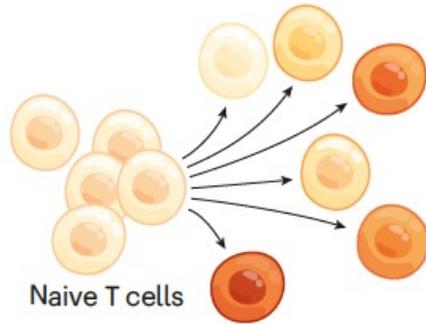


NF-kB

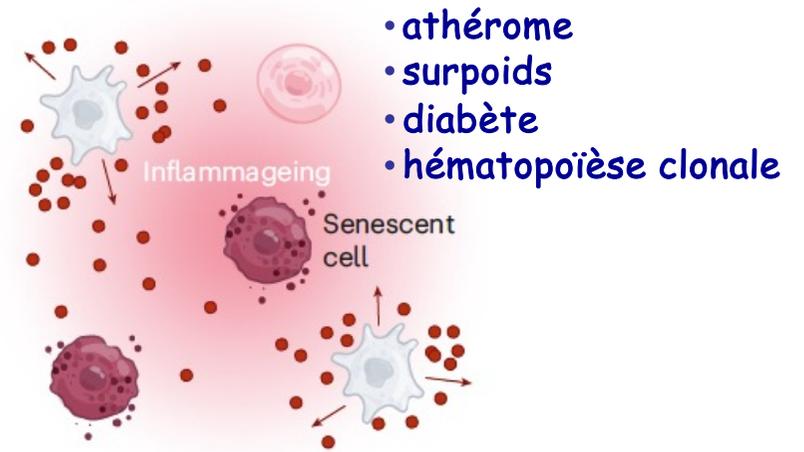
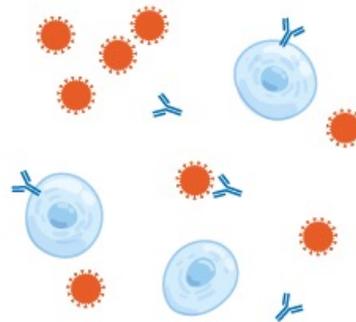
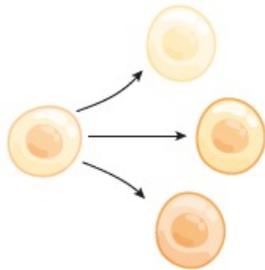
production massive de chémokines et cytokines, ...

Immunosénescence

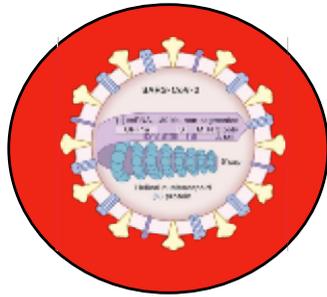
Young immune system



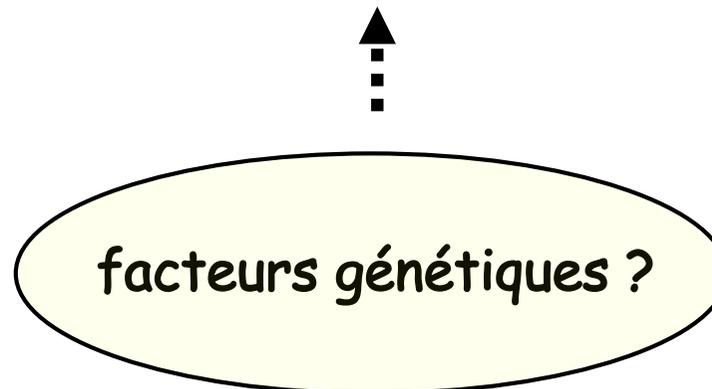
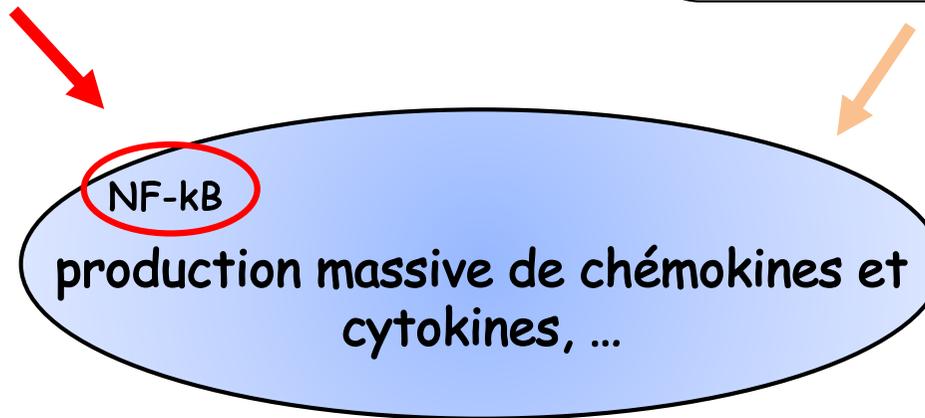
Older immune system



Hyperinflammation et sévérité du Covid-19

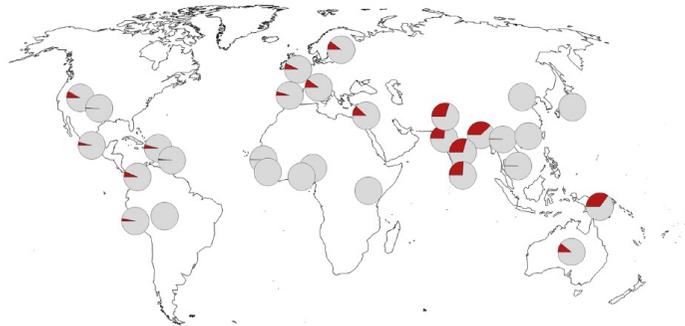


- ✓ âge (immunosénescence)
- ✓ obésité
- ✓ diabète
- ✓ maladie athéromateuse



Variants génétiques et syndrome hyperinflammatoire au cours du Covid-19

- Locus chr3 (OR1.6), haplotype issu de Néandertal contient plusieurs gènes de récepteurs de chémokines (gain de fonction) ?
CCR2,3,9,CXCR6

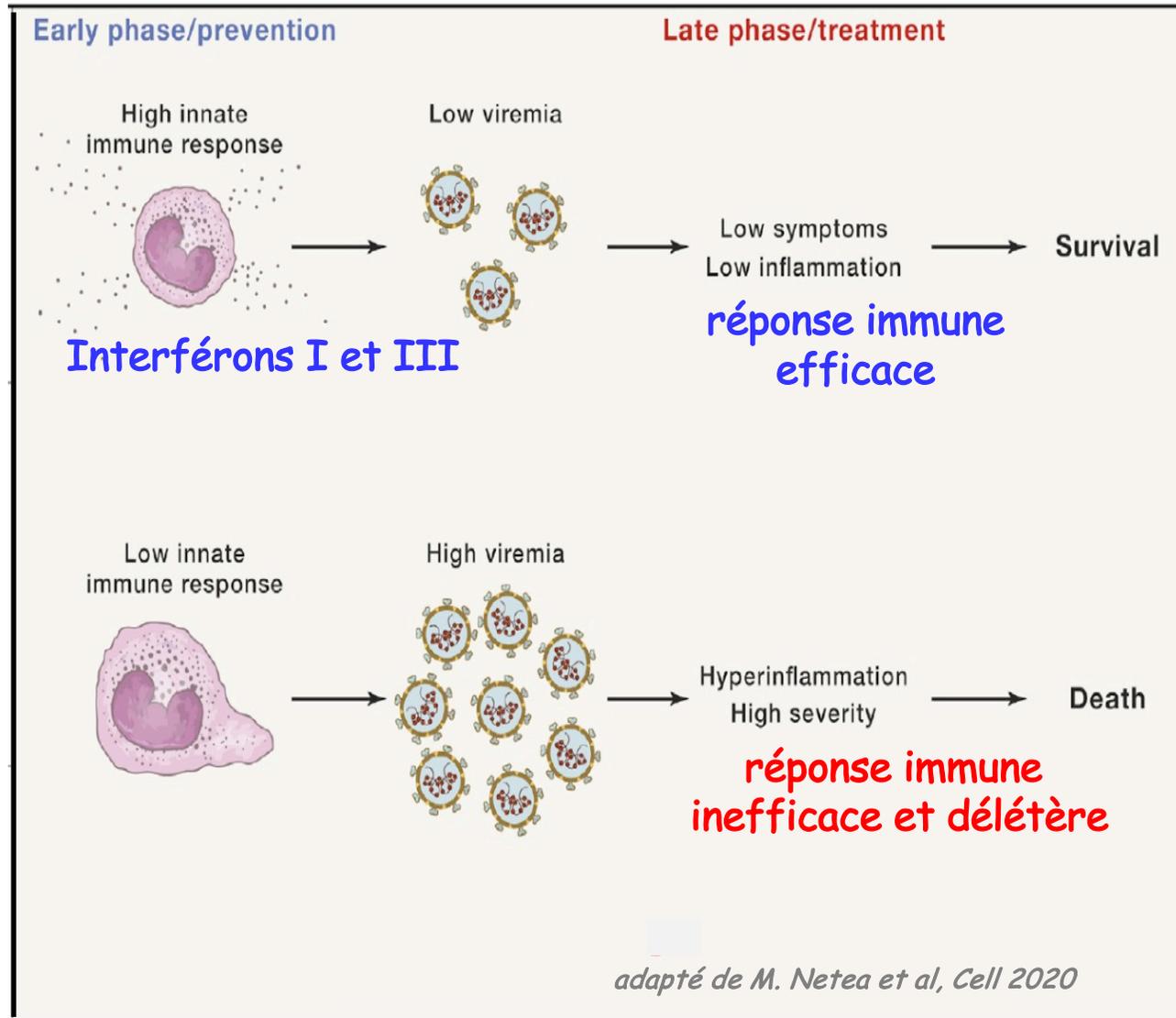


Zeberg H et, Nature 2020

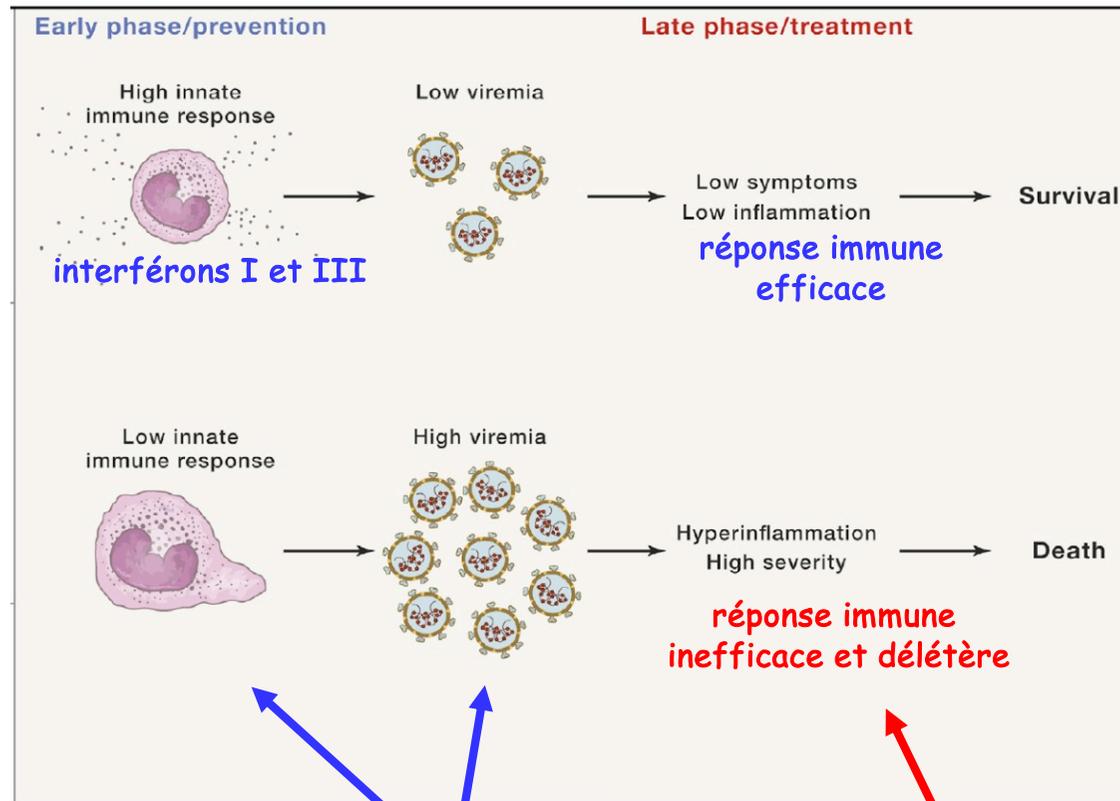
- Complement C3 (OR 0.66)
eQTL CD55 (expression diminuée)
- *TYK2* (signalisation de l'IL-6,..)
expression augmentée
- Facteurs de la coagulation F3 (OR 1.93) // D-dimères élevés

OR: odd's ratio

Un modèle de la physiopathologie du Covid-19



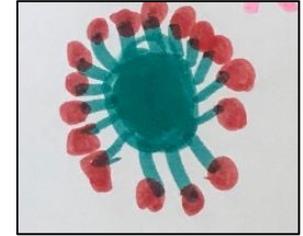
De la physiopathologie à la thérapeutique



Thérapeutiques :

- (médicaments anti viraux)
- anticorps neutralisants (AC monoclonaux)
- interféron I (précoce)
- agents antinflammatoires glucocorticoïdes anti IL-6, TNF, anti JAK, BTK.. anti complément,...

Conclusions



- ✓ Sévérité du COVID-19: réponse immune innée inappropriée liée à des facteurs viraux et de l'hôte, génétique et surtout acquis (comorbidités) résultant en une réponse immune à la fois **insuffisante et délétère**
- ✓ Nécessité de définir des biomarqueurs prédictifs
- ✓ Nombreuses pistes thérapeutiques ...non validées à ce jour
- ✓ Importance du vaccin !
qualité, durée de la protection, mise en oeuvre