

## Dilemme cytokinique : virus contre inflammation

**Des équipes du département d'Immunologie, du service de Médecine interne 2 de l'hôpital Pitié-Salpêtrière AP-HP, de l'Inserm et de Sorbonne Université, en lien avec le Centre d'Immunologie et des Maladies Infectieuses (CIMI-Paris), ont pour la première fois étudié les effets de la survenue d'anticorps anti-interférons de type 1 (IFNs-I) sur l'évolution d'une maladie inflammatoire, le Lupus Systémique (LS).**

**Ces travaux montrent que les anticorps anti-IFNs-I pourraient conférer un risque viral accru aux patients porteurs de ces auto-anticorps, mais qu'en retour leur maladie inflammatoire pourrait s'en trouver améliorée.**

**Les résultats de cette étude à promotion AP-HP, coordonnée par le Dr Alexis Mathian et le Pr Guy Gorochov, ont fait l'objet d'une publication le 16 août 2022 au sein de la [revue Annals of the Rheumatic Diseases](#).**

Les anticorps anti-interférons de type 1 (IFNs-I) jouent un rôle central dans le contrôle précoce des infections virales.

Les IFNs-I sont impliqués dans la pathogénie du Lupus Systémique (LS), une maladie auto-immune touchant principalement les femmes jeunes et chez qui on retrouve une sur-expression d'IFNs-I, et en particulier d'IFN- $\alpha$ .

Une étude récente<sup>1</sup> a mis en évidence que les auto-anticorps capables de neutraliser les IFNs-I sont retrouvés respectivement chez 7 % des 15 % des patients présentant une infection Covid-19 sévère ou critique. Les circonstances d'apparition de ces auto-anticorps neutralisants restent jusqu'à présent inconnues, de même que leurs effets sur l'inflammation.

L'équipe de recherche, en lien avec l'Institut Pasteur, l'Université Paris Cité et l'institut Imagine, a étudié l'association entre la présence et le caractère neutralisant d'auto-anticorps anti-IFN- $\alpha$  sériques et la survenue de complications infectieuses ou de poussées évolutives de la maladie.

En lien avec les cliniciens du Centre de Référence pour le Lupus, le syndrome des anti-phospholipides et autres maladies auto-immunes rares, dirigé par le Pr Zahir Amoura, l'équipe de recherche a mené une étude rétrospective monocentrique sur l'analyse immunologique et clinique d'une cohorte de 609 patients suivis pour un LS à l'hôpital Pitié-Salpêtrière AP-HP.

Les auto-anticorps anti-IFN- $\alpha$  sont détectés chez un peu plus de 10% des patients atteints d'un LS. Ces anticorps ne sont pas tous capables de neutraliser l'activité antivirale de l'interféron. Ainsi, les anticorps non-neutralisants sont présents chez 8,4 % des patients alors que les anticorps neutralisants sont détectés chez 3,3 % des patients.

Les patients porteurs d'anticorps non-neutralisants présentent des taux d'IFN- $\alpha$  sériques plus élevés que les patients porteurs d'auto-anticorps neutralisants. En parallèle, les patients porteurs d'anticorps anti-IFN- $\alpha$  neutralisants présentent une maladie lupique moins évolutive que les patients porteurs simplement d'anticorps non-neutralisants.

A l'inverse, seuls les anticorps neutralisants sont associés à un risque accru de pneumonie Covid-19 sévère ou d'épisodes de zona. En particulier, la présence d'auto-anticorps capables de neutraliser à la fois l'IFN- $\alpha$  et l'IFN- $\omega$  conféraient un risque important de Covid-19 sévère.

Pour terminer, l'étude a montré que les patients porteurs de ces auto-anticorps, aussi bien neutralisants que non-neutralisants, sont capables de monter une réponse anticorps anti-SARS-CoV-2 biologiquement efficace in vitro suite à la vaccination. Il restera toutefois à déterminer si les patients vaccinés contre le SARS-CoV-2 sont efficacement protégés contre la Covid-19, l'étude rétrospective ayant porté sur la période avant l'introduction des vaccins anti-Covid-19.

Ces travaux montrent qu'il existe une forme de dilemme chez les patients atteints de LS et qui sont fréquemment porteurs de cette anomalie auto-immune : d'un côté leur maladie semble stabilisée par la neutralisation de l'interféron, mais de l'autre ils sont exposés à un risque viral augmenté, notamment de Covid-19 sévère.

Cette étude a plusieurs implications immédiates.

Considérant que les anticorps anti-IFN- $\alpha$  sont fréquents chez les patients LS, leur dépistage pourrait être proposé systématiquement.

Aussi, l'activité biologique neutralisante de ces auto-anticorps étant fortement corrélée à leur concentration sérique, leur simple titration par méthode ELISA renseignera sur leur impact clinique potentiel.

Enfin, la vaccination anti-SARS-CoV-2 étant efficace et bien tolérée au cours du LS<sup>2</sup>, les patients porteurs d'anticorps anti-IFN- $\alpha$  neutralisants doivent être prioritairement vaccinés et les traitements préventifs et curatifs anti-SARS-CoV-2 doivent être discutés chez les patients présentant des taux élevés d'anticorps anti-IFN- $\alpha$ .

[1] Auto-antibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/32972996/>

[2] BNT162b2 vaccine-induced humoral and cellular responses against SARS-CoV-2 variants in systemic lupus erythematosus. *Annals of Rheumatic Diseases*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/34607791/>

**Références :** Alexis Mathian, Paul Breillat, Karim Dorgham, Paul Bastard, Caroline Charre, Raphael Lhote, Paul Quentric, Quentin Moyon, Alice-Andrée Mariaggi, Suzanne Mouries-Martin, Clara Mellot, François Anna, Julien Haroche, Fleur Cohen-Aubart, Delphine Sterlin, Noël Zahr, Adrian Gervais, Tom Le Voyer, Lucy Bizien, Quentin Amiot, Micheline Pha, Miguel Hié, François Chasset, Hans Ysse, Makoto Miyara, Pierre Charneau, Pascale Ghillani-Dalbin, Jean-Laurent Casanova, Flore Rozenberg, Zahir Amoura, Guy Gorochov. **Annals of the Rheumatic Diseases.**

DOI : 10.1136/ard-2022-222549

#### À propos de Sorbonne Université :

Sorbonne Université est une université pluridisciplinaire de recherche intensive de rang mondial. Structurée en trois facultés, elle couvre les champs des lettres, de la médecine et des sciences. Ancrée au cœur de Paris et présente en région, Sorbonne Université est impliquée dans la réussite de sa communauté étudiante. Elle s'engage à répondre aux grands enjeux sociétaux et à transmettre les connaissances issues de ses laboratoires et de ses équipes de recherche. Grâce à ses 52 000 étudiantes et étudiants, 6 400 personnels d'enseignement et de recherche et 3 900 personnels administratifs et techniques, Sorbonne Université se veut diverse, créatrice, innovante et ouverte sur le monde. Avec le Muséum national d'Histoire naturelle, l'Université de Technologie de Compiègne, l'INSEAD, le Pôle Supérieur Paris Boulogne-Billancourt et France Education International, elle forme l'Alliance Sorbonne Université favorisant une approche globale de l'enseignement et de la recherche, promouvant l'accès au savoir, et développant des programmes et projets de formation. Sorbonne Université est également membre de l'Alliance 4EU+, un modèle novateur d'université européenne.

<https://www.sorbonne-universite.fr> @ServicePresseSU



À propos de l'AP-HP : Premier centre hospitalier et universitaire (CHU) d'Europe, l'AP-HP et ses 38 hôpitaux sont organisés en six groupements hospitalo-universitaires (AP-HP. Centre - Université Paris Cité ; AP-HP.

Sorbonne Université ; AP-HP. Nord - Université Paris Cité ; AP-HP. Université Paris Saclay ; AP-HP. Hôpitaux Universitaires Henri Mondor et AP-HP. Hôpitaux Universitaires Paris Seine-Saint-Denis) et s'articulent autour de cinq universités franciliennes. Etroitement liée aux grands organismes de recherche, l'AP-HP compte quatre instituts hospitalo-universitaires d'envergure mondiale (ICM, ICAN, IMAGINE, FOReSIGHT) et le plus grand entrepôt de données de santé (EDS) français. Acteur majeur de la recherche appliquée et de l'innovation en santé, l'AP-HP détient un portefeuille de 650 brevets actifs, ses cliniciens chercheurs signent chaque année plus de 10000 publications scientifiques et plus de 4000 projets de recherche sont aujourd'hui en cours de développement, tous promoteurs confondus. L'AP-HP a obtenu en 2020 le label Institut Carnot, qui récompense la qualité de la recherche partenariale : le Carnot@AP-HP propose aux acteurs industriels des solutions en recherche appliquée et clinique dans le domaine de la santé. L'AP-HP a également créé en 2015 la Fondation de l'AP-HP qui agit en lien direct avec les soignants afin de soutenir l'organisation des soins, le personnel hospitalier et la recherche au sein de l'AP-HP. <http://www.aphp.fr>



**Contact presse :**

Service de presse de l'AP-HP : 01 40 27 37 22 - [service.presse@aphp.fr](mailto:service.presse@aphp.fr)