

# Pourquoi certaines personnes sont plus durement touchées par la COVID-19?

Deux études récentes biochimiques montrent qu'une proportion importante des formes sévères de COVID-19 sont dues à des désordres génétiques et auto-immuns qui inactivent l'interféron, notre première ligne de défense biochimique contre les infections virales.



Une des caractéristiques les plus intrigantes de la pandémie de COVID-19 est l'énorme variation interindividuelle qui existe dans la gravité de la maladie.

Chez la très grande majorité des personnes en bonne santé, l'infection ne génère pas de complications graves de la maladie et passe même souvent totalement inaperçue dans près de la moitié des cas.

À l'inverse, chez les personnes âgées et celles qui présentent des problèmes de santé préexistants (obésité, diabète, cancer, maladies cardiovasculaires), la maladie peut évoluer de façon fulgurante et entraîner des complications graves.

Il s'agit donc d'un virus très discriminatoire, qui cible préférentiellement les personnes les plus vulnérables.

## INTERFÉRONS DÉFICIENTS

Des résultats récents suggèrent que dans plusieurs cas, cette vulnérabilité serait causée par l'absence de la réponse immunitaire impliquant les interférons de type I.

Cette classe de protéines joue un rôle très important dans notre défense contre les virus : dès les premiers moments de l'infection, les cellules secrètent les interférons pour stimuler la production de protéines antivirales par les cellules à proximité et ainsi limiter la propagation du virus.

En parallèle, ces interférons attirent les cellules immunitaires circulantes au site d'infection pour qu'elles viennent combattre le

virus et activent les lymphocytes B et T pour mettre en place une mémoire immunologique capable de neutraliser l'agent viral à plus long terme.

Selon une étude récemment publiée dans le très prestigieux *Science*, cette activation de la réponse médiée par les interférons de type I est gravement compromise chez une forte proportion des malades gravement atteints par la COVID-19<sup>(1)</sup>.

En analysant des échantillons sanguins provenant de 987 patients très malades vivant dans différentes régions du monde, les chercheurs ont observé que certains de ces patients produisaient des anticorps qui attaquaient et neutralisaient l'action de leurs propres interférons et n'avaient donc aucune défense de première ligne contre le coronavirus.

Ces anticorps n'ont pas été détectés chez aucun des 663 échantillons de sang provenant de personnes ayant développé une forme bénigne de COVID-19 et semblent aussi très rares dans la population en général (0,33 % des personnes en bonne santé testées dans l'étude).

Il semble donc qu'une proportion significative (10 %) des cas de COVID-19 graves peuvent être considérés comme une maladie auto-immune, qui s'attaque au système immunitaire lui-même et l'empêche de s'activer en réponse à l'infection virale.

Il faut noter que ces anticorps anti-interférons sont principalement retrouvés chez les hommes (94 % des cas) et chez

les personnes de plus de 65 ans (50 %) et contribueraient donc à la plus grande vulnérabilité des hommes et des personnes âgées à la COVID-19.

## DÉFAUTS GÉNÉTIQUES

Une autre étude, également publiée dans *Science*, révèle que certains patients très malades présentent aussi une réponse médiée par interféron de type I déficiente, mais cette fois-ci en raison de variations génétiques qui empêchent la production de ces protéines<sup>(2)</sup>.

En analysant les séquences d'ADN de 659 patients atteints d'une forme sévère de COVID-19, les chercheurs ont observé chez certains de ces patients (3,5 %) la présence de mutations dans 8 des 13 gènes impliqués dans la production de l'interféron de type I.

À l'inverse, ces mutations sont absentes chez les personnes infectées, mais qui étaient asymptomatiques ou peu malades.

Il s'agit donc de la première démonstration d'une variation génétique qui augmente dramatiquement le risque de développer des formes graves de COVID-19.

En somme, ces deux études montrent que certains des cas de COVID-19 graves (près de 15 %) sont causés par un défaut dans la réponse immunitaire médiée par l'interféron de type I.

Les personnes qui présentent ces désordres biochimiques sont donc plus à risque d'être fortement affectées par cette maladie, même si elles sont en bonne santé et ne présentent pas de facteurs de

risque apparents.

Il est intéressant de noter qu'aucun des patients possédant des anticorps anti-interférons ou des mutations qui empêchent la production de cette classe de protéines n'avait un historique médical d'infections virales graves requérant une hospitalisation.

Il semble donc que nous sommes beaucoup plus dépendants des interférons de type I pour nous protéger du coronavirus responsable de la COVID-19 que pour d'autres types de virus.

Cette découverte a des implications thérapeutiques immédiates. Par exemple, des interférons synthétiques sont utilisés depuis plusieurs années pour traiter d'autres maladies (sclérose en plaques, hépatite C) et sont donc déjà disponibles pour traiter certains patients très malades<sup>(3)</sup>.

On peut aussi envisager le développement d'un test biochimique capable de détecter les anticorps anti-interférons pour identifier les personnes à très haut risque de complications de la maladie et qui doivent donc redoubler de précautions pour éviter l'exposition au virus, ou encore être vaccinées de façon prioritaire lorsqu'un vaccin sera disponible.

(1) BASTARD P ET COLL. AUTO-ANTIBODIES AGAINST TYPE I IFNS IN PATIENTS WITH LIFE-THREATENING COVID-19. *SCIENCE*, PUBLIÉ LE 24 SEPTEMBRE 2020.

(2) ZHANG Q ET COLL. INBORN ERRORS OF TYPE I IFN IMMUNITY IN PATIENTS WITH LIFE-THREATENING COVID-19. *SCIENCE*, PUBLIÉ LE 24 SEPTEMBRE 2020.

(3) WADMAN M. CAN INTERFERONS STOP COVID-19 BEFORE IT TAKES HOLD? *SCIENCE*, 2020; 369: 125-126

**Richard Béiveau**  
Docteur en biochimie  
Collaboration spéciale

