imagine
INSTITUT DES MALADIES GÉNÉTIQUES

The Rockefeller University 1901

Etude du COVID-19 dans la trisomie 21

20 mars 2021

Paul Bastard & Quentin Philippot

Laboratoire de génétique humaine des maladies infectieuses

Dirigé par Jean-Laurent Casanova et Laurent Abel

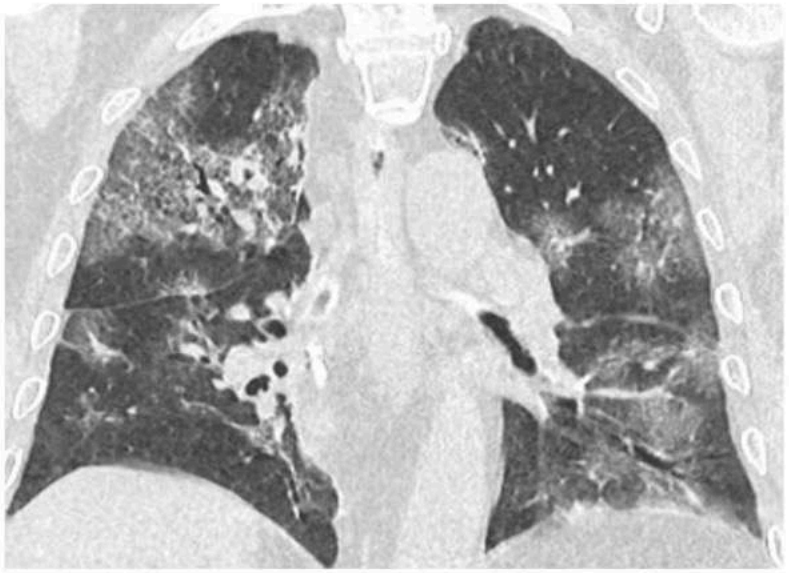
Université de Paris

Necker ENFANTS MALADES HÔPITAL UNIVERSITAIRE

Formes sévères de COVID-19

Pneumopathie sévère

Pneumopathie sévère

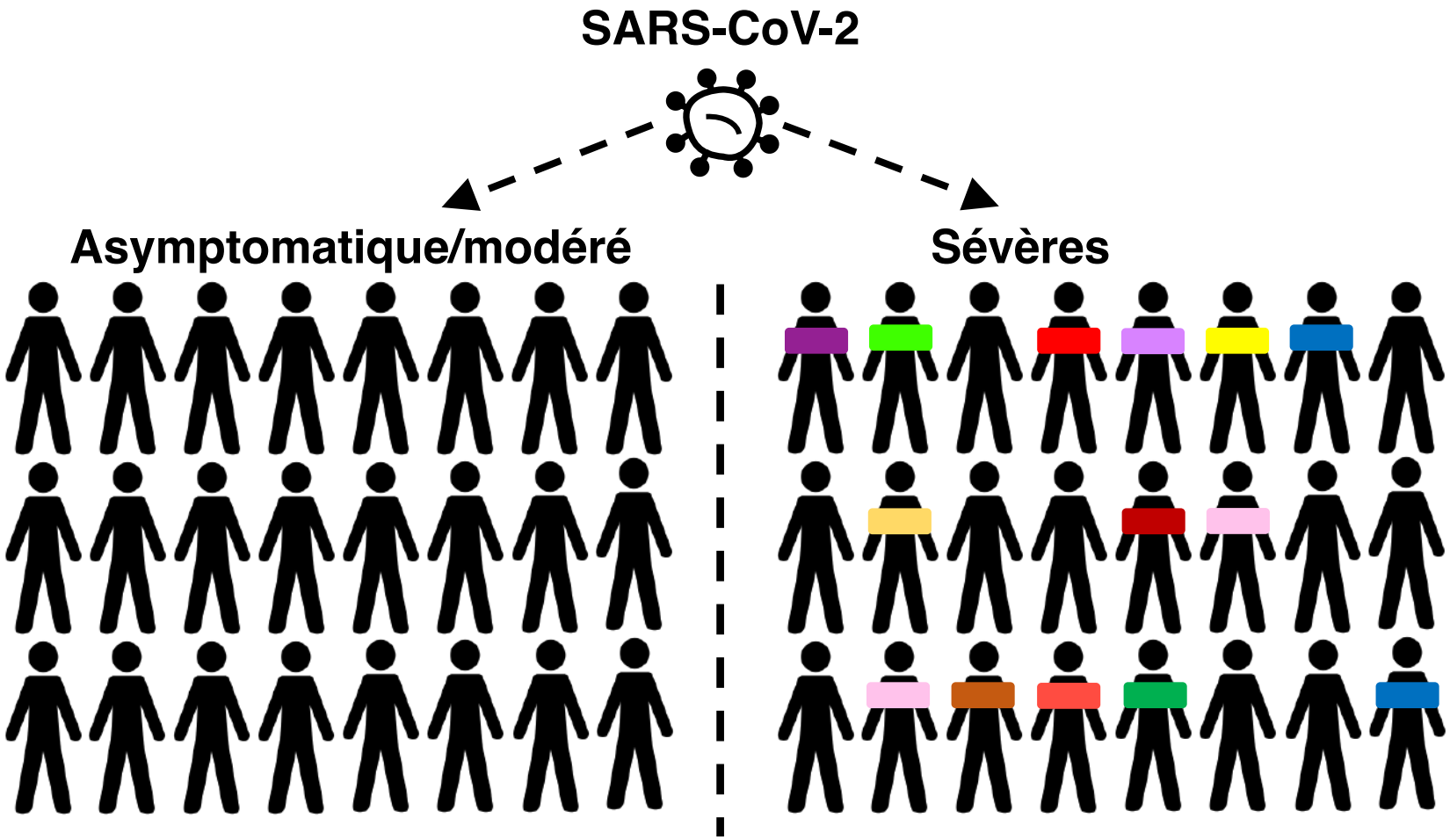


Détresse respiratoire aïgue

La fréquence des forms graves est faible, et la majorité des gens sont asymptomatiques

Comment expliquer une telle variabilité inter-individuelle?

Les forms sévères de COVID-19 peuvent-elles être dues à des anomalies immunologiques?



Casanova JL, Su HC, A global effort to define the human genetics of protective immunity to SARS-CoV-2 infection. *Cell*. 2020

COVID HUMAN GENETIC EFFORT

>40 centres de séquençage

>600 centres participants
>10.000 patients recrutés

Jean-Laurent Casanova et Helen Su

Les IFNs de type I

Les 17 IFNs de type 1 (13 IFN-α, IFN-β, IFN-ε, IFN-κ, IFN-ω) se lient tous à IFNAR1/2

1957

Virus interference. I. The interferon

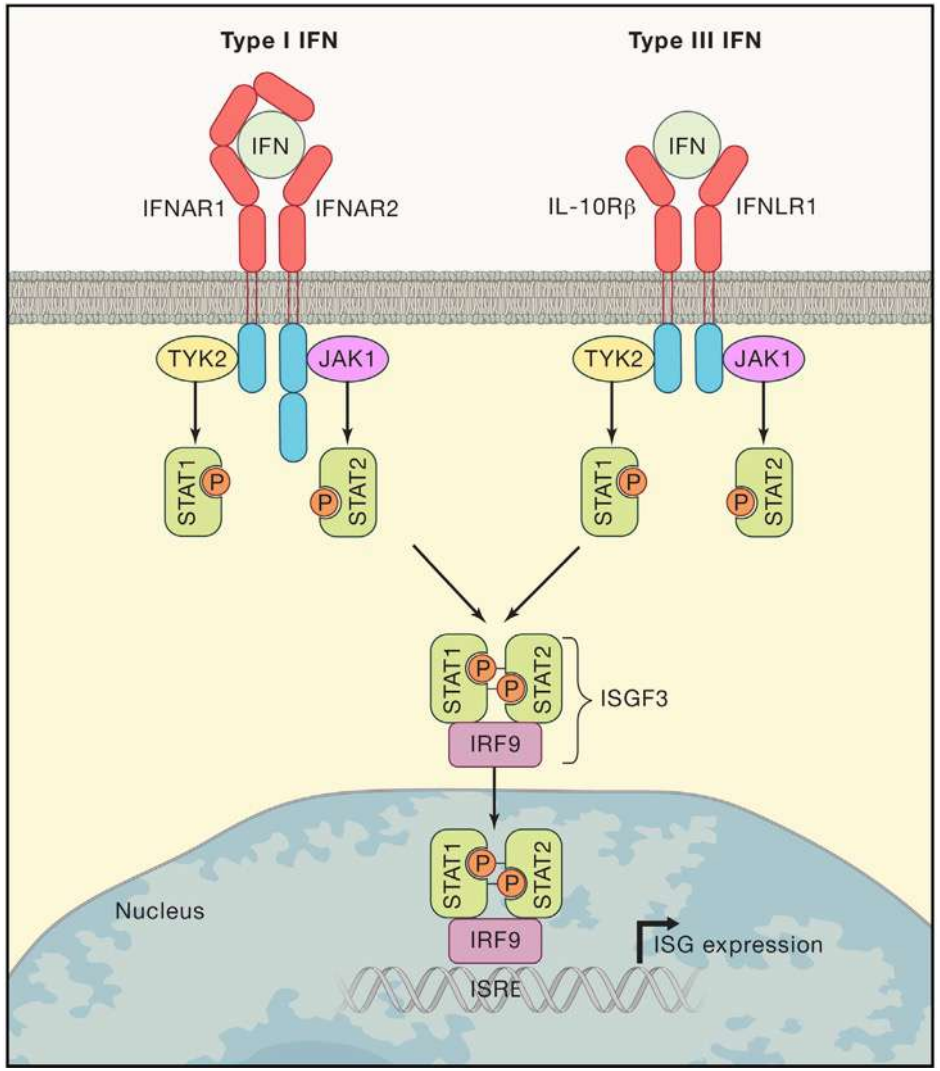
By A. Isaacs and J. Lindenmann*

National Institute for Medical Research, London

Défauts génétiques des IFNs de type I (IFNAR1, IFNAR2)

⇒ **Réactions sévères aux vaccins vivants**
⇒ **Encéphalite herpétique**
⇒ **COVID-19 sévère !**

Une auto-immunité dirigée contre les interférons ?



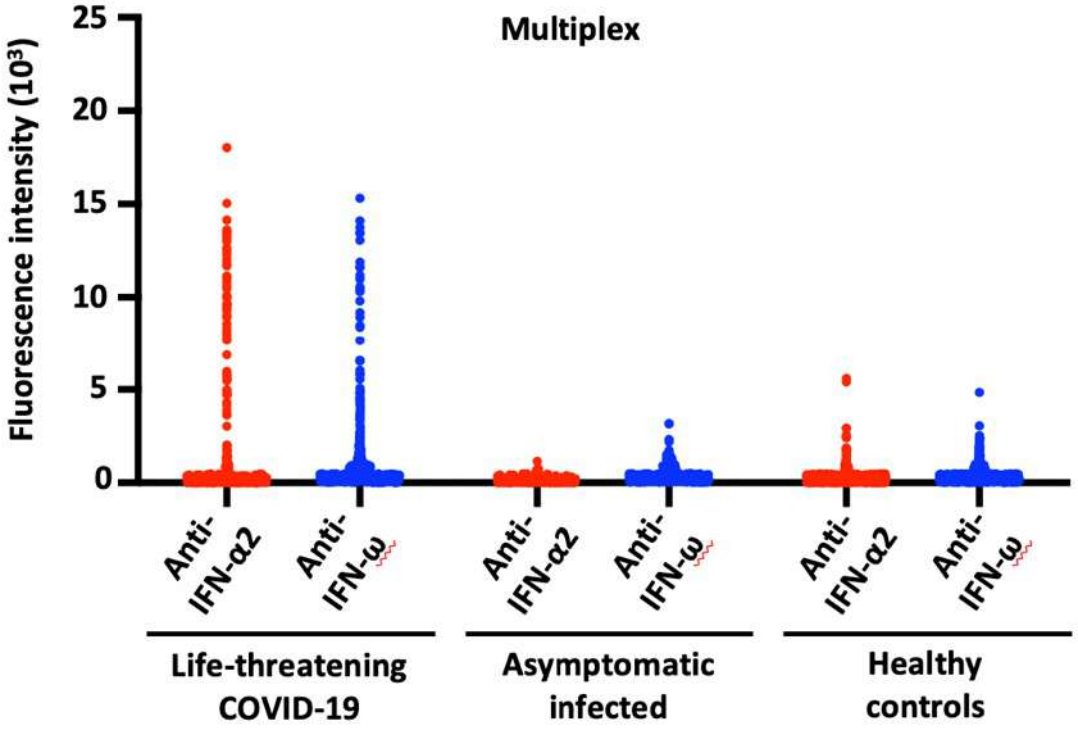
Lazear & al., *Immunity*, 2019

Auto-anticorps contre les interferons de type I

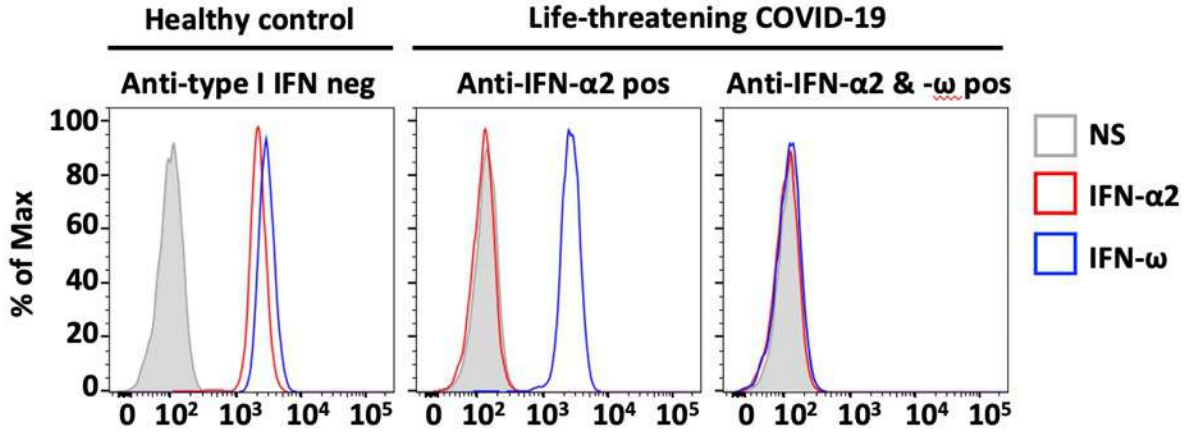
Chez les patients traités avec de l'IFN-α2b et IFN-β	**(1981-)**	
10% des patientes avec un lupus	**(1982-)**	**Asymptomatique**
Tous les patients avec un APECED	**(2006-)**	
Varicelle sévère (Ion Gresser)	**(1984)**	**Unusual viral illnesses**
15 patients avec infections virales (*RAG1*, *RAG2*)	**(2015)**	
3 patients avec un APECED	**(2020-)**	**Critical COVID-19**

Could auto-Abs to type I IFNs underlie life-threatening COVID-19 ?

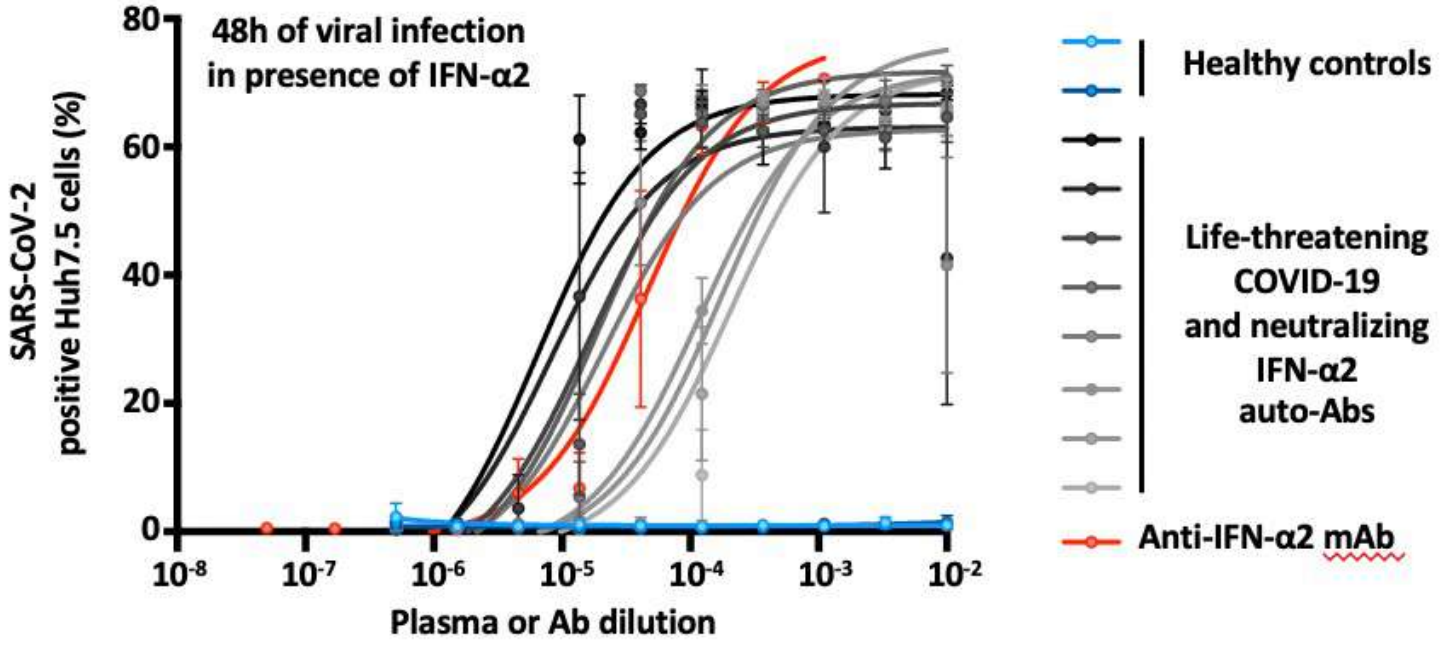
Auto-anticorps anti-IFNs chez >10% avec forme sévère de COVID-19



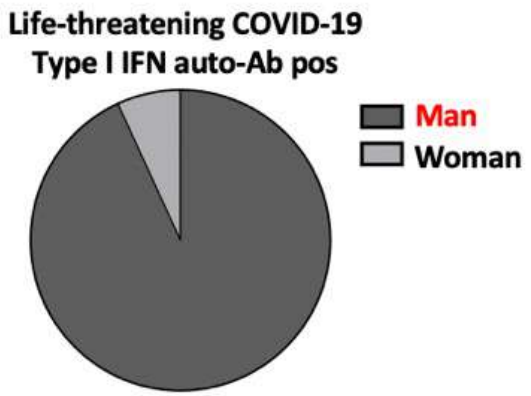
	N total	Anti-type I IFN auto-Abs positive		p-value
		N	%	
Life-threatening COVID-19	987	101	10.2	
Asymptomatic or mild infected	663	0	0	$p < 10^{-16}$
Healthy controls	1224	4	0.3	$p < 10^{-16}$

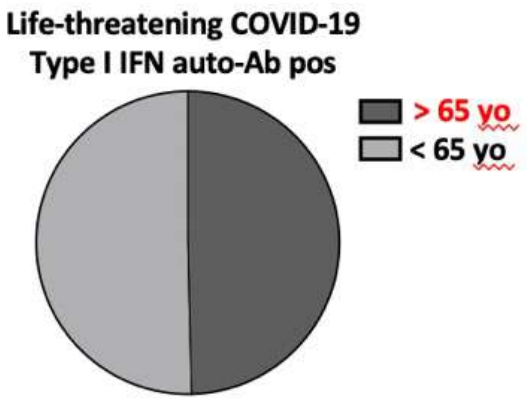


Réplication du SARS-CoV-2 augmentée

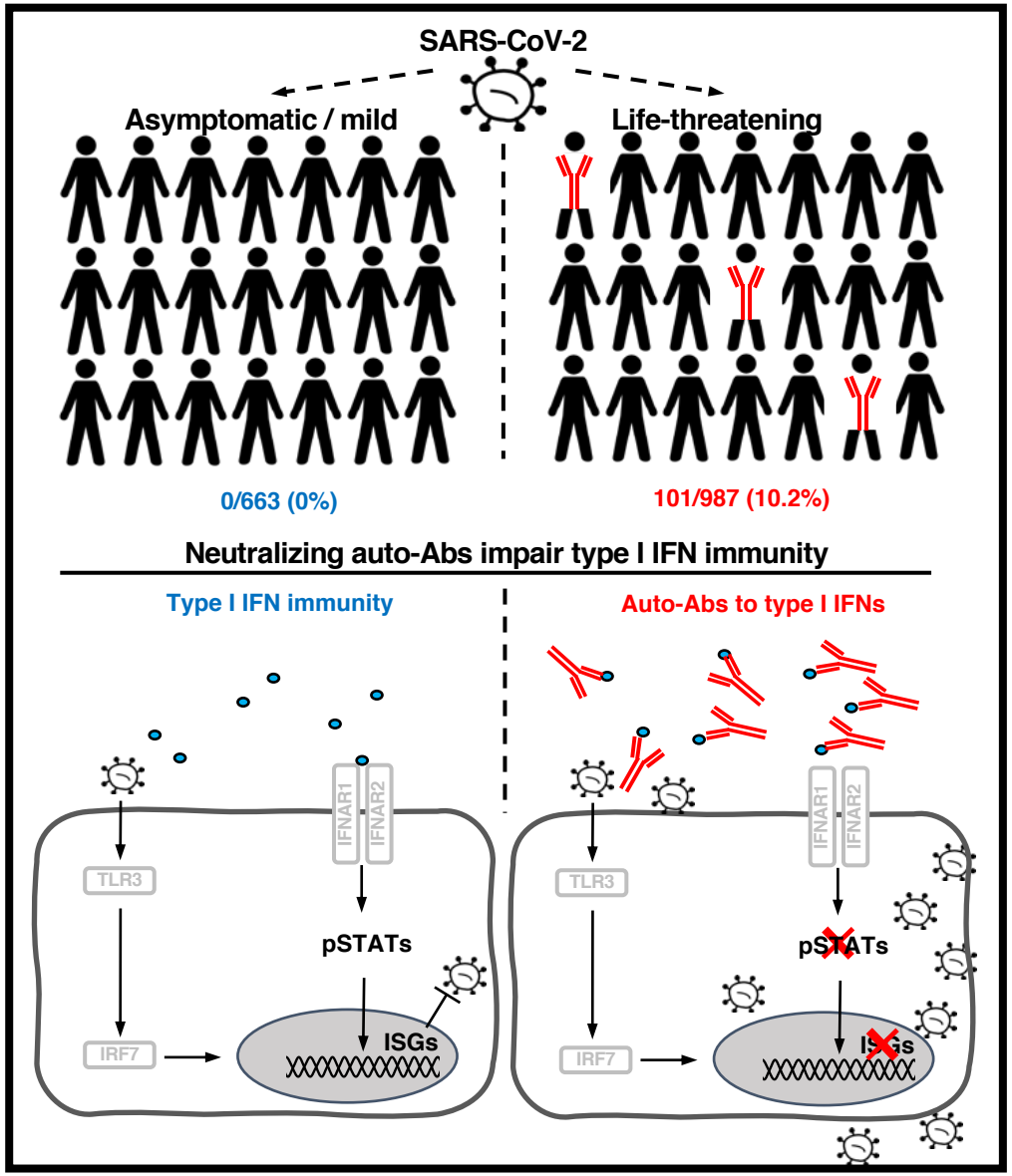


Une prévalence plus élevée d'hommes et de patients plus ages chez les patients avec auto-anticorps anti-IFN





COVID-19 sévères chez les patients avec auto-anticorps anti-interférons



COVID-19 sévère chez les patients avec une trisomie 21 est-il associé avec les auto-anticorps anti-interferons?

Susceptibilité aux infections respiratoires (VRS, grippe)

Patients avec une trisomie 21 et COVID-19 hospitalisés:

- Plus jeunes
- Maladie plus sévère

Maladies auto-immunes plus fréquentes chez les patients avec une trisomie 21 (thyroidite, diabète de type 1…)

Malle et al., *Genetics in Medicine*, 2021 ; Kong et al., *JOCI*, 2020

Remerciements

Association Française de le Trisomie 21
Jacqueline London

Institut Jérôme Le Jeune

Tous les Médecins (en France et à l'étranger)
Les patients et leurs familles

Le laboratoire GHMI (Paris & NY): JL Casanova & L Abel
Adrian, Tom, Jérémie, Lucy, Lazaro, Emmanuelle, Anne, Mélanie

Science

RESEARCH ARTICLES

Auto-antibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19

Paul Bastard[1,2,3*†], Lindsey B. Rosen[4†], Qian Zhang[3‡], Eleftherios Michailidis[5‡], Hans-Heinrich Hoffmann[5‡], Yu Zhang[4‡], Karim Dorgham[6‡], Quentin Philippot[1,2‡], Jérémie Rosain[1,2‡], Vivien Béziat[1,2,3‡], Jérémy Manry[1,2], Elana Shaw[4], Liis Haljasmägi[7], Pärt Peterson[7], Lazaro Lorenzo[1,2], Lucy Bizien[1,2], Sophie Trouillet-Assant[8,9], Kerry Dobbs[4], Adriana Almeida de Jesus[4], Alexandre Belot[10,11,12], Anne Kallaste[13], Emilie Catherinot[14], Yacine Tandjaoui-Lambiotte[15], Jeremie Le Pen[5], Gaspard Kerner[1,2], Benedetta Bigio[3], Yoann Seeleuthner[1,2], Rui Yang[3], Alexandre Bolze[16], András N. Spaan[3,17], Ottavia M. Delmonte[4], Michael S. Abers[4], Alessandro Aiuti[18], Giorgio Casari[18], Vito Lampasona[18], Lorenzo Piemonti[18], Fabio Ciceri[18], Kaya Bilguvar[19], Richard P. Lifton[19,20,21], Marc Vasse[22], David M. Smadja[23], Mélanie Migaud[1,2], Jérome Hadjadj[24], Benjamin Terrier[25], Darragh Duffy[26], Lluis Quintana-Murci[27,28], Diederik van de Beek[29], Lucie Roussel[30,31], Donald C. Vinh[30,31], Stuart G. Tangye[32,33], Filomeen Haerynck[34], David Dalmau[35], Javier Martinez-Picado[36,37,38], Petter Brodin[39,40], Michel C. Nussenzweig[41,42], Stéphanie Boisson-Dupuis[1,2,3], Carlos Rodríguez-Gallego[43,44], Guillaume Vogt[45], Trine H. Mogensen[46,47], Andrew J. Oler[48], Jingwen Gu[48], Peter D. Burbelo[49], Jeffrey Cohen[50], Andrea Biondi[51], Laura Rachele Bettini[51], Mariella D'Angio[51], Paolo Bonfanti[52], Patrick Rossignol[53], Julien Mayaux[54], Frédéric Rieux-Laucat[24], Eystein S. Husebye[55,56,57], Francesca Fusco[58], Matilde Valeria Ursini[58], Luisa Imberti[59], Alessandra Sottini[59], Simone Paghera[59], Eugenia Quiros-Roldan[60], Camillo Rossi[61], Riccardo Castagnoli[62], Daniela Montagna[63,64], Amelia Licari[62], Gian Luigi Marseglia[62], Xavier Duval[65,66,67,68,69], Jade Ghosn[68,69], HGID Lab§, NIAID-USUHS Immune Response to COVID Group§, COVID Clinicians§, COVID-STORM Clinicians§, Imagine COVID Group§, French COVID Cohort Study Group§, The Milieu Intérieur Consortium§, CoV-Contact Cohort§, Amsterdam UMC Covid-19 Biobank§, COVID Human Genetic Effort§, John S. Tsang[70,71], Raphaela Goldbach-Mansky[4], Kai Kisand[7], Michail S. Lionakis[4], Anne Puel[1,2,3], Shen-Ying Zhang[1,2,3], Steven M. Holland[4¶], Guy Gorochov[6,72¶], Emmanuelle Jouanguy[1,2,3¶], Charles M. Rice[5¶], Aurélie Cobat[1,2,3¶], Luigi D. Notarangelo[4¶], Laurent Abel[1,2,3¶], Helen C. Su[4#], Jean-Laurent Casanova[1,2,3,42,73*#]