

L'IMPORTANCE DE DIAGNOSTIQUER CORRECTEMENT LES PERSONNES IMMUNODÉPRIMÉES ET LE RÔLE DES CELLULES T DANS CE DIAGNOSTIC

Première édition du Symposium Immunité Cellulaire Anti Infectieuse

Paris, 11 mai 2022 - Comment notre système immunitaire réagit-il aux vaccins ou aux invasions d'agents pathogènes et quelle est l'importance de la réponse à médiation cellulaire T pour des maladies également extrêmement diverses, comme l'infection au cytomégalovirus (CMV) et la COVID ? Tels sont les thèmes de symposium organisé aujourd'hui à l'Institut Pasteur par Oxford Immunotec, leader dans le développement et la commercialisation de tests de diagnostic basés sur la mesure de la réponse cellulaire et faisant désormais partie du groupe PerkinElmer. Sous l'égide d'un comité scientifique composé des Pr Guislaine Carcelain (AP-HP Robert Débré à Paris), Sophie Candon (CHU de Rouen) et Myriam Labalette (CHRU de Lille), ce symposium a été l'occasion de faire le point sur l'innovation technologique dans le domaine du diagnostic, mais aussi de clarifier le rôle et l'importance de l'approche de l'évaluation de la réponse cellulaire T.

Le système immunitaire humain présente un niveau de complexité important puisqu'il dispose de plusieurs populations cellulaires (lymphocytes T et B, macrophages, cellules présentatrices, cellules NK, etc.) et de molécules (anticorps, cytokines et complément) qui peuvent répondre de manière coordonnée à l'entrée d'un agent étranger. Les mécanismes complexes sont très efficaces lorsqu'ils fonctionnent bien, mais peuvent créer des problèmes, même graves, si une ou plusieurs étapes sont modifiées.

Les cellules T (lymphocytes T) sont un composant important du système immunitaire, orchestrant l'activité immunitaire par la production de substances telles que l'interféron-gamma et l'interleukine-2. Ils sont appelés ainsi parce qu'ils mûrissent initialement dans le Thymus où ils acquièrent un récepteur de reconnaissance des antigènes étrangers. Ils circulent ensuite dans le sang et le système lymphatique, et s'activent lorsque les récepteurs situés à leur surface reconnaissent des antigènes (agents étrangers). Il existe des différences substantielles entre les lymphocytes T naïfs, qui mettent plusieurs jours à réagir à un antigène jamais rencontré auparavant, et les lymphocytes T à mémoire, qui réagissent à l'antigène en quelques heures seulement et entraînent des réponses accrues lors d'expositions répétées au même antigène. Les lymphocytes T activées par un antigène constituent forment un pool de cellules dont 95 % meurent à la fin du processus lorsque l'antigène étranger est éliminé. Les 5 % restants, en revanche, constituent le compartiment mémoire.

Comprendre la réactivation des virus "endormis" chez les patients immunodéprimés

Le système immunitaire est un système complexe et intégré, assurant de façon coordonnée, en présence d'antigènes étrangers, une réponse innée de première ligne, rapide et une réponse acquise, plus lente à se développer. Lorsque certaines fonctions du système immunitaire sont perturbées, et particulièrement celles des lymphocytes T, il se produit une immunodépression, c'est-à-dire une sensibilité accrue aux infections. Un exemple caractéristique est l'infection à cytomégalovirus (CMV) qui est endémique dans environ 60% de la population générale, avec

persistance du virus tout au long de la vie des sujets infectés. Alors que chez les sujets immunocompétents, c'est-à-dire en bonne santé, cette infection est asymptomatique, chez les sujets immunodéprimés, comme les transplantés recevant des traitements immunosuppresseurs pour éviter le rejet, l'infection à CMV est très fréquemment responsable de morbidité et de mortalité. Les stratégies de prévention de l'infection CMV chez les transplantés reposent sur l'utilisation de médicaments antiviraux. Toutefois, pour éviter leur utilisation chez tous les transplantés, des tests cellulaires permettent de déterminer le nombre de lymphocytes T mémoire capable de reconnaître le CMV, et ainsi d'évaluer le risque de réactivation virale et de déterminer quels patients ont besoin d'un traitement antiviral. Cela permet, chez les autres patients, de réduire le risque d'effets indésirables liés à l'utilisation des médicaments antiviraux, tels que la myélosuppression, qui expose paradoxalement les patients transplantés à un plus grand risque d'infection.

L'importance de mesurer la réponse immunitaire des cellules T

Chez les patients transplantés, l'évaluation de la réponse lymphocytaire T contre le CMV est très intéressante car elle peut influencer leur prise en charge. En cas de réactivation du CMV, si les médicaments antiviraux sont insuffisants, une possibilité est de diminuer les traitements immunosuppresseurs. Identifier si un greffé présente un nombre important de lymphocytes T capables de réagir contre le CMV, c'est-à-dire déterminer s'il est suffisamment protégé contre le virus, permet alors de déterminer si cette stratégie est adaptée ou non.

« Mesurer quantitativement la réponse des cellules T en laboratoire passe soit par la cytométrie en flux, qui nécessite une expertise technique et un équipement coûteux, soit par la technologie ELISPOT (enzyme-linked immunospot), beaucoup plus simple et qui nécessite moins de cellules et permet de faire un plus grand nombre de tests en peu de temps. Cette technologie est tout à fait adaptée pour mesurer la réponse cellulaire anti-CMV dans le but d'évaluer le risque de complication CMV chez les patients transplantés », souligne le Pr Sophie Candon.

Avec la crise Covid, ce type de test a également démontré son utilité. Il permet de quantifier des cellules T fonctionnelles spécifiques du virus notamment après une infection par le Sars-CoV-2. Le Pr Guislaine Carcelain, explique : *« La plupart des études immunologiques actuelles sur le Sars-CoV-2 sont basées sur des tests sérologiques, c'est-à-dire qu'elles évaluent la réponse humorale dans le temps par la mesure d'anticorps. La mesure de la réponse T peut être une investigation complémentaire, elle identifie l'existence d'une réponse immune contre le virus chez les sujets vaccinés avec des niveaux d'anticorps indétectables car recevant des thérapeutiques bloquant cette réponse. L'évaluation de la réponse cellulaire T a une place moins classique mais est très intéressante à suivre, notamment chez certains patients immunodéprimés. »*

Un test diagnostic déjà remboursé pour la tuberculose

La tuberculose (TB) est une maladie infectieuse et contagieuse causée par une bactérie, *Mycobacterium tuberculosis*, qui affecte principalement les poumons mais peut également toucher d'autres parties du corps, notamment les voies urinaires, le système nerveux central, les os, les articulations et d'autres organes. Si elle n'est pas traitée, la maladie peut entraîner la mort, et elle reste l'une des dix principales causes de décès dans le monde. Toutes les personnes infectées ne développent pas la maladie ; le système immunitaire peut faire face à l'infection et la bactérie peut rester en sommeil pendant des années. Cet état est appelé infection tuberculeuse latente et environ un quart de la population mondiale est concerné. Les personnes atteintes d'une infection tuberculeuse latente ne présentent aucun symptôme et ne sont pas contagieuses. De nombreuses personnes ne développeront jamais la maladie, tandis que d'autres peuvent tomber malades après des années. On estime que 5 à 15 % des personnes atteintes d'une infection latente développent la maladie au cours de leur vie. Les personnes présentant un risque élevé de développer une tuberculose active sont également celles qui souffrent d'autres affections qui affaiblissent le système immunitaire.

Bien que les mécanismes immunitaires de la tuberculose ne soient pas encore totalement compris, le système immunitaire bloque le bacille à l'intérieur d'un granulome après l'infection, ce qui le rend presque impossible à détecter. Les tests de dosage de libération d'interféron-gamma par les cellules T (IGRA) peuvent mesurer la réponse du système immunitaire à des antigènes dérivés de *Mycobacterium tuberculosis*. Grâce à l'innovation technologique, le test T-SPOT®.TB d'Oxford Immunotec est le seul test IGRA disponible de façon large utilisant la technologie ELISPOT simplifiée : ce test est extrêmement sensible car la cytokine cible est capturée directement par la cellule sécrétrice, avant d'être diluée dans le surnageant, capturée par les récepteurs des cellules adjacentes ou dégradée. Il peut détecter la présence d'une seule cellule T sensibilisée à la présence de la bactérie de la Tuberculose.

Vers une standardisation de ces tests

La première édition du SICAI (Symposium Immunité Cellulaire Anti Infectieuse) a construit son programme autour des applications Sars-CoV-2 et CMV, avec l'objectif d'aller vers une plus grande standardisation, voire automatisation de ces tests diagnostiques.

« L'ELISPOT, quantitatif à semi-quantitatif, est un test de culture cellulaire. Pour faciliter son utilisation, des kits standardisés commencent à être proposés comme pour le SARS-CoV-2 ou encore le CMV. Ce symposium arrive au bon moment pour définir-entre cliniciens et biologistes les conditions d'utilisation de ces tests. Il permettra également des discussions avec les experts qui développent les équipements et les kits, pour les applications actuelles et futures », conclut le Pr Guislaine Carcelain.

A propos de PerkinElmer :

PerkinElmer est l'un des principaux fournisseurs de solutions complètes qui aident les scientifiques, les chercheurs et les cliniciens à mieux diagnostiquer les maladies, à découvrir de nouveaux médicaments plus personnalisés, à surveiller la sécurité et la qualité des aliments et à favoriser l'excellence en matière d'analyse environnementale et appliquée. Forte d'un héritage de 85 ans de progrès scientifique et d'une mission d'innovation pour un monde plus sain, son équipe passionnée de plus de 16 000 personnes collabore étroitement avec des clients, des membres du gouvernement, des institutionnels du secteur de la santé pour fournir des réactifs, des tests, des instruments, de l'automatisation, de l'informatique et des services stratégiques qui accélèrent les flux de travail, fournissent des informations exploitables et favorisent une meilleure prise de décision.

PerkinElmer est également profondément engagé dans la citoyenneté d'entreprise par le biais de ses programmes dynamiques ESG et de durabilité. La société a réalisé un chiffre d'affaires d'environ 5,0 milliards de dollars en 2021, fournit des clients dans 190 pays et est une composante de l'indice S&P 500. Des informations supplémentaires sont disponibles sur le site www.perkinelmer.com.

Suivez [PerkinElmer](#) sur [LinkedIn](#), [Twitter](#), [Facebook](#), [Instagram](#) et [YouTube](#).

Contacts médias France :

Sophie Matos
sophie.matos@prpa.fr
06.11.21.44.89

Nedjma Amrani
nedjma.amrani@prpa.fr
06.84.78.92.30