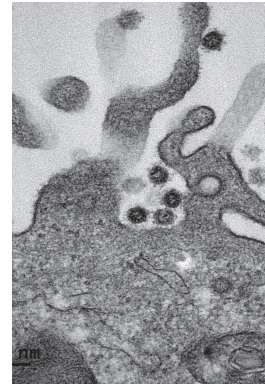


Immunité adaptative contre le virus SARS-CoV-2

Béhazine Combadière

► Le rôle protecteur de la réponse immunitaire adaptative de l'hôte au cours de l'infection par le SARS-CoV-2 est devenu une question critique en l'absence d'un traitement spécifique, d'un vaccin préventif ou d'une immunothérapie. Au cours de l'infection par le SARS-CoV-2, la réponse immunitaire contribuerait à la défense de l'hôte dans la majorité des cas, mais serait responsable de sa pathogénèse chez certains malades. Notamment, au cours des formes sévères, un déséquilibre entre les réponses immunitaires innée et adaptative pourrait être fatal. Au cours de la COVID-19, de nombreuses questions se posent sur la génération de l'immunité spécifique contre les diverses protéines du virus, la cinétique, la fonction des anticorps, ainsi que la qualité des réponses des lymphocytes effecteurs CD4⁺ et CD8⁺ pour la protection de l'hôte. L'étude bio-informatique des épitopes T et B des coronavirus a soulevé la question de l'immunité croisée entre le SARS-CoV-2 et d'autres coronavirus sources d'infection bénigne ou responsables de pneumopathies graves telles que le MERS-CoV et le SARS-CoV. Dans cette revue, nous faisons le point sur les réponses immunitaires adaptatives au cours de la COVID-19 et leurs rôles potentiels dans la protection des personnes infectées. ◀



Sorbonne Université,
Inserm U1135,
Centre d'Immunologie
et des Maladies Infectieuses
(Cimi-Paris),
91 boulevard de l'Hôpital,
75013 Paris, France
behazine.combadiere@inserm.fr

Chine. L'infection causée par ce nouveau virus a été baptisée COVID-19. Jusqu'à présent, plus de 26 millions de personnes ont été diagnostiquées pour une infection par le SARS-CoV-2 et plus de 860 000 décès ont été recensés¹. Parmi les cas signalés, environ 80 % présentent des affections bénignes, 13 % des affections graves (requérant une hospitalisation) et environ 6 % développent des formes sévères de COVID-19 qui nécessitent des soins intensifs et qui sont associées à un taux de mortalité de 2 à 8 % des personnes infectées selon les régions [1]. Les infections à coronavirus sont caractérisées notamment par l'apparition d'une inflammation excessive déclenchée par le virus qui est la traduction physiologique d'un « orage » de cytokines, commençant au site de l'infection et se propageant dans tout l'organisme via la circulation sanguine [2]. Cet « orage » est souvent associé à une septicémie virale, un syndrome de détresse respiratoire aiguë (ou SARS), une insuffisance respiratoire, un choc, une défaillance d'organe et la mort [3, 4]. Plus précisément, cette réponse est caractérisée par une libération exacerbée de cytokines pro-inflammatoires et par une faible production d'interférons de type I (IFN-I) [5]. Il paraît donc raisonnable de supposer que la réponse inflammatoire, évaluée à la fois au niveau cellulaire et moléculaire, représenterait une signature pronostique de la maladie et de sa gravité. L'implication dans la gravité de la maladie de plusieurs populations de cellules immunitaires de la réponse innée a été soulignée. Des données cliniques de plus en plus nombreuses indiquent que le rapport entre le nombre de neutrophiles et le nombre de lymphocytes (NLR) est un indicateur prédictif et pronostique puissant de la COVID-19 grave [6, 7]. En effet, la neutrophilie, la lymphopénie et un NLR élevé sont associés à une infection virale plus grave. Les cellules présentatrices de l'antigène (CPA), comme les sous-populations de cellules dendritiques (CD

Physiopathologie du SARS-CoV-2 et réponse immunitaire innée

Les premiers cas de pneumonie chez des patients infectés par une nouvelle souche de coronavirus, le SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus-2*), sont apparus entre décembre 2019 et janvier 2020 à Wuhan, une ville de 11 millions d'habitants et capitale de la province du Hubei, en République Populaire de

Vignette (Photo © Philippe Roingard et Sébastien Eymieux, Université de Tours, France).

¹ <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>

et les monocytes, contribuent à la reconnaissance et à l'élimination des agents pathogènes. Elles sont bien évidemment en première ligne dans les défenses immunitaires contre le SARS-CoV-2. En particulier, les CD plasmacytoïdes sont des cellules hautement spécialisées dans l'immunité antivirale grâce à leur production de grandes quantités de tous les IFN de type I. Il a ainsi été montré que leur nombre dans la circulation sanguine était diminué lors de la COVID-19 [8] contribuant à la gravité de la maladie. Cette observation est associée à la détection de faibles taux d'IFN-I dans les cas les plus sévères [5].

Chez les patients au stade précoce de guérison, le profil transcriptionnel des cellules mononucléées du sang périphérique (PBMNC) a été réalisé par séquençage de l'ARN de cellule unique [9]. Il a ainsi été constaté que les nombres de lymphocytes CD4⁺ et CD8⁺ diminuaient de manière significative alors que celui des monocytes augmentait. En particulier, le nombre de monocytes CD14⁺, dits classiques, reste élevé aux stades précoces après guérison, avec une expression élevée des gènes impliqués dans la cascade inflammatoire, notamment le gène codant l'IL(interleukine)-1 β ; un retour à un taux normal est toutefois observé après quelque temps [9].

Au-delà du site d'infection primaire qu'est le poumon, le SARS-CoV-2 infecte aussi les organes lymphoïdes secondaires, pouvant entraîner une atrophie de la pulpe blanche de la rate, ce qui expliquerait la lymphopénie associée aux formes graves de COVID-19 [10].

Une modélisation mathématique de l'infection a conduit à l'idée que l'effet du virus sur la relation entre l'immunité innée et l'immunité adaptative lors de la COVID-19 jouait un rôle important dans le développement de la maladie, le rôle de la réponse innée étant en effet déterminant dans l'établissement et la régulation de la réponse adaptative [11, 12] (→) : le dysfonctionnement et/ou le déséquilibre des populations des cellules de l'immunité innée engendrés par l'infection par le SARS-CoV-2 pourrait affecter la qualité et la durabilité de la réponse adaptative. L'interaction entre les réponses immunitaires innée et adaptative de l'hôte s'est en effet avérée être une cause potentielle de la gravité et de la mortalité plus élevées chez les patients atteints de COVID-19. Plus précisément, le décalage temporel entre les deux types de réponses immunitaires a un impact majeur sur la progression de la maladie [13]. Selon cette modélisation, une immunité adaptative plus forte chez les patients atteints de COVID-19 pourrait potentiellement entraîner un temps de récupération plus long et des complications secondaires plus graves [13]. Cependant, ces hypothèses ont été formulées à partir des connaissances acquises lors d'infections grippales et en l'absence de données sur l'immunité chez les patients atteints de COVID-19. L'étude de la réponse immunitaire adaptative au cours de l'infection par le SARS-CoV-2 pourrait donc nous éclairer davantage sur sa qualité, sa persistance et son rôle potentiel dans la protection (Figure 1).

(→) Voir la Synthèse de E. Gonçalves et B. Combadière, m/s n° 1, janvier 2020, page 31

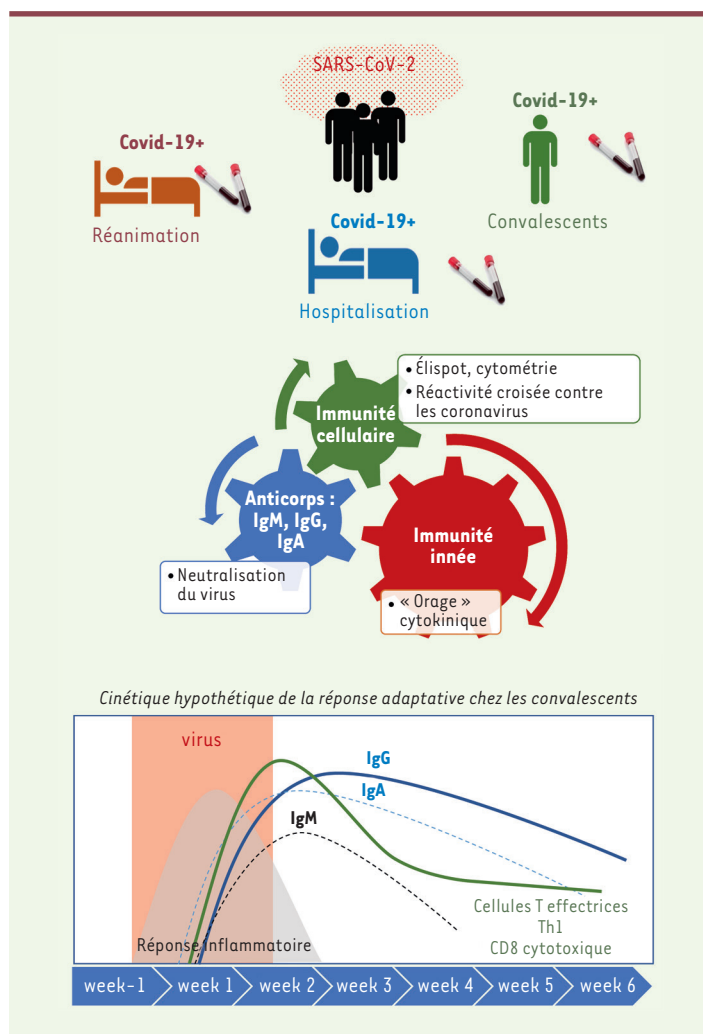


Figure 1. Réponse adaptative contre le SARS-CoV-2.

La réponse immunitaire adaptative contre le SARS-CoV-2

L'immunité humorale

En République Populaire de Chine, à proximité de l'épicentre de l'épidémie, les premiers résultats d'analyse des immunoglobulines (Ig) produites contre le SARS-CoV-2 (IgG et IgM) après infection ont été rapportés pour 285 patients âgés de 34 à 56 ans [14]. Au cours la troisième semaine suivant l'apparition des premiers symptômes, 100 % des patients ont développé une réponse humorale avec une production d'IgG spécifiques de la protéine Spike. Quarante-vingt-quatre pour cent ont également produit des IgM spécifiques du virus, indiquant que les séroconversions

pour les IgG et pour les IgM sont détectables de façon concomitante. Quelques cas ont été décrits pour lesquels la détection d'IgG a précédé la détection d'IgM spécifiques du virus [14]. Si cette première étude informe sur la cinétique d'apparition des Ig et la séroconversion, elle n'apporte cependant pas d'information sur les potentialités fonctionnelles de ces Ig, comme leurs capacités de neutralisation. Une analyse réalisée par Zhou *et al.* a néanmoins montré que les sérums de patients infectés pouvaient inhiber l'entrée du virus dans les cellules [2] et ceci, dès trois jours après les premiers symptômes [15] ; par ailleurs, Ni *et al.* ont observé que tous les patients convalescents présentaient des IgG dirigées contre le virus [16]. Chez les patients convalescents présentant une amélioration du score de tomographie thoracique et des tests de détection virale négatifs de façon consécutive, les titres sanguins d'IgM et d'IgG décroissent au cours du temps, le titre d'IgG restant supérieur à celui des IgM.

Ces travaux suggèrent donc que la détection des anticorps neutralisants pourrait servir d'indicateur de guérison après la COVID-19. Cependant, les taux d'anticorps ne se maintiennent pas toujours à un niveau élevé chez les patients convalescents. Dans l'étude de Du *et al.* [17], qui porte sur 38 patients en phase aiguë d'infection et testés positifs pour la présence du SARS-CoV-2, aucune IgM et IgG sériques n'a été détectée chez 31 (81,6 %) d'entre eux. L'absence de détection d'anticorps chez ces patients suggère qu'ils se trouvaient dans les premiers jours de l'infection [17]. Des tests sérologiques plus tardifs réalisés chez ces mêmes patients sont donc nécessaires pour déterminer la persistance d'anticorps spécifiques du virus après l'infection et évaluer leur titre.

Une autre étude sérologique, réalisée sur les 349 premiers patients symptomatiques infectés dans le monde, a montré que tous présentent dans les six mois suivant l'apparition de la maladie des anticorps neutralisants [18]. Chez les patients guéris, une production d'anticorps spécifiques du domaine RBD (*receptor-binding domain*) de la protéine de surface du virus, Spike (S-RBD), est détectée et l'activité de neutralisation du virus de ces anticorps a été corrélée à la fréquence de lymphocytes B producteurs (*antibody-secreting cells*, ASC) d'IgG anti-S-RBD mais pas au taux d'ASC sécrétant des IgG spécifiques de la protéine de nucléocapside virale, la protéine N [16]. Ces résultats ont suggéré que les anticorps anti-RBD pourraient être un indicateur d'une immunité protectrice. Dans l'ensemble, ces données indiquent l'existence d'une immunité durable chez les patients guéris d'une infection symptomatique par le SARS-CoV-2 [18].

Outre les réponses anticorps de type IgG et IgM, les réponses humorales initiales, spécifiques du SARS-CoV-2, sont généralement dominées par des anticorps d'isotype IgA, associées à une expansion périphérique des plasmablastes IgA [19]. Remarquablement, l'augmentation du taux d'IgA précède les taux d'IgG sérique [19]. Bien qu'aucune hypothèse n'ait été avancée sur ces mécanismes IgM ou IgA précédant les IgG, il serait intéressant d'évaluer la réactivité croisée des IgA avec les différents coronavirus. Ces IgA auraient un potentiel de fixation sur les muqueuses peu après l'apparition des symptômes. Leur taux serait à son maximum au cours de la troisième semaine de la maladie. Alors que la réponse anticorps spécifique est constituée d'IgG,

d'IgM et d'IgA, il semble que ces dernières contribuent plus fortement à la neutralisation du virus, comparées aux IgG. Toutefois, les taux sériques d'IgA spécifiques diminuent sensiblement après un mois d'évolution de la maladie [19].

Une analyse a été réalisée en France sur 160 membres du personnel hospitalier ayant déclaré une infection par le SARS-CoV-2 (sans nécessité d'une hospitalisation). Chez ces personnes, des anticorps spécifiques du virus ont été détectés dès 13 jours après l'apparition des premiers symptômes et des anticorps neutralisants ont été observés dans 79 %, 92 % et 98 % des échantillons collectés respectivement de 13 à 20, de 21 à 27 et de 28 à 41 jours après l'apparition des symptômes [20].

Le test de dépistage des anticorps pourrait donc jouer un rôle essentiel 1) pour les patients cliniquement diagnostiqués mais dont l'infection n'a pas été confirmée par un test moléculaire par RT-PCR, (*reverse transcription-polymerase chain reaction*). Dans ce cas, la séropositivité anti-SARS-CoV-2 renforce fortement l'établissement du diagnostic de COVID-19 ; 2) pour un contact proche sain qui est en quarantaine. Il sera considéré comme un porteur probable si des anticorps spécifiques du virus sont détectés ; 3) pour le patient confirmé infecté : la séropositivité indique alors qu'une réponse humorale spécifique est effectivement enclenchée [21].

La combinaison des détections d'ARN viral (RT-PCR) et d'anticorps pourrait considérablement améliorer la sensibilité du diagnostic pour la COVID-19. L'infection par le SARS-Cov-2 déclenche une immunité humorale de manière séquentielle ou simultanée, avec une variabilité importante dans les niveaux de détection par les tests utilisés. Alors que des fonctions de neutralisation de l'infection ont été démontrées pour les IgG et les IgA après guérison, leur durabilité ainsi que leur génération et leur rôle dans la protection après vaccination restent des questions primordiales en attente de réponses.

Immunité cellulaire T

Le génome du virus code la protéine de la nucléocapside (N) et la protéine de l'enveloppe membranaire (M), la protéine de l'enveloppe (E) et la protéine de surface Spike (S) [22]. La protéine S complète, ou sa sous-unité S1 (qui contient le domaine de liaison au récepteur, RBD), ont été fréquemment utilisées comme antigènes vaccinaux pour le développement de vaccins contre le SRAS et le MERS, en raison de leur capacité à induire des anticorps neutralisants qui empêchent l'entrée du virus dans les cellules hôtes et leur infection. La réponse immédiate des chercheurs à la pandémie de COVID-19 a donc été de développer des vaccins ciblant la protéine S du SARS-CoV-2. Les stratégies privilégiées

visent à obtenir une protection en induisant des anticorps neutralisants contre la protéine S (en utilisant pour vacciner des virus entiers atténués ou inactivés, des vecteurs viraux génétiquement modifiés, des sous-unités vaccinales obtenues par recombinaison génétique, des acides nucléiques, ADN et ARN messagers). Cependant, il semble de plus en plus évident que les deux types de réponse immunitaire, humorale et à médiation cellulaire, sont importantes pour la protection contre le virus. Les titres d'anticorps spécifiques comme seuls corrélatés de protection apparaissent en effet insuffisants chez certains malades [23]. Lors de la première étude comparant l'immunité contre le SARS-CoV-2 avec celle développée contre des virus de la même famille, de nouveaux épitopes, cibles des lymphocytes T et B, ont été identifiés. En raison des similitudes de séquence entre les génomes du SARS-CoV et du SARS-CoV-2, des régions immuno-dominantes établies avec le SARS-CoV ont été identifiées comme ayant une forte probabilité d'être immuno-dominantes – à la fois pour les réponses cellulaires et les réponses humorales – également dans le cas du SARS-CoV-2, même si les séquences protéiques entre les deux virus sont assez différentes [24]. Cependant, aucune réactivité croisée n'a été détectée entre SARS-CoV et SARS-CoV-2 en ce qui concerne la réponse ciblant le domaine RBD des protéines S respectives [25]. La prédiction d'épitopes *in silico* ne semble donc pas suffisante et nécessite d'être validée par d'autres études *in vitro*.

Les études de l'immunité cellulaire réalisée dans le cadre de l'infection par le SARS-CoV-2 sont peu nombreuses et présentent des lacunes quant à la standardisation des mesures, rendant difficile leur comparaison. Le séquençage de cellules uniques, réalisé sur des cellules sanguines, a montré que les lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺, isolés de patients infectés, présentent, malgré l'existence d'une lymphopénie, un degré élevé d'expansion clonale et de conversion en divers phénotypes mémoires [9]. Au cours de cette analyse, l'expansion des lymphocytes T effecteurs CD4⁺, exprimant des marqueurs de prolifération cellulaire, ainsi que celle de lymphocytes T CD8⁺, exprimant le granzyme B et la perforine, ont été détectées dans le sang des patients infectés [9]. Deux semaines après les premiers symptômes de la COVID-19, les lymphocytes T de patients sont capables de sécréter de l'IFN- γ en réponse à une stimulation *ex vivo* par les protéines du SARS-CoV-2, comme S-RBD [16]. Le domaine S-RBD qui induit la production d'anticorps (voir ci-dessus) déclenche donc également une réponse cellulaire ; il représente de ce fait une cible prometteuse pour le développement d'un vaccin.

Afin d'optimiser la détection des réponses cellulaires T spécifiques des protéines du SARS-CoV-2, Grifoni *et al.* ont entrepris deux approches complémentaires : 1) l'identification par modélisation et analyse bio-informatique des épitopes cibles de la réponse adaptative [24], et 2) la mesure de la réponse adaptative contre ces épitopes chez les patients [26].

Après stimulation par des « mégapools » de peptides restreints aux complexes majeurs d'histocompatibilité (MHC) de classe I et II², des lymphocytes T circulants CD4⁺ et CD8⁺ spécifiques du SARS-CoV-2 ont été

identifiés chez respectivement 100 % et environ 70 % des patients convalescents de la COVID-19. Les protéines M, S et N représentaient chacune entre 11 et 27 % des cibles de la réponse CD4⁺ totale ; des réponses additionnelles ciblant généralement des protéines accessoires du virus (nsp3, nsp4, ORF3a et ORF8) ont été observées. Chez les patients convalescents, les réponses des lymphocytes T CD4⁺ spécifiques de la protéine S sont corrélées à l'ampleur des titres d'IgG et d'IgA anti-SARS-CoV-2. Ces lymphocytes T CD4⁺ expriment les marqueurs de régulation OX40 et CD137⁺, produisent de l'IL-2 et/ou de l'IFN- γ [26] mais peu ou pas d'IL-4, IL-5, IL-13 ou d'IL-17 α . Des lymphocytes T CD4⁺ spécifiques de SARS-CoV-2 ont également été détectés chez environ 40 à 60 % des personnes non exposées, ce qui suggère une reconnaissance antigénique croisée par les lymphocytes T entre coronavirus saisonniers et SARS-CoV-2 [26]. Il existe ainsi de nombreuses cibles potentielles des lymphocytes T CD4⁺ à prendre en compte pour élaborer des stratégies de développement vaccinal. Notamment, la protéine structurale nsp3 est très conservée chez les 15 coronavirus infectant l'homme et les animaux ; sa séquence comprend des épitopes restreints aux CMH de classe I et II, ainsi que des épitopes linéaires reconnus par les lymphocytes B, localisés à la surface du virus [27].

Certaines approches de vaccins candidats contre la COVID-19, induisant des réponses immunitaires de type Th2 ont pu être à l'origine d'inquiétudes quant à leur potentiel effet sur l'aggravation de la maladie [28]. Mais chez les patients guéris de la COVID-19, les réponses de type Th1 sont largement prédominantes. Bien que d'autres études soient nécessaires afin d'évaluer les réponses Th1 et Th2 durant la phase précoce de la maladie et en fonction de sa gravité, l'induction d'une réponse de type Th1 apparaît protectrice.

Concernant les réponses lymphocytaires T CD8⁺ spécifiques, la stimulation par un *pool* de peptides (15 acides aminés [15-mer]) restreints aux molécules du CMH I active ces cellules chez la majorité des patients infectés. Bien que les protéines S et M soient les antigènes principalement reconnus, la protéine N induit également une réponse cellulaire T, qui peut être détectée chez les patients guéris dont la majorité développent une réponse cellulaire effectrice CD8⁺ contre le virus [26]. La plupart de ces cellules produisent de l'IFN- γ et exprime le granzyme B, mais une fraction sécrète également du TNF- α (*tumor necrosis factor alpha*), mais pas d'IL-10. [26]. Une corrélation positive est observée entre la réponse des lymphocytes T CD8⁺ et la stimulation des lymphocytes CD4⁺ spécifiques de la protéine S.

Les réponses cellulaires T spécifiques de SARS-CoV-2 sont également dirigées contre certaines des protéines

² Ensemble de peptides dont la reconnaissance par le TCR (récepteur de l'antigène des lymphocytes T) repose sur leur présentation par les molécules du CMH exprimées par les cellules présentatrices ou par les cellules infectées.

des autres coronavirus. Il est donc tentant de proposer qu'une réactivité croisée des lymphocytes CD4⁺ et CD8⁺ vis-à-vis de ces protéines conservées pourraient être bénéfique pour contrôler la maladie. Lors de la pandémie de grippe H1N1 de 2009, il avait été montré que des lymphocytes T ciblant majoritairement les protéines virales les plus conservées préexistaient dans la population adulte [29] ; la présence de ces lymphocytes T à réactivité croisée avait été associée à une maladie moins sévère [30, 31]. La présence chez les patients de lymphocytes T mémoires dirigés contre des protéines conservées chez les autres coronavirus, et activés lors d'infections saisonnières antérieures, pourrait donc être un des facteurs contribuant à la moindre gravité des infections, en particulier par le SARS-CoV-2 [32].

Conclusion

La réponse immunitaire que développent les patients infectés par le SARS-CoV-2 contribue à la fois à la pathogenèse de la maladie, dans les phases initiales de l'infection, et à la protection, lors de sa résolution. Avoir une meilleure compréhension de la génération de cette réponse chez les malades, de ses fonctions dans la lutte contre le virus, et de son maintien dans le temps reste une priorité. Cela devrait permettre de mieux appréhender les prochaines pandémies.

La définition du rôle de l'immunité cellulaire dans la protection contre le virus dans la COVID-19 nécessite également des études complémentaires, avec, entre autres, l'identification d'épitopes spécifiques du SARS-CoV-2 permettant l'initiation de la réponse immunitaire, épitopes qui sont potentiellement des cibles pour le développement d'un vaccin. Les données, actuellement concentrées sur la protéine Spike, mais aussi l'analyse des réponses contre les protéines conservées chez tous les coronavirus, pourraient nous permettre d'envisager des vaccins performants contre ces virus. ♦

SUMMARY

Adaptive immunity against SARS-CoV-2

The impact of host adaptive immune response on COVID-19 has now become a critical issue in absence of specific therapy and immunotherapies. In SARS CoV-2 infection, the immune response is thought to contribute both to the pathogenesis of the disease and to protection during its resolution. While mild cases develop an immune response that contributes to host protection, immunity of severely infected patients is a balance between harmful and protective immune responses. The severity of the disease has raised many questions about the kinetic, amplitude and the quality of adaptive immunity to the virus and its generation during the early phases of infection in severe, mild and asymptomatic patients. The role of antibody and CD4⁺ and CD8⁺ T cell responses have been studied and the development of an adaptive immunity seems to correlate with convalescence. The bioinformatics study of the T and B epitopes of coronaviruses has raised the question of the existence of cross-immunity between SARS-CoV-2 and other coronaviruses such as MERS-CoV and SARS-CoV. In this review, we discuss the adaptive immune responses and their potential roles in protection during COVID-19. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteure déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

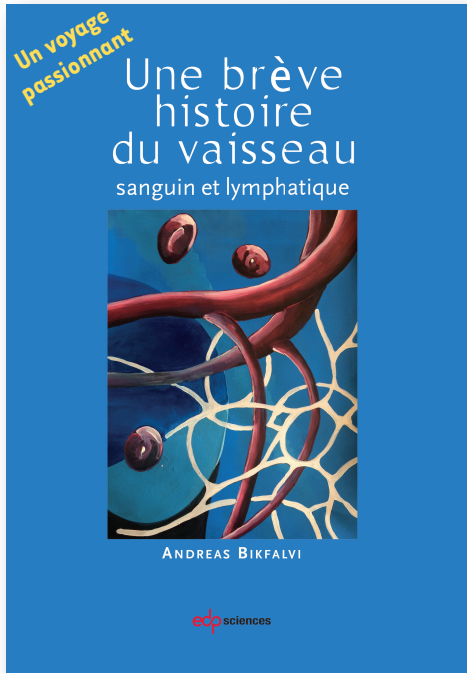
RÉFÉRENCES

1. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis* 2020 ; 20 : 669-77.
2. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020 ; 395 : 1054-62.
3. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. International sepsis definitions conference. *Crit Care Med* 2003 ; 31 : 1250-6.
4. Rabi FA, Al Zoubi MS, Kasasbeh GA, et al. SARS-CoV-2 and coronavirus disease 2019: what we know so far. *Pathogens* 2020 ; 9 : 231.
5. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science* 2020 ; eabc6027.
6. Liu Y, Du X, Chen J, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect* 2020 ; 81 : e6-e12.
7. Song CY, Xu J, He JQ, Lu YQ. COVID-19 early warning score: a multi-parameter screening tool to identify highly suspected patients. *Infect Dis (except HIV/AIDS)* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.05.20031906>.
8. Sanchez-Cerrillo I, Landete P, Aldave B, et al. Differential redistribution of activated monocyte and dendritic cell subsets to the lung associates with severity of COVID-19. *Infect Dis (except HIV/AIDS)* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.05.13.20100925>.
9. Wen W, Su W, Tang H, et al. Immune cell profiling of COVID-19 patients in the recovery stage by single-cell sequencing. *Cell Discov* 2020 ; 6.
10. Shi Y, Wang Y, Shao C, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ* 2020 ; 27 : 1451-4. <https://doi.org/10.1038/s41418-020-0530-3>.
11. Gonçalves E, Bonduelle O, Soria A, et al. Innate gene signature distinguishes humoral versus cytotoxic responses to influenza vaccination. *J Clin Invest* 2019 ; 129 : 1960-71.
12. Gonçalves E, Combadière B. Prédire la réponse à la vaccination contre la grippe : vers l'identification d'une signature moléculaire précoce. *Med Sci (Paris)* 2020 ; 36 : 31-7.
13. Du SQ, Yuan W. Mathematical modeling of interaction between innate and adaptive immune responses in COVID-19 and implications for viral pathogenesis. *J Med Virol* 2020 ; 10. 1002/jmv.25866.
14. Long QX, Liu BZ, Deng HJ, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med* 2020 ; 26 : 845-8.
15. Amanat F, Stadlbauer D, Strohmeier S, et al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. *Nat Med* 2020 ; 26 : 1033-6.
16. Ni L, Ye F, Cheng M-L, et al. Detection of SARS-CoV-2-specific humoral and cellular immunity in COVID-19 convalescent individuals. *Immunity* 2020 ; 52 : 971-7.
17. Du Z, Zhu F, Guo F, et al. Detection of antibodies against SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *J Med Virol* 2020 ; 10.1002/jmv.25820.
18. Wu J, Liang B, Chen C, et al. SARS-CoV-2 infection induces sustained humoral immune responses in convalescent patients following symptomatic COVID-19. *Infect Dis (except HIV/AIDS)* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.07.21.20159178>.
19. Sterlin D, Mathian A, Miyara M, et al. IgA dominates the early neutralizing antibody response to SARS-CoV-2. *Infect Dis (except HIV/AIDS)* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.06.10.20126532>.
20. Fafi-Kremer S, Bruel T, Madec Y, et al. Serologic responses to SARS-CoV-2 infection among hospital staff with mild disease in eastern France. *Infect Dis (except HIV/AIDS)* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.05.19.20101832>.
21. Zhao J. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020 ; ciaa344.
22. Li F. Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. *Annu Rev Virol* 2016 ; 3 : 237-61.
23. Plotkin SA. Vaccination against SARS-2-nCoV. *J Pediatr Infect Dis Soc* 2020 ; piaa093.
24. Grifoni A, Sidney J, Zhang Y, et al. A Sequence homology and bioinformatic approach can predict candidate targets for immune responses to SARS-CoV-2. *Cell Host Microbe* 2020 ; 27 : 671-80.

RÉFÉRENCES

- 25. Wrapp D, Wang N, Corbett K, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020 ; 367 : 1260-3.
- 26. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell* 2020 ; 181 : 1489-501.
- 27. Ong E, Wong MU, Huffman A, He Y. COVID-19 coronavirus vaccine design using reverse vaccinology and machine learning. *Front Immunol* 2020 ; 11.
- 28. Peoples L. News feature: avoiding pitfalls in the pursuit of a COVID-19 vaccine. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020 ; 117 : 8218-21.
- 29. Greenbaum JA, Kotturi MF, Kim Y, et al. Pre-existing immunity against swine-origin H1N1 influenza viruses in the general human population. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 ; 106 : 20365-70.
- 30. Wilkinson TM, Li CKF, Chui CSC, et al. Preexisting influenza-specific CD4⁺ T cells correlate with disease protection against influenza challenge in humans. *Nat Med* 2012 ; 18 : 274-80.
- 31. Sridhar S, Begom S, Bermingham A, et al. Cellular immune correlates of protection against symptomatic pandemic influenza. *Nat Med* 2013 ; 19 : 1305-12.
- 32. Hancock K, Veguilla V, Lu X, et al. Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 1945-52.

TIRÉS À PART
B. Combadière



ISBN : 978-2-7598-1863-1 202 pages 25 €

Ce livre, intéressant et lisible à la fois pour le spécialiste et le grand public, apporte des observations originales et nouvelles concernant l'angiogenèse, et notamment l'histoire des différentes découvertes, et discute les aspects et les concepts plus généraux en les plaçant dans le contexte de la philosophie des sciences.

Facile à lire, bien illustré, cet ouvrage cherche à comprendre et à faire comprendre les enjeux de la recherche sur l'arbre vasculaire en développement et en pathologie. Il intéressera non seulement les étudiants et post-doctorants en biologie, mais aussi les chercheurs actifs dans ce domaine de recherche ainsi que toute personne intéressée par la biologie et la médecine et par l'histoire des sciences. Un voyage passionnant à travers l'histoire et les concepts les plus actuels concernant les recherches sur le vaisseau sanguin.

Andreas Bikfalvi est Professeur à l'université de Bordeaux et Directeur d'une unité de recherche Inserm sur le cancer et la biologie vasculaire. Il est, par ailleurs, membre senior de l'Institut Universitaire de France (IUF) et reconnu internationalement pour ses recherches dans le domaine de l'angiogenèse tumorale.

BON DE COMMANDE

À retourner à EDP Sciences, 17, avenue du Hoggar, 91944 Les Ulis Cedex, France
Tél. : 01 49 85 60 69 - Fax : 01 49 85 03 45 - E-mail : françois.flori@edpsciences.org

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir

Une brève histoire de vaisseau : 25 € + 3 € de port = 28 € TTC

en exemplaire, soit un total de €

Par chèque, à l'ordre de EDP Sciences

Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Date d'expiration : | | | | | | | | N° de contrôle au dos de la carte : | | | | | | | | Signature :

