



UNIVERSITÉ DE LILLE

UFR3S-MÉDECINE

Année : 2025

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Caractéristiques associées à la détection d'auto-anticorps
anti-interféron de type I chez les patients admis en
réanimation pour COVID-19.**

Présentée et soutenue publiquement le 2 octobre 2025 à 14h

Au Pôle Formation

Par Léa ENGELS

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Julien POISSY

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Paul BASTARD

Monsieur le Professeur Emmanuel FAURE

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Alexandre GAUDET

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Sommaire

Remerciements.....	4
Sommaire.....	9
Liste des abréviations.....	10
Résumé.....	11
Introduction.....	12
A. COVID-19 – généralités.....	12
B. L'immunité innée interféron – généralités.....	13
C. Un déficit de l'immunité innée et la mise en évidence des auto-anticorps... 13	
Matériel et méthode.....	15
A. Type d'étude.....	15
B. Population.....	15
C. Méthode de dosage des auto-anticorps.....	15
D. Cadre réglementaire.....	16
E. Données recueillies.....	16
F. Objectifs de l'étude.....	17
G. Définitions.....	18
H. Analyses statistiques.....	18
Résultats.....	19
A. Description de la population.....	19
B. Comparaison selon la présence d'auto-anticorps anti-IFN-I.....	22
C. Comparaison selon la présence d'auto-anticorps neutralisant des taux élevés d'IFN-I.....	25
D. Analyses multivariées.....	28
Discussion.....	31
A. Synthèse des résultats.....	31
B. Population	31
C. Intérêt de la recherche d'AAC anti-IFN-I chez les patients atteints de COVID-19 en réanimation.....	32
D. Points forts et limites de l'étude.....	35
E. Perspectives.....	36
Conclusion.....	37
Bibliographie.....	38
Annexe.....	40

Liste des abréviations

COVID-19 : coronavirus disease 2019

SARS-CoV-2 : severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

ACE2 : enzyme de conversion de l'angiotensine 2

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aigue

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive

PRR : pattern recognition receptor

TLR3 : Toll-like receptor 3

PCR : Polymerase Chain Reaction

AAC anti IFN-I : Autoanticorps anti-interféron de type I

ELISA : enzyme-linked immunosorbent assays

ECMO : ExtraCorporeal Membrane Oxygenation

Résumé

Contexte : La COVID-19, maladie émergente à SARS-CoV-2 présente une hétérogénéité clinique large, responsable d'une infection sévère dans 10% des cas. Les auto-anticorps anti-interférons de type I ont été retrouvés chez 10% des patients atteints de COVID sévère dans des études multicentriques. Peu d'études se sont intéressées à l'évolution en réanimation de ces patients hospitalisés pour COVID sévère porteurs d'AAC. Cette étude avait pour but de caractériser ces patients et leur évolution en fonction de la présence d'AAC, ainsi que les caractéristiques associées à la présence d'une forte activité neutralisante d'AAC anti-IFN-I.

Matériel et méthode : Étude de cohorte monocentrique rétrospective réalisée dans le Pôle de Médecine Intensive Réanimation du CHU de Lille, ayant analysé 345 patients inclus sur la période de mars 2020 à mars 2022. Les patients inclus étaient admis pour COVID-19 confirmé par PCR et ont bénéficié d'un dosage des AAC durant l'hospitalisation. Nous avons étudié les caractéristiques et l'évolution des patients selon la présence d'AAC « toute activité neutralisante » ou « forte activité neutralisante » en comparaison aux patients sans AAC.

Résultats : nous avons séparé notre population en 3 groupes (négatif sans AAC, AAC toute activité neutralisante et AAC forte activité neutralisantes). Nous ne retrouvons pas de différence significative en comparant les patients négatifs aux patients porteurs d'AAC toute activité neutralisante. Une différence significative était mise en évidence chez les patients porteurs d'AAC forte activité neutralisante (10ng/mL) en comparaison aux patients négatifs sur l'âge (66 [63 ; 74] ans dans le groupe « positif » vs. 63 [53 ; 72] ans dans le groupe « négatif » $p = 0,03$), l'admission pour SDRA (16 patients (89%) dans le groupe « positif » vs. 130 patients (61%) dans le groupe « négatif » $p = 0,03$), la durée de ventilation invasive (15,5 [10 ; 31] jours dans le groupe « positif » vs. 8 [0 ; 19,5] dans le groupe « négatif » $p = 0,03$), la survenue d'une infection nosocomiale au cours de l'hospitalisation (15 patients (83%) dans le groupe « positif » vs. 103 patients (48%) dans le groupe « négatif » $p < 0,01$) et la durée de séjour en réanimation (24,5 [13,5 ; 34] jours dans le groupe « positif » vs. 12 [7 ; 23] jours dans le groupe « négatif » $p = 0,012$). Par ailleurs, la réalisation d'analyse multivariée mettait en évidence un risque de survenue d'une infection nosocomiale, bactérienne ou fongique, indépendamment associé à la présence d'une forte activité neutralisante d'AAC anti IFN-I et à la durée de ventilation invasive.

Conclusion : une forte activité neutralisante d'AAC-anti-IFN-I semble associée à un profil de patients plus âgés, plus fréquemment hospitalisés pour SDRA, présentant une durée de ventilation invasive et une durée de séjour plus longue et une survenue plus fréquente d'infections nosocomiales bactériennes et fongiques.

Introduction

A. COVID-19 – généralités

En décembre 2019 survient la Coronavirus disease 2019 (COVID-19), une maladie émergente causée par un coronavirus nouvellement identifié, le severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Premièrement identifiée à Wuhan, Chine, elle se répand mondialement et l'état de pandémie est déclaré par l'OMS le 11 mars 2020 (1).

Le SARS-CoV-2 est un virus à ARN simple brin enveloppé appartenant au genre Betacoronavirus. Le virion est composé de quatre protéines structurales et son attachement à la membrane de la cellule hôte est médié par les glycoprotéines S insérées en plusieurs copies dans sa membrane et lui conférant sa forme de couronne. Il entre dans les cellules via le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) (2).

La COVID-19 est caractérisée par une grande variabilité de tableaux cliniques, allant d'une infection asymptomatique au syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA). La mortalité est d'environ 1%, environ 10% des patients présenteront une forme sévère.

Les facteurs de risque de survenue d'une infection sévère à SARS-CoV-2 sont désormais clairement identifiés : l'âge, le sexe masculin et l'obésité sévère ainsi que la présence de comorbidités telles que l'hypertension artérielle, le diabète de type 2, l'insuffisance cardiaque et la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) (3).

Néanmoins, ces facteurs seuls ne suffisent pas à rendre compte de la grande hétérogénéité des formes cliniques de la COVID-19, ni des mécanismes conduisant à une forme sévère, à fortiori mortelle.

B. L'immunité innée interféron – généralités

Les interférons de type I constituent la première ligne de défense contre l'infection à SARS-CoV-2. En effet, l'immunité innée antivirale repose en premier lieu sur la détection des virus via la reconnaissance de motifs par les pattern recognition receptor (PRR) composés notamment des Toll-like receptor 3 (TLR3). L'activation de ces récepteurs entraîne la production d'interférons de type I, qui induisent l'expression des gènes stimulés par les interférons (interferon-stimulated genes ISG), à l'origine d'une réponse antivirale spécifique.

C. Un déficit de l'immunité innée et la mise en évidence des auto-anticorps.

Comprendre les mécanismes qui sous-tendent la grande hétérogénéité des formes cliniques de COVID-19 constitue donc un enjeu majeur. L'une des hypothèses principales est celle d'un déficit de l'immunité innée à l'origine des formes sévères de COVID-19, portée par le *COVID Human Genetic Effort*.

Une première étude réalisée sur 659 patients atteints de COVID sévère en comparaison à 534 sujets sains cherchait à mettre en évidence des altérations génétiques de la réponse immunitaire médiée par les Interférons de type I. Cette étude de Zhang, *et al.* retrouve un défaut génétique d'induction et d'amplification de la réponse interféron chez 23 patients (3,5%) atteints de COVID sévère (4).

Parallèlement, l'hypothèse d'un déficit de l'immunité innée médiée par la présence d'auto-anticorps anti-interférons de type I (AAC anti-IFN-I) a conduit à la réalisation d'une étude publiée en mars 2020 par Bastard, *et al.* Cette étude de cohorte rétrospective comparait 987 patients hospitalisés pour COVID sévère, 663 patients atteints de forme asymptomatique ou bénigne et 1227 témoins sains. Dans cette cohorte il est mis en évidence la présence d'AAC anti-IFN-I chez 10,2% des patients atteints de COVID sévère, 0% des patients atteints de forme bénigne et 0,33% des sujets témoins sains (5).

Cette hypothèse est renforcée par la mise en évidence de formes sévères de COVID chez des patients atteints du syndrome APECED, naturellement porteurs d'AAC anti-IFN-I. En effet, une étude multicentrique s'est intéressée à l'évolution clinique de 22 patients âgés de 8 à 48 ans atteints de ce syndrome et infectés par le SARS-CoV-2. Vingt et un patients sur 22 présentaient des AAC, 19 patients (86%) ont été hospitalisés, 15 (68%) ont été admis en soins intensifs et 4 sont décédés (6).

La mise en évidence de ce déficit de l'immunité innée médié par les AAC a mené à la réalisation de nombreuses études, dont peu se sont intéressées à la description des caractéristiques et de l'évolution des patients atteints de COVID hospitalisés en réanimation porteurs d'AAC anti-IFN-I. De plus, aucune étude à notre connaissance n'a évalué si la détection d'AAC neutralisant des taux élevés d'IFN-I était associée à des phénotypes plus sévères de patients.

Nous avons par conséquent mené la présente étude dans le but de mieux caractériser ces patients et leur évolution en fonction de la présence d'AAC. Nous avons également cherché à décrire les caractéristiques associées à la présence d'une forte activité neutralisante d'AAC anti-IFN-I.

Matériel et méthode

Type d'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective monocentrique réalisée dans le Pôle de Médecine Intensive – Réanimation du CHU de Lille. Les données ont été recueillies sur la période de mars 2020 à mars 2022.

Population

Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient présenter les caractéristiques suivantes :

- Age supérieur ou égal à 18 ans,
- Admission en réanimation pour COVID-19 confirmée par polymerase chain reaction (PCR) sur prélèvement respiratoire,
- Recherche d'AAC anti-IFN-I sur prélèvement sanguin réalisé lors du séjour en réanimation.

Méthode de dosage des auto-anticorps

La présence d'autoanticorps est détectée dans le plasma par un test fonctionnel de neutralisation. La neutralisation est testée pour deux concentrations d'interférons : 10 ng/mL ou 100 pg/mL (7).

Cadre réglementaire

Les recherches d'AAC anti-IFN I ont été réalisées dans le cadre de la collection biologique de la French COVID cohort (clinicaltrials.gov NCT04262921, autorisation CPP IDF VI (ID RCB: 2020-A00256-33)). Le recueil et l'analyse des données réalisés dans le cadre de cette étude ont fait l'objet d'une déclaration à la Commission Nationale Informatique et Libertés.

Données recueillies

Les données suivantes ont été recueillies lorsque disponibles puis analysées :

- Les paramètres démographiques : genre, âge, poids, taille, et indice de masse corporelle (IMC),
- Les comorbidités préexistantes à l'admission en réanimation : tabagisme, éthylisme chronique, diabète, BPCO, insuffisance respiratoire chronique, insuffisance cardiaque chronique, cirrhose, insuffisance rénale chronique, épuration extra rénale, immunodépression (définie par la présence d'un cancer solide actif, d'une hémopathie active sans leucopénie, d'une corticothérapie au long cours à 1 mg/kg/j dans les 3 mois précédant l'hospitalisation),
- L'existence d'une hospitalisation récente, d'une chirurgie récente ou d'une antibiothérapie récente (dans les 3 mois précédent l'hospitalisation), l'antécédent de colonisation par une bactérie multi résistante (BMR) et son type, le mode de vie (domicile ou EHPAD)
- L'admission pour SDRA
- Les scores de gravités à l'admission : IGS II et SOFA

- La durée de ventilation invasive, le recours à l'ExtraCorporeal Membrane Oxygenation (ECMO)
- Le recours à un traitement par corticoïdes, antibiotiques et antifongiques
- La colonisation par BMR pré existante à l'hospitalisation en réanimation et la colonisation durant le séjour en réanimation.
- La survenue d'infections nosocomiales, bactériennes ou fongiques
- La durée du séjour en réanimation, la mortalité à J28 et en réanimation.

Objectifs de l'étude

Objectif principal

L'objectif principal était de décrire les caractéristiques associées à la présence d'AAC anti-IFN-I chez les patients pris en charge en réanimation pour COVID-19.

Objectif secondaire

L'objectif secondaire était de décrire les caractéristiques associées à la présence d'AAC neutralisant des taux élevés d'IFN-I (10 ng/mL) chez les patients pris en charge en réanimation pour COVID-19.

Définitions

Afin de décrire les caractéristiques associées à la présence d'AAC anti-IFN-I chez les patients pris en charge en réanimation pour COVID-19 nous avons séparé les sujets en 3 groupes :

1. Un groupe sans AAC défini par l'absence d'activité anti-IFN-I
2. Deux groupes avec AAC neutralisant les IFN-I :

- a. Un groupe positif aux deux taux testés (100pg/mL et 10ng/mL) correspondant au groupe « AAC toute activité neutralisante »
- b. Un groupe positif au taux élevé (10ng/mL) correspondant au groupe « forte activité neutralisante »

Analyses statistiques

Les variables continues ont été exprimées sous forme de médiane et d'intervalle interquartile. Les variables catégorielles ont été exprimées sous forme de nombre et de pourcentage.

La comparaison entre deux variables quantitatives a été effectuée au moyen du test de Mann-Whitney. Les variables catégorielles ont été comparées par tests du Chi2 ou de Fischer selon les valeurs des effectifs marginaux des tableaux de contingence.

Des analyses multivariées par régressions logistiques ont été réalisées en intégrant les variables explicatives cliniquement pertinentes dans les différents modèles.

Tous les tests statistiques étaient bilatéraux, et les valeurs $p < 0,05$ étaient considérées comme statistiquement significatives. Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant le logiciel R version 4.1.2 (R foundation for statistical computing, Vienne, Autriche).

Résultats

A. Description de la population

Au total, 345 patients ont été inclus dans notre étude dont les caractéristiques sont reportées dans le **Tableau 1**.

Notre cohorte est composée de 84 (24%) femmes avec un âge médian de 62 ans. L'IMC médian est de 30 kg/m². La comorbidité la plus fréquente est le diabète qui concerne 111 (32%) de nos patients. Concernant les scores de gravité à l'admission, l'IGS II médian est à 39 et le SOFA médian est à 4.

Tableau 1. Caractéristiques à l'admission en réanimation

	Effectif total N = 345
Femme	84 (24)
Age (ans)	62 [53 ; 70]
Poids à l'admission (kg)	88 [80 ; 104]
Taille (cm)	173 [168 ; 177]
IMC (kg/m²)	30 [26 ; 35]
Comorbidités :	
- Tabac	82 (24)
- Alcool	35 (10)
- Diabète	111 (32)

- Insuffisance cardiaque	44 (13)
- Insuffisance respiratoire chronique	39 (11)
- BPCO	35 (10)
- Maladie rénale chronique	30 (9)
- Épuration extra rénale	6 (2)
- Cirrhose	4 (1)
- Immunosuppression	33 (10)
Facteurs de risque de BMR :	
- Hospitalisation dans les 3 derniers mois	39 (11)
- Chirurgie dans les 3 derniers mois	8 (2)
- Antibiothérapie dans les 3 derniers mois	72 (21)
- Antécédent BMR	7 (2)
- Institutionnalisation en EHPAD	1 (0,3)
Gravité à l'admission :	
- SDRA	219 (64)
- IGS2	39 [29 ; 53]
- SOFA	4 [2 ; 8]

BPCO bronchopneumopathie chronique obstructive, BMR bactérie multirésistante, SDRA syndrome de détresse respiratoire aiguë. Les résultats des variables quantitatives sont exprimés en médiane et intervalle interquartile. Les variables catégorielles sont exprimées par leur effectif et pourcentage de l'effectif total hors données manquantes.

Le **Tableau 2** reprend les données d'évolution de la population au cours de l'hospitalisation en réanimation. Deux cent vingt (64%) patients ont eu recours à une ventilation invasive, pour une durée médiane de 9 jours, 48 patients (14%) ont eu recours à une ECMO. Deux cent soixante-six (77%) patients ont bénéficié d'un traitement par corticoïdes. Des antibiotiques ont été administrés chez 305 (88%) patients avec une durée médiane de traitement de 8,5 jours. Un traitement antifongique était administré chez 46 (13%) patients. Cent soixante-dix-huit (52%)

patients ont présenté une infection nosocomiale durant le séjour, 176 (52%) patients une infection bactérienne et 41 (12%) une infection fongique. Quatre-vingt-huit (26%) patients ont été colonisés par une BMR au cours du séjour. La durée médiane de séjour est de 13 jours. Au total, 91 patients sont décédés en réanimation, soit une mortalité de 26%.

Tableau 2. Évolution de la population en réanimation

	N = 345
Support respiratoire :	
- Recours à une ventilation invasive	220 (64)
- Durée de ventilation invasive (jours)	9.00 [0 ; 22]
- ECMO	48 (14)
Traitement immunosuppresseur :	
- Corticothérapie	266 (77)
- Autre immunosuppresseur	15 (4)
Traitement anti infectieux :	
- Antibiothérapie	305 (88)
- Durée d'antibiothérapie (jours)	8.5 [5 ; 23]
- Antifongiques	46 (13)
Colonisation BMR réanimation	88 (26)
Infection nosocomiale en réanimation	178 (52)
- Infection bactérienne	176 (52)
- Infection fongique	41 (12)
- Durée de séjour en réanimation (jours)	13 [7 ; 25]
Décès en réanimation	91 (26)
Décès J28	79 (23)

ECMO extracorporeal membrane oxygenation, BMR bactérie multirésistante. Les résultats des variables quantitatives sont exprimés en médiane et intervalle interquartile. Les variables catégorielles sont exprimées par leur effectif et pourcentage de l'effectif total hors données manquantes.

B. Comparaison selon la présence d'auto-anticorps anti-IFN-I

Nous présentons les caractéristiques de la population selon la présence d'autoanticorps dans le **Tableau 3 et le Tableau 4**. La population a été divisée en deux groupes que nous avons comparés : un groupe « négatif » défini par l'absence d'activité neutralisante anti-interféron de type I, et un groupe « AAC toute activité neutralisante » défini par la présence d'une activité neutralisante pour au moins un interféron de type I à 100pg/mL ou 10ng/mL. Nous ne retrouvons pas de différence significative entre les deux groupes pour l'ensemble des variables étudiées lors de cette analyse.

Tableau 3. Comparaison des caractéristiques à l'admission en réanimation selon la présence d'auto-anticorps

	Autoanticorps		p
	Négatif N = 310	AAC toute activité neutralisante N= 35	
Femme	79 (26)	5 (14)	0,21
Age (ans)	62 [53 ; 70]	66 [55 ; 74]	0,17
Poids à l'admission (kg)	88 [79 ; 105]	87 [80 ; 98]	0,98
Taille (cm)	173 [168 ; 177]	174 [171 ; 178]	0,14
IMC (kg/m ²)	30 [26 ; 35]	30 [26 ; 32]	0,54
Comorbidités :			
- Tabac	77 (25)	5 (14)	0,24
- Alcool	33 (11)	2 (6)	0,54
- Diabète	101 (33)	10 (29)	0,77
- Insuffisance cardiaque	40 (13)	4 (11)	1
- Insuffisance respiratoire chronique	37 (13)	2 (6)	0,41

- BPCO	33 (11)	2 (6)	0,56
- Maladie rénale chronique	28 (9)	2 (6)	0,73
- Épuration extra rénale	6 (2)	0 (0)	0,88
- Cirrhose	4 (1)	0 (0)	1
- Immunosuppression	31 (10)	2 (6)	0,61
Facteurs de risque de BMR :			
- Hospitalisation dans les 3 derniers mois	39 (13)	0 (0)	0,05
- Chirurgie dans les 3 derniers mois	8 (3)	0 (0)	0,71
- Antibiothérapie dans les 3 derniers mois	69 (22)	3 (9)	0,1
- Antécédent BMR	7 (2)	0 (0)	0,79
- Institutionnalisation en EHPAD	1 (0,3)	0 (0)	1
Gravité à l'admission :			
- SDRA	193 (62)	26 (74)	0,22
- IGS2	38,5 [29 ; 53]	39,5 [32 ; 54]	0,65
- SOFA	4 [2 ; 8]	4 [2 ; 8]	0,53

BPCO bronchopneumopathie chronique obstructive, BMR bactérie multirésistante, SDRA syndrome de détresse respiratoire aiguë. Les résultats des variables quantitatives sont exprimés en médiane et intervalle interquartile. Les variables catégorielles sont exprimées par leur effectif et pourcentage de l'effectif total hors données manquantes.

Tableau 4. Comparaison de l'évolution en réanimation selon la présence d'auto-anticorps

	Autoanticorps		
	Négatif N = 310	AAC toute activité neutralisante N= 35	p
Support respiratoire :			
- Recours à une ventilation invasive	202 (65)	25 (71)	0,2
- Durée de ventilation invasive (jours)	9 [0 ; 22]	12 [0 ; 30]	

- ECMO	41 (13)	7 (20)	0,4
Traitement immunosuppresseur :			
- Corticothérapie	234 (76)	32 (91)	0,06
- Autre immunosuppresseur	14 (5)	1 (3)	1
Traitement anti infectieux :			
- Antibiothérapie	273 (88)	32 (91)	0,76
- Durée d'antibiothérapie	8 [4 ; 23]	12 [5 ; 35]	0,24
- Antifongiques	39 (13)	7 (20)	0,34
Colonisation BMR réanimation	76 (25)	12 (34)	0,29
Infection nosocomiale en réanimation	155 (50)	23 (66)	0,12
- Infection bactérienne	153 (50)	23 (66)	0,11
- Infection fongique	35 (12)	6 (17)	0,51
Durée de séjour en réanimation (jours)	13 [7 ; 24]	17 [9 ; 27]	0,1
Décès en réanimation	81 (26)	10 (29)	0,91
Décès J28	73 (23)	6 (17)	0,52

ECMO extracorporeal membrane oxygenation, BMR bactérie multirésistante. Les résultats des variables quantitatives sont exprimés en médiane et intervalle interquartile. Les variables catégorielles sont exprimées par leur effectif et pourcentage de l'effectif total hors données manquantes.

C. Comparaison selon la présence d'auto-anticorps neutralisant des taux élevés d'IFN-I

Nous présentons les caractéristiques de la population selon la présence d'autoanticorps neutralisant des taux élevés d'IFN-I dans les **Tableau 5 et Tableau 6**. La population a été divisée en deux groupes pour les analyses : 1) un groupe « forte activité neutralisante » défini par la présence d'autoanticorps neutralisant des concentrations élevées d'IFN-I (10ng/mL), 2) tous les patients chez qui aucun AAC anti-IFN-I n'était retrouvé étaient classés dans un groupe « AAC négatifs ».

Nous retrouvons une différence significative sur l'âge (66 [63 ; 74] ans dans le groupe « positif » vs. 63 [53 ; 72] ans dans le groupe « négatif » $p = 0,03$), l'admission pour SDRA (16 patients (89%) dans le groupe « positif » vs. 130 patients (61%) dans le groupe « négatif » $p = 0,03$), la durée de ventilation invasive (15,5 [10 ; 31] jours dans le groupe « positif » vs. 8 jours [0 ; 19,5] dans le groupe « négatif » $p = 0,03$), la survenue d'une infection nosocomiale au cours de l'hospitalisation (15 patients (83%) dans le groupe « positif » vs. 103 patients (48%) dans le groupe « négatif » $p < 0,01$) et la durée de séjour en réanimation (24,5 [13,5 ; 34] jours dans le groupe « positif » vs. 12 [7 ; 23] jours dans le groupe « négatif » $p = 0,012$).

Tableau 5. Comparaison des caractéristiques à l'admission en réanimation selon la présence d'auto-anticorps neutralisant des taux élevés d'IFN-I

	Autoanticorps		p
	Négatif N= 215	AAC forte activité neutralisante N= 18	
Femme	45 (21)	2 (11)	0,49
Age (ans)	63 [53 ; 72]	66 [63 ; 74]	0,03
Poids (kg)	90 [80 ; 106]	85 [78 ; 91]	0,28
Taille (cm)	173 [169 ; 177]	174 [171 ; 180]	0,48
IMC (kg/m²)	30 [26 ; 35]	28 [26 ; 30]	0,16
Comorbidités :			
- Tabac	48 (22)	3 (17)	0,79
- Alcool	17 (8)	1 (6)	1
- Diabète	68 (32)	3 (17)	0,29
- Insuffisance cardiaque	29 (14)	3 (17)	0,98

- Insuffisance respiratoire chronique	25 (12)	1 (6)	0,69
- BPCO	24 (11)	2 (11)	1
- Maladie rénale chronique	24 (11)	0 (0)	0,27
- Épuration extra rénale	3 (1)	0 (0)	1
- Cirrhose	2 (1)	0 (0)	1
- Immunosuppression	22 (10)	0 (0)	0,31
Facteurs de risque BMR :			
- Hospitalisation dans les 3 derniers mois	18 (8)	0 (0)	0,41
- Chirurgie dans les 3 derniers mois	6 (3)	0 (0)	1
- Antibiothérapie dans les 3 derniers mois	47 (22)	2 (11)	0,44
- Antécédent BMR	6 (3)	0 (0)	1
- Institutionnalisation en EHPAD	1 (0,5)	0 (0)	1
Gravité à l'admission :			
- SDRA	130 (61)	16 (89)	0,03
- IGS2	37 [29 ; 53]	39 [35 ; 46]	0,5
- SOFA	4 [2 ; 8]	3 [2 ; 6]	0,43

BPCO bronchopneumopathie chronique obstructive, BMR bactérie multirésistante, SDRA syndrome de détresse respiratoire aiguë. Les résultats des variables quantitatives sont exprimés en médiane et intervalle interquartile. Les variables catégorielles sont exprimées par leur effectif et pourcentage de l'effectif total hors données manquantes.

Tableau 6. Comparaison de l'évolution en réanimation selon la présence d'autoanticorps neutralisant des taux élevés d'IFN-I

	Autoanticorps		
	Négatif N= 215	AAC forte activité neutralisante N= 18	p
Support respiratoire :			
- Recours à une ventilation invasive	134 (62)	15 (83)	
- Durée de ventilation invasive (jours)	8 [0 ; 19,5]	15,5 [10 ; 31]	0,03
- ECMO	26 (12)	3 (17)	0,85
Traitement immunosuppresseur :			
- Corticothérapie	145 (67)	16 (89)	0,1
- Autre immunosuppresseur	9 (4)	0 (0)	0,84
Traitement anti infectieux :			
- Antibiothérapie	199 (93)	18 (100)	0,48
- Durée d'antibiothérapie	8 [5 ; 20,5]	15 [7,5 ; 34,5]	0,05
- Antifongiques	23 (11)	5 (28)	0,08
Colonisation BMR réanimation	56 (26)	7 (39)	0,37
Infection nosocomiale en réanimation	103 (48)	15 (83)	< 0,01
- Infection bactérienne	102 (48)	15 (83)	< 0,01
- Infection fongique	20 (10)	5 (28)	0,05
Durée de séjour en réanimation (jours)	12 [7 ; 23]	24,5 [13,5 ; 34]	0,012
Décès en réanimation	44 (21)	7 (39)	0,13
Décès J28	43 (20)	4 (22)	1

ECMO extracorporel membrane oxygenation, BMR bactérie multirésistante. Les résultats des variables quantitatives sont exprimés en médiane et intervalle interquartile. Les variables catégorielles sont exprimées par leur effectif et pourcentage de l'effectif total hors données manquantes.

D. Analyses multivariées

Nous avons par la suite complété nos analyses en explorant par régression logistique la relation entre la présence d'AAC neutralisant des taux élevés (10 ng/mL) d'IFN-I et le risque de survenue d'infection nosocomiale en réanimation. Les variables explicatives introduites dans ce modèle étaient la présence d'AAC neutralisant un taux élevé d'IFN-I (10ng/mL), un traitement par corticothérapie durant l'hospitalisation, le nombre de jours de ventilation invasive, l'âge et le score SOFA à l'admission en réanimation.

Le risque de survenue d'une infection nosocomiale en réanimation était significativement associé à la présence d'AAC neutralisant des taux élevés (10 ng/mL) d'IFN-I (OR [IC_{95%}] : 14,4 [4,8 – 43,22]) ; $p = 0,015$) et à la durée de ventilation invasive (OR [IC_{95%}] par jour de ventilation invasive supplémentaire : 1,39 [1,32 – 1,46] ; $p < 0,01$). Les résultats sont présentés dans la **Figure 7**.

Le risque de survenue d'une infection bactérienne en réanimation était significativement associé à la présence d'AAC neutralisant des taux élevés (10 ng/mL) d'IFN-I (OR [IC_{95%}] : 14,4 [1,56 – 42,89]) ; $p = 0,015$) et la durée de ventilation invasive (OR [IC_{95%}] par jour de ventilation invasive supplémentaire : 1,38 [1,32 – 1,46] ; $p < 0,01$). Les résultats sont présentés dans la **Figure 8**.

Enfin, le risque de survenue d'une infection fongique en réanimation était significativement associé à la présence d'AAC neutralisant des taux élevés (10 ng/mL) d'IFN-I (OR [IC_{95%}] : 5,33 [2,65 – 10,72]) ; $p = 0,017$) et la durée de ventilation invasive (OR [IC_{95%}] par jour de ventilation invasive supplémentaire : 1,04 [1,03 – 1,06] ; $p < 0,01$). Les résultats sont présentés dans la **Figure 9**.

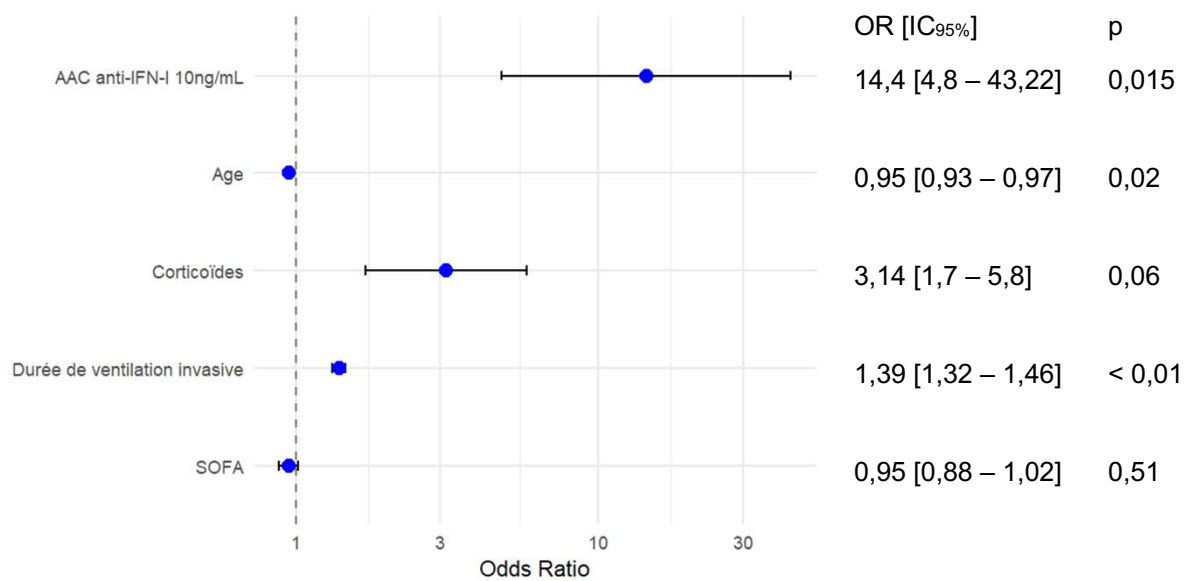


Figure 7 Analyse multivariée du risque de survenue d'une infection nosocomiale en réanimation

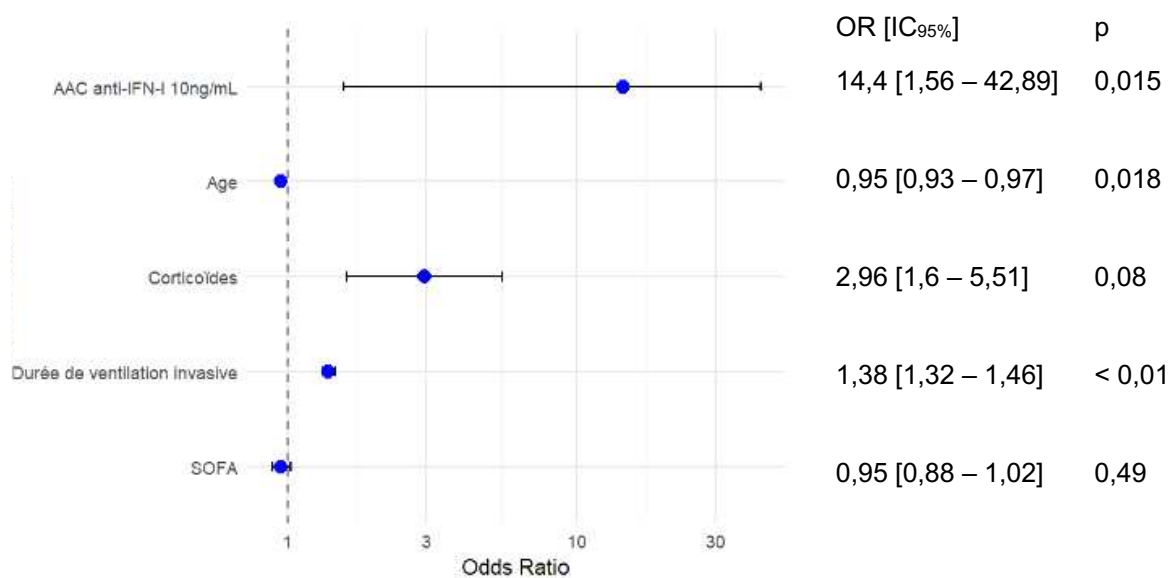


Figure 8 Analyse multivariée du risque de survenue d'une infection bactérienne en réanimation

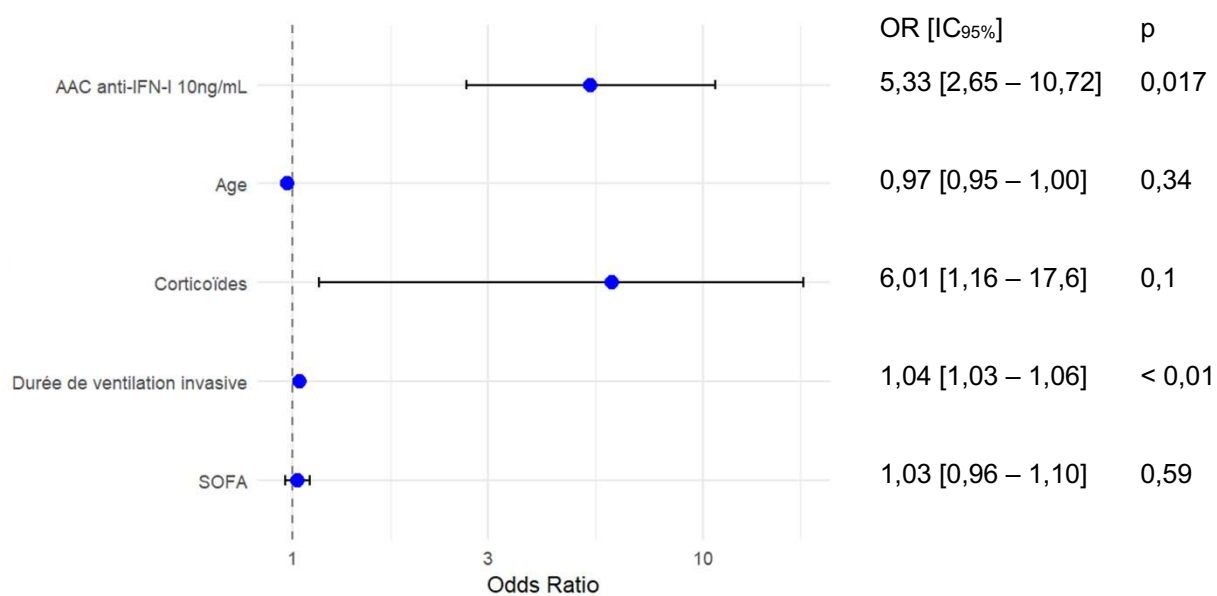


Figure 9 Analyse multivariée du risque de survenue d'une infection fongique en réanimation

Discussion

A. Synthèse des résultats

Notre étude met en évidence que la présence d'AAC anti-IFN-I « toute activité neutralisante » n'est pas associée à une différence significative concernant les caractéristiques des patients à l'admission et leur évolution en réanimation.

Elle semble montrer que, comparativement au groupe dans lequel aucun AAC anti-IFN-I n'est détecté, les patients ayant une forte activité neutralisante d'AAC anti-IFN-I (10 ng/mL) présentent un âge plus élevé, un tableau de SDRA à l'admission plus fréquent, une durée de ventilation invasive plus longue, une durée de séjour en réanimation plus longue et une plus grande fréquence de survenue d'infections nosocomiales au cours du séjour en réanimation.

Par ailleurs, l'analyse multivariée semble mettre en évidence que le risque de survenue d'une infection nosocomiale, bactérienne ou fongique, est indépendamment associé à la présence d'une forte activité neutralisante d'AAC anti IFN-I et à la durée de ventilation invasive.

B. Population

Notre population d'étude est composée de 76% d'hommes, avec un âge médian de 62 ans. Les comorbidités les plus fréquemment retrouvées étaient d'ordre métabolique avec notamment un IMC médian à 30 kg/m² et un antécédent de diabète présent dans 32% des cas. Dix pourcents des patients présentaient un antécédent d'insuffisance cardiaque.

Concernant l'évolution en réanimation, 64% des patients nécessitaient le recours à une ventilation invasive, une ECMO était mise en place dans 14% des cas. Une corticothérapie était initiée chez 77% des patients, une antibiothérapie chez 88% des patients et un traitement antifongique pour 13%. La survenue d'une infection nosocomiale concernait 52% des patients, bactérienne pour 52% et fongique pour 12% des patients. La mortalité était de 26%. L'ensemble de ces caractéristiques sont en cohérence avec les données concernant les sujets atteints de COVID graves précédemment publiées (8,9).

C. Intérêt de la recherche d'AAC anti-IFN-I chez les patients atteints de COVID-19 en réanimation

De nombreuses études se sont intéressées à l'existence d'autoanticorps anti interféron de type I prédisposant à une forme sévère de COVID-19.

Notre étude met en évidence la présence d'AAC « toute activité neutralisante » chez 10% des patients, ce qui est cohérent avec l'étude princeps publiée par Bastard, *et al.* en 2020 qui mettait en évidence la présence d'AAC anti-IFN-I chez 10% des patients atteints de COVID sévère, contre 0% d'AAC chez les patients ayant une infection peu sévère ou asymptomatique et 0,3% des sujets contrôle sains (5). Cette prévalence de 10% chez les patients atteints de COVID sévère est par ailleurs confirmée sur des études plus récentes et sur une méta analyse de Xi Wang, *et al.* (10,11).

Ces auto-anticorps sont plus fréquemment retrouvés chez les hommes et leur prévalence augmente par ailleurs avec l'âge, des données retrouvant jusqu'à 20% des patients âgés de plus de 80 ans atteints de COVID sévère porteurs d'AAC anti-IFN-I

(7). Ils semblent par ailleurs être présents chez les sujets porteurs préalablement à la survenue de l'infection (5,12).

La présence de ces AAC anti-IFN-I neutralise l'activité interféron de type I *in vitro* et *in vivo*, entraînant une diminution de l'immunité innée anti interféron (5,13). Cette diminution de l'immunité innée serait associée à une diminution de la clairance virale et une augmentation de la réponse inflammatoire (14–16).

Concernant les caractéristiques et l'évolution en réanimation associées à la présence d'AAC ; une étude prospective multicentrique de Arrestier, *et al.* menée sur 925 patients admis en réanimation comparait les caractéristiques à l'admission et l'évolution en réanimation entre un groupe de patient négatif pour tout type d'AAC et un groupe positif pour toute activité neutralisante, cette étude ne mettait pas en évidence de différence significative entre les deux groupes (17).

Une étude rétrospective monocentrique de Solanich, *et al.* menée sur 275 patients de réanimation mettait en évidence un nombre significativement plus élevé d'hommes porteurs d'AAC, une concentration en leucocytes significativement plus élevée à l'admission en réanimation et une association significative avec la survenue d'une insuffisance rénale durant l'hospitalisation associées à la présence d'AAC (18).

Enfin, une étude rétrospective multicentrique de Abers, *et al.* menée sur 218 patients de réanimation mettait en évidence l'absence de différence concernant les caractéristiques à l'admission, il existait une différence significative concernant le recours à une ventilation invasive et la survenue d'une infection bactérienne durant l'hospitalisation (14).

Concernant la mortalité ; une étude comparant 1261 patients non vaccinés décédés d'une infection au COVID-19 à 34159 sujets contrôle en population générale dont les

prélèvements avaient été réalisés avant la pandémie met en évidence une prévalence d'environ 1% de patients porteurs d'AAC chez les moins de 70 ans et 4% chez les plus de 70 ans. Le risque relatif de décès appréhendé à l'aide d'un modèle de régression logistique est estimé à 188 chez les patients de moins de 70 ans porteurs d'autoanticorps alpha 2 et omega et 7,2 chez les patients de plus de 70 ans porteur de ces mêmes autoanticorps. L'ensemble suggérant donc un facteur de risque majeur de décès par COVID-19 (19). A l'inverse, les études réalisées spécifiquement sur les patients déjà hospitalisés en réanimation retrouvent des résultats plus nuancés concernant la mortalité, la plupart ne mettant pas en évidence une association significative entre la présence d'AAC et une surmortalité chez ces patients (14,17,18).

Concernant la physiopathologie d'une association entre auto-anticorps et infections nosocomiales bactériennes ; les interférons de type I possèdent des propriétés antibactériennes hétérogènes, médiées par l'interaction hôte-pathogène. Par exemple, les infections à *K.pneumoniae* sont à l'origine de l'activation de cellules NK, qui sécrètent de l'IFN, activant en retour les macrophages et amplifiant la production d'IL12 et la capacité bactéricide. Les infections à *P.aeruginosa* induisent également une réponse IFN via la voie de signalisation cGAS-STING-IFN (20). La présence d'AAC peut être à l'origine d'une inhibition de ces mécanismes antibactériens. Par ailleurs, certains mécanismes indirects pourraient être associés à la survenue d'infections nosocomiales bactériennes, tels qu'une immunosuppression postagressive plus marquée chez les porteurs d'AAC-anti-IFN-I ou une atteinte endothéliale plus sévère. Ces hypothèses restent à démontrer.

L'ensemble de ces travaux suggère donc une association forte entre la présence d'AAC anti-IFN-I et la survenue d'un COVID sévère amenant à une hospitalisation en réanimation. Néanmoins, les caractéristiques cliniques des patients et leur évolution

en réanimation semblent peu influencées par la présence d'AAC. Notre étude se démarque en mettant en évidence une possible association entre une forte activité neutralisante (10ng/mL) et une évolution plus grave en réanimation marquée par une durée de ventilation invasive plus longue, une durée de séjour plus longue et la survenue plus fréquente d'infections nosocomiales bactérienne et fongiques. Ces résultats sont à nuancer compte tenu du très faible effectif de patients positifs à des taux neutralisants élevés (18 patients). L'intérêt d'un dépistage systématique des autoanticorps en l'absence actuelle de preuves robustes permettant de prédire l'évolution des patients de réanimation semble donc nécessiter de faire l'objet d'études complémentaires afin de préciser son éventuel positionnement en pratique clinique.

D. Points forts et limites de l'étude

a. Points forts

Notre étude présente certains points forts. Tout d'abord notre cohorte comporte 345 patients, ce qui représente à notre connaissance la plus large cohorte monocentrique ayant étudié l'association entre AAC et phénotype des patients de réanimation.

Par ailleurs, notre étude est à notre connaissance la seule à s'être intéressée spécifiquement à ces phénotypes en fonction de la présence d'une forte activité neutralisante d'AAC.

b. Limites

La première limite de notre étude concerne son caractère rétrospectif, à l'origine de données manquantes présentées en Annexes. La seconde concerne son caractère

monocentrique, l'ensemble de notre cohorte étant composée de patients hospitalisés en réanimation au CHU de Lille, limitant l'extrapolabilité de nos résultats. Le faible nombre de sujets porteur d'AAC, en particulier ceux neutralisant des taux élevés d'IFN-I, constitue une autre limite majeur de notre travail, motivant la réalisation d'analyses complémentaires sur de larges effectifs afin de confirmer nos résultats. Enfin, nos explorations se sont limitées à une description purement épidémiologique de la population étudiée, ne permettant pas à ce stade de clarifier les éventuels mécanismes associés au surrisque apparent d'infection nosocomiale chez les sujets porteurs d'AAC anti-IFN-I.

E. Perspectives

La recherche d'AAC anti-IFN-I semble actuellement être un outil susceptible d'aider à identifier les patients à risque de présenter une infection sévère au SARS-CoV-2. Un dépistage plus systématique pourrait être envisagé, afin d'initier des mesures de prévention accrues chez les patients porteurs d'AAC, tels que la vaccination ou le recours à des thérapeutiques précoces en cas d'infection avérée.

Concernant les patients hospitalisés, une des perspectives du dépistage d'AAC serait de permettre de recourir à des thérapies de sauvetage. Les échanges plasmatiques ont notamment été évalués dans cette indication, mais restent pour le moment non-recommandés dans le traitement des formes graves de COVID associées à la présence d'AAC (21).

Enfin, l'existence d'une possible corrélation entre forte activité neutralisante d'AAC et survenue d'infections nosocomiales bactériennes et fongiques pourrait faire l'objet d'explorations supplémentaires, tant sur le plan épidémiologique que mécanistique.

De telles études semblent à ce stade nécessaires en vue de déterminer l'existence d'un éventuel lien de causalité entre détection d'AAC neutralisant des taux élevés d'IFN-I et élévation du risque d'infections acquises en réanimation.

Conclusion

Nos résultats semblent montrer qu'une forte activité neutralisante d'AAC (10ng/mL) serait associée à un profil de patients présentant une évolution plus sévère en réanimation, marquée par un âge plus élevé, un tableau de SDRA à l'admission plus fréquent, une durée de ventilation invasive plus longue, une durée de séjour en réanimation plus longue et une plus grande fréquence de survenue d'infections nosocomiales au cours du séjour en réanimation. Ces résultats restent à nuancer compte tenu du faible effectif de patients positifs à ces taux neutralisants élevés et nécessitent de faire l'objet d'études complémentaires. Ainsi, en l'absence actuelle de preuve robuste sur l'évolution de ces patients et sur les éventuelles implications thérapeutiques, le dépistage systématique des AAC semble nécessiter de faire l'objet d'études complémentaires afin de préciser son éventuel positionnement en pratique clinique.

Bibliographie

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 20 févr 2020;382(8):727-33.
2. Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol*. janv 2022;23(1):3-20.
3. Booth A, Reed AB, Ponzo S, Yassaee A, Aral M, Plans D, et al. Population risk factors for severe disease and mortality in COVID-19: A global systematic review and meta-analysis. Madeddu G, éditeur. *PLOS ONE*. 4 mars 2021;16(3):e0247461.
4. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, Le Pen J, Moncada-Velez M, Chen J, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 23 oct 2020;370(6515):eabd4570.
5. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 23 oct 2020;370(6515):eabd4585.
6. Bastard P, Orlova E, Sozaeva L, Lévy R, James A, Schmitt MM, et al. Preexisting autoantibodies to type I IFNs underlie critical COVID-19 pneumonia in patients with APS-1. *J Exp Med*. 5 juill 2021;218(7):e20210554.
7. Bastard P, Gervais A, Le Voyer T, Rosain J, Philippot Q, Manry J, et al. Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in ~4% of uninfected individuals over 70 years old and account for ~20% of COVID-19 deaths. *Sci Immunol*. 10 août 2021;6(62):eabl4340.
8. Chang R, Elhusseiny KM, Yeh YC, Sun WZ. COVID-19 ICU and mechanical ventilation patient characteristics and outcomes—A systematic review and meta-analysis. Lazzeri C, éditeur. *PLOS ONE*. 11 févr 2021;16(2):e0246318.
9. Treskova-Schwarzbach M, Haas L, Reda S, Pilic A, Borodova A, Karimi K, et al. Pre-existing health conditions and severe COVID-19 outcomes: an umbrella review approach and meta-analysis of global evidence. *BMC Med*. 27 août 2021;19(1):212.
10. Eto S, Nukui Y, Tsumura M, Nakagama Y, Kashimada K, Mizoguchi Y, et al. Neutralizing Type I Interferon Autoantibodies in Japanese Patients with Severe COVID-19. *J Clin Immunol*. oct 2022;42(7):1360-70.
11. Wang X, Tang Q, Li H, Jiang H, Xu J, Bergquist R, et al. Autoantibodies against type I interferons in COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. mai 2023;130:147-52.
12. Zhang Q, Bastard P, COVID Human Genetic Effort, Karbuz A, Gervais A, Tayoun AA, et al. Human genetic and immunological determinants of critical COVID-19 pneumonia. *Nature*. 24 mars 2022;603(7902):587-98.
13. Van Der Wijst MGP, Vazquez SE, Hartoularos GC, Bastard P, Grant T, Bueno R, et al. Type I interferon autoantibodies are associated with systemic immune alterations in patients with COVID-19. *Sci Transl Med*. 22 sept 2021;13(612):eabh2624.

14. Abers MS, Rosen LB, Delmonte OM, Shaw E, Bastard P, Imberti L, et al. Neutralizing type-I interferon autoantibodies are associated with delayed viral clearance and intensive care unit admission in patients with COVID-19. *Immunol Cell Biol.* oct 2021;99(9):917-21.
15. Zhang Q, Bastard P, Bolze A, Jouanguy E, Zhang SY, Cobat A, et al. Life-Threatening COVID-19: Defective Interferons Unleash Excessive Inflammation. *Med.* déc 2020;1(1):14-20.
16. Hale BG. Autoantibodies targeting type I interferons: Prevalence, mechanisms of induction, and association with viral disease susceptibility. *Eur J Immunol.* juin 2023;53(6):2250164.
17. Arrestier R, Bastard P, Belmondo T, Voiriot G, Urbina T, Luyt CE, et al. Auto-antibodies against type I IFNs in > 10% of critically ill COVID-19 patients: a prospective multicentre study. *Ann Intensive Care.* 31 déc 2022;12(1):121.
18. Solanich X, Rigo-Bonnin R, Gumucio VD, Bastard P, Rosain J, Philippot Q, et al. Pre-existing Autoantibodies Neutralizing High Concentrations of Type I Interferons in Almost 10% of COVID-19 Patients Admitted to Intensive Care in Barcelona. *J Clin Immunol.* nov 2021;41(8):1733-44.
19. Manry J, Bastard P, Gervais A, Le Voyer T, Rosain J, Philippot Q, et al. The risk of COVID-19 death is much greater and age dependent with type I IFN autoantibodies. *Proc Natl Acad Sci.* 24 mai 2022;119(21):e2200413119.
20. Qiu M, Li J, Wu W, Ren J, Wu X. The dual role of type I interferons in bacterial infections: from immune defense to pathogenesis. *Vidal JE, éditeur. mBio.* 9 juill 2025;16(7):e01481-25.
21. De Prost N, Bastard P, Arrestier R, Fourati S, Mahévas M, Burrel S, et al. Plasma Exchange to Rescue Patients with Autoantibodies Against Type I Interferons and Life-Threatening COVID-19 Pneumonia. *J Clin Immunol.* avr 2021;41(3):536-44.

Annexe 1 : Données cliniques manquantes

	Effectif total N = 345
Femme	0
Age (ans)	0
Poids à l'admission (kg)	12
Taille (cm)	22
IMC (kg/m²)	13
Comorbidités :	
- Tabac	0
- Alcool	0
- Diabète	0
- Insuffisance cardiaque	0
- Insuffisance respiratoire chronique	0
- BPCO	0
- Maladie rénale chronique	0
- Épuration extra rénale	0
- Cirrhose	0
- Immunosuppression	0
Facteurs de risque de BMR :	
- Hospitalisation dans les 3 derniers mois	0
- Chirurgie dans les 3 derniers mois	0
- Antibiothérapie dans les 3 derniers mois	0
- Antécédent BMR	0

- Institutionnalisation en EHPAD	0
Gravité à l'admission :	
- SDRA	0
- IGS2	7
- SOFA	89
Support respiratoire :	
- Recours à une ventilation invasive	0
- Durée de ventilation invasive (jours)	0
- ECMO	0
Traitement immunosuppresseur :	
- Corticothérapie	0
- Autre immunosuppresseur	1
Traitement anti infectieux :	
- Antibiothérapie	0
- Durée d'antibiothérapie (jours)	5
- Antifongiques	3
Colonisation BMR réanimation	3
Infection nosocomiale en réanimation	4
- Infection bactérienne	6
- Infection fongique	12
- Durée de séjour en réanimation (jours)	2
Décès en réanimation	0
Décès J28	0

AUTEURE : Nom : ENGELS

Prénom : Léa

Date de soutenance : 2 octobre 2025

Titre de la thèse : Caractéristiques associées à la détection d'auto-anticorps anti-interféron de type I chez les patients admis en réanimation pour COVID-19.

Thèse - Médecine - Lille 2025

Cadre de classement : Réanimation

DES + FST/option : Médecine intensive réanimation

Mots-clés : COVID-19, AAC-anti-IFN-I

Résumé

Contexte : La COVID-19, maladie émergente à SARS-CoV-2 présente une hétérogénéité clinique large, responsable d'une infection sévère dans 10% des cas. Les auto-anticorps anti-interférons de type I ont été retrouvés chez 10% des patients atteints de COVID sévère dans des études multicentriques. Peu d'études se sont intéressées à l'évolution en réanimation de ces patients hospitalisés pour COVID sévère porteurs d'AAC. Cette étude avait pour but de caractériser ces patients et leur évolution en fonction de la présence d'AAC, ainsi que les caractéristiques associées à la présence d'une forte activité neutralisante d'AAC anti-IFN-I.

Matériel et méthode : Étude de cohorte monocentrique rétrospective réalisée dans le Pôle de Médecine Intensive Réanimation du CHU de Lille, ayant analysé 345 patients inclus sur la période de mars 2020 à mars 2022. Les patients inclus étaient admis pour COVID-19 confirmé par PCR et ont bénéficié d'un dosage des AAC durant l'hospitalisation. Nous avons étudié les caractéristiques et l'évolution des patients selon la présence d'AAC « toute activité neutralisante » ou « forte activité neutralisante » en comparaison aux patients sans AAC.

Résultats : nous avons séparé notre population en 3 groupes (négatif sans AAC, AAC toute activité neutralisante et AAC forte activité neutralisantes). Nous ne retrouvons pas de différence significative en comparant les patients négatifs aux patients porteurs d'AAC toute activité neutralisante. Une différence significative était mise en évidence chez les patients porteurs d'AAC forte activité neutralisante (10ng/mL) en comparaison aux patients négatifs sur l'âge (66 [63 ; 74] ans dans le groupe « positif » vs. 63 [53 ; 72] ans dans le groupe « négatif » $p = 0,03$), l'admission pour SDRA (16 patients (89%) dans le groupe « positif » vs. 130 patients (61%) dans le groupe « négatif » $p = 0,03$), la durée de ventilation invasive (15,5 [10 ; 31] jours dans le groupe « positif » vs. 8 jours [0 ; 19,5] dans le groupe « négatif » $p = 0,03$), la survenue d'une infection nosocomiale au cours de l'hospitalisation (15 patients (83%) dans le groupe « positif » vs. 103 patients (48%) dans le groupe « négatif » $p < 0,01$) et la durée de séjour en réanimation (24,5 [13,5 ; 34] jours dans le groupe « positif » vs. 12 [7 ; 23] jours dans le groupe « négatif » $p = 0,012$). Par ailleurs, la réalisation d'analyse multivariée mettait en évidence un risque de survenue d'une infection nosocomiale, bactérienne ou fongique, indépendamment associé à la présence d'une forte activité neutralisante d'AAC anti IFN-I et à la durée de ventilation invasive.

Conclusion : une forte activité neutralisante d'AAC-anti-IFN-I semble associée à un profil de patients plus âgés, plus fréquemment hospitalisés pour SDRA, présentant une durée de ventilation invasive et une durée de séjour plus longue et une survenue plus fréquente d'infections nosocomiales bactériennes et fongiques.

Composition du Jury :

Président : Professeur Julien POISSY

Assesseurs :

Docteur Paul BASTARD

Professeur Emmanuel FAURE

Directeur de thèse : Docteur Alexandre GAUDET