

### **LA TASK FORCE MARSEILLAISE EXPLORE COVID-19 PUBLIE LES RESULTATS DU PROJET DE RECHERCHE EPONYME**

- **Cette étude a permis de mieux comprendre la mécanique immunitaire à l'œuvre dans le COVID-19 et l'orage de cytokines à l'origine des formes sévères de la maladie.**
- **Sur la base de ces résultats, les Hôpitaux Universitaires de Marseille - AP-HM mènent actuellement une étude clinique de phase II randomisée en double aveugle pour évaluer la sécurité et l'efficacité de l'anticorps anti-C5aR d'Innate Pharma, l'avidoralimab, chez des patients atteints de pneumonie sévère due au COVID-19.**

**Marseille, France, 8 Mai 2020** - Dans le cadre de Marseille Immunopôle (MI), un groupe d'hôpitaux marseillais associant les services d'urgence, de soins intensifs et de médecine interne des Hôpitaux Universitaires de Marseille – AP-HM (Hôpital de la Timone et Hôpital Nord) et de l'HIA Laveran, la plateforme d'immunoprofilage MI/AP-HM et la société de biotechnologie Innate Pharma dévoilent les résultats d'EXPLORE COVID-19, publiés en libre accès sur [Research Square](#).

Ce projet de recherche translationnel avait pour but de mieux comprendre la réponse immunitaire des patients atteints de COVID-19 et d'identifier des approches d'immunothérapies qui permettraient de combattre l'infection virale.

#### **L'immunologie du COVID-19**

Le système immunitaire joue un double rôle dans le COVID-19. Une fois qu'ils ont identifié le SARS-CoV-2, nos globules blancs s'activent, éliminent le virus en quelques jours avant de revenir à leur état normal. Cette séquence est retrouvée chez tous les patients dont la grande majorité présentent peu ou pas de symptômes. Chez 15% d'entre eux, cette phase est néanmoins suivie d'une tempête immunitaire : alors qu'il a « terminé le travail », le système immunitaire s'emballe entraînant une hyper-inflammation des poumons : le patient ressent une gêne respiratoire qui peut déboucher sur un Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA).

À ce jour, les mécanismes immunitaires impliqués dans les deux phases de la maladie sont encore mal compris et aucun traitement n'a démontré son efficacité contre le COVID-19, notamment dans les formes sévères qui sont à l'origine de la plupart des décès.

#### **Résultats de l'étude EXPLORE COVID-19**

En analysant la réponse immunitaire de 82 patients à différents stades de la maladie (pauci-symptomatiques, atteints d'une pneumonie ou d'un SDRA), les chercheurs ont pu préciser une partie de la dynamique immunitaire à l'œuvre dans le COVID-19. Ils ont ainsi confirmé que la lymphopénie (une baisse du taux de globules blancs qui touche à la fois les cellules T, B et NK) augmentait avec la sévérité de la maladie et identifié des freins immunitaires induits par le SARS-CoV-2. Dans les formes sévères, on observe ainsi une augmentation de l'expression des récepteurs inhibiteurs PD-1 et NKG2A à la surface des cellules T et NK tandis que ces dernières sur-expriment le récepteur CD39. Ces dernières données soutiennent le rationnel des essais cliniques en cours et potentiels avec les inhibiteurs de ces points de contrôle immunitaires aux premiers stades de COVID-19.

## COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Enfin, dans le sang des patients atteint d'une forme sévère de COVID-19, les chercheurs ont rapporté que le niveau de C5a, un peptide hautement inflammatoire de la cascade du complément, augmentait avec la gravité de la maladie. Ils ont alors montré que les cellules myéloïdes présentes dans les alvéoles pulmonaires de ces mêmes patients sur-exprimaient, C5aR1, le récepteur de C5a. Ceci est conforme au rôle clé bien connu de la voie C5a/C5aR dans la surproduction de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6, TNF $\alpha$  notamment, la tempête de cytokines, signalée dans plusieurs infections virales (SARS-Cov-1, H1N1, H5N1...) mais aussi, comme l'ont montré les chercheurs, dans le COVID-19.

Sur la base de ces résultats, Innate Pharma a récemment annoncé le début d'un essai clinique de phase II randomisé en double aveugle, baptisé FORCE<sup>1</sup>, évaluant la sécurité et l'efficacité de son anticorps anti-C5aR, l'avdoralimab (IPH5401), chez des patients atteints de pneumonie sévère due au COVID-19.

« Cette étude démontre une nouvelle fois que lors des infections virales les mécanismes immunitaires qui permettent à l'organisme de mettre naturellement un terme à la phase inflammatoire peuvent s'emballer et devenir délétères » souligne le **Pr. Eric VIVIER**, Professeur à l'AP-HM - Université d'Aix-Marseille-Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy, Directeur Scientifique d'Innate Pharma et Coordinateur de Marseille Immunopôle. « Nous avons observé de fortes concentrations sanguines de la protéine C5a et une surexpression de son récepteur à la surface des cellules myéloïdes, un mécanisme dont on sait qu'il contribue à l'hyper-inflammation des poumons. Ainsi, une fois activé par des protéines du SARS-CoV-2, le duo C5a/C5aR entraîne l'attraction et l'activation de polynucléaires neutrophiles et de macrophages, contribuant à la tempête cytokinique à l'œuvre dans les pneumonies liées au COVID-19. C'est ce mécanisme nocif que nous tentons aujourd'hui de bloquer à l'aide de l'anticorps anti-C5aR. »

« Au cours de cette étude longitudinale, nous avons analysé 40 paramètres qui témoignent de la réponse immunitaire au SARS-CoV-2. Nous avons ainsi pu mesurer l'implication des cellules lymphoïdes, des cellules myéloïdes et de différents points de contrôle immunitaire aux deux phases du COVID-19 et identifier des pistes thérapeutiques potentielles » rappelle le **Dr. Frédéric VELY**, Maître de Conférence en Immunologie à l'Université Aix-Marseille, Directeur de la plateforme d'immuno-profiling MI/AP-HM de l'Hôpital de la Timone. « Ainsi, au-delà de l'anti-C5aR, des anticorps d'immunothérapie déjà développés dans le cancer comme ceux bloquant les récepteurs CD39, PD-1 et NKG2A pourraient permettre de stimuler l'action des lymphocytes T et NK aux premiers stades de la maladie. »

« Nous savons désormais que le COVID-19 est une maladie systémique qui touche de multiples organes et tissus mais la détresse respiratoire reste le principal problème auquel sont confrontés les équipes de réanimation » témoigne le **Dr. Julien CARVELLI**, médecin-réanimateur à l'unité de soins intensifs de l'Hôpital de la Timone (AP-HM) « Pour donner aux poumons le temps de se reconstituer, nous avons recours à un ventilateur voire à un respirateur artificiel mais le processus est long, il peut entraîner des séquelles et se révéler parfois insuffisant. Nous avons donc plus que jamais besoin d'un traitement qui nous permette de réduire le temps passé sous respirateur et de sauver des vies. »

« Ces résultats sont importants puisqu'ils vont enrichir nos connaissances sur la physiopathologie de ces syndromes et ouvrir sur des essais thérapeutiques randomisés en double-aveugle contre placebo » ajoute **Emilie GARRIDO-PRADALIE**, Directrice de la Recherche Clinique et de l'Innovation à l'AP-HM « Au-delà de cette aventure scientifique et médicale, EXPLORE COVID-19 est aussi une histoire humaine. Pour

---

<sup>1</sup> FORCE: **FOR** COVID-19 **E**limination

## COMMUNIQUÉ DE PRESSE

---

*se mobiliser vite, délivrer efficacement, mais aussi rigoureusement, nous avons besoin de talents mais aussi de beaucoup d'engagement et de solidarité. Ces qualités font la force du collectif Marseille Immunopôle.»*

Innate Pharma a financé l'étude EXPLORE COVID-19 qui a été conduite dans ses laboratoires de Marseille-Luminy ainsi que dans le laboratoire d'immuno-profiling MI/AP-HM de l'Hôpital de la Timone, sous la direction du Dr Frédéric VÉLY.

### **Identification of immune checkpoints in COVID-19** | [DOI:10.21203/rs.3.rs-27340/v1](https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-27340/v1)

Julien Carvelli<sup>1,8</sup>, Olivier Demaria<sup>2,8</sup>, Frédéric Vély<sup>3,4,8</sup>, Luciana Batista<sup>2,9</sup>, Nassima Chouaki Benmansour<sup>5,9</sup>, Joanna Fares<sup>2,9</sup>, Sabrina Carpentier<sup>2,9</sup>, Marie-Laure Thibult<sup>2,9</sup>, Ariane Morel<sup>2,9</sup>, Pascale André<sup>2</sup>, Agnès Represa<sup>2</sup>, Christelle Piperoglou<sup>3,4</sup>, the Explore COVID-19 IPH group<sup>2</sup>, the Explore COVID-19 Medical group, Pierre Yves Cordier<sup>5</sup>, Erwan Le Dault<sup>5</sup>, Christophe Guervilly<sup>6</sup>, Pierre Simeone<sup>1</sup>, Marc Gainnier<sup>1</sup>, Yannis Morel<sup>2</sup>, Mikael Ebbo<sup>7</sup>, Nicolas Schleinitz<sup>7</sup>, Eric Vivier<sup>2,3,4\*</sup>

<sup>1</sup>Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille, Hôpital de la Timone, Réanimation des Urgences, France, <sup>2</sup>Innate Pharma, Marseille, France, <sup>3</sup>Aix Marseille Univ, CNRS, INSERM, CIML, Marseille, France, <sup>4</sup>Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille, Hôpital de la Timone, Immunology, Marseille Immunopole, France, <sup>5</sup>Hôpital d'Instruction des Armées Laveran, Marseille, France, <sup>6</sup>Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille, Hôpital Nord, Service de Pathologie Infectieuse et Tropicale, France, <sup>7</sup>Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille, Hôpital de la Timone, Internal Medicine, France. <sup>8</sup>These authors contributed equally: Julien Carvelli, Olivier Demaria, Frédéric Vély. <sup>9</sup>These authors contributed equally: Luciana Batista, Nassima Chouaki Benmansour, Joanna Fares, Sabrina Carpentier, Marie-Laure Thibult, Ariane Morel. \*Corresponding author

---

### **Hôpitaux Universitaires de Marseille-AP-HM**

Avec 4 hôpitaux et 3 400 lits, les Hôpitaux Universitaires de Marseille – AP-HM, troisième centre hospitalier universitaire (CHU) en France, est le premier employeur de la région, avec plus de 12 000 salariés et près de 2 000 médecins. Ses missions sont le traitement, l'enseignement, la recherche ainsi que la prévention et l'éducation à la santé. Ses établissements offrent une gamme complète de spécialités médicales, allant des soins de proximité aux traitements avancés de pathologies rares et complexes, pour les adultes et les enfants. Ses équipes médicales et de soins s'engagent à fournir des soins alliant excellence et proximité, facilement accessibles à tous.

**Plus d'informations sur le site de l'AP-HM et @aphm actu**

#### **Contacts presse**

**Camille PEUVRIER**

33(0)6 66 11 25 12

[camille.peuvrier@ap-hm.fr](mailto:camille.peuvrier@ap-hm.fr)

---

## COMMUNIQUÉ DE PRESSE

---

### Marseille Immunopôle

Pôle français d'immunologie, Marseille Immunopôle fédère les femmes et les hommes, chercheurs, cliniciens, ingénieurs, techniciens et industriels, qui travaillent à la recherche et au développement d'anticorps d'immunothérapie contre les cancers et les maladies inflammatoires et de nouvelles solutions de diagnostic en immuno-oncologie.

MI rassemble un continuum d'excellence allant de la découverte de cibles au développement clinique de candidats médicaments et de tests de diagnostic : Université d'Aix-Marseille (AMU), CNRS, Inserm, 10 centres de recherche & technologie, 3 hôpitaux des Hôpitaux Universitaires de Marseille – AP-HM, l'Institut Paoli-Calmettes, Eurobiomed, des biotechnologies et des industriels, au premier rang desquels les leaders français de l'immuno-oncologie Innate Pharma et HalioDx. Soutenu par l'ensemble des pouvoirs publics et des acteurs de l'innovation du territoire, le Comité Départemental de la Ligue Française contre le Cancer, la Banque Publique d'Investissement et le Commissariat Général à l'Investissement. Le siège de MI est situé à l'hôpital de la Timone à Marseille.

**Plus d'informations sur le site de [Marseille Immunopole](#) et [@Immunopole](#)**

#### Contacts presse

**Marie PUVIEUX (France)**

33 (0)6 10 54 36 72

**Dr. Ana Maria LEON ORTIZ (International)**

33 (0)7 71 82 12 29

[marseille-immunopole@atcg-partners.com](mailto:marseille-immunopole@atcg-partners.com)

### Hôpital d'Instruction des Armées Laveran

L'hôpital Laveran a été inauguré le 7 novembre 1963. Il porte le nom d'Alphonse Laveran, illustre médecin militaire qui, en 1880, a découvert le parasite responsable du paludisme. Il a été récompensé en 1907 par le prix Nobel de Médecine. Construit au départ pour compléter l'équipement hospitalier militaire de la région et comme hôpital de convalescence pour les malades évacués des théâtres d'opérations extérieures, il deviendra très rapidement en septembre 1966, Hôpital d'Instruction des Armées (HIA).

L'hôpital Laveran compte 221 lits et 885 agents, dont 540 militaires. En 2019, il a enregistré plus de 43000 consultations, 25 770 passages aux urgences, 13400 hospitalisations de médecine et chirurgie et 2870 gardes au SMUR. Hôpital de référence de la Légion étrangère, Laveran ne compte parmi ses patients que 24 % de militaires.

**Plus d'informations sur le site du [Service de Santé des Armées](#) et [@HopitalLaveran](#)**

#### Contacts presse

**Colonel Laurent CHARLES**

33 (0)4 9161 70 20

[laurent.charles@intradef.gouv.fr](mailto:laurent.charles@intradef.gouv.fr)

**Capitaine Michel HAERING**

33(0)6 82 80 97 56

[michel.haering@intradef.gouv.fr](mailto:michel.haering@intradef.gouv.fr)