

La sérothérapie au secours des cas sévères de Covid-19

Publié le 21 avril 2020.

Collectif « Diffusons la science, pas le virus » : <http://diffusonslascience.fr/>

Equipe « Mécanismes d'immunité et stratégies thérapeutiques » : Eric Cascales, Marie Grandjean, Yoann Santin, Boris Taillefer

Directeurs de publication : Tâm Mignot & Yann Vacher

A retenir : Face à l'absence de vaccin et en attendant les résultats des essais de diverses molécules contre le Covid-19, la stratégie de la sérothérapie est une piste potentielle pour contrer l'épidémie. La sérothérapie, utilisée avec succès contre d'autres maladies infectieuses, consiste à utiliser les anticorps d'une personne guérie pour traiter une personne malade, sans pour autant lui conférer une immunité à long terme contre le virus. Malgré des premiers résultats peu concluants concernant le Covid-19, la sérothérapie à grande échelle apparaît comme une stratégie disponible rapidement mais contraignante en termes logistiques et biologiques.

LES ANTICORPS, FRUITS D'UN LONG PROCESSUS IMMUNITAIRE Lors d'une infection à un pathogène (on prendra ici l'exemple d'un virus), l'organisme se défend grâce à son système immunitaire. Ce système immunitaire est constitué de deux barrières. Dans la première ligne de défense, les cellules de l'immunité innée vont reconnaître le virus de manière aspécifique, puis le détruire (Figure 1- 1). Mais certains virus parviennent à surpasser cette première barrière immunitaire, comme semble le faire le SARS-CoV-2¹, pouvant ainsi provoquer une infection plus grave. Dans ce cas, ce sont les cellules de la seconde ligne défensive, l'immunité adaptative, qui vont prendre le relais. Parmi elles, les lymphocytes B ont un rôle majeur : elles sont chargées de produire les anticorps, qui sont des protéines capables de se fixer spécifiquement au virus. Les lymphocytes B produisant ces anticorps spécifiques doivent eux-mêmes rencontrer le virus pour s'activer et se multiplier (Figure 1- 2), ce qui peut prendre plus d'une semaine à cause du très faible nombre de lymphocytes B spécifiques de ce nouveau virus dans l'organisme. Les anticorps ainsi libérés dans le sang se fixent au virus, ce qui empêche son développement et facilite sa destruction par les cellules de l'immunité innée (Figure 1- 4 et 5). Les lymphocytes B sont en partie sauvegardés par l'organisme pour pouvoir faire face plus rapidement à une seconde infection par le même virus : c'est ce qu'on appelle la mémoire immunitaire (Figure 1- 3). C'est sur ce principe que s'appuie la vaccination pour immuniser l'organisme contre un pathogène jamais rencontré. En absence d'un vaccin efficace, le délai nécessaire à la mise en place de l'immunité adaptative est parfois trop long pour neutraliser naturellement un virus, et peut conduire à un stade plus grave de la maladie.

LA SÉROTHÉRAPIE : LES ANTICORPS DES GUÉRIS POUR SOIGNER LES MALADES À la fin du XIX^{ème} siècle, les travaux de Louis Pasteur démontrent l'efficacité de la vaccination qui consiste à injecter l'agent pathogène atténué dans l'organisme pour que ce dernier développe une protection sans contracter la maladie. En parallèle, se développe la sérothérapie qui consiste, à l'inverse, à injecter des anticorps de patients guéris chez une personne qui n'a pas encore développé ses propres

anticorps (Figure 1- 6). On parle d'immunisation passive, par opposition à l'immunisation active procurée par les vaccins. Les anticorps ainsi délivrés agissent directement dans le sang en cas de septicémie ou bien rejoignent le foyer infectieux pour inactiver l'agent pathogène (Figure 1- 5). Ces techniques posent les bases de l'immunothérapie². On peut noter que ce mécanisme est similaire à la protection passive du nourrisson qui est dépendante des anticorps maternels acquis d'abord par le cordon ombilical puis par l'intermédiaire du lait maternel.

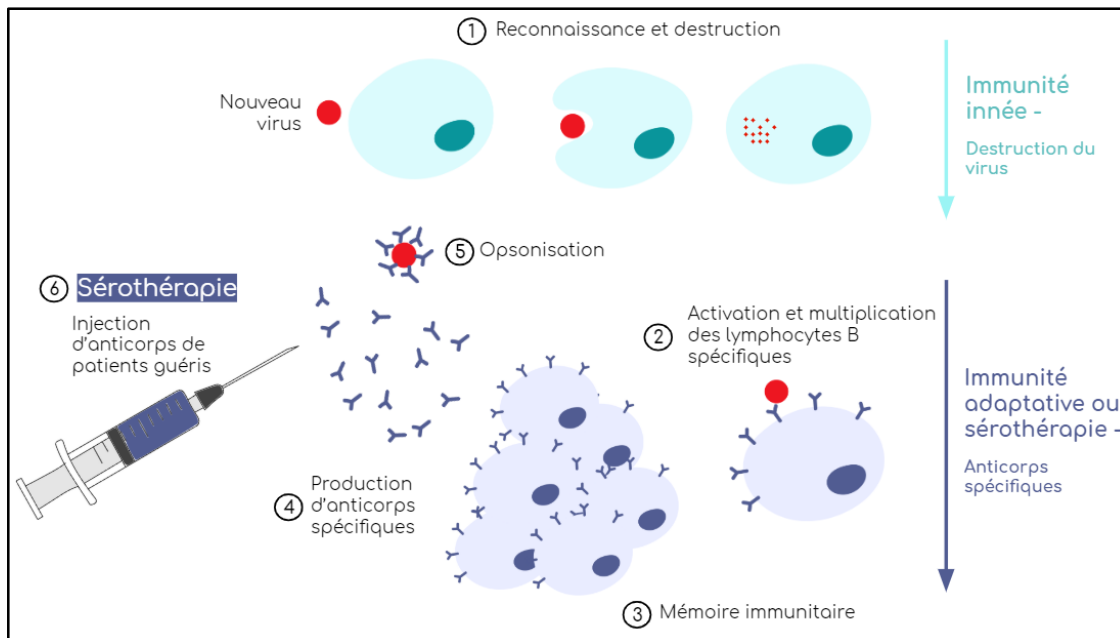


Figure 1 Immunités innée et adaptative, anticorps et sérothérapie.

1) Les cellules de l'immunité innée reconnaissent le nouvel agent pathogène de manière aspécifique et le détruisent. **2)** Si cette étape ne suffit pas, l'immunité adaptative se met en place : un lymphocyte B spécifique au pathogène va être sélectionné et multiplié. **3)** Une partie de ces lymphocytes sont stockés dans la mémoire immunitaire pour une réponse ultérieure plus rapide et efficace. **4)** Les lymphocytes B libèrent des anticorps spécifiquement dirigés contre l'agent pathogène dans le sang. **5)** Ces anticorps se fixent à l'agent pathogène, c'est l'opsonisation, permettant sa neutralisation et sa destruction par les cellules phagocytaires. **6)** La sérothérapie permet d'agir directement sur l'étape d'opsonisation en injectant des anticorps spécifiques du pathogène provenant d'un patient guéri.

UNE TECHNIQUE QUI RESTE ENCORE À PROUVER Après sa mise en place à la fin du XIXe siècle, la sérothérapie a été largement utilisée contre les maladies infectieuses qui frappaient le monde, comme la diphtérie, le tétanos, le choléra et d'autres toxi-infections¹⁹. Ces traitements à base d'anticorps animaux sont toujours disponibles de nos jours pour traiter le tétanos et la diphtérie en dernier recours, pour les personnes qui ne sont pas à jour des vaccins. Plus récemment, la sérothérapie a été envisagée dans plusieurs épidémies sans apporter de preuves fortes de son efficacité, comme dans le traitement du SARS, de la maladie d'Ebola ou de la grippe³⁻⁶ (Figure 3). Ce type de thérapie a progressivement été abandonné au profit de la vaccination et de l'antibiothérapie, car elle possède beaucoup de contraintes, telles que la disponibilité de sang qui dépend du nombre de patients guéris de la maladie, et la qualité du sérum qui varie d'un patient à l'autre. Toutefois, elle reste une piste à explorer quand aucun médicament n'est disponible lors d'une épidémie, comme dans le cas du Covid-19^{7,8}.

LES ESSAIS NON CONCLUANTS SUR LE COVID-19 Cette stratégie est donc une alternative thérapeutique dans la lutte contre le SARS-CoV-2. Plusieurs essais cliniques sont actuellement en cours d'évaluation et des résultats préliminaires sont disponibles. Dans deux premières études, l'ensemble des patients testés (5 et 10 patients) ont vu leur charge virale, c'est à dire la quantité de virus dans l'organisme, indétectable après 3 à 12 jours de traitement^{9,10}. Toutefois, ces études sont fragilisées par plusieurs facteurs comme le très petit nombre de patients testés, une charge virale initiale différente entre les patients ou encore l'absence de groupe témoin ne recevant pas le traitement. Dans la première étude, les 5 patients n'ont pas une charge virale similaire avant le traitement et on observe donc un temps de rémission différent. De plus, cette étude ne comporte pas de groupe contrôle qui permettrait de comparer le temps de rémission avec ou sans traitement. Dans la seconde étude, 3 patients sur 10 possèdent des symptômes sévères avant traitement mais sont diagnostiqués négatifs pour le SARS-CoV-2. Aussi, les valeurs des tests qualifiés de positif avant traitement sur les 7 autres patients représentent en fait des charges virales très faibles (Ct \geq 35). De telles valeurs sont qualifiées de négatives dans d'autres études¹¹, et l'on peut donc considérer que tous les patients sont négatifs dans cette étude (Figure 2). Or, l'efficacité du traitement est évaluée par un test négatif des patients, ce qui rend cette étude non concluante. Dans les deux études, les patients ont subi d'autres traitement antiviraux en parallèle de la sérothérapie, rendant impossible toute conclusion sur l'efficacité de cette technique dans le traitement du Covid-19. Une autre étude indique la réduction des symptômes de 6 patients mais possède les mêmes limitations que les études précédentes : la dynamique de rémission n'est pas la même chez tous les patients puisqu'ils sont à des stades différents de la maladie¹².

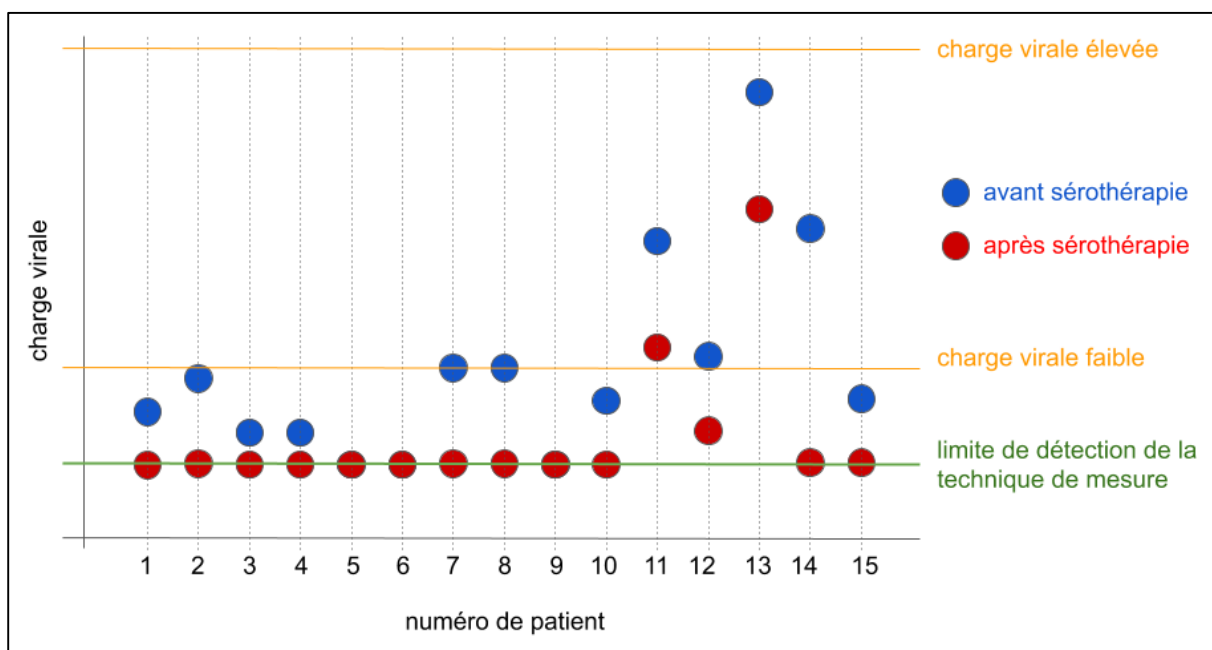


Figure 2 Charge virale avant et après sérothérapie des patients issus de l'essai de Shen⁹ (1 à 10) et Duan¹⁰ (11 à 15). La charge virale a été quantifiée par un test RT-qPCR. La limite de détection avec cette technique est indiquée par la barre verte. Les tests sont réalisés avant (cercles bleus) et 3 jours après (cercles rouges) le traitement au plasma sanguin. Les barres oranges indiquent des valeurs considérées comme des charges virales faibles et élevées.

LES LIMITES DE LA SÉROTHÉRAPIE POUR LUTTER CONTRE LE COVID-19 Le transfert de plasma peut se faire à titre préventif ou être destiné à des patients en début de maladie pour empêcher son évolution. On peut aussi penser à une application sur des cas plus avancés atteints de septicémie pour neutraliser les particules virales présentes dans le sang, par exemple. Cependant, la logistique nécessaire à cette technique rend difficile son application à tous les cas¹³. En effet, le nombre de donneurs est limité par plusieurs facteurs dont le faible nombre de cas de Covid-19 et les contre-indications au don du sang. Un dépistage systématique permettrait de repérer les personnes positives ayant combattu le virus et faciliter le tri des donneurs potentiels.

Aussi, beaucoup d'inconnues subsistent quant au temps de l'effet protecteur de cette thérapie et sur la quantité de plasma à administrer. Il est difficile d'estimer la quantité d'anticorps nécessaire pour neutraliser le virus, qui dépend de l'évolution de la maladie, donc de la charge virale dans l'organisme. Or, une étude montre que la moitié des patients convalescents (~47% de n=175) présentent peu d'anticorps dirigés contre le virus¹⁴, ce qui diminue encore le nombre de donneurs potentiels. Ce phénomène a déjà été observé lors de l'épidémie de MERS où la sérothérapie était envisagée¹⁵.

Les autres limites des immunothérapies sont ses effets secondaires possibles. Bien que rares, ils peuvent aller de symptômes grippaux à l'atteinte des reins mais aussi provoquer des réactions allergiques¹⁶. Enfin, un dernier risque réside dans un phénomène immunologique encore mal compris dû à l'apport d'anticorps en trop petite quantité qui cause en fait l'aggravation de la maladie¹⁷. Ces risques nécessitent donc d'être mesurés par des tests cliniques robustes avant application.

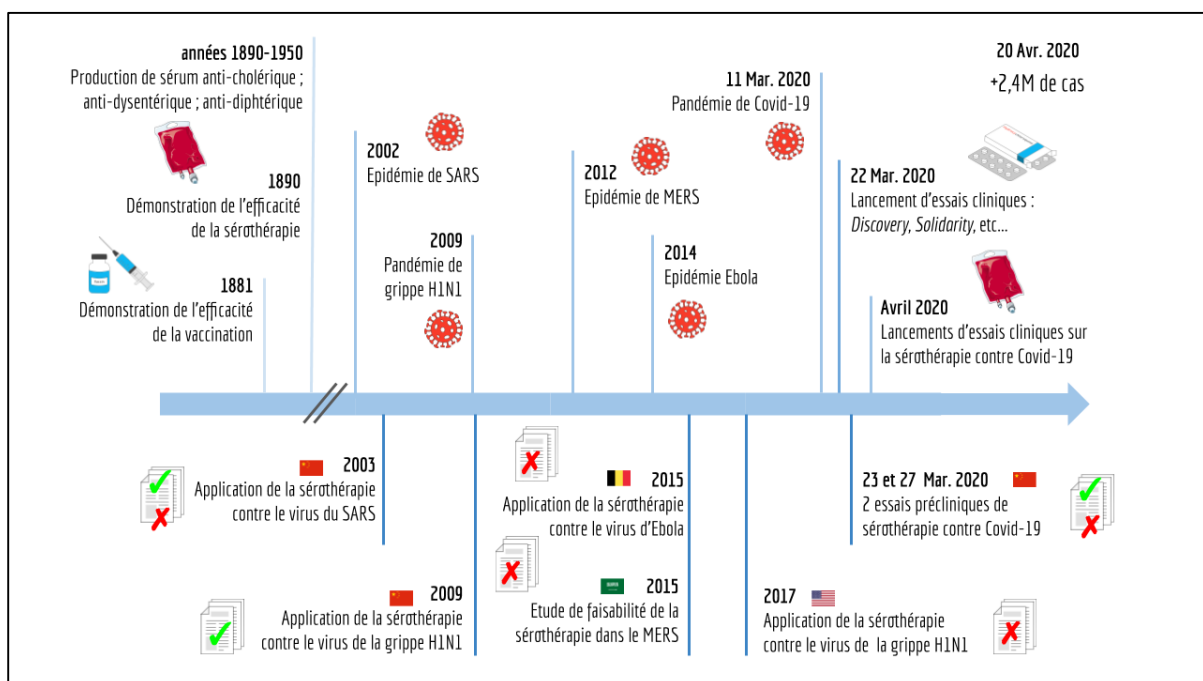


Figure 3. Frise chronologique de l'histoire et l'application de la sérothérapie

DE NOUVELLES ÉTUDES POUR LEVER LES DOUTES Pour l'heure, l'efficacité de la sérothérapie contre le Covid-19 est encore à démontrer (Figure 3). Dans le but d'avoir des résultats définitifs, des essais cliniques ont été lancés. Parmi eux, l'essai Coviplasm inclut 200 donneurs guéris et 30 patients receveurs dans un état sévère. Des essais sont aussi prévus au Canada par un consortium regroupant

des dizaines d'instituts, avec 1200 patients, et dont les résultats sont attendus mi-juillet. En parallèle, d'autres approches d'immunothérapeutiques sont aussi à l'essai, comme la thérapie anticorps, différent de la sérothérapie par l'origine et la cible des anticorps injectés¹⁸. Ces traitements visent cette fois à réduire la réponse immunitaire - on parle d'immunomodulateur - qui est la cause des lésions tissulaires caractéristique des cas sévères. Autrement, des vaccins ciblant spécifiquement la SARS-CoV-2 sont en cours de test pour le traitement du Covid-19. Alors qu'une solution vaccinale ne sera apportée que dans plusieurs mois, un espoir réside dans un vaccin déjà connu et éprouvé, le BCG. Dans notre prochain article, nous détaillerons les différentes stratégies vaccinales en cours de développement contre le Covid-19.

REFERENCES

1. Zhou, G. & Zhao, Q. Perspectives on therapeutic neutralizing antibodies against the novel coronavirus SARS-CoV-2. *Int. J. Biol. Sci.* **16**, 1718–1723 (2020).
2. Manohar, A., Ahuja, J. & Crane, J. K. Immunotherapy for infectious diseases: past, present, and future. *Immunol. Invest.* **44**, 731–737 (2015).
3. Cheng, Y. *et al.* Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **24**, 44–46 (2005).
4. van Griensven, J. *et al.* Evaluation of convalescent plasma for Ebola virus disease in Guinea. *N. Engl. J. Med.* **374**, 33–42 (2016).
5. Hung, I. F. *et al.* Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic Influenza A (H1N1) 2009 Virus Infection. *Clin. Infect. Dis.* **52**, 447–456 (2011).
6. Beigel, J. H. *et al.* Immune plasma for the treatment of severe influenza: an open-label, multicentre, phase 2 randomised study. *Lancet Respir. Med.* **5**, 500–511 (2017).
7. Casadevall, A. & Pirofski, L. The Ebola epidemic crystallizes the potential of passive antibody therapy for infectious diseases. *PLOS Pathog.* **11**, e1004717 (2015).
8. Bozzo, J. & Jorquera, J. I. Use of human immunoglobulins as an anti-infective treatment: the experience so far and their possible re-emerging role. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* **15**, 585–604 (2017).
9. Shen, C. *et al.* Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA* (2020) doi:10.1001/jama.2020.4783.
10. Duan, K. *et al.* The feasibility of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients: a pilot study. <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.16.20036145> (2020) doi:10.1101/2020.03.16.20036145.
11. Gautret, P. *et al.* Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int. J. Antimicrob. Agents* 105949 (2020) doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
12. Ye, M. *et al.* Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China. *J. Med. Virol.* (2020) doi:10.1002/jmv.25882.
13. Bloch, E. M. *et al.* Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. *J. Clin. Invest.* (2020) doi:10.1172/JCI138745.
14. Wu, F. *et al.* Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.30.20047365> (2020) doi:10.1101/2020.03.30.20047365.
15. Arabi, Y. M. *et al.* Feasibility of using convalescent plasma immunotherapy for MERS-CoV infection, Saudi Arabia. *Emerg. Infect. Dis.* **22**, 1554–1561 (2016).
16. Guo, Y., Tian, X., Wang, X. & Xiao, Z. Adverse effects of immunoglobulin therapy. *Front. Immunol.* **9**, (2018).
17. Halstead, S. B. Dengue antibody-dependent enhancement: knowns and unknowns. *Microbiol. Spectr.* **2**, (2014).
18. Walker, L. M. & Burton, D. R. Passive immunotherapy of viral infections: 'super-antibodies' enter the fray. *Nat. Rev. Immunol.* **18**, 297–308 (2018).
19. Demont, M. De la sérothérapie à l'immunothérapie moderne, un siècle d'avancées médicales. Thèse de doctorat, Université de Lille 2, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille (2015). <https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/50feeea7-6142-4f87-a484-d391e031688e>