

## L'immunothérapie contre la Covid-19

Brahim TAKOURT\*

### Résumé

Le concept d'immunothérapie pour combattre les maladies infectieuses n'est pas nouveau. L'immunothérapie passive consiste à injecter, au tout début de l'infection, des anticorps permettant aux patients les plus fragiles de mieux se défendre contre l'infection virale et d'éviter l'évolution vers une forme sévère de la Covid-19. Cette approche thérapeutique n'est pas destinée à être utilisée à grande échelle, elle est préconisée simplement chez les patients à risque comme les personnes âgées, les personnes souffrant de maladies chroniques (diabète, hypertension artérielle, obésité, cancer, maladies auto-immunes, ...). L'immunothérapie active vise à proposer des vaccins spécifiques au virus pour une fin de prophylaxie dans le but de stopper la propagation de la pandémie de la Covid-19.

Mots clés : Immunothérapie ; anticorps monoclonaux ; Covid-19

## Immunotherapy against Covid-19

### Abstract

The concept of immunotherapy to fight infectious diseases is not new. Passive immunotherapy consists of injecting, at the very beginning of the infection, antibodies allowing the most fragile patients to better defend themselves against the viral infection and to avoid the evolution to a severe form of Covid-19. This therapeutic approach is not intended to be used on a large scale; it is simply recommended for patients at risk such as the elderly, people suffering from chronic diseases (diabetes, arterial hypertension, obesity, cancer, autoimmune diseases, ...). Active immunotherapy aims to provide virus-specific vaccines for prophylaxis in order to stop the spread of the Covid-19 pandemic.

Key words: Immunotherapy; monoclonal antibodies; Covid-19

Université Mohamed VI des Sciences de la Santé, Casablanca. Maroc

\* @ : b.takourt@somadiag.com

## Introduction

Compte tenu des impacts de la Covid-19 sur la santé mondiale, il est urgent de développer des approches thérapeutiques efficaces, qui viendraient compléter l'arsenal thérapeutique jusqu'ici limité contre le SARS-CoV-2. La compréhension de l'immunopathologie du SARS-CoV-2 et de l'infection hôte-virus est nécessaire pour développer de nouvelles connaissances sur le traitement et la gestion de la pathologie Covid-19. Les approches immunothérapeutiques de cette maladie visent à inhiber l'infection virale ou à modifier la réponse immunitaire hyperactivée contre le SARS-CoV-2. Dans cet article, nous faisons le point sur deux approches : l'immunothérapie passive et l'immunothérapie active.

## L'immunothérapie passive

### Les interférons

#### IFN de type I

Ils sont divisés en plusieurs sous-types : les IFN- $\alpha$  et  $\beta$ , les plus courants et les plus étudiés, sont impliqués dans l'immunité innée antivirale dans la plupart des cellules de l'organisme. Le SARS-CoV-2 peut entraver la production d'IFN-1 en altérant les voies de signalisation. Le faible taux de mortalité de la Covid-19 chez les enfants semble être attribué au faible seuil de production d'IFN.

#### IFN- $\lambda$

Aussi appelés les INF de type III, ils sont impliqués dans la réponse immunitaire contre les infections virales, le traitement par IFN- $\lambda$  pourrait stimuler une réponse immunitaire plus forte contre le virus. Ainsi, le peginterféron IFN- $\lambda$ , a été utilisé dans les essais cliniques traitant la Covid-19. L'application d'IFN aux premiers stades de la Covid-19 pourrait induire une réponse antivirale plus forte et inhiber l'infection. Mais à des stades tardifs et sévères de la maladie, l'injection des IFN pourrait induire une réponse immunitaire hyperactivée et aggraver la tempête des cytokines.

## Les anticorps

### Le plasma de convalescence

Il a été utilisé pour le traitement de plusieurs maladies, comme la grippe. Il a également des avantages cliniques chez les patients atteints du SRAS. Cette approche a montré des résultats efficaces dans la prise en charge thérapeutique des patients souffrant d'une Covid-19 aiguë et sévère. Le plasma de convalescence limite l'infection virale et module la tempête des cytokines, ce qui améliore la fonction respiratoire chez les patients Covid-19. Malgré ces résultats prometteurs, il est nécessaire de réaliser des études cliniques très poussées afin de définir la posologie et l'efficacité de cette approche dans le traitement de la Covid-19.

### Les anticorps monoclonaux (mAbs)

Ils sont utilisés pour le traitement de plusieurs maladies, y compris les cancers et les maladies infectieuses. Cette approche a montré une efficacité clinique chez les patients atteints de SRAS et de MERS. Les mAbs spécifiques à la protéine SARS-CoV-2-spike ont montré des résultats prometteurs avec une inhibition significative du virus SARS-CoV-2, et une possibilité de prévenir l'infection chez les patients à haut risque.

### Les immunoglobulines intraveineuses (IgIV)

Elles sont couramment utilisées pour le traitement de plusieurs maladies inflammatoires systémiques. Des travaux récents ont étudié l'efficacité thérapeutique de l'IgIV à haute dose chez les patients atteints de pneumonie sévère à Covid-19, pour améliorer significativement la fièvre et la dyspnée.

## Blocage des cytokines

### L'interleukine 1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )

Il s'agit d'une cytokine pro-inflammatoire qui joue un rôle important dans la progression de l'inflammation respiratoire dans de nombreuses infections virales. En réponse à une infection alvéolaire par le SARS-CoV-2, les macrophages sécrètent de l'IL-1 $\beta$ ,

qui induit de la fièvre et stimule les mécanismes conduisant à la fibrose respiratoire pulmonaire. Cette interleukine est associée à la gravité de la Covid-19, mais une inhibition de l'IL-1 $\beta$  pourrait être une approche efficace pour réduire la progression vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).

## L'interleukine 6 (IL-6)

La production incontrôlée de l'IL-6 induit le SDRA, conduit à la destruction de la membrane alvéolaire et provoque une hémorragie pulmonaire. Les taux sériques très élevés d'IL-6 sont associés à la gravité de l'infection à la Covid-19. Par conséquent, le blocage de l'IL-6 par un anticorps monoclonal (mAb anti-IL-6) pourrait inverser le mécanisme inflammatoire et réduire la gravité de la Covid-19.

L'application du tocilizumab a montré des bénéfices cliniques prometteurs chez certains patients atteints de la Covid-19. L'application incontrôlée ou inutile de la tocilizumab pourrait être associée à certains effets indésirables.

Les derniers résultats de l'essai *Recovery* attestent l'efficacité du tocilizumab dans les formes sévères de la Covid-19 (février 2021). Dans cette même optique, Hermine et al. ont publié une mise à jour le 17 mai 2021, attestant que le tocilizumab limite le risque de recours à la réanimation des patients atteints de pneumonie modérée à sévère.

## Tumor necrosis factor $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )

C'est une cytokine impliquée dans la cascade de l'inflammation, en particulier dans les mécanismes lésionnels tissulaires. Le TNF- $\alpha$  est l'une des premières cytokines produites par les cellules immunitaires innées de la Covid-19. Selon le rôle du TNF  $\alpha$  dans la progression de la tempête de cytokines, une inhibition du TNF- $\alpha$  pourrait être considérée comme une approche prometteuse pour réduire l'hyperinflammation dans une infection sévère à la Covid-19.

## L'interleukine 17 (IL-17)

Il s'agit d'une cytokine inflammatoire qui semble jouer un rôle important dans la progression du SDRA. Cette

cytokine est produite par les cellules lymphoïdes innées, et contribue à l'inflammation excessive du poumon par une activation des cellules Th17. Ainsi, une inhibition de l'IL-17 pourrait être utilisée comme une approche potentielle pour inhiber la progression du SDRA et des lésions tissulaires pulmonaires dans la Covid-19.

## L'interféron gamma (IFN- $\gamma$ )

C'est une cytokine soluble membre de la classe des interférons de type II. La production excessive d'IFN- $\gamma$  favorise la progression d'une inflammation sévère et des lésions des tissus pulmonaires. L'inhibition de l'IFN- $\gamma$ , à l'aide d'anticorps anti-IFN- $\gamma$ , pourrait être une approche immunothérapeutique efficace pour empêcher une progression vers le SDRA lors d'une infection sévère à la Covid-19.

## Le complément

Le système du complément assiste la fonction antimicrobienne du système immunitaire et stimule l'activation des neutrophiles. Bien que les fractions du complément ne soient pas des cytokines, certains d'entre eux ont des fonctions immunitaires similaires aux cytokines. Grâce à ces mécanismes, le système du complément exerce un rôle important dans la propagation de l'inflammation. Les fractions C3 et C5 sont deux membres majeurs du complément, l'inhibition de ces deux fractions à l'aide d'anticorps monoclonaux spécifiques a été envisagée dans les essais cliniques sur la Covid-19.

## L'immunothérapie active

C'est l'utilisation de vaccins spécifiques au SARS-CoV-2 en tant qu'approches de prophylaxie afin de stopper la propagation de la pandémie Covid-19. Le principe de la vaccination consiste à introduire dans l'organisme un pathogène inoffensif (rendu inactif) ou une de ces composantes afin d'initier une réponse immunitaire primaire, capable de synthétiser des anticorps et de générer des lymphocytes T. Une

deuxième rencontre avec ce germe ou une de ces composantes (principe actif du vaccin) engendre une réponse immunitaire spécifique, neutralisante, rapide et efficace.

## Conclusion

Une réponse immunitaire antivirale inadéquate et une inflammation sévère induite par une réponse immunitaire dysfonctionnelle sont les deux principaux défis de la Covid-19. Le développement de nouvelles thérapies immunitaires qui ciblent ces deux paramètres peut améliorer les résultats cliniques des patients atteints de la Covid-19. Les approches immunothérapeutiques de la Covid-19 visent à inhiber l'infection virale ou à modifier une réponse immunitaire hyperactive contre le SARS-CoV-2. Dans le cas de patients atteints de la Covid-19 et dont la vaccination est contre indiquée, une approche immunothérapeutique bien adaptée au stade clinique et à l'état physiologique du patient est très recommandée.

## Points essentiels

- Les essais cliniques utilisant la sérothérapie définissent la stratégie thérapeutique en fonction de l'état physiologique de chaque patient candidat en respectant un certain nombre de paramètres tels que l'âge, la présence ou pas de maladies chroniques, la présence de maladies auto-immunes, ...
- Jusqu'à présent aucune stratégie thérapeutique n'a été adoptée définitivement.
- La recherche clinique est toujours en évaluation des essais cliniques, mais les derniers résultats sont prometteurs.

## Conflit d'intérêt

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt.

## Références

- Aminjafari A et al. The possible of immunotherapy for COVID-19 : A systematic review. *J Intimp.* 2020;8:106455.
- Caffrey M et al. Drug that boosts immunotherapy studied as tool to Battle COVID-19 in patients with cancer. *AJMC.* 2020;26(8):sp240.
- Chai KL et al. Plasma de convalescence ou immunoglobuline hyperimmune pour les personnes atteintes de la COVID-19 : une revue systémique dynamique. *Cochrane.* 2020. Doi : 10.1002/14651858.CD013600.
- Chai KL et al. Le plasma provenant de personnes ayant guéri de la COVID-19 est-il un traitement efficace pour les personnes atteints de la COVID-19 ?. *Cochrane.* 2020. Doi : 10.1002/14651858.CD013600.
- Esmelzadeh A et al. Immunobiology and immunotherapy of COVID-19 : Aclinically updated overview. *JCP.* 2021;236(4):2519-43.
- Le Brun F. Covid-19 : la sérothérapie désormais possible hors essais cliniques. *Medscape.* 2020. Disponible sur : "<https://www.univadis.fr/viewarticle/covid-19-la-serotherapie-desormais-possible-hors-essais-cliniques-719692>".
- Ottaviano M et al. Impact of COVID-19 outbreak on cancer immunotherapy in italy : a survey of young oncologist. *Jitc.* 2020;8(2):e001154.
- Thelliez P. Une autre piste thérapeutique contre le SARS-CoV-2 : la sérothérapie. 2020. Disponible sur : "<https://www.vidal.fr/actualites/2582.mars2020>".
- Hermine O et al. Covid-19 : le tocilizumba limite le risque de recours à la réanimation des patients atteints de pneumonie modérée à sévère. *Fondation pour la recherche médicale.* 2021. Disponible sur : "[www.frm.org/recherches-maladies-infectieuses](http://www.frm.org/recherches-maladies-infectieuses)".
- La revue du praticien. Anticorps monoclonaux dans la Covid : nouveaux résultats prometteurs. 2021. Disponible sur : "[www.larevue.du.praticien.fr](http://www.larevue.du.praticien.fr)".