

# S A N T É

## DES ANTICORPS ULTRAPERFORMANTS

### pour combattre la COVID-19

Des chercheurs américains et néerlandais viennent d'isoler du sang de personnes ayant guéri de la COVID-19 des anticorps extrêmement puissants, capables de neutraliser à très faibles concentrations le virus responsable de la maladie.

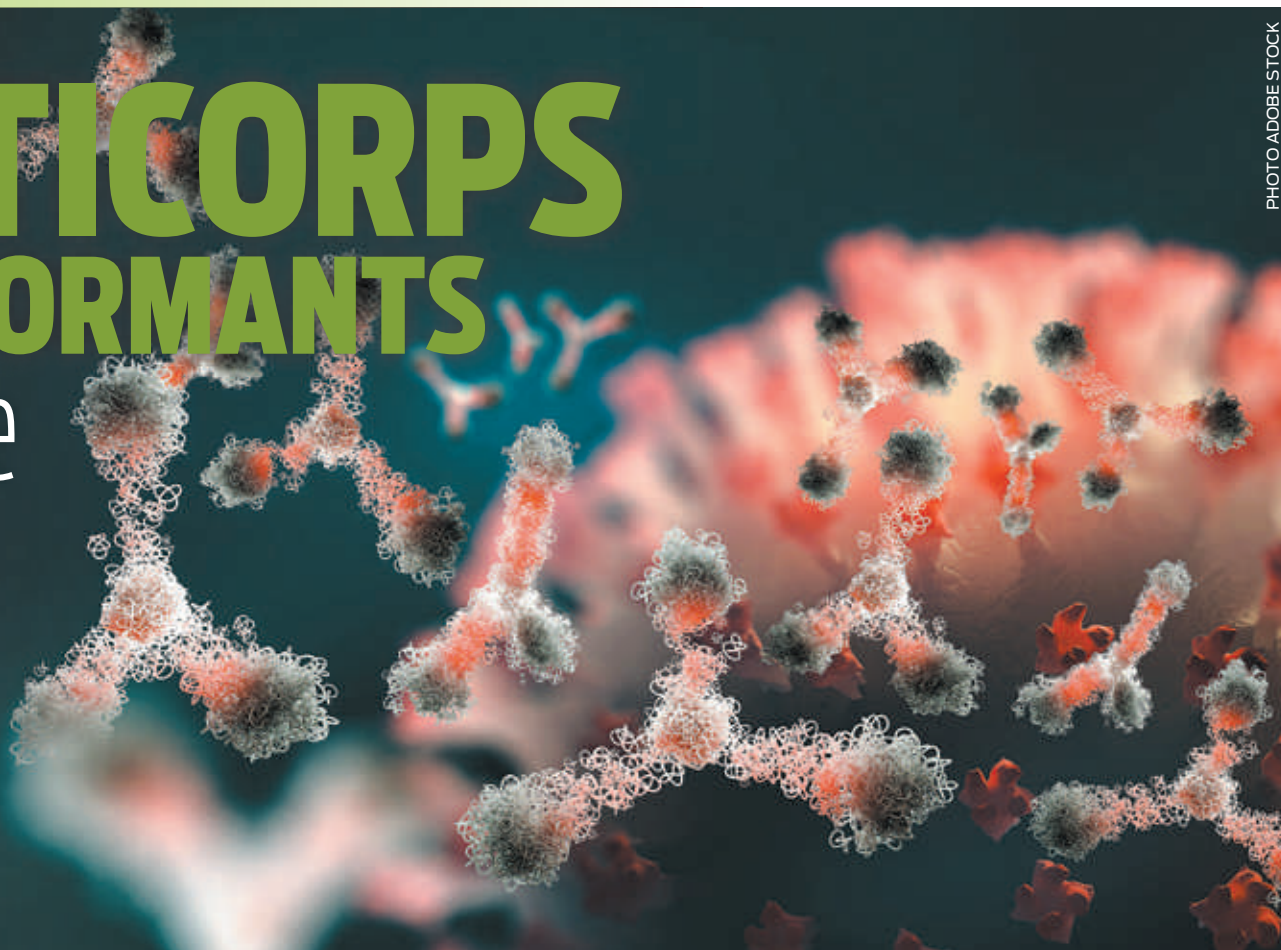


PHOTO ADOBE STOCK



**RICHARD BÉLIVEAU**  
Docteur en biochimie  
Collaboration spéciale

Lorsque notre système immunitaire est mis en présence d'un agent infectieux comme le coronavirus SARS-CoV-2, certains globules blancs (les lymphocytes B) vont s'activer et débiter la production d'anticorps destinés à neutraliser le virus.

Il s'agit d'une réponse hyper spécialisée : chaque clone de lymphocyte B va produire un anticorps différent, reconnaissant une région (épitope) bien précise du virus, et c'est pour cette raison que ces anticorps sont qualifiés de monoclonaux. Évidemment, ces anticorps monoclonaux n'auront pas tous la même capacité de neutralisation : certaines régions du virus sont moins importantes pour son activité biologique, de sorte qu'un anticorps qui interagit avec une de ces régions n'aura que peu d'impact sur l'infection.

Cependant, lorsqu'un anticorps interagit spécifiquement avec un domaine du virus qui est absolument essentiel pour son activité, le potentiel de neutralisation par l'anticorps sera nettement supérieur et peut permettre l'élimination du virus et mener à la guérison.

#### DOMAINE CRITIQUE

Les analyses moléculaires de la structure du coronavirus ont montré que la région du virus la plus importante

pour son activité se situe au niveau des pics externes, en particulier une région appelée RBD (receptor binding domain) impliquée dans la liaison avec la protéine membranaire ACE2 et qui est absolument essentielle pour l'entrée du virus dans les cellules (1). Ce n'est donc pas par hasard si le sang de patients convalescents qui ont vaincu la COVID-19 montre la présence d'anticorps monoclonaux dirigés contre cette région du virus (2).

Selon des résultats récents, certains de ces anticorps possèdent une affinité extraordinaire pour la portion RBD du coronavirus et peuvent donc neutraliser le virus à de très faibles concentrations (3). À partir d'échantillons de sang de patients qui avaient été touchés par la COVID-19 et avaient guéri, des chercheurs néerlandais sont parvenus à isoler 19 anticorps neutralisants dirigés contre cette portion RBD du virus, dont 2 qui possédaient une activité de neutralisation tout à fait remarquable, avec une interaction avec le virus détectée à des concentrations aussi faibles que 7 nanogrammes (un millionième de milligramme ou 0,000 000 001 g) par millilitre.

Des anticorps anti-RBD aussi puissants (affinité de l'ordre du ng/mL) ont aussi été obtenus par un groupe californien à partir du plasma convalescent de trois donneurs différents, et ces anticorps ont protégé les animaux modèles (hamsters) exposés à des quantités très élevées de SARS-CoV-2 (4). La détec-

tion de ces anticorps ultraperformants chez différents individus touchés par la COVID-19 suggère donc que la réponse immunitaire au coronavirus présente des similitudes d'une personne à l'autre et que ces anticorps contribuent à la guérison de cette maladie.

#### L'UNION FAIT LA FORCE

La pression évolutive fait en sorte que les virus doivent constamment s'adapter pour améliorer leur chance de survie, par exemple en mutant des portions de leur matériel génétique pour devenir résistants aux médicaments antiviraux. Un des problèmes potentiels des anticorps monoclonaux contre le coronavirus est qu'une simple mutation du virus dans la région reconnue par l'anticorps pourrait complètement abolir la capacité de neutralisation de l'anticorps et le rendre totalement inefficace.

Les chercheurs de la firme Regeneron ont récemment montré qu'on pouvait pallier ce problème en utilisant un mélange contenant deux anticorps dirigés contre des régions différentes du coronavirus (5).

Lorsque le virus est exposé pendant quelques générations de son cycle de reproduction aux anticorps, il parvient effectivement à modifier légèrement la structure de sa région RBD et à devenir complètement résistant à chacun des huit anticorps monoclonaux développés par les chercheurs. Par contre, lorsque

le virus fait face à un mélange de deux anticorps qui reconnaissent chacun une région distincte du domaine RBD, il devient incapable d'échapper à la pression exercée par le cocktail d'anticorps.

Selon les auteurs, ces cocktails d'anticorps monoclonaux représentent possiblement le futur de la thérapie antivirale contre la COVID-19 en attendant le développement d'un vaccin. Les essais cliniques avec le cocktail d'anticorps développé par Regeneron qui démarrent prochainement devraient permettre de répondre à cette question.

- (1) Lan J et coll. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature* 2020; 581 : 215-220.
- (2) Ju B et coll. Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Nature*, publié le 26 mai 2020.
- (3) Brouwer PJM et coll. Potent neutralizing antibodies from COVID-19 patients define multiple targets of vulnerability. *Science*, publié le 15 juin 2020.
- (4) Rogers TF et coll. Isolation of potent SARS-CoV-2 neutralizing antibodies and protection from disease in a small animal model. *Science*, publié le 15 juin 2020.
- (5) Baum A et coll. Antibody cocktail to SARS-CoV-2 spike protein prevents rapid mutational escape seen with individual antibodies. *Science*, publié le 15 juin 2020.