

Print

COVID graves, admettre l'existence des anticorps facilitateurs

Par [Emma Kahn](#)

Mondialisation.ca, 25 août 2020

[AIMSTB](#) 23 août 2020

Url de l'article:

<https://www.mondialisation.ca/covid-graves-admettre-lexistence-des-anticorps-faciliteurs/5648707>



Fin des vacances, retour à la triste réalité de cette rentrée 2020: Quelques industriels, par esprit de lucre, s'appêtent comme prévu à nous faire prendre des risques immenses en diffusant sans précautions réelles et à l'échelle de toute la planète des vaccins anti-COVID, et même des suites anti-Covid-anti-grippe: Le Dr Emma Kahn, notre virologue émérite, nous explique ici ce qui guette les pauvres Humains tentés par ces dangereuses protections... Bonne lecture.

Résumé

Le phénomène de facilitation des infections virales par les anticorps existe pour de nombreux virus dont les coronavirus. Au lieu de se comporter comme le décrit l'immunologie classique (effet protecteur), les anticorps permettent au virus de pénétrer plus facilement dans les cellules cibles. Ce mécanisme pourrait rendre dangereux un futur vaccin contre la Covid-19 : cet effet a été mis en évidence au cours d'essais sur des animaux avec des candidats vaccins contre le SARS1 de 2003. Cette facilitation pourrait aussi expliquer la deuxième phase de la maladie chez les patients

sévèrement atteints : la phase inflammatoire aiguë serait due à la facilitation par les taux élevés d'anticorps anti-SARS-CoV-2 retrouvés exclusivement chez les patients sévèrement atteints.

La facilitation

Le phénomène des anticorps facilitateurs est une réponse « inadéquate » à une nouvelle infection par un virus au cours de laquelle les anticorps présents contre ce virus vont aggraver l'infection. Ces anticorps ont été produits suite à une première infection (ou vaccination) par un virus apparenté (ou plus rarement par le même virus).

Cette réponse est considérée comme inadéquate par l'immunologie théorique pour laquelle les anticorps ont un rôle protecteur contre les infections.

Le mécanisme est l'ADE = antibody dependent enhancement (facilitation dépendante des anticorps); il y a **facilitation de l'entrée du virus** dans la cellule par les anticorps résiduels mais aussi **modification de l'expression des cytokines inflammatoires et des mécanismes antiviraux intracellulaires**. Les immunités innée et adaptative sont toutes deux altérées.

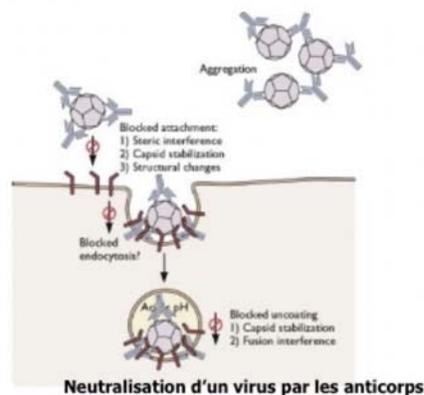
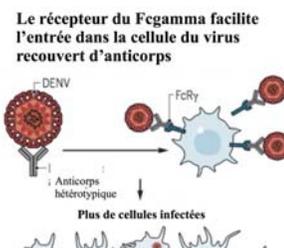


Figure 1 : Virus neutralization by antibodies (Virology blog 2009) <http://www.virology.ws/2009/07/24/virus-neutralization-by-antibodies/>. Cette figure liste les possibilités théoriques de neutralisation d'un virus : les anticorps peuvent interférer avec la liaison du virion aux récepteurs cellulaires, bloquer l'absorption, empêcher le désenrobage des génomes dans les endosomes (vésicules d'endocytose) ou provoquer l'agrégation des virions, ceci est observé *in vitro*, mais on ne sait pas s'il se passe la même chose *in vivo*, où le milieu intérieur est plus complexe et les interactions moléculaires différentes. Une revue complète est parue en 2015 sur la facilitation par les anticorps des infections virales. (Taylor et al., 2015)



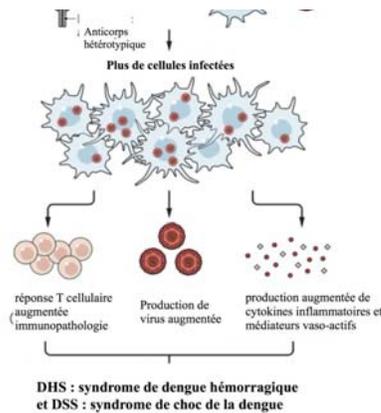


Figure 2 : Illustration tirée de <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/imr.12367>
« Fc receptors in antibody dependent enhancement of viral infections »

Pour obtenir la neutralisation d'une particule virale il faut une concentration d'anticorps supérieure à un certain seuil. En dessous de ce seuil, il peut y avoir **facilitation de l'infection (ADE)**.

- Soit extrinsèque : le nombre de cellules infectées par le virus va être augmenté,
- Soit intrinsèque : par modulation de la réponse innée et augmentation de la production de virions. Ces deux voies augmentent le relargage de médiateurs vaso-actifs et la sévérité de la maladie.

S'agissant des mécanismes :

- Les anticorps IgG jouent le rôle de pont moléculaire entre le virus et le récepteur du Fc (fragment non spécifique de l'antigène de l'IgG) exprimé à la surface d'une cellule cible du virus : une cellule de la lignée myéloïde le plus souvent mais d'autres types cellulaires possèdent un récepteur du fragment Fc.
- Par l'intermédiaire de la fixation du complément par les IgG et IgM.

De nombreux types de cellules expriment à leur surface des **récepteurs du complément** (le complément est un ensemble de protéines du sérum jouant un rôle dans les réactions immunitaires). Cette fixation du complément par ADE va **permettre au virus d'attaquer des cellules qui ne sont pas sa cible habituelle et donc entraîner une maladie atypique et plus sévère** : Les fibroblastes et cellules endothéliales sont capables, comme les cellules immunitaires de fixer la principale protéine du complément, la C1q (Fonseca et al., 2001). **Il a été montré que cette voie facilite certaines infections virales** (virus Ebola, certains Parvovirus ; Von Kietzell et al., 2014)

ADE dû à une infection apparentée précédente?

La possibilité d'ADE a été évoquée pour la Covid-19. (Sette et Crotty, 2020; Tero, 2020; Kadkhoda K, 2020).

Il existe un **vaste répertoire d'anticorps neutralisants** et/ou se lient in vitro aux épitopes du SARS-CoV-2 : Certains de ces anticorps sont **spécifiques du SARS2** (Premukar et al., 2020; Yuan et al., 2020) et d'autres présentent une **forte réactivité croisée avec les HCoV** (Wec et al., 2020). **La présence de ces anticorps à réactivité croisée pourrait faire craindre un phénomène de facilitation de l'infection au SARS2 par des infections antérieures à HCoV.**

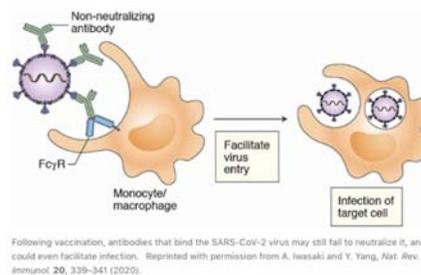
Cependant les travaux de Sekine et Gallais montrent que des personnes exposées mais pauci ou asymptomatiques présentent une réponse cellulaire robuste au SARS2 tout en étant séronégatives pour les anticorps spécifiques du SARS-CoV-2. Ces personnes pauci ou asymptomatiques pour la Covid (mais ayant été exposées) ont toutes des anticorps à réactivité croisée vis-à-vis des HCoV et du SARS-Cov-2, ces anticorps n'ayant par conséquent pas entraîné d'ADE étant donné le cours bénin de l'infection.

ADE possible avec un vaccin ?

Cependant d'après Rachel Roper (experte en vaccins anti-coronavirus, « SARS Vaccines : where are we ? » Roper et Rehm, 2009) **le principal problème à prendre en compte dans le développement de vaccins anti-coronavirus est l'ADE** : facilitation de la pénétration du virus dans les cellules par le récepteur du fragment Fc des immunoglobulines.

Une revue de 2016 (Enjuanes et al., 2016) également écrite par des développeurs de vaccins souligne les mêmes craintes. Une interview récente de deux experts en vaccins français souligne aussi ce danger (Launay O. et Floret D., 2020), des experts américains ont aussi soulevé le problème. (Hotez, 2020; Peebles L., 2020 ; Akiko Iwasaki & Yexin Yang, 2020)

Cet ADE a été montré par des essais sur les animaux de vaccins contre le SARS-CoV-1 de 2003. (Tseng et al., 2012; Bolles et al., 2011; Yasui et al., 2008)



Following vaccination, antibodies that bind the SARS-CoV-2 virus may still fail to neutralize it, and could even facilitate infection. Reprinted with permission from A. Iwasaki and Y. Yang, *Nat. Rev. Immunol.* 20, 339-341 (2020).

Figure 3 : (A. Iwasaki and Y. Yang, *Nat. Rev. Immunol.* 20,339-314 (2020). À la suite d'une vaccination, les anticorps qui se lient au virus peuvent être incapables de le neutraliser et faciliter l'infection <https://www.nature.com/articles/s41577-020-0321-6>

De nombreux experts peu suspects d'anti-vaccinalisme ont mis en garde contre l'effet facilitateur des anticorps, en particulier ceux dirigés contre la protéine spike, la protéine de surface responsable de la liaison à la cellule cible et de l'entrée du virus dans la cellule (Graber, 2020). Malheureusement, les candidats vaccins (Jansen, Novavax, Moderna, Sanofi-Pasteur et Astra Zeneca) sont conçus pour faire synthétiser au receveur des anticorps contre la spike protéine du SARS-CoV-2 (ils contiennent des parties antigéniques de la protéine spike ou même cette protéine entière).

ADE et physiopathologie de la Covid-19

Concernant la physiopathologie de la Covid-19, **on sait que les anticorps contre cette spike protéine sont capables de provoquer un ADE in vitro** : facilitation de la pénétration du virus dans les cellules cibles et augmentation du nombre de virions synthétisés par les cellules, donc **aggravation de la maladie** (Wan et al., 2020; Roper et Rehm, 2009). L'étude de Wan et al., publiée en mars 2020, concerne le SARS-CoV de 2003 et le MERS mais vu la proximité du SARS-CoV-2 avec le SARS-CoV, elle pourrait être valide pour le SARS-CoV-2.

Il y est démontré in vitro que ces 2 premiers virus ont une pénétration cellulaire facilitée par les anticorps se liant à la protéine spike (au site du récepteur). **Les coronavirus sont connus depuis des décennies pour présenter cet ADE, comme d'autres virus** (dengue, ebola, Hiv, etc...).

Ce qui est montré ici contrairement aux autres virus, c'est que l'ADE peut se produire avec la même souche. À l'inverse, la plupart des ADE montrés jusqu'ici l'avaient été avec des souches proches mais antigéniquement différentes.

L'ADE dépendrait ici du **taux d'anticorps**, de l'**expression spécifique dans les tissus des récepteurs viraux**, des **récepteurs du fragment Fc** des immunoglobulines et de **caractéristiques intrinsèques (affinité) des anticorps produits**.

De nombreuses publications établissent **une corrélation entre la gravité de la maladie Covid-19 et le taux d'anticorps circulants** (Gorse GJ et al.; Bo Hansen C et al., 2020; X Xu et al.). Inversement les asymptomatiques demeurent souvent séronégatifs tout en présentant une robuste immunité cellulaire par réaction croisée envers les CCC (coronavirus de rhume banal) et le SARS-CoV-2 (Long Q-X et al, 2020; Gallais et al., 2020)

Ce mécanisme d'ADE pourrait rendre compte d'un aspect clinique de la Covid-19 : **Pour les cas sévères, une « tempête cytokinique » se produirait dans un seconde phase de la maladie** (Huang et al., 2020; Zuou et al., 2020; CDC, 2020)

In vivo, ce mécanisme pourrait expliquer le rebond de la maladie : chez les patients affaiblis, l'immunité innée serait incapable d'éliminer le virus et ensuite, lorsqu'apparaissent les anticorps, ceux-ci occasionneraient l'ADE par l'invasion des tissus présentant les récepteurs spécifiques. Ces anticorps pourraient aussi être concomitants de la réponse immunologique Th2 qui se caractérise par une réaction inflammatoire exagérée. Comme déjà dit, les taux d'anticorps sont plus élevés chez les patients sévères (Okba et al., 2020) et les anticorps capables de se lier au récepteur et « neutralisants » in vitro sont plus élevés chez les adultes âgés (Gorse et al., 2020).

Comme déjà vu, les personnes en ayant été en contact avec le virus mais **ayant présenté peu ou pas de symptômes sont très souvent séronégatives mais présentent une robuste immunité cellulaire** (Gallais et al, 2020; Fafi-Kremer, 2020). D'après le professeur d'immunologie Samira Fafi-Kremer cela pourrait s'expliquer par le fait que **ces personnes aient eu une réponse innée très importante qui a détruit très rapidement le virus**. Elles n'ont donc pas eu besoin de développer des anticorps pour contrer l'infection ou en tout cas pas suffisamment pour être détectables. En revanche, elles ont développé une réponse immunitaire cellulaire T qui a pu détruire les cellules infectées. **Lorsqu'on est infecté, la première réponse qui se déclenche est la réponse immunitaire innée qui est immédiate et qui détruit l'agent infectieux en attendant la réponse adaptative.**

S. Fafi-Kremer suggère que les personnes exposées mais peu ou pas malades pourraient avoir développé une bonne immunité cellulaire tout en étant restées séronégatives.

Selon Eric Vivier, professeur d'immunologie, *“La réponse immunitaire est toujours induite par une discontinuité qui n'est pas seulement qualitative. L'important est le changement et sa rapidité. Ce qui fait un antigène est une variation de qualité en fonction du temps et une différence de quantité. Le monde microbien contrôle autant notre système immunitaire que l'inverse”* (Vivier E et Daëron M, 2019).

Il se pourrait donc que, comme le suggèrent les auteurs d'une autre étude sur la réponse cellulaire T à la Covid (Le Bert et al., 2020), **la réponse innée fasse avorter la réplication virale complète, la faible quantité d'antigènes viraux accessibles ne suffirait pas à provoquer une réponse humorale.** Cependant la réplication virale de faible ampleur chez ces patients peu ou asymptomatiques serait suffisante pour activer une robuste réponse cellulaire.

Enfin, argument supplémentaire, des patients immuno-compromis (traités par médicaments immunosuppresseurs suite à une greffe récente) ont présenté des Covid bénignes : seuls ceux qui avaient des comorbidités connues pour augmenter les risques de Covid ont eu une Covid sévère. (Bhoori et al., 2020) .

Facilitation COVID-19 suite à un vaccin contre la grippe

Il pourrait exister également une facilitation immunologique non spécifique puisqu'un article paru récemment (janvier 2020 dans la revue *Vaccine* financée par l'industrie du vaccin), (Wolff GC, 2020) montre qu'une **vaccination antérieure contre la grippe saisonnière pourrait rendre plus susceptible aux infections par les coronavirus** : il s'agit des coronavirus en général car l'étude est parue avant l'émergence du nouveau virus. On y lit :

– « *Globalement, nous n'avons pas retrouvé dans la population étudiée ici d'interférence de la vaccination anti-grippale sur les*

autres infections respiratoires. »

– « *Cependant des résultats mitigés sont retrouvés lorsqu'on recherche l'interférence de la vaccination sur des infections respiratoires spécifiques des certains virus* »

– « *Cette interférence (c'est à dire plus grande susceptibilité à l'infection) a été retrouvée pour les infections à coronavirus (d'autres que le SARS-CoV-2, ces virus qui sont les virus des rhumes circulent en permanence), et à métagpneumovirus humain. Inversement la vaccination antigrippale protège des virus de la grippe, mais aussi des co-infections par le virus parainfluenza, le VRS et les virus non grippaux.* »

Mais cette conclusion ne dit pas tout!

– Les patients non vaccinés pour la saison (mais peut-être les saisons précédentes), les vaccinés moins de 14 jours avant l'étude, les patients avec en même temps grippe et infection respiratoire non grippale, les patients qui étaient malades juste avant vaccination, les gens sans certificat de vaccination (mais qui affirmaient avoir été vaccinés) ont été éliminés de l'étude. **Finalement seul le personnel actif de l'armée**(en gros des personnes de moins de 45 ans : *Statista*, 2019) **a été testé!**

– De plus les vaccinés sont obligatoires pour le personnel actif dans l'armée, **donc l'étude ne peut valablement pas comparer vaccinés et non vaccinés!**

– La plupart des patients qui n'avaient **pas de certificat de vaccination étaient hors du personnel actif, donc plus âgés, donc éliminés de l'étude!**

Et enfin : Après ajustement en fonction du groupe d'âge et de la saisonnalité, la probabilité d'avoir d'autres virus respiratoires dans la population vaccinée a augmenté de 23% (IC 95% : 0,86, 1,76)

Conclusion de cette étude : il y a certainement un risque beaucoup plus important que ce qui est dit dans cet article pour les plus de 45 ans de développer une infection respiratoire (pas seulement la COVID-19) chez les vaccinés contre la grippe!

Plusieurs études montrent que **la vaccination antigrippale chez les enfants pouvait entraîner une plus grande susceptibilité aux autres infections respiratoires virales** (Cowling BJ et al., 2012; Rikin et al., 2018). La vaccination des enfants pourrait entraver le développement des réponses des cellules T CD8 + spécifiques du virus de la grippe, mais peut-être aussi d'autres virus ? (Bodewes et al., 2011).

Ce phénomène de facilitation non spécifique mériterait d'être étudié pour en trouver le mécanisme (qui ne devrait pas impliquer l'ADE car les virus de la grippe et les coronavirus sont trop éloignés antigéniquement).

Dr Emma Kahn,
Août 2020

Image en vedette : pixabay.com

Références

- Akiko Iwasaki & Yexin Yang, 2020, <https://www.nature.com/articles/s41577-020-0321-6>
- Bhoori et al., 2020, [https://www.thelancet.com/journals/langas/article/PIIS2468-1253\(20\)30116-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langas/article/PIIS2468-1253(20)30116-3/fulltext)
- Bodewes et al., 2011, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3209321/>
- Bo Hansen C et al., 2020, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.27.20162321v>, X Xu et al
- Bolles et al., 2011, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3209347/>
- CDC, 2020, <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>
- Cowling BJ et al., 2012, <https://academic.oup.com/cid/article/54/12/1778/455098>
- Enjuanes et al., 2016, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27712626>
- Fonseca et al., 2001, <https://jlb.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1189/jlb.70.5.793?sid=nlm%3A>
- Kadkhoda K, 2020, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7178552/>
- Fafi-Kremer, Gallais et al ; 2020 <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.21.20132449v1>
- Gorse GJ et al., <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.25715>;
- Graber, 2020, <https://www.nature.com/articles/d41587-020-00016-w>
- Hotez, 2020, <https://science.house.gov/hearings/beyond-coronaviruses-understanding-the-spread-of-infectious-diseases-and-mobilizing-innovative-solutions>
- Huang et al., 2020, [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30183-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30183-5/fulltext)
- Launay O. et Floret D., 2020 <https://www.franceinter.fr/societe/covid-19-pour-l-instant-nous-n-avons-pas-la-preuve-de-l-efficacite-ni-de-l-innocuite-des-vaccins>
- Le Bert et al., 2020, <https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2020/05/27/2020.05.26.115832.full.pdf>
- Long Q-X et al, 2020, <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0965-6>
- Okba et al., 2020, https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/7/20-0841_article
- Peebles L., 2020, <https://www.pnas.org/content/early/2020/03/27/2005456117>
- Premkumar et al., 2020, <https://immunology.sciencemag.org/content/5/48/eabc8413>
- Rikin et al., 2018, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29525279/>
- Roper et Rehm, 2009, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19538115>
- Sekine et al., <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.06.29.174888v1>
- Sette et Crotty, 2020, <https://www.nature.com/articles/s41577-020-0389-z.pdf>
- Statista, 2019, <https://www.statista.com/statistics/232711/number-of-active-duty-us-defense-force-personnel-by-age/>
- Taylor et al., 2015 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/imr.12367>
- Tero, 2020, <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1286457920300344>
- Tseng et al., 2012, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22536382>
- Vivier E et Marc Daéron M, L'Immunothérapie des cancers, Odile Jacob, 2019, https://www.odilejacob.fr/catalogue/medecine/medecine-generale/immunotherapie-des-cancers_9782738145970.php
- Von Kietzell et al., 2014, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4097764/>

Wan et al., 2020, <https://jvi.asm.org/content/94/5/e02015-19>
Wec et al., 2020, <https://science.sciencemag.org/content/369/6504/731>
Wolff GC, 2020, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31607599>
X Xu et al. <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0949-6.pdf>
Yasui et al., 2008, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18941225>
Yuan et al., 2020, <https://science.sciencemag.org/content/368/6491/630>
Zuou et al., 2020, [https://www.thelancet.com/lancet/article/s0140-6736\(20\)30566-3](https://www.thelancet.com/lancet/article/s0140-6736(20)30566-3)

Avis de non-responsabilité: Les opinions exprimées dans cet article n'engagent que le ou les auteurs. Le Centre de recherche sur la mondialisation se dégage de toute responsabilité concernant le contenu de cet article et ne sera pas tenu responsable pour des erreurs ou informations incorrectes ou inexactes.

Copyright © Emma Kahn, AIMSTB, 2020