



LES PHENOMENES D'AGGRAVATION DEPENDANTE DES ANTICORPS (ADE) ET LE COVID-19

Par : Les scientifiques (Pharmaciens, Médecins et Docteurs *es science*) du collectifs Reinfocovid

Temps de lecture : 5 minutes

A RETENIR

- Des études suggèrent que les vaccins anti-Covid peuvent déclencher une réaction immunitaire chez certaines personnes, qui pourrait les amener à développer des symptômes plus graves en cas d'exposition au virus sauvage que si elles n'avaient pas été vaccinées.
- En effet, les vaccins pourraient déclencher un renforcement de la maladie par les anticorps (ADE). **Cela signifie que les personnes vaccinées pourraient, paradoxalement, souffrir d'une maladie plus grave lorsqu'elles sont exposées au virus sauvage que si elles n'avaient pas été vaccinées.**
- L'ADE est bien connue pour être un risque pour les infections à coronavirus, ainsi que pour la dengue. L'ADE est une réponse immunitaire paradoxale qui rend une personne précédemment exposée à la maladie, ou à un vaccin la ciblant, plus - et non moins - vulnérable en cas d'infection ultérieure.
- Les risques d'ADE peuvent être associés au taux d'anticorps (qui peut diminuer au fil du temps après la vaccination) et également si les anticorps sont dérivés d'expositions antérieures à d'autres coronavirus.



Les phénomènes d'ADE (*Antibody-dependent enhancement*) : Aggravation dépendante des anticorps ou Renforcement de l'infection par les anticorps ou VAED (vaccine-associated enhanced disease - maladie aggravée par la vaccination).

En général, les stratégies de vaccination produisent des anticorps de haute affinité dirigés contre les protéines à la surface des particules virales, contribuant ainsi à l'élimination de l'agent pathogène. Ces anticorps réduisent l'infectivité par différents mécanismes. Cependant, **une concentration sous-optimale d'anticorps neutralisants ou des anticorps à réaction croisée favorisent le phénomène d'ADE**. Des complexes virus-anticorps facilitants se fixent sur les récepteurs FcγRII (CD32) de la membrane de cellules immunitaires (essentiellement des monocytes, des macrophages et des cellules dendritiques, parfois des lymphocytes B), favorisant leur infection par le virus en cause [1].

En termes simples, l'ADE est donc un phénomène immunologique par lequel une réponse immunitaire antérieure à un virus peut rendre un individu plus sensible à une infection analogue ultérieure [2]. Au lieu d'une reconnaissance et d'une élimination du virus, **le développement préalable d'anticorps spécifiques du virus à un niveau non neutralisant** peut faciliter l'absorption du virus, ce qui favorise sa réplication.

Les cas d'infections virales avec des phénomènes d'ADE connus

Qu'elle soit observée après une primo-infection ou après une vaccination, l'**aggravation** dépendante des anticorps (ADE) a été signalée dans plusieurs infections virales, notamment le virus de la **dengue**, le syndrome respiratoire aigu sévère (**SARS**), l'infection par le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (**MERS**), mais également l'infection au virus respiratoire syncytial et la péritonite infectieuse féline (**PIF**), une infection à coronavirus chez le chat.

L'exemple le mieux décrit d'aggravation associée à l'infection initiale concerne la **dengue**. **L'ADE est associée à 90 % des cas de fièvre hémorragique du virus de la dengue (DENV) et de syndrome de choc du DENV** [3]. Il est également suggéré que l'ADE a contribué à la gravité de l'épidémie de virus Zika (ZIKV) en Amérique latine par le biais de la réactivité séro-croisée du DENV [4]. D'autre part, il a été démontré que Dengvaxia, le premier vaccin vivant-atténué contre le DENV, protégeait les enfants ayant déjà été infectés par le DENV mais exposait les personnes n'ayant jamais été infectées par le DENV à un risque de maladie plus élevé [5]. Ainsi, **la vaccination contre la dengue d'enfants âgés de 2 à 8 ans, séronégatifs pour cette maladie, s'est traduite par des formes aggravées 3 ans après la vaccination, dont une quinzaine de décès** [6]. L'hypothèse étant que leur immunité humorale résiduelle n'était **ni suffisante, ni suffisamment spécifique**, augmentant ainsi le risque d'ADE. Cette vaccination est désormais réservée aux enfants de plus de 9 ans, souvent séropositifs en zone endémique.



Rôle de l'ADE dans l'infection par les coronavirus

L'ADE dans le contexte de la péritonite infectieuse féline

L'ADE a été signalée dès les années 1980 dans le virus de la péritonite infectieuse féline (PIFV), un alphacoronavirus très répandu chez les chats sauvages et domestiques. Les chats porteurs d'anticorps maternels ou ayant reçu un vaccin contre le PIFV ont développé plus rapidement la maladie. De plus **les chats vaccinés avec un vaccin recombinant contenant le gène codant pour la protéine Spike meurent plus rapidement que les animaux témoins non vaccinés** lorsqu'ils sont exposés à un virus virulent [7]. Il a été signalé que des anticorps monoclonaux (AcM) non neutralisants ou des AcM neutralisants dilués dirigés contre la protéine Spike du PIFV renforçaient l'infection virale [8]. Ainsi, **les anticorps dirigés contre la protéine Spike jouent un rôle dans le développement de l'ADE** dans l'infection par le PIFV. En outre, 50 % des chats immunisés passivement avec des anticorps anti-PIFV ont développé une péritonite lorsqu'ils ont été exposés au même sérotype de PIFV. Il s'agit d'une observation contrastée par rapport au virus de la dengue où l'ADE se produit entre différents sérotypes.

L'ADE dans le contexte du SARS et du MERS

L'expérience préclinique avec les candidats vaccins contre le syndrome respiratoire aigu sévère (SARS) et le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS) a soulevé des inquiétudes quant au potentiel de renforcement dépendant des anticorps (ADE) induit par la protéine Spike du coronavirus [9–12]. En effet, **dans les infections par le SARS-CoV et le MERS-CoV, l'ADE était médiée par des anticorps dirigés contre les protéines Spike.**

En effet, dans le contexte des essais vaccinaux contre le SARS (SARS-CoV), une VAED a été observée dans plusieurs études animales :

- **chez le furet**, après vaccination avec un vaccin rMVA (*recombinant Modified Vaccinia Ankara*), le challenge infectieux a provoqué des hépatites [13]
- **chez la souris**, des lésions pulmonaires ont été observées après challenge infectieux [14]
- **chez le macaque rhésus chinois** (vaccin entier inactivé, vaccin peptidique) avec des lésions pulmonaires [15]

Dans le cadre des essais vaccinaux contre le MERS (MERS-CoV), une VAED a été observée chez des souris (vaccin entier inactivé) [11].

L'ADE dans le contexte de la COVID-19

La plupart des vaccins anti-Covid incorporent la protéine Spike du SARS-CoV-2 ou son domaine de liaison au récepteur (RBD) comme immunogènes. **Il est donc raisonnable de supposer que les anticorps spécifiques de la protéine Spike peuvent contribuer à la gravité de la maladie pendant l'infection par le SARS-CoV-2**



Une étude chinoise met en évidence, *in vitro*, l'**existence d'anticorps facilitants dans la Covid-19**, en **particulier** chez les personnes ayant souffert de formes sévères de Covid-19 [16]. Une autre étude a montré que, *in vitro*, l'exposition de macrophages au sérum de patients convalescents après une Covid-19 entraînait l'apparition de profils cytokiniques inflammatoires exagérés [17].

L'ADE du SARS-CoV-2 a également été décrite par un nouveau mécanisme d'entrée cellulaire dépendant du FcγRII et indépendant de l'ACE2. Les auteurs déclarent que cela justifie une préoccupation dans l'évaluation de la sécurité de tout vaccin humain contre le SARS-CoV-2 [18]

L'échec des vaccins contre le SARS et le MERS dans les essais sur les animaux a impliqué une pathogenèse cohérente avec une amorce immunologique qui pourrait impliquer une auto-immunité dans les tissus pulmonaires en raison d'une exposition antérieure à la protéine Spike du SARS et du MERS. La pathogenèse de l'exposition au SARS-CoV-2 dans COVID-19 pourrait conduire à des résultats similaires [19].

Enfin, une étude récente [20] montre que :

- **Les vaccinés ont des** concentrations d'anticorps supérieurs aux convalescents mais ces **anticorps** sont **liants et non neutralisants**.
- La majorité des anticorps induits par le vaccin n'ont pas d'activité neutralisante
- Les anticorps liants mais non-neutralisants peuvent participer au phénomène d'aggravation de l'infection par les anticorps

La différence entre une primo-infection par le virus et la vaccination

Après une infection par le SARS-CoV-2, la plupart des personnes développent une réponse immunitaire objectivable par la production d'anticorps dirigés contre le virus. Les anticorps produits sont des anticorps dirigés contre les protéines de nucléocapside (anti-N) et contre la protéine de surface du virus (anti-S, anti-S1/RBD).

Après une vaccination contre la Covid-19 avec les vaccins actuels (ARNm ou extrait synthétique de la protéine S), seuls les anticorps anti-S, anti-S1 et anti-RBD apparaissent, les épitopes (les parties reconnues par le système immunitaire) de la protéine N de la nucléocapside n'étant pas intégrés dans les formulations et donc non présentés au système immunitaire.

L'activité neutralisante des anticorps est décrite comme amoindrie en post-vaccination par rapport à la neutralisation constatée après la maladie.



Conclusion

Compte tenu des données antérieures sur les multiples tentatives de vaccination contre le SARS-CoV-1 et le MERS-CoV qui ont échoué en raison d'un phénomène d'ADE dans des modèles animaux, il est raisonnable de supposer un risque d'ADE similaire pour les anticorps et les vaccins contre le SARS-CoV-2.

La possibilité de risques d'ADE associés à la diminution des concentrations d'anticorps au fil du temps reste aujourd'hui inconnue.

Pour être clair, cela signifie que si vous vous faites vacciner, vous risquez en fait de contracter une maladie plus grave si vous êtes exposé à l'avenir à l'une ou l'autre des souches mutées du SARS-CoV-2. **C'est pourquoi il est important d'être prudent avant de recommander la vaccination de personnes qui ont déjà été infectées par le SARS-CoV-2 ou qui présentent une infection active par le SARS-CoV-2.**



RÉFÉRENCES

1. Cloutier M, Nandi M, Ullah A, Allard H. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information . 2020.
2. Tirado SMC, Yoon KJ. Antibody-dependent enhancement of virus infection and disease. *Viral Immunol.* 2003. doi:10.1089/088282403763635465
3. Guabiraba R, Ryffel B. Dengue virus infection: Current concepts in immune mechanisms and lessons from murine models. *Immunology.* 2014. doi:10.1111/imm.12188
4. Bardina S V., Bunduc P, Tripathi S, Duehr J, Frere JJ, Brown JA, et al. Enhancement of Zika virus pathogenesis by preexisting antinflavivirus immunity. *Science* (80-). 2017. doi:10.1126/science.aal4365
5. Halstead SB. Dengvaxia sensitizes seronegatives to vaccine enhanced disease regardless of age. *Vaccine.* 2017. doi:10.1016/j.vaccine.2017.09.089
6. Thomas SJ, Yoon IK. A review of Dengvaxia®: development to deployment. *Hum Vaccines Immunother.* 2019. doi:10.1080/21645515.2019.1658503
7. Vennema H, de Groot RJ, Harbour DA, Dalderup M, Gruffydd-Jones T, Horzinek MC, et al. Early death after feline infectious peritonitis virus challenge due to recombinant vaccinia virus immunization. *J Virol.* 1990. doi:10.1128/jvi.64.3.1407-1409.1990
8. Takano T, Yamada S, Doki T, Hohdatsu T. Pathogenesis of oral type I feline infectious peritonitis virus (FIPV) infection: Antibody-dependent enhancement infection of cats with type I FIPV via the oral route. *J Vet Med Sci.* 2019/04/23. 2019;81: 911–915. doi:10.1292/jvms.18-0702
9. Liu L, Wei Q, Lin Q, Fang J, Wang H, Kwok H, et al. Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCI insight.* 2019. doi:10.1172/jci.insight.123158
10. Honda-Okubo Y, Barnard D, Ong CH, Peng B-H, Tseng C-TK, Petrovsky N. Severe Acute Respiratory Syndrome-Associated Coronavirus Vaccines Formulated with Delta Inulin Adjuvants Provide Enhanced Protection while Ameliorating Lung Eosinophilic Immunopathology. *J Virol.* 2015. doi:10.1128/jvi.02980-14
11. Agrawal AS, Tao X, Algaissi A, Garron T, Narayanan K, Peng BH, et al. Immunization with inactivated Middle East Respiratory Syndrome coronavirus vaccine leads to lung immunopathology on challenge with live virus. *Hum Vaccines Immunother.* 2016. doi:10.1080/21645515.2016.1177688
12. Jiang S. Don't rush to deploy COVID-19 vaccines and drugs without sufficient safety guarantees. *Nature.* 2020;579: 321. doi:doi: 10.1038/d41586-020-00751-9.
13. Weingartl H, Czub M, Czub S, Neufeld J, Marszal P, Gren J, et al. Immunization with Modified Vaccinia Virus Ankara-Based Recombinant Vaccine against Severe Acute Respiratory Syndrome Is Associated with Enhanced Hepatitis in Ferrets. *J Virol.* 2004;78: 12672–12676. doi:10.1128/jvi.78.22.12672-12676.2004



14. Tseng C-T, Sbrana E, Iwata-Yoshikawa N, Newman PC, Garron T, Atmar RL, et al. Immunization with SARS Coronavirus Vaccines Leads to Pulmonary Immunopathology on Challenge with the SARS Virus. *PLoS One*. 2012;7: e35421. Available: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035421>
15. Wang Q, Zhang L, Kuwahara K, Li L, Liu Z, Li T, et al. Immunodominant SARS coronavirus epitopes in humans elicited both enhancing and neutralizing effects on infection in non-human primates. *ACS Infect Dis*. 2016;2: 361–376. doi:10.1021/acscinfecdis.6b00006
16. Wu F, Yan R, Liu M, Liu Z, Wang Y, Luan D, et al. Antibody-dependent enhancement (ADE) of SARS-CoV-2 infection in recovered COVID-19 patients: studies based on cellular and structural biology analysis. *medRxiv*. 2020; 2020.10.08.20209114. doi:10.1101/2020.10.08.20209114
17. Wan Y, Shang J, Sun S, Tai W, Chen J, Geng Q, et al. Molecular Mechanism for Antibody-Dependent Enhancement of Coronavirus Entry. *J Virol*. 2020;94: e02015-19. doi:10.1128/jvi.02015-19
18. Coish JM, MacNeil AJ. Out of the frying pan and into the fire? Due diligence warranted for ADE in COVID-19. *Microbes Infect*. 2020;22: 405–406. doi:10.1016/j.micinf.2020.06.006
19. Lyons-Weiler J. Pathogenic priming likely contributes to serious and critical illness and mortality in COVID-19 via autoimmunity. *J Transl Autoimmun*. 2020. doi:10.1016/j.jtauto.2020.100051
20. Amanat F, Thapa M, Lei T, Ahmed SMS, Adelsberg DC, Carreno JM, et al. The plasmablast response to SARS-CoV-2 mRNA vaccination is dominated by non-neutralizing antibodies that target both the NTD and the RBD. *medRxiv*. 2021; 2021.03.07.21253098. Available: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.07.21253098v1>