

## **Immunoglobulines hyperimmunes anti-SARS-CoV-2, un choix stratégique urgent**

### **Communiqué de l'Académie nationale de Médecine**

**8 Avril 2020**

Aucun traitement antiviral n'a à l'heure actuelle clairement démontré son efficacité dans le traitement du COVID-19. L'amélioration spontanée chez la plupart des malades traduit la réponse immunitaire protectrice, liée en particulier aux anticorps neutralisants. La sérothérapie, dont le principe est très ancien, a été utilisée dans les épidémies récentes par les virus Chikungunya, Ebola mais aussi SARS-CoV-1, MERS-CoV et A/H1N1. Dans le COVID-19, deux publications préliminaires portant l'une sur 10 patients [1], l'autre sur 5 patients [2], ont montré que l'utilisation de plasmas de patients convalescents était bien tolérée et pouvait améliorer l'évolution clinique de formes graves du COVID-19 en neutralisant la charge virale et en diminuant rapidement la CRP. Aussi, même si l'interprétation de ces résultats préliminaires est discutable en l'absence de groupe témoin et en raison de la très petite taille des effectifs, la Food and Drug Administration a récemment approuvé le principe de ce traitement et de nombreux essais ont débuté ou vont débuter aux États-Unis et en France pour en évaluer les bénéfices et les risques.

Si l'utilisation du plasma total permet de répondre en urgence à des situations cliniques préoccupantes, elle présente cependant un certain nombre d'inconvénients : la nature, le titre et le pouvoir neutralisant des anticorps sont très variables d'un donneur à l'autre. De plus, les risques liés à la présence de citrate, au volume perfusé chez des patients fragiles, à la possible transmission d'agents infectieux et au transfert de molécules pro-inflammatoires ne sont pas négligeables.

L'Académie nationale de Médecine recommande de constituer dès à présent des pools de plasmas prélevés chez des sujets immunisés (convalescents, ou guéris), ayant des titres d'anticorps élevés, afin de préparer des immunoglobulines hyperimmunes (IGHI) dans les règles de l'art. Les avantages sont évidents : risque de transmission virale réduit grâce aux procédés d'inactivation, meilleure qualification du produit, amélioration de la qualité scientifique et du niveau de preuve des études qui seront menées du fait de la standardisation des lots, apport d'immunoglobulines antipneumococciques et antigrippales chez des sujets à risque de surinfection.

Les IGHI pourraient être utilisées non seulement en traitement des formes graves, comme rapporté dans les 2 publications chinoises, mais surtout lors de la sortie du confinement, en association avec le dépistage sérologique, en prévention chez les proches séronégatifs de patients infectés par le SARS-CoV2, en particulier dans les EHPAD. Elles pourraient aussi être utilisées dès le début de l'infection chez les sujets fragiles (très âgés, cancéreux, immunodéprimés...) à risque de développer une forme grave.

La France a les moyens scientifiques et industriels pour initier au plus vite des essais thérapeutiques et un programme de production qui pourrait avoir un impact rapide et important dans le traitement et la prévention de cette infection. C'est une urgence car la production industrielle et la mise sur le marché d'anticorps monoclonaux recombinants, nécessaires pour l'avenir, nécessiteront plus de temps.

[1] K Duan et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. PNAS in press.

[2] C Chen et al .Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. JAMA (on line le 27 Mars 2020).