

COVID-19 : un défi pour notre système immunitaire



Au sommaire de ce numéro

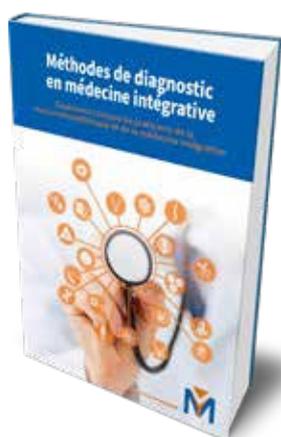
- P.4 Prévention antivirale et immunomodulation : Synergie entre la micro-immunothérapie et d'autres approches
- P.9 La COVID-19 sous un angle immunitaire : l'approche de la micro-immunothérapie
- P.13 Mon expérience en micro-immunothérapie sur certains cas de COVID-19
- P.17 Les tests de dépistage des infections virales
- P.22 Le virus d'Epstein-Barr serait-il la cause ou la conséquence de l'infection par le SARS-CoV-2 ?



Au sommaire

- p.2** Editorial
- p.3** Sommaire
- p.4** Prévention antivirale et immunomodulation : Synergie entre la micro-immunothérapie et d'autres approches
Dr Ursula Bubendorfer (Schwoich, Autriche)
- p.9** La COVID-19 sous un angle immunitaire : l'approche de la micro-immunothérapie
Dr Lourdes Reig (Espagne)
- p.13** Mon expérience en micro-immunothérapie sur certains cas de COVID-19
Dr Paloma Gómez (Valence, Espagne)
- p.17** Les tests de dépistage des infections virales
Marisa García Alonso (Espagne)
- p.22** Le virus d'Epstein-Barr serait-il la cause ou la conséquence de l'infection par le SARS-CoV-2 ?
Dr Maria A. Peiré (Barcelone, Espagne)
- p.24** Du côté de la recherche
- p.25** Activités de l'Institut

Un livre pratique pour votre diagnostic



15 méthodes de diagnostic illustrées par des exemples pratiques



Un outil de référence pour les professionnels de santé



Rédigé par des médecins européens

Commandez votre exemplaire sur www.microimmuno.fr/livres/

Editorial

Après cette période estivale très particulière compte tenu des conditions sanitaires, l'heure de la rentrée a sonné avec tous les espoirs d'une reprise de vie « normale » dans tous les domaines. Malgré cela, l'épée de Damoclès que représente la COVID-19 est toujours et plus que jamais au-dessus de nos têtes.

L'IFMi a choisi de publier ce nouveau numéro Micro-immuno, le mag sur le sujet de **la COVID-19** afin de comprendre le fonctionnement du système immunitaire face à ce virus et de définir le rôle que la micro-immunothérapie peut jouer dans cette pandémie.

Je vous propose de parcourir cette revue dans laquelle vous découvrirez comment envisager les différentes approches thérapeutiques - parmi lesquelles la micro-immunothérapie - qui se sont révélées efficaces en prévention et dans l'immuno-régulation contre les infections virales.

Dans un premier article, le Dr Ursula Bubendorfer rappelle le fonctionnement de la réponse immunitaire antivirale et présente des mesures thérapeutiques et préventives contre les infections en général mais aussi sur le SARS-CoV-2.

L'article suivant, rédigé par le Dr Lourdes Reig, aborde la COVID-19 sous un angle immunitaire et la micro-immunothérapie comme stratégie thérapeutique. Elle évoque également l'importance de continuer à soutenir le système immunitaire des patients en rémission même s'ils ne présentent plus de symptômes.

Puis c'est au tour du Dr Paloma Gomez de relater son expérience en micro-immunothérapie sur certains cas de COVID-19 pour lesquels elle rappelle qu'il est essentiel de maintenir un équilibre immunitaire constant face au virus SARS-CoV-2.

Enfin, le dernier article de Marisa Garcia-Alonso aborde les tests de dépistage des infections virales nécessaires pour détecter, par différentes méthodes, les virus et interpréter les résultats pour poser le bon diagnostic. Elle attire également l'attention sur la nécessité d'analyser l'immunité pour évaluer l'état du système immunitaire.

Le Dr Peiré nous fait part de ses observations issues de son expérience clinique qui lui permettent de se poser des questions sur le lien entre le l'EBV et l'infection par le SARS-CoV-2. Ainsi l'EBV serait-il la cause ou la conséquence de l'infection par le SARS-CoV-2 ? Peut-on traiter la COVID-19 comme une infection par l'EBV ? Autant de questions intéressantes qui nous amènent à réfléchir sur les traitements à mettre en place pour lutter contre la COVID-19.

Vous trouverez également dans notre rubrique « Du côté de la recherche », des informations sur les actualités scientifiques en immunologie et en micro-immunothérapie sur la COVID-19.

Pour terminer nous détaillerons nos activités sur les prochains mois, qui, compte tenu de la situation, ont été un peu perturbées. Cependant, l'IFMi s'adapte et vous propose un **parcours de formation en ligne** pour vous éviter les déplacements et les salles combles.

Je vous laisse découvrir ce nouveau numéro et surtout, continuez à prendre soin de vous et de vos proches !

Bonne lecture,

Bien cordialement,

Anne Gaborit

Coordinatrice de la communication francophone

Prévention antivirale et immunomodulation : Synergie entre la micro-immunothérapie et d'autres approches

Dr Ursula Bubendorfer (Schwoich, Autriche)



Rédigé en juillet 2020

En temps de pandémie de coronavirus, le système immunitaire est unanimement considéré comme le pilier le plus important de notre santé. L'Institut Français de Micro-immunothérapie (IFMi) met en avant l'importance du système immunitaire dans la santé et considère qu'il est nécessaire de le prendre en compte dans les stratégies de diagnostic et thérapeutique. Aujourd'hui, ce principe s'applique plus que jamais. Mais comment pouvons-nous stimuler ou équilibrer notre système immunitaire pour qu'il puisse répondre de manière appropriée à des facteurs perturbateurs tels que les virus ? En quoi consiste l'approche de la micro-immunothérapie ? Quelles autres mesures de prévention immunomodulatrices et antivirales se sont avérées efficaces dans la pratique quotidienne ? Avant d'aborder ces questions plus en détail, nous allons d'abord donner un bref aperçu des principales cellules et des principaux médiateurs impliqués dans la réponse immunitaire antivirale.

Réponse immunitaire antivirale – les acteurs

Comme pour toute charge microbienne, l'interaction entre la réponse immunitaire innée et la réponse immunitaire acquise est cruciale dans les infections virales.

Après l'entrée d'un agent pathogène dans notre organisme, il est tout d'abord important que les cellules immunitaires le détectent afin de pouvoir déclencher la réponse immunitaire. Les récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires (en anglais : PRR, *Pattern Recognition Receptors*), tels que les récepteurs de type Toll, jouent un rôle important à cet égard. Ce sont des éléments de la réponse immunitaire innée, qui se trouvent dans les cellules dendritiques et les macrophages, entre autres, et qui reconnaissent les composants microbiens (par exemple, les motifs de l'ARN viral ou du CpG). L'acti-

vation de ces récepteurs est associée à la production d'interférons de type I (par exemple IFN- α et IFN- β), qui ont un effet antiviral puissant et interviennent dans différentes fonctions immunitaires. Par exemple, ces cytokines contribuent à la maturation des cellules dendritiques, améliorent la présentation des antigènes et favorisent les fonctions des macrophages et des cellules NK. Ces dernières sont capables de reconnaître et de tuer les cellules infectées par le virus et représentent donc des composantes importantes de la réponse immunitaire innée dans la lutte antivirale^{1,2}.

Les cellules Th1 sont d'une grande importance dans la réponse immunitaire adaptative dans le cadre des infections virales. Celles-ci libèrent des cytokines telles que l'IFN γ et l'interleukine 2 et soutiennent ainsi les fonctions d'autres cellules immunitaires impliquées dans la réponse immunitaire antivirale. Elles contribuent par exemple à l'activation des cellules T CD8+ cytotoxiques, qui reconnaissent les antigènes viraux présentés sur les molécules du CMH-I à la surface des cellules infectées par le virus et les tuent en libérant des granzymes et de la perforine. Par ailleurs, la réponse immunitaire humorale joue également un rôle essentiel dans les infections virales avec la formation d'anticorps spécifiques capables de neutraliser le virus^{1,2}.

Les cellules mémoires T et B générées après la primo-infection persistent dans l'organisme et sont capables de s'activer et de déclencher la réponse immunitaire plus rapidement lorsqu'elles sont à nouveau exposées au virus.

Cependant, les virus ont développé de nombreux mécanismes pour échapper à la réponse immunitaire : par exemple, en régulant à la baisse les molécules du CMH-1 (knockdown) et/ou en inhibant ou en bloquant les mécanismes de la réponse

immunitaire¹. Il convient également de noter que le système immunitaire peut être affecté par divers facteurs tels que le mode de vie, la pollution de l'environnement, le stress ou l'âge qui rendent l'organisme plus susceptible aux infections.

Options thérapeutiques

La micro-immunothérapie

C'est ici qu'intervient la micro-immunothérapie (immunothérapie en *low doses*), qui a fait ses preuves dans la pratique quotidienne, notamment pour renforcer le système immuni-

taire en cas d'infections virales, tant sur le plan préventif que curatif. La micro-immunothérapie utilise des substances mesagères telles que les cytokines en *low doses*, qui imitent le fonctionnement naturel du système immunitaire et garantissent une bonne tolérabilité au traitement. L'expérience clinique ainsi que des études de suivi^{3,4} ont montré que les patients, enfants et adultes, traités de manière préventive par micro-immunothérapie ont un système immunitaire plus équilibré et que la fréquence des infections, ou taux de récurrence, diminue. L'infographie ci-dessous présente les formules de micro-immunothérapie utilisées comme stratégie de prévention pour préparer le système immunitaire aux infections.

Micro-immunothérapie : mesures préventives immunomodulatrices et antivirales

Formules EID / EID-N*

Renfort des défenses immunitaires et prévention des infections

* EID-N contre-indiqué en cas de maladies auto-immunes

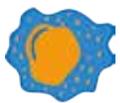
Pratique clinique

1 gélule
par jour ☀️
Prévention contre les infections virales et pathologies ORL de 1 à 3 mois

1 gélule
par jour ☀️
Possibilité de traitement d'entretien par la suite (ou jusqu'à la fin de l'hiver) 10 jours par mois (= 1 plaquette/mois)

Objectifs

Activation, recrutement ou soutien du fonctionnement des cellules :



de la défense immunitaire innée (y compris les macrophages et les cellules NK)



de la défense immunitaire spécifique (y compris les Th1 et les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques)

Formule MISEN

Régulation de l'axe immunitaire neuro-endocrinien en cas de stress, d'anxiété, d'épuisement ou de sénescence

Pratique clinique

1 gélule
par jour ☀️
En soutien 3 mois

1 gélule
par jour ☀️
Possibilité de traitement d'entretien par la suite 10 jours par mois (= 1 plaquette/mois)

Objectifs



Amélioration de l'équilibre hormonal, lutte contre l'épuisement immunitaire et renforcement des défenses immunitaires



Contribution à l'équilibre entre la sénescence et la prolifération des cellules

Avantages de la micro-immunothérapie



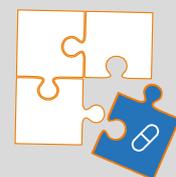
Adaptée à tous les types de patients



Facilité d'administration



Bonne tolérabilité



Compatibilité avec d'autres traitements



La supplémentation en micronutriments

Les micronutriments interviennent dans diverses fonctions immunitaires et sont d'une grande importance pour une réponse immunitaire appropriée^{5,6}. En voici quelques exemples :

- ▶ La vitamine A (notamment, pour préserver l'intégrité des muqueuses, soutenir les fonctions des cellules NK et des macrophages)⁷
- ▶ La vitamine C (notamment pour favoriser la phagocytose et la sécrétion d'interféron, pour son effet antioxydant)⁸
- ▶ La vitamine D (notamment pour la synthèse des peptides antimicrobiens, pour la modulation immunitaire)⁹
- ▶ Le zinc (notamment pour la préservation de l'intégrité des muqueuses, le renforcement de la réponse immunitaire antivirale, la modulation immunitaire)¹⁰
- ▶ Le sélénium (notamment pour la métabolisation des sélénoprotéines et donc la protection contre le stress oxydatif, pour son influence sur les leucocytes et les cellules NK)¹¹

En plus de leur action sur les fonctions immunitaires, les micronutriments tels que le zinc ont également un effet antiviral direct, cet oligo-élément étant capable d'inhiber la multiplication de certains virus¹². De plus, le sélénium semble contre-carrer le pouvoir pathogène de divers virus¹³.

Bien qu'il existe des données contradictoires dans les publications concernant les compléments en vitamines et en minéraux, la majorité des études montre qu'ils peuvent renforcer la fonction immunitaire et réduire le risque d'infection¹⁴. Différentes méta-analyses et revues systématiques ont montré que le risque d'infections et les troubles cliniques associés peuvent être atténués par des micronutriments tels que la vitamine A (notamment en cas de diarrhées et de rougeole chez les enfants¹⁵), la vitamine C (en cas de rhume chez les personnes actives et sportives¹⁶ et de pneumonie chez les enfants et les adultes¹⁷), la vitamine D (en cas d'infections respiratoires chez les enfants et les adultes^{18, 19, 20, 21}) et le zinc (en cas d'infections respiratoires, de pneumonie et de diarrhée chez les enfants²²).

Outre leur rôle dans la prévention, diverses études montrent que l'administration de micronutriments peut également s'avérer utile pour soulager les symptômes associés aux infections virales : la vitamine A (en cas de pneumonie chez les enfants²³), la vitamine C (en cas de rhume chez les enfants et les adultes^{24, 25, 26}, et de pneumonie chez les adultes²⁷), la vitamine D (en cas de grippe et d'infections des voies respiratoires supérieures chez les enfants et les adultes²⁸) et le zinc (en cas de rhume chez les enfants et les adultes²⁹).

Il convient de souligner que les micronutriments fonctionnent en excellente synergie avec la micro-immunothérapie.

Zoom sur le SARS-CoV-2 : Les micronutriments peuvent également jouer un rôle important dans les infections par le SARS-CoV-2. Des études in vitro suggèrent, par exemple, que le zinc peut freiner la prolifération des coronavirus et réduire leur virulence^{30, 31}. Il existe également des indices d'une corrélation entre de faibles taux de vitamine D et la mortalité due à la COVID-19^{32, 33}.

Probiotiques

Ils présentent de nombreuses fonctions immunomodulatrices. Une étude Cochrane a montré que les probiotiques peuvent réduire le nombre d'épisodes, la durée des symptômes et l'utilisation d'antibiotiques dans le cadre d'infections des voies respiratoires supérieures comparé à un placebo³⁴.

Préparations à base de plantes ou substances végétales secondaires

L'effet immunomodulateur et antiviral de certaines plantes est bien connu. Deux exemples illustrent ce point :

Sambucus nigra (sureau noir)

La prise de compléments alimentaires contenant de l'extrait de sureau noir est associée à des concentrations élevées d'anthocyanines dans le plasma ayant des effets immunostimulants et antimicrobiens, comme l'ont démontré différentes études in vitro et in vivo³⁵. Une méta-analyse publiée en 2018 a montré que l'extrait de sureau réduit sensiblement la durée des symptômes chez les patients atteints de la grippe en comparaison avec un groupe témoin³⁶.

Zoom sur le SARS-CoV-2 : Il existe des preuves précliniques que l'extrait de sureau inhibe la multiplication et la fixation virale du coronavirus humain NL63 (HCoV-NL63), qui, bien que différent du SARS-CoV-2, appartient également à la famille des coronavirus³⁷.

Échinacée

Une méta-analyse des études cliniques suggère que l'utilisation de l'extrait d'échinacée peut réduire le risque d'infections respiratoires récurrentes et des complications associées³⁸.

Une bonne hygiène de vie comme mesure principale

Bien entendu, une bonne hygiène de vie est la condition préalable la plus importante pour maintenir la fonction régulatrice et défensive du système immunitaire. Les facteurs suivants doivent être pris en compte :



L'alimentation

Une alimentation naturelle et équilibrée (riche en fruits, légumes, salades, herbes) fournit à l'organisme des substances vitales et maintient le système immunitaire en bonne santé. Comme indiqué ci-dessus, la capacité du système immunitaire à combattre les infections dépend, entre autres, de la disponibilité en nutriments essentiels tels que les vitamines (dont les vitamines A, C, D ou E) et en oligo-éléments (dont le zinc ou le sélénium)^{39,40}. D'autre part, une alimentation équilibrée a un effet positif sur la santé intestinale qui, à son tour est bénéfique pour le système immunitaire, puisque 80 % des défenses immunitaires sont situées dans les intestins. Il est en effet connu que le microbiote produit des métabolites possédant un effet immunomodulateur⁴¹.

D'autre part, la malnutrition ou la suralimentation peuvent affaiblir le système immunitaire et augmenter la prédisposition aux infections⁴². Des études récentes dans le domaine de l'immunométabolisme montrent notamment que chez les personnes obèses, les lipides (gouttelettes de graisse) s'accumulent dans les cellules NK et peuvent modifier leur fonction cytotoxique et cela augmente le risque d'infection et de cancer⁴³.



Exercice physique

Des études montrent que le sport peut avoir des effets à la fois positifs et négatifs sur la fonction immunitaire, selon le type, la durée, l'intensité et la fréquence de l'exercice⁴⁴. Lors d'un stress aigu et modéré, une augmentation de l'activité antimicrobienne des macrophages et de la recirculation (à partir du sang vers les organes et les tissus) des neutrophiles, des cellules T CD8+ cytotoxiques, des cellules NK, des cytokines telles que l'IL-6 et des immunoglobulines peut être observée⁴⁵. À long terme, cela peut renforcer la vigilance immunitaire contre les agents pathogènes et les cellules cancéreuses mais aussi contenir l'inflammation systémique. Ce mécanisme peut également avoir une influence positive sur le métabo-

lisme du glucose et des lipides⁴⁵. L'effort physique chronique et excessif peut altérer en revanche la réponse immunitaire et favoriser l'inflammation⁴⁵. Les athlètes de compétition sont, de ce fait, souvent touchés par des infections des voies respiratoires supérieures.



Sommeil

Une durée et une qualité de sommeil suffisantes contribuent à maintenir la santé du système immunitaire et à prévenir les infections ou à réduire le risque de maladies infectieuses graves. Inversement, il est suggéré que le manque de repos durant la nuit ou les troubles chroniques du sommeil perturbent le système de défense de l'organisme à long terme, augmentant le risque de maladies infectieuses. De plus, les problèmes de sommeil sont associés au développement d'une inflammation de basse intensité et de diverses maladies secondaires⁴⁶. Un sommeil sain assure également une production suffisante de mélatonine qui exerce un effet immunomodulateur⁴⁷.



Gestion du stress

Une relation biphasique entre le stress et les fonctions immunitaires a été mise en avant : le stress aigu favorise la réponse immunitaire, tandis que le stress chronique l'affaiblit. Ce résultat a été confirmé par une méta-analyse de 293 études réalisée en 2004⁴⁸. Alors que le stress aigu et de courte durée a un effet positif sur le nombre et les fonctions des cellules NK et des neutrophiles entre autres, le stress chronique entraîne quant à lui, des troubles fonctionnels de la réponse immunitaire innée et acquise. Cela augmente la prédisposition aux infections et aux réactivations virales. Il est également prouvé que le stress favorise la réaction inflammatoire⁴⁹. Le stress chronique est notamment associé à une production accrue de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6⁵⁰. Une bonne gestion du stress, l'utilisation de techniques de relaxation et une attitude positive face à la vie ont un effet positif non seulement sur la psyché mais aussi sur le système immunitaire.

Résumé

Les approches thérapeutiques telles que la micro-immunothérapie, la supplémentation en micronutriments, la thérapie microbiologique et la phytothérapie, associées à une hygiène de vie équilibrée, se sont révélées efficaces dans la pratique quotidienne en tant que mesures immunorégulatrices et préventives contre l'infection.



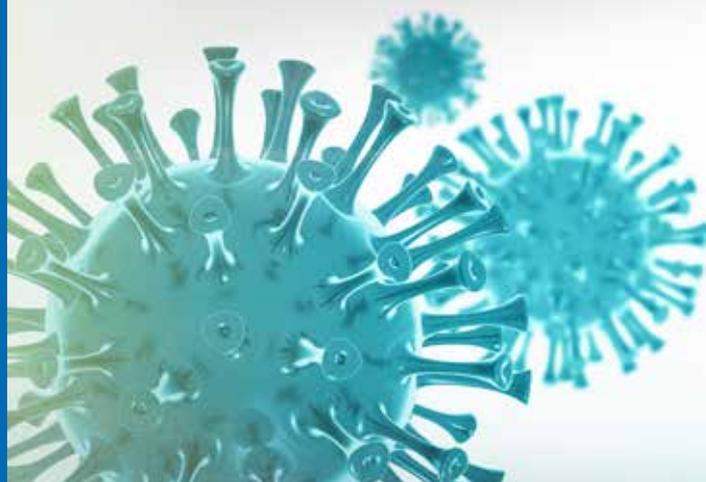
À ce jour, il n'y a toujours pas de consensus sur les mesures préventives relatives aux infections par le SARS-CoV-2. Cependant, sur la base de l'expérience clinique et des données actuelles concernant la gestion d'autres infections, les mesures présentées ci-dessus pourraient bien être envisagées dans le contexte de la pandémie de coronavirus, en plus des mesures d'hygiène et de protection établies par les autorités sanitaires.

Bibliographie

1. Braciale TJ, Hahn YS. Immunity to viruses. *Immunol Rev.* 2013;255(1):5-12.
2. Navarro JM, Pérez-Ruiz M. Antiviral Immunity. *Current Immunology Reviews.* 2011; 7(1):19-24.
3. Calder PC. Nutrition, immunity and COVID-19. *BMJ Nutrition, Prevention & Health* 2020;0.
4. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients.* 2020;12(F):236.
5. Huang Z, Liu Y, Qi G, Brand D, Zheng SG. Role of Vitamin A in the Immune System. *J Clin Med.* 2018;7(9):258.
6. Hemilä H. Vitamin C and SARS coronavirus. *J Antimicrob Chemother.* 2003;52(6):1049-1050.
7. Aranow C. Vitamin D and the immune system. *J Investig Med.* 2011;59(6):881-886.
8. Read SA, Obeid S, Ahlenstiel C, Ahlenstiel G. The Role of Zinc in Antiviral Immunity. *Adv Nutr.* 2019;10(4):696-710.
9. Huang Z, Rose AH, Hoffmann PR. The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal.* 2012;16(7):705-743.
10. Read SA, Obeid S, Ahlenstiel C, Ahlenstiel G. The Role of Zinc in Antiviral Immunity. *Adv Nutr.* 2019;10(4):696-710. doi:10.1093/advances/nmz013
11. Guillin OM, Vindry C, Ohlmann T, Chavatte L. Selenium, Selenoproteins and Viral Infection. *Nutrients.* 2019;11(9):2101. Published 2019 Sep 4. doi:10.3390/nu11092101.
12. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients.* 2020;12(F):236. Published 2020 Jan 16.
13. Imdad A, Mayo-Wilson E, Herzer K, Bhutta ZA. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in children from six months to five years of age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3(3):CD008524.
14. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1(1):CD000980.
15. Hemilä H, Louhiala P. Vitamin C for preventing and treating pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;8(8):CD005532.
16. Bergman P, Lindh Åsa U, Björkhem-Bergman L et al. Vitamin D and respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2013;8:e65835.
17. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017;356:i6583.
18. Pham H, Rahman A, Majidi A, et al. Acute respiratory tract infection and 25-hydroxyvitamin D concentration: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16:3020.
19. Charan J, Goyal JP, Saxena D, Yadav P. Vitamin D for prevention of respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *J Pharmacol Pharmacother.* 2012;3(4):300-303.
20. Aggarwal R, Sentz J, Miller MA. Role of zinc administration in prevention of childhood diarrhea and respiratory illnesses: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2007;119(6):1120-1130.
21. Hu N, QB L, Zou SY. Effect of vitamin A as an adjuvant therapy for pneumonia in children: a meta analysis. *Zhongguo Dang Dai Er. Ke. Za Zhi* 2018;20:146-53.
22. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1(1):CD000980.
23. Hemilä H. Vitamin C supplementation and respiratory infections: a systematic review. *Mil Med.* 2004;169(11):920-925.
24. Ran L, Zhao W, Wang J, et al. Extra Dose of Vitamin C Based on a Daily Supplementation Shortens the Common Cold: A Meta-Analysis of 9 Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int.* 2018;2018:1837634.
25. Hemilä H, Louhiala P. Vitamin C for preventing and treating pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;8(8):CD005532.
26. Yamshchikov AV, Desai NS, Blumberg HM, Ziegler TR, Tangpricha V. Vitamin D for treatment and prevention of infectious diseases: a systematic review of randomized controlled trials. *Endocr Pract.* 2009;15(5):438-449.
27. Hemilä H. Zinc lozenges may shorten the duration of colds: a systematic review. *Open Respir Med J.* 2011;5:51-58.
28. te Velthuis AJ, van den Worm SH, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van Hemert MJ. Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog.* 2010;6(11):e1001176.
29. Han YS, Chang GG, Juo CG, et al. Papain-like protease 2 (PLP2) from severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV): expression, purification, characterization, and inhibition. *Biochemistry.* 2005;44(30):10349-10359.
30. Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality [published online ahead of print, 2020 May 6]. *Aging Clin Exp Res.* 2020;1-4.
31. McCartney DM, Byrne DG. Optimisation of Vitamin D Status for Enhanced Immuno-protection Against Covid-19. *Ir Med J.* 2020;113(4):58.
32. Hao Q, Dong BR, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(2):CD006895.
33. Hawkins J, Baker C, Cherry L, Dunne E. Black elderberry (*Sambucus nigra*) supplementation effectively treats upper respiratory symptoms: A meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. *Complement Ther Med.* 2019;42:361-365.
34. Hawkins J, Baker C, Cherry L, Dunne E. Black elderberry (*Sambucus nigra*) supplementation effectively treats upper respiratory symptoms: A meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. *Complement Ther Med.* 2019;42:361-365.
35. Weng JR, Lin CS, Lai HC, et al. Antiviral activity of *Sambucus Formosana* Nakai ethanol extract and related phenolic acid constituents against human coronavirus NL63. *Virus Res.* 2019;273:197767. doi:10.1016/j.virusres.2019.197767
36. Schapowal A, Klein P, Johnston SL. Echinacea reduces the risk of recurrent respiratory tract infections and complications: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Adv Ther.* 2015;32(3):187-200.
37. Maggini S, Wintergerst ES, Beveridge S, Hornig DH. Selected vitamins and trace elements support immune function by strengthening epithelial barriers and cellular and humoral immune responses. *Br J Nutr.* 2007;98 Suppl 1:S29-S35.
38. Maggini S, Pierre A, Calder PC. Immune Function and Micro-nutrient Requirements Change over the Life Course. *Nutrients.* 2018;10(10):1531.
39. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell.* 2014;157(1):121-41.
40. Alwarawrah Y, Kiernan K, MacIver NJ. Changes in Nutritional Status Impact Immune Cell Metabolism and Function. *Front Immunol.* 2018;9:1055.
41. Michelet X et al. Metabolic reprogramming of natural killer cells in obesity limits antitumor responses. *Nat Immunol.* 2018;19(12):1330-1340.
42. Gleeson M. Immune function in sport and exercise. *J Appl Physiol* (1985). 2007;103(2):693-699.
43. Nieman DC, Wentz LM. The compelling link between physical activity and the body's defense system. *J Sport Health Sci.* 2019;8(3):201-217.
44. Besedovsky L, Lange T, Haack M. The Sleep-Immune Crosstalk in Health and Disease. *Physiol Rev.* 2019;99(3):1325-1380.
45. Carrillo-Vico A, Lardone PJ, Alvarez-Sánchez N, Rodríguez-Rodríguez A, Guerrero JM. Melatonin: buffering the immune system. *Int J Mol Sci.* 2013;14(4):8638-8683.
46. Segerstrom SC, Miller GE. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychol Bull.* 2004;130(4):601-630.
47. Liu YZ, Wang YX, Jiang CL. Inflammation: The Common Pathway of Stress-Related Diseases. *Front Hum Neurosci.* 2017;11:316.
48. Godbout JP, Glaser R. Stress-induced immune dysregulation: implications for wound healing, infectious disease and cancer. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2006;1(4):421-427.

La COVID-19 sous un angle immunitaire : l'approche de la micro-immunothérapie

Dr Lourdes Reig (Espagne)



Rédigé en juillet 2020

Selon les dernières études¹, la gravité de l'infection par le SARS-CoV-2 est liée à la dérégulation de la réponse immuno-inflammatoire ainsi qu'à un affaiblissement de l'immunité antivirale. En effet, les recherches précliniques et cliniques font état d'altérations des voies de signalisation médiées par les interférons (IFN) et d'une induction significative de la production de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1, l'IL-6 et le TNF- α , ainsi que d'une production inadaptée de chimiokines pro-inflammatoires par les macrophages alvéolaires, les cellules dendritiques et les pneumocytes^{2,3,4}. Cette production intensive et incontrôlée de médiateurs pro-inflammatoires, que l'on appelle « tempête de cytokines », se présente en général au niveau clinique sous la forme d'une inflammation systémique et d'une défaillance organique multiple et est associée entre autres à un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), à des niveaux élevés de la vitesse de sédimentation globulaire (VSG) et de protéine C réactive (PCR), à une hypercoagulation et à une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ainsi qu'à des thromboses^{5,6}. De plus, la tempête de cytokines pourrait aggraver les lésions pulmonaires.

Il est également important de souligner que certains patients, notamment ceux souffrant d'obésité et de troubles associés comme des maladies cardiovasculaires, de l'hypertension, des maladies respiratoires chroniques, de syndrome métabolique (SM) et du diabète (c'est-à-dire des pathologies généralement liées à une inflammation chronique), présentent un risque accru de développer une forme plus grave de cette maladie virale avec diverses complications^{7,8,9,10,11}.

La littérature suggère également que la COVID-19 présente des caractéristiques similaires à certaines maladies auto-inflammatoires et auto-immunes^{12,13}, dans lesquelles les lymphocytes B pourraient être impliqués¹⁴. En effet, l'analyse

rétrospective des données cliniques et de laboratoire de 21 cas graves et critiques de COVID-19 a montré que la prévalence des anticorps anti-Ro/SSA-52 kDa, des anticorps anti-Ro/SSA-60 kDa et des anticorps antinucléaires (auto-anticorps présents dans différentes maladies auto-immunes) était respectivement de 20 %, 25 % et 50 %¹⁵. Une autre étude a établi que les patients ayant souffert des formes les plus graves de COVID-19 montraient des signes d'activation des lymphocytes B extrafolliculaires, tout comme dans d'autres pathologies auto-immunes. Bien que ces patients atteints de symptômes graves aient développé un plus grand nombre de cellules sécrétrices d'anticorps dans les premiers stades de l'infection, cela ne semble pas avoir amélioré leur immunité de manière significative¹⁶.

Tenant compte de toutes ces données, les approches actuelles visent à favoriser une réponse immunitaire antivirale adaptée et à éviter les réactions inflammatoires exacerbées. Alors que les recherches se poursuivent sur les diverses stratégies de lutte contre le SARS-CoV-2, il n'existe actuellement aucune donnée sur les effets spécifiques de la micro-immunothérapie sur la COVID-19 et il est nécessaire de se baser sur l'expérience clinique des médecins et autres professionnels de santé pour son utilisation. Si l'on se base sur les mécanismes pathologiques liés à la COVID-19 décrits précédemment, les **formules de micro-immunothérapie ARTH, INFLAM et EAI** pourraient, grâce à leur composition, leurs objectifs d'immunorégulation séquentielle spécifiques et la vaste expérience clinique dont on dispose sur leur utilisation dans les troubles inflammatoires, auto-immuns ou d'hyperréactivité, représenter des approches thérapeutiques de soutien intéressantes dans les cas de COVID-19.

Note : Il convient de noter que les informations actuelles sur la COVID-19 évoluent sans cesse, et il est donc essentiel de se tenir



informé à partir de différentes sources. Certains des articles présentés ici sont des prépublications : nous vous recommandons donc d'être prudents quant à l'utilisation des données qu'ils contiennent pour guider votre pratique clinique.

La micro-immunothérapie dans la stratégie thérapeutique contre la COVID-19

Formule ARTH

Objectifs généraux : Atténuer l'inflammation aiguë ou subaiguë, lutter contre les dysfonctionnements des tissus et éviter le passage à l'état chronique¹⁷. (Figure 1)

Étant donné son caractère régulateur de la réponse immuno-inflammatoire, l'utilisation thérapeutique de la **formule ARTH** pourrait être envisagée pour toutes les pathologies associées à une inflammation aiguë ou subaiguë, ainsi que pour celles dans lesquelles une tendance à la persistance ou à l'aggravation de l'inflammation a été établie, comme par exemple les troubles inflammatoires de nature infectieuse tels que la COVID-19. La **formule ARTH** a déjà démontré par le passé son utilité clinique dans la régulation de médiateurs pro-inflammatoires d'un contexte d'inflammation aiguë et dans la baisse des cytokines telles que l'IL-1, l'IL-6 et le TNF- α dans des modèles d'études *in vitro* et *in vivo*^{18,19}.



Formule INFLAM

Objectifs généraux : Atténuer les inflammations de nature persistante ou chronique et lutter contre les troubles métaboliques et hémostatiques associés²⁰. (Figure 2)

La **formule INFLAM** déploie une action à plusieurs niveaux, qui pourrait influencer différents mécanismes impliqués dans l'inflammation non contrôlée et les troubles associés observés dans le cadre de la COVID-19 (hypercoagulation, fibrose pulmonaire).

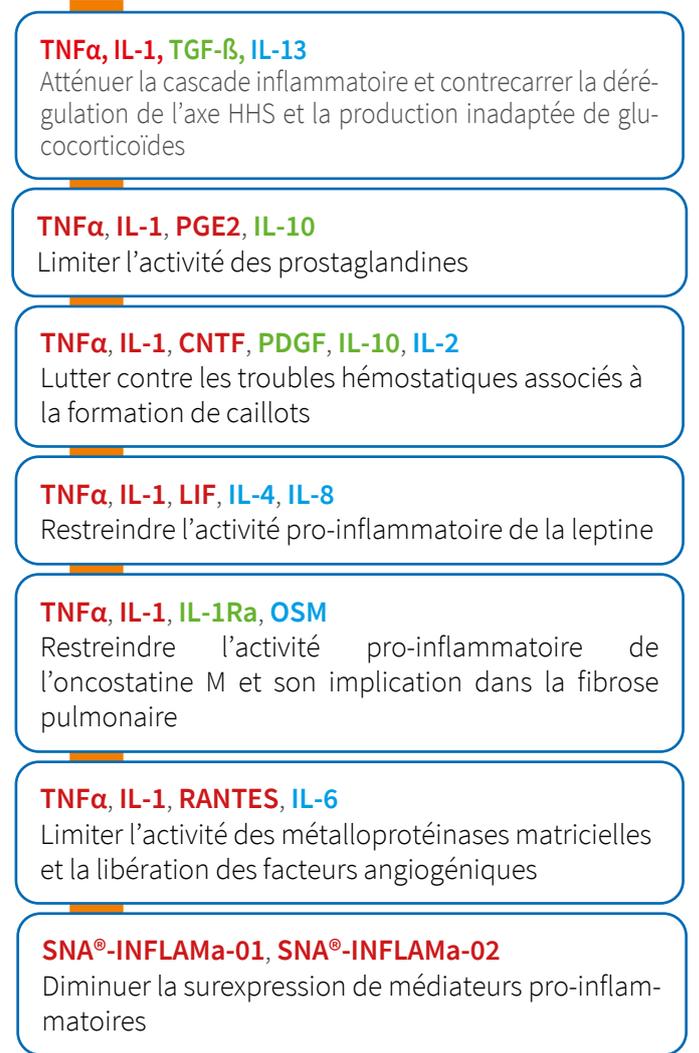


Figure 2 : Mode d'action de la formule INFLAM

Formule EAI

Objectifs généraux : Favoriser la résolution de phénomènes d'autoréactivité liés à une réponse immunitaire exacerbée et éviter leur persistance. (Figure 3)

La **formule EAI** agit à différents niveaux et vise à atténuer l'hyperréactivité immunitaire et/ou la tendance à l'auto-im-

munité, principalement médiée par les lymphocytes B et T. Elle pourrait être intéressante dans les cas de maladies auto-immunes, d'intolérances et/ou d'autres altérations comme la COVID-19.

RNA, DNA

Moduler l'activité des IFN pour un effet antiviral et limiter par la même occasion une réponse inflammatoire exagérée

TNF- α , IL-1, IL-6, PGE2

Atténuer la cascade inflammatoire et limiter le développement de lymphocytes B auto réactifs

IL-5, IL-2

Limiter la production d'auto-anticorps dérivés des lymphocytes B activés

SNA[®]-HLA I, SNA[®]-HLA II

Freiner la surexpression des molécules HLA-I et II impliquées dans la présentation d'(auto)antigènes et l'activation des lymphocytes T

TGF- β

Favoriser la tolérance immunitaire et limiter la survie des lymphocytes B autoréactifs et la sécrétion d'auto-anticorps

SNA[®]-EAI

Atténuer la surexpression de facteurs d'activation des lymphocytes B

Figure 3 : Mode d'action de la formule EAI

La micro-immunothérapie comme stratégie thérapeutique Post-COVID-19

Il faut prendre en compte le fait que le SARS-CoV-2 est un virus qui induit des altérations dans l'organisme à plusieurs niveaux, notamment au niveau de l'immunité. En plus de la « tempête de cytokines » précédemment citée, les patients atteints de COVID-19 présentent des taux très faibles de lymphocytes, notamment de cellules Natural Killer (NK) dans le sang périphérique, une atrophie de la rate et des ganglions lymphatiques, ainsi qu'un nombre réduit de lymphocytes dans les organes lymphoïdes⁵. Tout cela se traduit par un affaiblissement de l'immunité et donc un risque de rechute plus élevé de cette pathologie, sachant aussi qu'on ne connaît pas encore le degré de protection apporté par les anticorps spécifiques générés face au SARS-CoV-2. De plus, cela peut accroître le risque de contracter d'autres infections et/ou de voir apparaître des processus tumoraux. Par conséquent, une fois que l'on est parvenu à contrôler la tempête de cytokines

et que le patient ne présente plus de symptômes, il est essentiel de soutenir la récupération du système immunitaire et de favoriser son bon fonctionnement. En ce sens, la **formule EID**, par sa composition, ses caractéristiques et l'expérience clinique dont on dispose, pourrait être utile pour soutenir les mécanismes de défense de l'immunité innée et de l'immunité adaptative dans la stratégie thérapeutique instaurée suite à la COVID-19.

Résumé

L'équilibre du système immunitaire est essentiel face aux infections et aux pathologies associées. Ainsi, il doit être à même de détruire les cellules infectées et d'éliminer le virus sans créer davantage de lésions dans l'organisme. L'immunothérapie en *low doses* offre de nombreuses possibilités pour réguler l'immunité, selon le contexte, dans le cadre d'un plan de traitement global. Le choix de chaque formule de micro-immunothérapie dépendra comme toujours du cas particulier du patient et de l'expérience individuelle de chaque prescripteur.

Bibliographie

1. Manjili RH, Zarei M, Habibi M, Manjili MH. COVID-19 as an Acute Inflammatory Disease. *J Immunol.* 2020;205(1):12-19.
2. Thiel V, Weber F. Interferon and cytokine responses to SARS-coronavirus infection. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2008;19(2):121-132.
3. Kindler E, Thiel V. SARS-CoV and IFN: Too Little, Too Late. *Cell Host Microbe.* 2016;19(2):139-141.
4. García LF. Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19. *Front Immunol.* 2020;11:1441.
5. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol.* 2020;214:108393.
6. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39(5):405-407.
7. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020;318(5):E736-E741.
8. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038]. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062.
9. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? [published correction appears in *Lancet Respir Med.* 2020 Jun;8(6):e54]. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):e21.
10. Petrakis D, Margină D, Tsarouhas K, et al. Obesity a risk factor for increased COVID 19 prevalence, severity and lethality (Review). *Mol Med Rep.* 2020;22(1):9-19.
11. Marhl M, Grubelnik V, Magdič M, Marković R. Diabetes and metabolic syndrome as risk factors for COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 8]. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):671-677.
12. Rodríguez Y, Novelli L, Rojas M, et al. Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19 [publication en ligne précédant la publication papier, 16 juin 2020]. *J Autoimmun.* 2020;102506.
13. Ehrenfeld M, Tincani A, Andreoli L, et al. Covid-19 and autoimmunity [publication en ligne précédant la publication papier, 11 juin 2020]. *Autoimmun Rev.* 2020;102597.
14. Quinti I, Lougaris V, Milito C, et al. A possible role for B cells in COVID-19? Lesson from patients with agammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):211-213. e4.
15. Zhou Y, Han T, Chen J, et al. Clinical and Autoimmune Characteristics of Severe and Critical Cases of COVID-19 [publication en ligne précédant la publication papier, 21 avril 2020]. *Clin Transl Sci.* 2020;10.1111/cts.12805.
16. Woodruff M, Ramonell R, Cashman K, et al. Critically ill SARS-CoV-2 patients display lupus-like hallmarks of extrafollicular B cell activation. Preprint. *medRxiv.* 2020;2020.04.29.20083717.
17. Reig L. Inmunidad, inflamación y microinmunoterapia. *AEMI.* 2014.
18. Floris I, García-González V, Palomares B, Appel K, Lejeune B. The Micro-Immunotherapy Medicine 2LARTH® Reduces Inflammation and Symptoms of Rheumatoid Arthritis In Vivo. *Int J Rheumatol.* 2020;2020:1594573.
19. Floris I, Appel K, Rose T, Lejeune B. 2LARTH®, a micro-immunotherapy medicine, exerts anti-inflammatory effects in vitro and reduces TNF- α and IL-1 β secretion. *J Inflamm Res.* 2018;11:397-405.
20. Reig L. Chronic inflammation and micro-immunotherapy. *3IDI.* 201

Mon expérience en micro-immunothérapie sur certains cas de COVID-19

Dr Paloma Gómez (Valence, Espagne)



Rédigé en juin 2020

Je dédie cet article à tous mes camarades décédés en combattant cette pandémie. In Memoriam.

Introduction

L'épidémie à SARS-CoV-2 (Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère) a causé des centaines de milliers de morts dans le monde entier, bien que son incidence ait beaucoup varié d'un territoire à l'autre et qu'il sera difficile de déterminer quels pays ont réellement été les plus touchés.

Le problème est que les données sont conditionnées par la façon dont chaque pays compte les décès et par le nombre de tests de dépistage du coronavirus (PCR, ou réaction de polymérisation en chaîne, pour les échantillons naso-pharyngés) effectués sur la population.

La plupart des pays avaient inclus dans leur décompte les décès ayant été testés positifs à la COVID-19 et survenus dans les hôpitaux, les maisons de retraite ou à domicile, de même que les personnes symptomatiquement suspectées de la maladie. En Espagne, il a, en revanche, été décidé de ne compter que les décès des personnes admises dans les hôpitaux et ayant subi le test PCR, comme liés au coronavirus, ce qui signifie que l'ensemble des décès survenus au sein des maisons de retraite n'avait pas été comptabilisé. En outre, compte tenu du fait que, selon les rapports officiels, seuls 40 % des cas présentant des symptômes ont subi le test virologique d'infection actuel, de nombreux épidémiologistes estiment que les chiffres réels de son incidence dans notre pays et d'autres, pourraient être beaucoup plus élevés que ceux officiellement reconnus¹.

Cas cliniques

Bien que l'on ait d'abord pensé que la symptomatologie du coronavirus était similaire à une grippe, avec de la fièvre, des douleurs musculaires et des tableaux cliniques respiratoires allant d'un léger rhume à une pneumonie, l'expérience nous a montré que les manifestations cliniques incluses sous le terme COVID-19 sont extrêmement variées et doivent toutes être prises en compte afin d'effectuer un diagnostic précoce de la maladie².

Vous trouverez ci-dessous plusieurs cas cliniques que j'ai traités et présentant cette grande diversité de symptômes :

- ▶ Julio, 64 ans, policier municipal à la retraite, fumeur, pas d'antécédents médicaux remarquables à l'exception d'un léger surpoids. Il est le père d'une adolescente atteinte d'une déficience mentale et fréquentant un centre pour handicapés. Début mars, celle-ci a présenté un léger tableau clinique catarrhal et de légers érythèmes avec pustules sur les deux avant-bras (3). Deux semaines après, il a commencé à présenter une forte fièvre pouvant atteindre 39,5 °C, des céphalées intenses et une toux sèche. Il s'est rendu aux urgences où il lui a été recommandé une mise en quarantaine à son domicile, un traitement au paracétamol et un contrôle quotidien de sa température par téléphone.
- ▶ Elvira, 72 ans, architecte à la retraite en bon état de santé préalable, à l'exception d'une légère hypercholestérolémie. Début mars, elle est revenue d'un long voyage en Italie et a commencé, quelques jours plus tard, à se sentir très fatiguée avec l'impression « que ses jambes ne la soutenaient pas ». Elle a essayé de prendre un rendez-vous

avec un spécialiste mais n'a pu, en raison de la pandémie, qu'être entendue par téléphone et s'est fait prescrire un supplément de vitamine B12. Lorsqu'elle m'a contactée, elle souffrait également d'une conjonctivite intense qu'elle traitait à l'aide de collyres et ses orteils présentaient une légère coloration violacée.

- ▶ Sandra, 32 ans, aide-soignante aux urgences d'un grand hôpital, en contact quotidien avec des patients suspectés de coronavirus. Elle a commencé par présenter une toux et de la fièvre et a été renvoyée chez elle sans aucune analyse, avec vérification de sa température par téléphone. Lorsqu'elle m'a appelée, elle était sous antipyrétiques depuis un mois mais sa fièvre ne baissait pas, oscillant entre 38 et 39 °C, et présentait un tableau clinique de diarrhée persistante.
- ▶ Amparo, 55 ans, infirmière dans un établissement de santé, ayant précédemment été en contact avec de nombreux patients présentant des symptômes de COVID-19. Dès qu'elle a commencé à présenter de la toux et à avoir de la fièvre, elle a été renvoyée en quarantaine à son domicile, sans test PCR, et a été appelée tous les jours pour vérifier son évolution. Quelques jours plus tard, elle a commencé à perdre le goût et l'odorat de façon marquée. Elle n'a été traitée qu'au paracétamol.
- ▶ Marina, 82 ans, enseignante à la retraite en bonne condition physique et psychique préalable, à l'exception d'une légère ostéopénie. Elle vit depuis dix ans dans une maison de retraite dont un grand pourcentage de résidents avait commencé à présenter des symptômes compatibles avec le coronavirus. Lorsqu'elle m'a contactée, sa voisine de chambre venait de décéder la nuit précédente et elle était bouleversée de voir que les patients n'étaient pas conduits à l'hôpital mais simplement sédatisés⁴. Les symptômes dont elle m'a fait part étaient une céphalée intense et des douleurs musculaires généralisées, avec une fièvre de 38,5 °C.

Je n'ai pu, pour aucun de ces cas et en raison de la situation d'alerte et de débordement qui a touché les centres de santé, disposer d'analyses ou de tests de diagnostic PCR, et n'ai donc pu recourir qu'à mon expérience clinique afin d'établir un diagnostic différentiel. L'origine de l'infection et les symptômes étaient clairement établis chez certains patients, mais j'ai dû, pour certains autres, m'appuyer sur la littérature la plus récente afin de fonder mon jugement clinique. Les études signalant la conjonctivite comme un symptôme à prendre en compte⁵ et les alertes de l'OMS incluant la difficulté à parler ou à bouger dans les nouveaux symptômes de la COVID-19⁶, ainsi que les éruptions cutanées, la diarrhée ou des changements de couleur au niveau des doigts ou des orteils, m'ont par exemple été très utiles. La perte précoce et intense du goût

(agueusie) et de l'odorat (anosmie) sont d'autres données intéressantes en vue d'un diagnostic précoce^{7,8,9}.

Stratégie thérapeutique appliquée

N'ayant pas le temps d'effectuer de grandes recherches - cela ne faisait que quelques mois que le coronavirus avait été reconnu -, les conclusions de petites études de médecins ayant traité des cas de COVID-19 pouvaient en partie nous éclairer et nous permettre d'appliquer les bonnes thérapies. J'ai également basé mes traitements sur les rapports de situation du coronavirus en Espagne, régulièrement publiés par le Centre national d'épidémiologie¹⁰.

L'intubation et la ventilation étaient, au départ, considérées comme le seul moyen de traiter les patients atteints de la COVID-19, mais au fur et à mesure de la progression de la pandémie, cette idée a été remise en question¹¹.

Il a été établi que le SARS-CoV-2 affecte d'abord les cellules situées dans la muqueuse du nez et de la gorge et, dans les cas les plus graves, atteint les poumons. Il peut cependant s'étendre à de nombreux autres organes : un article publié dans *Science Magazine* présente certaines des découvertes réalisées par des chercheurs du monde entier et montrent que la létalité de la COVID-19 s'étend à pratiquement tout le corps¹².

D'autre part, et selon un article paru dans *Thrombosis Research*, sur 184 patients atteints de la COVID-19 et admis dans une unité de soins intensifs néerlandaise, 38 % présentaient des altérations de la coagulation sanguine et de fait, dans près d'un tiers des cas, le décès a résulté d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)¹³. Grâce aux découvertes issues des autopsies, il a aujourd'hui été démontré que la formation de caillots et de thromboses est le premier effet de la COVID-19 et que la pneumonie interstitielle double mentionnée par les médecins chinois dans leurs découvertes¹⁴, n'apparaît que plus tard. J'ai donc choisi d'administrer dès le départ aux cas que j'ai traités, 50 mg d'ascine toutes les 8 heures et un gramme par jour d'oxérutine, toutes deux appartenant au groupe des médicaments vasoprotecteurs systémiques, afin de prévenir la lésion de l'endothélium vasculaire pouvant entraîner une CIVD¹⁵. Nous connaissons depuis longtemps la capacité de la rutine à prévenir et à réduire la neuro-inflammation¹⁶. Cette capacité est désormais très importante pour les patients atteints de coronavirus, la neuro-inflammation causant l'anosmie et l'agueusie touchant précocement un pourcentage élevé d'entre eux.

« L'orage cytokinique », un processus causé par une réaction démesurée et incontrôlée face à un agent pathogène extrê-



mement dangereux, est une autre « surprise » de la réponse immunitaire de certains individus à l'infection par le SARS-CoV-2. Cela entraîne l'activation d'un grand nombre de leucocytes (neutrophiles, macrophages et mastocytes) induisant la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-1B et TNF α par exemple) dans d'énormes quantités. Cette réaction peut, enfin, causer d'importants dommages à tous les organes du corps humain et demeure la principale cause de mortalité en provoquant une hyper-inflammation pulmonaire conduisant à une insuffisance respiratoire aiguë^{17, 18}.

Il est donc important d'enrayer le plus tôt possible les réactions inflammatoires hyperactives. De nombreux essais cliniques d'immunosuppresseurs visant à traiter le dérèglement immunitaire causé par le coronavirus comme un processus auto-immun¹⁹, sont de fait, en cours.

Dans ce sens et afin d'éviter que l'infection à SARS-CoV-2 ne provoque cette altération immunologique chez le patient, j'ai, dès le début, prescrit à tous mes patients, une gélule quotidienne à jeun de la **formule de micro-immunothérapie EAI**, dont j'ai une grande expérience avec d'excellents résultats sur d'autres cas de réactions auto-immunes incontrôlables^{20, 21}.

Le reste du traitement que j'ai recommandé à ces patients consistait en :

- ▶ 600 mg d'acétylcystéine par jour, un médicament utilisé pour fluidifier le mucus en cas de rhume mais qui, en agissant comme un puissant antioxydant dans le poumon, est capable de prévenir l'inflammation du poumon causée par le coronavirus. Ceci a d'ailleurs conduit le ministère espagnol de la Santé à l'inclure parmi les médicaments essentiels pour combattre cette infection²².
- ▶ Trois prises par jour d'un concentré de baies de sureau, de cynorhodon et de cassis qui, en plus de présenter une excellente synergie avec la **formule EAI** en termes de normo-régulation du système immunitaire, dispose d'une efficacité anti-virale et anti-inflammatoire et protège l'endothélium vasculaire du stress oxydatif, autant d'effets à prendre fortement en compte^{23, 24, 25}.
- ▶ Trois prises par jour d'un extrait de pépins de pamplemousse (9 mg par jour) pour ses effets antiviraux et neuro-protecteurs^{26, 27}.
- ▶ Un supplément de prébiotiques et de probiotiques pour maintenir l'équilibre des communautés microbiennes du tractus gastro-intestinal et de la muqueuse oto-rhino-laryngologique. Cet équilibre est d'une importance capitale car il affecte le fonctionnement normal du système immunitaire²⁸.

Suivi et évolution

Après une semaine de ce traitement, l'état de la totalité de mes patients s'est amélioré, la fièvre a disparu dans tous les cas, et leur saturation en oxygène dans le sang, mesurée à l'aide d'un oxymètre de pouls, a, dans tous les cas, dépassé le pourcentage normal de 90²⁹. Je leur ai toutefois recommandé, par souci de sécurité, de suivre ce même schéma thérapeutique pendant un mois supplémentaire, période au cours de laquelle il existe un risque de récurrence et de rechute. De nombreux pays enregistrent de fait, des cas de rechutes parmi des patients considérés comme guéris quelques semaines auparavant³⁰.

Une fois rétabli, aucun patient n'a présenté de séquelles apparentes et n'a dû être hospitalisé. Je les ai incités à se soumettre à des tests sérologiques par prélèvement sanguin afin de déterminer la présence d'anticorps IgM et IgG étant donné que toutes les personnes entrant en contact avec le virus les développent à un degré plus ou moins important³¹. Le système immunitaire d'une personne ayant surmonté l'infection a produit des anticorps, des protéines capables de les protéger contre une éventuelle nouvelle attaque du virus. L'apparition d'anticorps contre le SARS-CoV-2 se produit rapidement et dans un délai de deux semaines, la plupart des patients ont généré des immunoglobulines IgG contre le virus. Le degré de protection conféré par ces anticorps demeure encore inconnu, mais leur apparition est bien liée au contrôle de la charge virale chez de nombreux patients, même si ce n'est pas le cas pour tous³².

100 % de mes patients ont, dans ce cas, été testés positifs aux IgM et IgG, ce qui montre qu'ils ont bien été infectés par le coronavirus et que mon diagnostic clinique était correct.

Conclusion

Le rôle de l'immunologie a revêtu une nouvelle importance au cours de la pandémie de la COVID-19. Il est fondamental d'étudier le fonctionnement du système immunitaire face à l'infection et d'analyser les mécanismes pathogéniques pouvant entraîner la maladie.

La protéine ACE2 est la porte d'entrée du SARS-CoV-2^{33, 34}. On la trouve en grand nombre dans différentes parties du corps telles que les cellules épithéliales qui tapissent le système respiratoire jusqu'aux alvéoles pulmonaires où le sang s'oxygène. Les pneumocytes de type II sont, de fait, la principale cellule cible du SARS-CoV-2, qui utilise la machinerie cellulaire pour se multiplier et fabriquer de nouveaux virions. Lors de leur libération, la cellule hôte induit son apoptose et la réponse immuno-inflammatoire s'active, pouvant parfois

devenir incontrôlable, et les poumons finissent enfin par être inondés de liquide et de cellules mortes.

Le dénommé « orage cytokinique » est l'un des aspects les plus frappants relatifs à l'immunité au cours de l'infection à SARS-CoV-2. On estime que cette réaction disproportionnée du système immunitaire se produit chez environ 10 à 20 % des patients infectés. Il en résulte une forte inflammation et des lésions pulmonaires qui entraînent une aggravation de la maladie pouvant aller jusqu'à la mort³⁵.

Bien que le coronavirus s'attaque particulièrement aux poumons, beaucoup d'autres organes du corps humain sont touchés, directement ou indirectement, et les études de tomographie informatisée (CT) réalisées par des médecins du monde entier, en particulier chinois, nous ont beaucoup appris et nous ont aidés à tirer des conclusions thérapeutiques³⁶. Ceci, ajouté à notre expérience clinique, nous a montré que certains traitements, simples et finalement adéquats, s'ils sont mis en place de manière précoce, permettent d'éviter l'apparition des complications conduisant au décès.

D'autre part, un résultat positif à un test d'anticorps ne garantit pas une immunité future contre le SARS-CoV-2³⁷. De fait, une étude préliminaire réalisée par l'Institut de recherche IrsiCaixa de Barcelone montre que 44 % des personnes ayant souffert d'une forme légère ou asymptomatique d'infection, présentent un très faible taux d'anticorps et une faible capacité de neutralisation. D'après ces résultats, un résultat positif à ce test pourrait donc ne pas garantir de protection contre le SARS-CoV-2³⁸.

Si l'on ajoute à cela le fait que la directrice du Centre européen de prévention et de contrôle des maladies, Andrea Ammon, évoque une deuxième vague du virus et affirme que « la question est de savoir quand elle arrivera et quelle en sera la force », je pense que ce n'est pas le moment de se relâcher complètement car le peu d'immunité reflétée dans les pays suppose une population vulnérable à 85 - 90 %³⁹. Le virus est et circule partout autour de nous. Il est donc réaliste de prendre des mesures préventives.

C'est pourquoi j'ai recommandé à tous mes patients considérés comme guéris, de prendre une gélule par jour, à jeun, de la **formule de micro-immunothérapie EID**, que j'ai déjà utilisée avec succès pour renforcer le système immunitaire⁴⁰. Je leur ai, en outre, prescrit un supplément en zinc et en sélénium, présentant une excellente synergie avec cette formule et renforçant l'immunomodulation favorisée par la micro-immunothérapie, et leur ai conseillé de la suivre au cours des prochains mois afin de préparer leur système défensif.

S'il est une chose que nous avons apprise, c'est que le plus important face au SARS-CoV-2, est de maintenir un équilibre immunitaire constant, en renforçant préventivement l'immunité, et en empêchant le système immunitaire de s'emballer lors de l'infection à coronavirus, grâce à la **formule EAI**. Comme je l'ai déjà expliqué, mon expérience clinique m'a montré que la **formule de micro-immunothérapie EAI** possédait un grand effet régulateur en cas de réaction excessive du système immunitaire, en permettant de freiner efficacement la tendance de celui-ci à se retourner contre l'organisme lui-même, ce qui se produit lors de l'orage cytokinique caractéristique de la COVID-19.

Bibliographie

1. Wu J. et al. 109,000 Missing Deaths: Tracking the True Toll of the Coronavirus Outbreak. 2020. Disponible en ligne: <https://www.nytimes.com/interactive/2020/04/21/world/coronavirus-missing-deaths.html> [Consultado: Junio 2020]
2. Mayo Clinic. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). 2020. Disponible en ligne: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/coronavirus/symptoms-causes/syc-20479963> [Consultado: Junio 2020].
3. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases [published online ahead of print, 2020 Apr 29]. *Br J Dermatol.* 2020;10.1111/bjd.19163.
4. Ricós F. «Se quedaban en la residencia, los sedaban y morían. Esa es la verdad. Había instrucciones». *Las Provincias.* 2020. Disponible en ligne: <https://www.lasprovincias.es/comunitat/quedaban-residencia-sedaban-20200524002722-ntvo.html?ref=https:%2F%2Fwww.google.com%2F> [Consultado: Junio 2020]
5. Amesty MA, Alió Del Barrio JL, Alió JL. COVID-19 Disease and Ophthalmology: An Update [published online ahead of print, 2020 May 22]. *Ophthalmol Ther.* 2020;1-12.
6. WHO. Q&A on coronaviruses (COVID-19). 2020. Disponible en ligne: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/q-a-coronaviruses#:~:text=symptoms> [Consultado: Junio 2020]
7. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Boone CE, DeConde AS. Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms [published online ahead of print, 2020 Apr 12]. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020;10.1002/alar.22579.
8. Roland LT, Gurrola JG 2nd, Loftus PA, Cheung SW, Chang JL. Smell and taste symptom-based predictive model for COVID-19 diagnosis [published online ahead of print, 2020 May 4]. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020;10.1002/alar.22602.
9. Menni C, Valdes AM, Freidin MB, et al. Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 11]. *Nat Med.* 2020;10.1038/s41591-020-0916-2.
10. Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia en Salud Pública – RENAVE. Informes COVID-19. 2020. Disponible en ligne: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/InformesCOVID-19.aspx> [Consultado: Junio 2020].
11. Knightly K. COVID19: Are ventilators killing people? *OffGuardian.* 2020. Disponible en ligne: <https://off-guardian.org/2020/05/06/covid19-are-ventilators-killing-people/> [Consultado: Junio 2020].

12. Wadman M et al. How does coronavirus kill? Clinicians trace a ferocious rampage through the body, from brain to toes. *Science*. 2020. Disponible en línea: <https://www.sciencemag.org/news/2020/04/how-does-coronavirus-kill-clinicians-trace-ferocious-rampage-through-body-brain-toes#> [Consultado: Junio 2020].
13. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191:145-147.
14. Shi H, Han X, Jiang N et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):425-434.
15. Koziak K et al. The cellular and molecular basis for therapeutic effectiveness of β -escin. *Atherosclerosis* 235.2. 2014: e267.
16. Wu J, Maoqiang L, Fan H et al. Rutin attenuates neuroinflammation in spinal cord injury rats. *J Surg Res*. 2016;203(2):331-337.
17. Hernández C. Coronavirus: la 'tormenta de citoquinas', incluida como posible efecto. Redacción médica. Sanidad actualiza su informe científico-técnico sobre el Covid-19. 2020. Disponible en línea: <https://www.redaccionmedica.com/secciones/sanidad-hoy/coronavirus-la-tormenta-de-citoquinas-incluida-como-posible-efecto-7538> [Consultado: Junio 2020].
18. Carsana L et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. [published online ahead of print, 2020 June 8] *Lancet Infect Dis*. 2020;1-16.
19. ISanidad. Cinco hospitales españoles participan en un ensayo clínico con sarilumab para pacientes con Covid-19. 2020. Disponible en línea: <http://isanidad.com/158604/cinco-hospitales-espanoles-participan-en-un-ensayo-clinico-con-sarilumab-para-pacientes-con-covid-19/> [Consultado: Junio 2020].
20. Gómez Sánchez P. Autoanticuerpos tiroideos y estado emocional: el papel de la microinmunoterapia. *Revista Médica de la Asociación Española de Microinmunoterapia*. 2014; 18: 7-9.
21. Gómez Sánchez P. La Fibromialgia como enfermedad autoinmune y su tratamiento mediante la microinmunoterapia. *Revista Médica de la Asociación Española de Microinmunoterapia*. 2020; 32: 10-13.
22. Domínguez M. Coronavirus: Sanidad publica una lista de 98 medicamentos esenciales. Redacción médica. 2020. Disponible en línea: <https://www.redaccionmedica.com/secciones/ministerio-sanidad/coronavirus-lista-medicamentos-esenciales-8770> [Consultado: Junio 2020].
23. Youdim KA, Martin A, Joseph JA. Incorporation of the elderberry anthocyanins by endothelial cells increases protection against oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. 2000;29(1):51-60.
24. Porter RS, Bode RF. A Review of the Antiviral Properties of Black Elder (*Sambucus nigra* L.) Products. *Phytother Res*. 2017;31(4):533-554.
25. Barak V et al. The Effect of Herbal Remedies on the Production of Human Inflammatory and Anti-Inflammatory Cytokines. *Isr Med Assoc J*. 2002;4(11 Suppl):919-922.
26. Weseler AR, Bast A. Masquelier's grape seed extract: from basic flavonoid research to a well-characterized food supplement with health benefits. *Nutr J*. 2017;16(1):5.
27. Kadri S, El Ayed M, Cosette P, et al. Neuroprotective effect of grape seed extract on brain ischemia: a proteomic approach. *Metab Brain Dis*. 2019;34(3):889-907.
28. Alarcón P, González M, Castro É. Rol de la microbiota gastrointestinal en la regulación de la respuesta inmune [The role of gut microbiota in the regulation of the immune response]. *Rev Med Chil*. 2016;144(7):910-916.
29. Wei-Haas M. They don't struggle to breathe—but COVID-19 is starving them of oxygen. *National Geographic*. 2020. Disponible en línea: <https://www.nationalgeographic.com/science/2020/05/they-do-not-struggle-to-breathe-but-coronavirus-starves-them-of-oxygen-cvd/> [Consultado: Junio 2020].
30. Parshley L. How long does the coronavirus last inside the body? *National Geographic*. 2020. Disponible en línea: <https://www.nationalgeographic.com/science/2020/06/how-long-does-coronavirus-last-inside-the-body-cvd/> [Consultado: Junio 2020].
31. CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Test for Past Infection (Antibody Test). 2020. Disponible en línea: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/testing/serology-overview.html> [Consultado: Junio 2020].
32. Long QX, Liu BZ, Deng HJ, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 29]. *Nat Med*. 2020;10.1038/s41591-020-0897-1.
33. Hussain M, Jabeen N, Raza F et al. Structural variations in human ACE2 may influence its binding with SARS-CoV-2 spike protein [published online ahead of print, 2020 Apr 6]. *J Med Virol*. 2020;10.1002/jmv.25832.
34. Liu Z, Xiao X, Wei X et al. Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2 [published online ahead of print, 2020 Feb 26]. *J Med Virol*. 2020;10.1002/jmv.25726.
35. Díez F, Alcamí J. Informe del grupo de análisis científico de coronavirus del ISCIII (GACC-ISCIII). La respuesta inmunitaria frente al coronavirus SARS-CoV-2. 2020. Disponible en línea: <https://www.conprueba.es/sites/default/files/noticias/2020-05/LA%20RESPUESTA%20INMUNITARIA%20FRENTE%20AL%20CORONAVIRUS%20SARS-CoV-2.pdf> [Consultado: Junio 2020].
36. Lee EYP, Ng MY, Khong PL. COVID-19 pneumonia: what has CT taught us? *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):384-385.
37. Kirkcaldy RD, King BA, Brooks JT. COVID-19 and Postinfection Immunity: Limited Evidence, Many Remaining Questions [published online ahead of print, 2020 May 11]. *JAMA*. 2020;10.1001/jama.2020.7869.
38. IrsiCaixa. Estudios preliminares apuntan a que no todas las personas positivas en el test de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 están inmunizadas contra el virus. 2020. Disponible en línea: <http://www.irsicaixa.es/es/actualidad/estudios-preliminares-apuntan-que-no-todas-las-personas-positivas-en-el-test-de> [Consultado: Junio 2020].
39. Boffey D. Europe should brace for second wave, says EU coronavirus chief. *The Guardian*. 2020. Disponible en línea: <https://www.theguardian.com/world/2020/may/20/top-eu-doctor-europe-should-brace-itself-for-second-wave-of-coronavirus> [Consultado: Junio 2020].
40. Gómez Sánchez P. Tratamiento con Microinmunoterapia de un caso de PFAPA o Síndrome de Marshall. *Revista Médica de la Asociación Española de Microinmunoterapia*. 2017;26:6-8.

Les tests de dépistage des infections virales

Marisa García Alonso (Espagne)



Rédigé en août 2020

À l'heure actuelle et bien avant la pandémie, l'un des motifs de consultation médicale les plus fréquents est la sensation d'épuisement, la fatigue chronique et exacerbée qui, pour beaucoup de médecins, sont caractéristiques d'une suspicion d'infection virale.

Pour poser un diagnostic correct, les laboratoires d'analyses mettent à la disposition des professionnels de santé un large panel de tests qui leur permettront de savoir s'il s'agit d'une infection virale aiguë ou chronique, ainsi que des tests immunitaires qui évalueront la capacité de réponse du patient face à l'agent infectieux. On trouve ainsi différentes méthodes de diagnostic : certaines cherchent à détecter une présence actuelle ou antérieure du virus et d'autres analysent le comportement du système immunitaire du patient. Voici une présentation plus détaillée de chacun de ces types d'analyses.

a. Détection du virus

Ces tests ont pour objectif de détecter directement l'agent infectieux ou de déceler sa présence via la réponse immunitaire du patient.

1. Détection directe du virus

► **Immuno-chromatographie** : On utilise des réactifs avec des substances similaires aux anticorps qui adhèrent aux protéines du virus à détecter. En général, ils ne sont ni précis ni sensibles à 100 %, mais ils peuvent servir à réaliser un premier dépistage rapide lors d'une étude d'une épidémie virale par exemple. L'avantage, c'est qu'il s'agit d'une technique simple qui ne nécessite pas d'instruments sophistiqués. Elle est également très rapide puisqu'elle utilise des bandelettes semblables à celles des tests de grossesse.

► **PCR (Réaction en Chaîne par Polymérase)** : Il s'agit d'une technique de biologie moléculaire développée en 1986 par Kary Mullis. Son but est d'obtenir un grand nombre de copies d'un fragment d'ADN spécifique, en partant d'un petit échantillon (il suffit en théorie d'une seule copie du fragment original ou amorce). Elle repose sur la propriété naturelle des ADN polymérases à répliquer des brins d'ADN. Cette technique permet de détecter la présence ou l'absence de matériel génétique viral, et on peut même parvenir à mesurer la charge virale et donc à savoir quelles sont les probabilités qu'elle évolue vers un tableau infectieux aigu ou qu'il s'agisse des restes d'une infection antérieure. Cependant, il faut souligner que lorsqu'un virus meurt, soit parce qu'il se dégrade sur une surface, soit parce que le système immunitaire l'attaque, il se « casse » et libère son matériel génétique viral. La PCR peut détecter un virus « infectieux » mais aussi des restes de virus « morts » d'une infection qui a eu lieu des mois auparavant. Par conséquent, la présence positive du virus ne va pas toujours déclencher ou être liée à un processus infectieux. De plus, les PCR utilisées pour le diagnostic ne sont pas toujours très précises. Dans le cas du SARS-CoV-2, par exemple, la plupart des PCR ont utilisé à ce jour des amorces pour amplifier les protéines E et N, qui sont communes à d'autres coronavirus, aux agents pathogènes de la grippe, aux rhumes ou même aux bronchites. Ainsi, tant qu'aucune protéine spécifique et unique du virus n'est recherchée, la technique a un faible niveau de précision. Récemment, j'ai appris que de plus en plus de fabricants de réactifs de diagnostic par PCR mettent au point des amorces pour la détection de la protéine S (Spike), spécifique du SARS-CoV-2.

► **Chimiluminescence** : C'est une autre forme de détection directe de l'antigène, sensible et efficace, qui élimine la « fenêtre sérologique » avant l'apparition d'anticorps

spécifiques. La détection de l'antigène viral est spécifique à 100 %. À l'heure actuelle, elle est utilisée, par exemple, pour le VIH avec la détection de la protéine p24, et je suis certaine que cette technique sera bientôt employée pour la détection directe des antigènes du SARS-CoV-2 dans la salive ou l'exsudat pharyngé. Elle apportera ainsi une évaluation beaucoup plus sûre et fiable de l'infection présente chez le patient, meilleure même que la PCR en termes de détection de l'infection présente ainsi que de sa spécificité.

II. Détection indirecte du virus (anticorps)

- ▶ **Immuno-chromatographie** : Cette technique est très similaire à celle décrite ci-dessus pour la détection des antigènes. Elle possède une sensibilité et une précision faibles. Cette fois-ci, on recherche les anticorps (Ac) spécifiques contre le virus. C'est ce que l'on appelle également le « test rapide ».
- ▶ **ELISA (dosage d'immunoabsorption par enzyme liée)** : C'est l'une des techniques les plus utilisées en laboratoire. Il s'agit cette fois de rechercher des anticorps spécifiques aux virus que l'on souhaite détecter. Cette technique utilise un substrat enzymatique qui change de couleur lorsqu'il se lie à l'anticorps. La différence de couleur entre la première et la deuxième mesure, évaluée par l'absorbance, va nous permettre de traduire en unités (quantité d'anticorps) les résultats obtenus. En général, on mesure les anticorps IgA, IgM et IgG. Leur évaluation de manière isolée nous donne une idée de l'évolution de la maladie dans le temps (réalisation et comparaison de plusieurs analyses). Cependant, dans les cas d'infection très récente ou très ancienne, le faible taux d'anticorps n'est pas toujours bien détecté par cette technique. Il faut

souligner que la majorité des tests ELISA réalisés pour le SARS-CoV-2 détecte les Ac anti-protéines N et S du virus, de sorte que la spécificité de cette méthode n'est pas non plus de 100 %.

- ▶ **Chimiluminescence (CLIA)** : Ce type d'analyse est similaire à la précédente, bien que dans ce cas il n'y ait pas un changement de couleur mais plutôt une émission de lumière. La chimiluminescence se produit lorsque le produit excité de manière électronique à la suite d'une réaction chimique avec production d'énergie, sans perte ni gain de chaleur, revient à son état d'énergie de base en émettant de la lumière. Ainsi, lors de la quantification des composés chimiluminescents, toute la lumière est mesurable, sans interférence des sources d'excitation de référence. La haute détectabilité et la grande stabilité des réactifs chimiluminescents ont permis d'améliorer considérablement les performances analytiques des immunoanalyses. Cette méthode est réellement devenue l'une des techniques d'immunoanalyse les plus sensibles et les plus précises.

Dans le cas du coronavirus, le laboratoire *Ortho Clinical Diagnostics* a développé deux types de mesures :

- ▶ Il est possible de mesurer les anticorps totaux (IgM, IgA et IgG), ce qui permet de savoir s'il y a eu contact avec le virus avec une très grande précision. En effet, cette mesure est la plus sensible et la plus spécifique sur le marché car sa capacité à détecter les anticorps en petites quantités est très puissante. De plus, elle recherche des anticorps uniquement sur la protéine Spike 1.
- ▶ Il est également possible de mesurer les IgG de manière isolée pour étudier leur évolution. Cela nous permet de connaître le niveau d'immunisation du patient ainsi que de savoir s'il est en phase aiguë ou en phase de dispari-

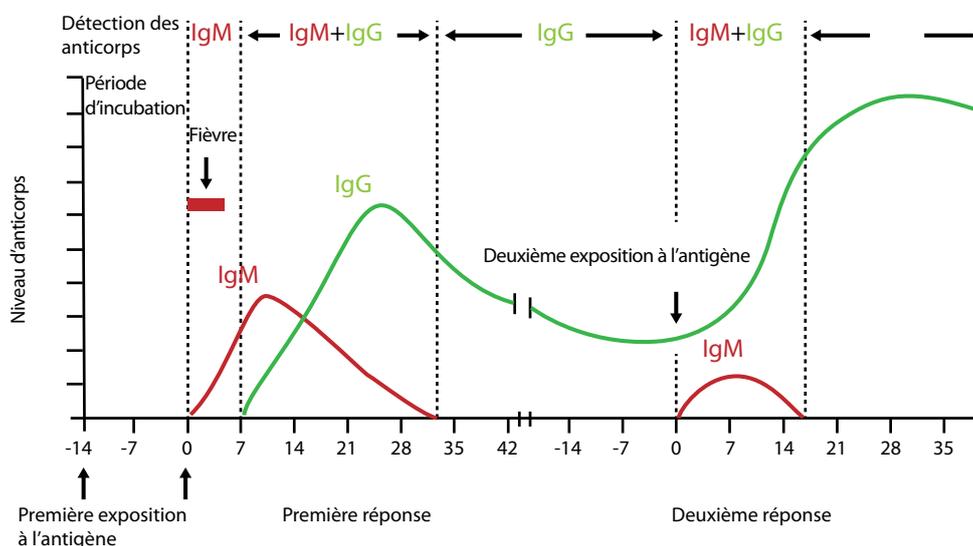


Figure 1 : Schéma général des immunoglobulines dans les cas de SARS-CoV-2.

tion des anticorps suite à une infection antérieure. Dans les cas où les résultats seraient négatifs, il conviendrait de consulter le dossier médical du patient avant de le classer.

Pour mieux comprendre l'intérêt de mesurer les différents anticorps, voici un graphique qui présente leur évolution depuis la phase initiale de contact avec le virus. Les virus ne fonctionnent pas tous de la même manière, mais la réponse immunitaire des anticorps est approximativement la même face à la majorité des micro-organismes (Figure 1).

Sur le graphique, on observe de gauche à droite 14 jours d'incubation (phase asymptomatique). On remarque ensuite une hausse et une baisse rapide des IgA et des IgM qui dure environ 22 à 28 jours. La réponse immunitaire est spécifique à chaque personne : la quantité et la persistance des anticorps varieront en fonction de la quantité de virus qui infecte le patient et de ses capacités de réponse.

III. Interprétation des résultats

Nous sommes davantage habitués à évaluer la présence de virus que nous côtoyons régulièrement, comme le virus d'Epstein-Barr, le cytomégalovirus, le virus de la varicelle sous ses deux formes (la varicelle classique et le zona), les virus de l'herpès simplex I et II, ainsi que le papillomavirus, le virus de l'hépatite, etc. En temps normal, nous cohabitons avec ces virus et la majorité de la population a déjà été contaminée par plusieurs d'entre eux. Les analyses d'anticorps (sérologies) nous aident à savoir si nous nous trouvons face à une infection aiguë ou chronique, s'il y a réactivation de ces virus ou si notre système immunitaire les maintient sous contrôle. Grâce à mon expérience d'analyste utilisant les tests ELISA et CLIA, j'ai choisi sans hésitation la technique CLIA pour étudier ces virus. En effet, sa capacité à traduire les résultats en chiffres, de manière similaire à la mesure des anticorps que l'on réalisait auparavant avec les techniques d'IFI (ImmunoFluorescence Indirecte) est plus précise.

Lorsqu'il s'agit de choisir un traitement, il est important de bien connaître le mode d'action des virus lents (CMV, herpès, EBV et VVZ). S'il faut confirmer des réactivations du virus du zona ou de l'herpès en même temps que l'EBV, il faut toujours donner la priorité à ce dernier car il peut amplifier les réactivations des autres virus de l'herpès. Dans le cas du papillomavirus, pouvant provoquer des signes bénins, comme des verrues, mais aussi de pathologies bien plus graves comme les cancers du col de l'utérus, les tests PCR seraient les plus adaptés pour le détecter et le mesurer. En effet, le taux d'anticorps que l'on peut développer n'est pas suffisamment mesurable à l'heure actuelle pour poser un diagnostic d'évolution de la

maladie. On utilise donc davantage la détection par PCR du papillomavirus et les cytologies comme méthodes de diagnostic.

Dans le cas du coronavirus, on utilise actuellement des déterminations directes du virus (principalement par PCR) et indirectes des anticorps (via les différentes méthodes évoquées) afin de détecter la présence du virus, les probabilités de contagion et/ou dans le but d'analyser comment se comporte l'immunité face à ce nouveau pathogène.

Lors des premiers jours qui suivent l'infection, soit entre les jours 0 et 7 (Figure 1), la technique à privilégier pour détecter la présence du virus serait la PCR. Les IgG apparaissent en général à partir du jour 7, et on pourrait donc éventuellement obtenir des résultats en réalisant une évaluation des anticorps totaux à partir du jour 4. Face à un patient qui commence à présenter des symptômes, les techniques à privilégier seraient donc la PCR et l'évaluation des anticorps totaux par CLIA. Si l'on souhaite savoir si une personne a déjà été infectée auparavant, le mieux serait de mesurer également les IgG. Les résultats pourraient être résumés de la manière suivante (Tableau 1) :

Tableau 1 : Interprétation des résultats des tests pour l'infection par le SARS-CoV-2

PCR	Anticorps totaux	IgG	Commentaires
−	−	−	Il n'y a pas eu de contact, ou bien on se trouve au début de la période d'incubation.
+	−	−	Aucun symptôme. Détection précoce de l'infection.
+	+	−	Infection active (la technique CLIA est particulièrement recommandée dans ce cas)
−	+	+	Infection active avec évolution favorable.
+	+	+	Nous avons rencontré ce cas lorsque l'infection a disparu mais que l'on trouve des restes d'ARN viral non infectieux dans la muqueuse du patient, que l'on détecte grâce à la capacité d'amplification de la PCR.



Si l'on observe uniquement la détection d'anticorps (Tableau 2) :

Tableau 2 : Interprétation des résultats sérologiques dans les cas de SARS-CoV-2.

Anticorps totaux	IgG	Commentaires
 (ou IgM et IgA 		Infection active
		Séroconversion ou évolution favorable.
 (ou IgM et IgA 		Séroconversion ou évolution favorable.

Au cabinet, nous recevons chaque jour des demandes et des questions concernant la réalisation de tests de dépistage de la COVID-19 auxquelles nous répondons le plus rapidement possible. On nous consulte également sur la nécessité de réaliser les différents tests suite à un contact récent. Selon mon expérience, voici ce qu'il convient de faire :

- ▶ **Contact avec un patient positif 1 jour auparavant** : La meilleure solution dans ce cas serait de réaliser une PCR.
- ▶ **Contact 7 jours auparavant** : Il faut effectuer une PCR et également mesurer les anticorps totaux par chimiluminescence, cela éliminera les doutes concernant l'éventuelle présence du SARS-CoV-2 car c'est la technique la plus sensible, la plus précise et la plus spécifique sur le marché. J'ai pu attester qu'après 7 jours, certains patients ne présentent déjà plus de virus détectables dans la région nasopharyngée mais que dans ces cas-là on peut encore détecter les anticorps totaux.
- ▶ **Contact 14 jours auparavant** : Il faut évaluer les anticorps totaux et les IgG par chimiluminescence ou bien effectuer une mesure des anticorps par ELISA, en étudiant les IgM et les IgG selon les caractéristiques mentionnées précédemment.
- ▶ **Si l'on veut savoir si l'on a été en contact avec le virus**. La technique de prédilection reste la chimiluminescence des anticorps totaux, car elle est capable de réaliser une mesure avec très peu d'anticorps dans les premiers stades de l'infection, avant même que l'on puisse mesurer les IgM. Dans les cas où l'infection est terminée et où les anticorps ne sont pas détectables par d'autres techniques étant donné qu'ils disparaissent du sang périphérique, la mesure des anticorps totaux serait idéale pour pouvoir attester qu'il y a eu contact.

b. Analyse de l'immunité

Les techniques de détection du virus peuvent également être combinées avec d'autres analyses qui permettent d'étudier la capacité de réponse du système immunitaire du patient. Nous avons l'habitude d'utiliser certaines de ces techniques lorsque nous travaillons avec la micro-immunothérapie.

I. Profil inflammatoire :

Ce profil nous permet d'étudier des paramètres qui nous aident à identifier la possibilité d'une réaction inflammatoire liée à l'infection virale. Les tests les plus fréquents à réaliser en laboratoire pour cette mesure sont :

- ▶ L'hémogramme (pour vérifier principalement les variations de la formule leucocytaire),
- ▶ La hausse de la protéine C réactive, la ferritine, le glucose, les AST, les ALT, les gamma-GT, les D-dimères (car un phénomène d'hypercoagulation peut survenir en cas d'inflammation non contrôlée) et l'IL-6.
- ▶ La baisse du taux de prothrombine.

Ces paramètres ainsi que quelques autres nous servent à évaluer le degré d'inflammation dont souffre le patient suite à l'infection et donc à émettre un pronostic concernant les éventuelles séquelles ou effets secondaires de l'infection. À l'heure actuelle, ce sont les paramètres les plus utilisés chez les patients qui ont été infectés par le virus responsable de la COVID-19 et présentant un tableau clinique aigu.

II. Typage lymphocytaire :

Ce profil nous donne un aperçu de l'état du système immunitaire au moment où le sang du patient a été prélevé. Il nous permet de savoir si ses capacités de défense immunitaire face aux virus, aux bactéries, aux champignons ou aux parasites sont adéquates. Il s'agit également de voir si le patient sera capable de gérer efficacement ou non l'infection. Nous pouvons également savoir si le système immunitaire est activé par excès ou par défaut, ce qui peut nous amener à proposer une thérapie immunitaire en ce sens, modulable en fonction des besoins individuels du patient. Le typage lymphocytaire nous permet de voir si la réponse innée médiée par les lymphocytes NK (Natural Killer) a suffisamment de cellules pour agir. Grâce à lui, on peut également détecter une éventuelle défaillance dans la coordination de la réponse immunitaire. Enfin, il permet de repérer un possible excès de tolérance qui pourrait entraîner des problèmes tumoraux, ou au contraire une diminution de la tolérance qui pourrait favoriser l'apparition d'un état d'auto-immunité chez le patient.

Conclusion

Les virus sont présents dans nos vies, tout comme de nombreux autres micro-organismes : bactéries, champignons, archées, parasites, etc. Et nous savons comment vivre en harmonie et en symbiose avec beaucoup d'entre eux. Notre système immunitaire nous défend et nous protège contre toute tentative d'agression par des micro-organismes pathogènes. On peut observer dans les analyses comment le taux d'anticorps contre les différents virus peut varier lors des réactions aiguës ou, une fois que le virus est maîtrisé, s'il est capable de se réactiver avec le temps pour nous nuire à nouveau, auquel cas nos plasmocytes vont à nouveau fabriquer des anticorps pour contrer la nouvelle attaque.

La comparaison dans le temps de l'augmentation ou de la diminution des anticorps spécifiques aux différents virus, nous permet de connaître la phase dans laquelle nous sommes par rapport à l'infection initiale. Lorsque le système immunitaire est altéré, les virus se trouvent dans de meilleures conditions pour nous envahir.

Les techniques décrites dans la partie b) Analyse de l'immunité, nous permettent de savoir si le système immunitaire du patient sera capable de répondre de manière adéquate à l'infection, ou si nous devons utiliser des outils spécifiques pour adapter la réponse immunitaire jusqu'à la rémission de l'infection et la réparation des lésions cellulaires engendrées par celle-ci.

Réflexions découlant d'un cas clinique

Étant donné la situation actuelle liée à la COVID-19, j'aimerais partager mon expérience personnelle concernant une patiente qui a contracté le virus et dont j'ai effectué le suivi. Le cas clinique porte sur un couple dans lequel le mari (61 ans) a contracté une infection très aiguë avec tous les symptômes connus de la COVID-19 : difficultés respiratoires, fièvre qui ne tombe pas malgré le paracétamol, extrême fatigue, etc. La femme (64 ans) est quant à elle toujours restée asymptomatique. Elle s'occupait du malade qui a reçu son traitement à domicile, le couple étant confiné chez lui. Nous avons cependant su que les deux personnes avaient été contaminées et nous avons mesuré chez elles des taux élevés d'anticorps un mois après la fin de la maladie.

La femme, qui a sans aucun doute été infectée mais qui est restée asymptomatique, prenant soin de son mari, prenait depuis le 1er décembre 2019 un traitement antiviral de micro-immunothérapie pour le virus d'Epstein-Barr. Concrètement, elle suivait un protocole de traitement avec la **formule**

EBV, des probiotiques (principalement des *Lactobacillus reuteri*) et un mélange de vitamines contenant du zinc. Si l'on observe la **formule EBV**, on constate que, de par sa composition, son objectif d'immunorégulation séquentielle est de moduler l'activité des interférons de type I.

Des études récentes mettent en évidence l'implication des voies dépendantes des interférons dans l'infection par le SARS-CoV-2. Elles indiquent par exemple que le récepteur ACE2, occasionnellement utilisé par le SARS-CoV-2 pour accéder à nos cellules, est un gène stimulé par les interférons dans les pneumocytes de type II et qu'on le détecte également dans d'autres types cellulaires spécifiques à certains tissus¹. Les IFN de type I sont importants pour déclencher une réponse antivirale, mais les données actuelles montrent également que l'excès d'interférons pourrait entraîner la surexpression des récepteurs ACE2 et donc faciliter l'infection de nouvelles cellules. À l'heure actuelle, on pense que la modulation des voies des interférons lors des premiers stades de l'infection pourrait présenter un intérêt en tant que stratégie d'immunomodulation spécifique²⁻³.

Bien qu'il n'existe pas de données précises et avérées de leurs effets sur la COVID-19, il semble intéressant de partager et d'échanger entre collègues ces réflexions et expériences personnelles. Ainsi, ce cas m'a permis de me rendre compte que l'absence de symptômes de la patiente de 64 ans était peut-être liée au traitement mis en place précédemment et basé sur un soutien antiviral grâce aux vitamines, à la **formule EBV** et à la protection des muqueuses.

Bibliographie

1. Ziegler C.G.K., Allon S.J., Niquist, S.K. et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell*. 2020. 181:1016-1035.
2. Hadjadj J., Yatim N., Corneau A., et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*. 2020.
3. Wang et al. Retrospective Multicenter Cohort Study Shows Early Interferon Therapy is Associated with Favorable Clinical Responses in COVID-19 Patients. *Cell Host & Microbe*. 2020

Le virus d'Epstein-Barr serait-il la cause ou la conséquence de l'infection par le SARS-CoV-2 ?

Dr Maria A. Peiré (Barcelone, Espagne)

Partage d'expérience
avec la communauté de
Micro-immunothérapie.

Rédigé en septembre 2020

En tant que médecin de famille exerçant à Barcelone (Espagne), au cours des derniers mois, j'ai assisté quotidiennement de nombreux patients atteints de la COVID-19 (grâce aux moyens télématiques, en réalisant des entretiens et un suivi personnalisé). Cette expérience clinique m'a permis de constater que beaucoup de malades présentent une transpiration intense inhabituelle (surtout la nuit), ainsi qu'une asthénie handicapante dans leur vie quotidienne. Ces symptômes leur paraissent plus gênants que ceux de la fièvre, des maux de tête ou même des douleurs articulaires généralisées.

Grâce à mon expertise clinique, je sais que lorsqu'on observe chez les patients un épuisement du système immunitaire dû à un stress (lié à un problème psychologique, à une opération, à un traumatisme, etc.), on détecte fréquemment des réactivations du virus d'Epstein-Barr (EBV) avec des signes cliniques d'asthénie et de sueurs nocturnes abondantes, semblables à celles dont souffrent les patients atteints de lymphome (pathologie qui a précisément été corrélée à l'EBV)^{1,2}.

Ainsi, en combinant ces deux observations, j'ai pu en déduire que beaucoup de patients touchés par la COVID-19 manifestant une sudation exacerbée et une grande fatigue pourraient également présenter une sérologie de réactivation virale du virus d'Epstein-Barr.

Après avoir établi cette association de causes, j'ai décidé de commencer à traiter les patients atteints de la COVID-19 et présentant une sudation intense et une asthénie (sans vérification sérologique préalable pour l'EBV) avec **la formule de micro-immunothérapie EBV** (contenant diverses cytokines immunomodulatrices à des doses nanomolaires obtenues par biotechnologie, et des séquences d'oligonucléotides spécifiques de l'EBV) ainsi qu'avec de la cordycépine d'origine naturelle. Quelques jours après le début de ce traitement antiviral contre l'EBV, l'état des patients a commencé à s'améliorer de manière très significative.

À ce stade de mes observations cliniques, les **questions** suivantes se posent :

1. La coexistence des deux virus (SARS-CoV-2 et EBV) implique-t-elle une co-infection simultanée de ces deux virus ? Le SARS-CoV-2 est-il le déclencheur de la réac-

tivation de l'EBV ? Ces deux virus partagent-ils des séquences de génome similaires ?

2. En ce qui concerne le pronostic de la maladie, pourquoi le traitement de l'infection par l'EBV améliore-t-il le pronostic des patients infectés par le SARS-CoV-2 et les symptômes d'asthénie et de sudation ?
3. Les patients asymptomatiques ayant souffert d'une infection par l'EBV il y a plusieurs années sont-ils plus susceptibles d'être infectés par le SARS-CoV-2 ?

1. En ce qui concerne le premier point, c'est-à-dire la possibilité de coexistence des deux virus, voici quelques réflexions que je souhaite partager :

1.a. Il s'agit d'une co-infection : dans ce cas, il faudrait supposer que les patients dont le système immunitaire est très affaibli sont particulièrement vulnérables à l'infection par l'EBV, et que, en cette période de pandémie de COVID-19, ils pourraient être en même temps infectés par le SARS-CoV-2. Dans ce cas, il faudrait étudier le pourcentage de patients atteints de la COVID-19 présentant des symptômes et des sérologies qui confirment cette théorie.

1.b. La COVID-19 entraîne une réactivation de l'EBV : cette hypothèse est plus plausible que la précédente. En effet, lorsque l'immunité innée doit faire face à un nouveau virus, elle active une série de signaux moléculaires et cellulaires qui déclenchent une réponse immunitaire acquise. Le phénomène que l'on appelle « orage cytokinique », propre à l'infection par le SARS-CoV-2, peut littéralement « épuiser » non seulement la première ligne de défense du système immunitaire mais aussi la réserve de lymphocytes CD8 chargés d'attaquer les virus intracellulaires³. Lorsque le système immunitaire est épuisé (et hyporéactif), la réactivation d'un ancien virus est facilitée, qu'il s'agisse du zona, du cytomégalovirus ou du virus d'Epstein-Barr. Dans ce cas en question, il est frappant de constater que les symptômes de réactivation de l'EBV (transpiration intense et asthénie) sont observés chez ces patients. Dans une étude publiée en mars par l'Université de Wuhan, une association causale entre l'infection par les deux virus a été constatée : les patients atteints par le SARS-CoV-2 également atteints par l'EBV présentaient une fièvre plus élevée, une augmentation

de la PCR et une baisse notable des lymphocytes CD8, ainsi qu'une durée d'hospitalisation plus longue⁴. Les lymphocytes CD8 sont précisément chargés de lutter contre les virus intracellulaires. Leur épuisement dû à la COVID-19 permet à l'EBV de profiter de cette faiblesse pour se réactiver^{5,6}.

1.c. Les deux virus partagent des séquences génomiques :

il est surprenant de constater que, lorsque des patients atteints de la COVID-19 présentent d'autres symptômes, ils peuvent correspondre à ceux d'une réactivation de l'EBV. De plus, certains patients dont la sérologie est positive à l'EBV alors qu'ils sont infectés par le COVID-19 ne se souviennent pas avoir eu une mononucléose infectieuse auparavant. De ce fait, j'ai réalisé récemment une sérologie EBV chez une patiente de 16 ans atteinte de la COVID-19 et qui présentait des symptômes de sudation intense et d'asthénie. L'examen a montré un schéma de réactivation virale, avec une hausse des IgM et des IgG spécifiques. Cependant, étonnamment, l'adolescente ne présentait ni amygdalite ni adénopathies cervicales caractéristiques d'une infection aiguë par l'EBV, et elle ne se rappelait pas non plus avoir souffert de cette infection lors de sa petite enfance.

2. En ce qui concerne les réflexions sur le pronostic évoquées plus haut dans le deuxième point : dans l'étude de l'Université de Wuhan précédemment citée, les chercheurs ont constaté que les patients traités pour une infection par l'EBV voyaient leur pronostic s'améliorer, et l'infection par le SARS-CoV-2 présentait par ailleurs un profil moins sévère⁴. Cela nous amène à considérer à nouveau ce qui a été exposé au point 1.c.
3. Enfin, en ce qui concerne les réflexions citées au troisième point concernant la probabilité d'être infecté par le SARS-CoV-2 : il serait intéressant de vérifier si les patients atteints de la COVID-19, notamment ceux dont le pronostic est le plus réservé, ont souffert à un moment de leur vie d'une primo-infection par l'EBV. De cette manière, en traitant la population à risque face à l'EBV, on pourrait éviter qu'elle soit infectée par le coronavirus (ou au moins éviter les formes graves).

Les questions sont nombreuses, mais pour résumer, voici les **conclusions** que l'on peut tirer de ces différentes réflexions :

- ▶ Selon mon expérience clinique, la coexistence de symptômes suggérant une infection par l'EBV est un fait objectif observé chez les patients atteints de la COVID-19.
- ▶ Le traitement de l'EBV a amélioré le pronostic de l'infection par le SARS-Cov-2 dans les cas que j'ai pris en charge.
- ▶ Dans les cas de la COVID-19 pour lesquels j'ai pu réaliser une sérologie de l'EBV, j'ai constaté une réactivation de ce virus (présence élevée d'IgM et très élevée d'IgG pour

les antigènes VCA et EA et présence forte d'IgG pour l'EBNA, mais pas d'IgM EBNA typiques d'une primo-infection par l'EBV).

- ▶ Chez les patients présentant ces symptômes et qui, pour des raisons de pression médicale, n'ont pas pu réaliser de sérologie EBV, mais ont été traités contre ce virus, ils ont connu une amélioration significative.
- ▶ Les patients que je traitais suite à une réactivation de l'EBV pour d'autres raisons (post-chirurgie, stress, traumatisme, etc.) n'ont pas été infectés par le SARS-CoV-2 ou l'ont été de manière asymptomatique.

Conclusion

Mon expérience clinique m'a prouvé que chez certains patients atteints de la COVID-19, on peut détecter des symptômes associés à l'infection par l'EBV et que la sérologie montre des signes de réactivation. Il me semblait intéressant de pouvoir partager ces réflexions et cette expérience personnelles avec d'autres collègues qui, au cours de ces derniers mois, ont également été confrontés à des patients souffrant de cette maladie.

La COVID-19 pourrait-elle être traitée comme une infection par l'EBV ?

Si tel était le cas, les traitements actuellement disponibles pour l'EBV, comme la **micro-immunothérapie**, pourraient être utilisés jusqu'à ce qu'un traitement spécifique pour la maladie ou un vaccin efficace soit disponible ; tout cela sans oublier les mesures générales de traitement communes à toute infection virale (vitamines C et D à hautes doses, zinc, etc.)

L'EBV serait-il la cause ou la conséquence de l'infection par le SARS-CoV-2 ?

- ▶ Dans le premier cas, nous connaissons la population qui présente un risque et qui doit donc absolument être traitée.
- ▶ Dans le second, nous devrions mettre en garde contre les symptômes de cette infection afin que, sans avoir recours aux sérologies EBV, nous puissions commencer à traiter les patients atteints de la COVID-19 le plus tôt possible.

Bibliographie

1. Lopez G, Marcilla F, Ramos C, Arazo P. Carta científica: Asociación de linfoma de Burkitt meníngeo y virus de Epstein-Barr en paciente infectada por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clín* 2007; (25):10655-10658
2. Beltramo MP, Calmet R, Gatica Valdes M. Virus de Epstein-Barr y su relación con el desarrollo de enfermedades linfoproliferativas. *Hematología* 2005; 9(2): 39-54.
3. Guang C. Clinical and immunological features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019. *J Clin Invest* 2020, March 27; 130(5):2620-2629.
4. Chen T, Song J, Liu H, Zheng H, Chen C. Positive Epstein-Barr Virus Detection in Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) Patients (3/12/2020).
5. Nirenberg MS, Herrera MDMR. Foot manifestations in a patient with COVID-19 and Epstein-Barr virus: A case study [publication en ligne précédant la publication papier, 22 juin 2020]. *Foot (Edinb)*. 2020; 101707.
6. Zhu X, Ge Y, Wu T, et al. Co-infection with respiratory pathogens among COVID-19 cases. *Virus Research* 2020, August; 285:198005.

Du côté de la recherche

Suivez l'actualité médicale et scientifique décryptée par le Dr Pascal Mensah, Directeur Scientifique des associations de micro-immunothérapie

La recherche scientifique est passionnante mais dans la pratique il n'est pas toujours facile d'en suivre l'actualité. Or, comme la connaissance et la pratique vont de pair, cette rubrique a pour objectif de vous présenter les dernières actualités de la recherche en immunologie et en micro-immunothérapie au niveau national comme international.

1 Les interférons de type I, biomarqueurs possibles des formes graves de COVID-19

L'amélioration du suivi et du pronostic des patients atteints de la COVID-19 repose en grande partie sur la compréhension de la manière dont se construit la réponse immunitaire face au SARS-CoV-2 des facteurs qui aggravent la maladie et des mécanismes d'évitement qu'utilise le virus pour échapper à la réponse de l'hôte. L'un des sujets de discussion qui a pris de l'ampleur cet été concerne la réponse médiée par les interférons de type I (IFN α et β). En juillet dernier, un groupe de chercheurs français a remarqué que les patients atteints de formes sévères de la maladie présentaient une lymphopénie, une réponse interféron plus faible que la normale et une charge virale élevée, ce qui suggère que le système immunitaire a du mal à contrôler la réplication virale. D'autres études publiées en mai soulignaient déjà le rôle possible des interférons dans cette infection. Depuis lors, plusieurs articles ont été publiés concernant l'utilisation d'IFN et leur éventuel rôle thérapeutique dans le traitement de la pathologie. Les interférons de type I sont essentiels dans la gestion immunitaire d'une infection virale, particulièrement dans les premières phases de celle-ci. Cependant, chez un patient qui a déjà développé un tableau inflammatoire important, ils pourraient au contraire alimenter la réponse inflammatoire et provoquer davantage de dégâts, ce qui accroîtrait la mortalité. Moduler la réponse interféron (en la stimulant uniquement dans les phases initiales) pourrait être une approche thérapeutique intéressante en tant que traitement antiviral.

- Hadjadj J., Yatim N., Corneau A., et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*. 2020.
- Lee J.S., et al. Immunophenotyping of COVID-19 and influenza highlights the role of type I interferons in development of severe COVID-19. *Sci. Immunol.* 2020. 5:eabd1554
- Blanco-Melo D., et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell*. 2020. 181(5): 1036-1045.
- Ziegler C.G.K., Allon S.J., Niquist, S.K. et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell*. 2020. 181:1016-1035.
- Wang et al. Retrospective Multicenter Cohort Study Shows Early Interferon Therapy is Associated with Favorable Clinical Responses in COVID-19 Patients. *Cell Host & Microbe*. 2020.

2 L'immunité cellulaire pourrait être la clé de la mémoire immunitaire face au SARS-CoV-2

Des études de séquences conservées de virus de la famille des *Coronaviridae* capables d'infecter l'homme sont actuellement en cours dans le but de comprendre comment fonctionnent l'immunité humorale et l'immunité cellulaire face au SARS-CoV-2 et de déterminer si celles-ci perdurent dans le temps, c'est-à-dire si elles possèdent une mémoire. Une immunité adaptative cellulaire face à d'autres virus de la même famille pourrait réduire la susceptibilité ou la sévérité de la pathologie et ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques dans un contexte où la réponse humorale face au virus, médiée par les anticorps, semble limitée dans le temps. Les études de ce type sont essentielles pour faire la différence entre une immunité passagère et une immunité durable, et elles suscitent des débats concernant la protection prophylactique offerte par les vaccins. Dans une étude publiée en juillet dernier, il a été observé que des patients se remettant de la COVID-19 possèdent des réponses médiées par les lymphocytes T contre des déterminants viraux similaires à ceux de patients ayant été infectés par le SARS-CoV, ce qui suggère qu'une personne ayant souffert du SRAS pourrait produire des lymphocytes T mémoire capables de réagir de manière croisée face au SARS-CoV-2. Il pourrait donc également être possible que l'infection par d'autres virus de la même famille puisse conférer une certaine protection face à la progression de la COVID-19. D'autre part, de nouvelles études ont également analysé les taux et l'état d'activation des différentes sous-populations lymphocytaires, notamment les lymphocytes TCD4+ et TCD8+, afin d'essayer d'établir un lien entre ces populations et les caractéristiques cliniques, la sévérité de la maladie et les variations temporelles de la réponse immunitaire et de la pathogénèse.

- Seow J., et al. Longitudinal evaluation and decline of antibody responses in SARS-CoV-2 infection. *MedRxiv [Preprint]*. 11 juillet 2020; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.09.20148429>
- Gallais F., et al. Intrafamilial Exposure to SARS-CoV-2 Induces Cellular Immune Response without Seroconversion. *MedRxiv [Preprint]*. 22 juin 2020; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.21.20132449>
- Le Bert N., et al. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature. [Accelerated Article Preview]*, 15 juillet 2020; doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2550-z>
- Mathew D., et al. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. *Science*. 2020; [15 juillet 2020] doi: [10.1126/science.abc8511](https://doi.org/10.1126/science.abc8511)

Les activités de l'IFMi

Séminaires de formation 2020

NOUVEAU | L'IFMi s'adapte | **Parcours de formation** | **En ligne**

L'essentiel de la micro-immunothérapie en 3 cours 160€ (Adhérents 115 €)

- | | | |
|---------------------------|----------|---|
| Mardi 3 Novembre 19h-21h | En Ligne | Cours 1 Introduction à la Micro-immunothérapie |
| Mardi 10 novembre 19h-21h | En Ligne | Cours 2 La Micro-immunothérapie appliquée au quotidien |
| Mardi 17 novembre 19h-21h | En Ligne | Cours 3 Les aspects pratiques de la Micro-immunothérapie |

Webinaires



► **15 octobre 2020 de 20 h à 21 h**

WebMi #12 animé par le Dr Karine Bernard
L'apport de la micro-immunothérapie dans les troubles mentaux liés aux P.A.N.S. et P.A.N.D.A.S.



► **5 novembre 2020 de 20 h à 21 h**

WebMi #13 animé par le Dr Dominique Ambros
La micro-immunothérapie dans les réactivations virales : comment suivre son patient et adapter le traitement ?



► **10 décembre 2020 de 20 h à 21 h**

WebMi #13 animé par le Dr Pascal Mensah
Système immunitaire et SARS-CoV-2

Retrouvez tous nos **WebMi#** sur www.microimmuno.fr

Réunion cas cliniques



► **25 Novembre 2020 de 19h à 20h**

MeetMi#1 animé par le Dr Karine Bernard
Hypothyroïdie : les différents axes à prendre en compte et alliance de la micronutrition et micro-immunothérapie



Congrès 2020

L'IFMI sera présent au congrès suivant* :

- ▶ **28 novembre 2020 | Nantes**
Journée SHO
Société Homéopathique de l'Ouest

**sous réserve de modifications liées à la situation sanitaire entraînée par la Covid-19*



2nd International Congress of
Micro-immunotherapy
June 2-4, 2022
Palma de Mallorca, Spain

IMMUNOMETABOLISM

*Or the crosstalk between immunity and metabolism
in health and disease*



E-learning



- ▶ Avant de participer à nos formations présentiels, nous vous invitons à suivre la formation de base à la micro-immunothérapie sur notre site Internet
<http://elearning.microimmuno.fr/>
- ▶ Afin de suivre nos E-learning, vous devez adhérer à notre association (70 € l'année). Votre adhésion vous permettra de suivre nos E-learning autant de fois que vous le souhaitez.
- ▶ Complétez votre bulletin d'adhésion sur notre site, et renvoyez ce dernier avec votre règlement. (www.microimmuno.fr)

▶ Informations et inscriptions :

En ligne: www.microimmuno.fr

Par e-mail : ifmi@microimmuno.fr

Par téléphone : +33 (0)1 86 95 41 63

Par courrier : IFMI – 49 rue de Ponthieu · 75008 Paris

Adhésion à l'Institut Français de Micro-immunothérapie

Si vous souhaitez **devenir adhérent** de l'Institut Français de Micro-immunothérapie, veuillez compléter votre bulletin d'adhésion sur notre site (www.microimmuno.fr). Les frais d'adhésion sont de **70 €**.

Par votre adhésion, vous soutenez et développez la diffusion et l'enseignement de la micro-immunothérapie.

Votre adhésion vous permet de :

- ▶ suivre les **formations en ligne** sur le site <http://elearning.microimmuno.fr/>
- ▶ bénéficier de **20 % de réduction sur toutes les participations à une formation** de l'IFMi
- ▶ bénéficier **d'un tarif préférentiel sur certaines publications** de l'IFMi

OFFRE DE BIENVENUE

Votre 1^{re} formation offerte

(Module 1 - Découverte de la micro-immunothérapie et ses 10 formules de base) lors de votre toute première adhésion.

(non applicable sur les renouvellements)



Plateforme médicale

helpmi@microimmuno.fr

▶ Votre plateforme médicale **HelpMi** dédiée à la micro-immunothérapie exclusivement pour les professionnels de la santé :

- ▶ Des questions sur la micro-immunothérapie et ses applications ?
- ▶ Besoin d'aide sur la manière de la prescrire ?
- ▶ Une demande de conseils sur l'interprétation des bilans biologiques ?
- ▶ Des interrogations sur la synergie avec d'autres approches thérapeutiques ?



Notre équipe de médecins-experts en micro-immunothérapie est à votre écoute !

Envoyez vos questions sur le web <https://microimmuno.fr> dans l'espace professionnel, rubrique helpmi

Nos médecins prendront contact avec vous.



Institut Français de Micro-immunothérapie

Institut Français de Micro-immunothérapie

49 rue de Ponthieu

75008 Paris

Tél : +33 (0) 1 86 95 41 63

E-mail : ifmi@microimmuno.fr

www.microimmuno.fr

Suivez-nous sur :   

Editeur : Institut Français de Micro-immunothérapie

Directeur de la publication : Emmanuel Dubuisson

Responsable de la rédaction : Anne Gaborit

Imprimé par : Imprimerie Liaigre, 85700 POUZAUGES

Parution / dépôt légal : Octobre 2020

ISSN : 2609-3863