

CAMÉLIDÉS, ANTICORPS À DOMAINE UNIQUE ET CORONAVIRUS

CAMELIDS, SINGLE DOMAIN ANTIBODIES AND CORONAVIRUS

Par Bertrand RIDREMONT⁽¹⁾, Hubert LAUDE⁽¹⁾, Marc DHENAIN⁽¹⁾, Jean DUPOUY-CAMET⁽¹⁾
(Note soumise le 13 Mai 2020,
Acceptée le 19 Mai 2020)

Mots-clés : camélidés, dromadaire, lama, coronavirus, MERS-Cov, nanocorps, anticorps à domaine unique.

Keywords : camelids, dromadary, llama, coronavirus, MERS-Cov, nanobodies, single domain antibodies.

On parle beaucoup des camélidés actuellement dans les médias. Tout d'abord car le dromadaire est à la source de l'épidémie de MERS-CoV de 2012 mais aussi en raison d'une particularité de leurs anticorps, qui ouvre des perspectives fascinantes pour la prise en charge de multiples pathologies, y compris la Covid-19.

LE DROMADAIRE, SOURCE DE L'ÉPIDÉMIE DE MERS-COV DE 2012

Cette épidémie a émergé au Moyen Orient en 2012. Au total, elle touchera plus d'un milliard de personnes dans 25 pays (1219 cas dont 449 décès). Quelques cas ont été détectés en Europe, dont deux en France en 2013. Il est maintenant reconnu, officiellement par l'Organisation Mondiale de la Santé Animale (OIE), que le dromadaire est le principal hôte zoonotique et réservoir du MERS-CoV (Mohd *et al.* 2016), et donc une source d'infection pour l'homme (Adney *et al.* 2019). La transmission s'effectue essentiellement du dromadaire à l'homme, à la différence du SARS et du COVID où la transmission est interhumaine. Cependant, en mai 2015, une personne infectée au Moyen-Orient a contaminé plus d'une centaine de personnes en Corée du Sud dont au moins 19 mortellement (<https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/mers-cov>). Des chercheurs (Sabir *et al.* 2016), en Arabie Saoudite, ont montré une co-circulation de trois coronavirus chez les dromadaires, dont le MERS-CoV. Les deux autres virus isolés à partir d'écouvillons rectaux et nasaux de dromadaires sont le DcCoV UAE-HKU23 (également un *bétacoronavirus*) et le virus humain HCoV 229E (qui est un *alphacoronavirus*). Bien que de la même famille (*bétacoronavirus* 1), la souche virale HKU23 est bien distincte du MERS-CoV et ne

présente qu'une faible antigénicité croisée (Woo *et al.* 2016). La forte prévalence de ces virus suggère qu'ils sont enzootiques chez ces Camélidés d'Arabie Saoudite. Plusieurs lignées de virus MERS-CoV (au total cinq identifiés, tous à l'origine d'infections humaines) ont été mises en évidence chez les dromadaires dans l'étude de Sabir *et al.* (2016), dont une lignée recombinante dominante depuis décembre 2014 et qui a, par la suite, conduit au développement de foyers d'infection par le MERS-CoV chez l'homme en 2015. Par ailleurs, une théorie plus ancienne suggérait que deux souches endémiques de coronavirus humain (OC43, responsable de rhume banal, et 229E) avaient émergé il y a quelques centaines d'années de souches de dromadaires et bovins (Vijgen *et al.* 2005 ; Corman *et al.* 2016 ; Corman *et al.* 2018). Quoi qu'il en soit, une publication très récente, avec la participation d'une équipe INRAE de Montpellier, a étudié la diversité du virus DcCoV UAE-HKU23 chez le dromadaire et concluait à l'importance des phénomènes de recombinaison des coronavirus circulant chez les dromadaires (So *et al.*, 2019) ; recombinaison interspécifique pour la DcCoV UAE-HKU23 et recombinaison intraspécifique pour le MERS-CoV.

PREMIER ISOLEMENT DE CORONAVIRUS CHEZ LES CAMÉLIDÉS EN 1998

Le premier isolement de coronavirus chez les Camélidés remonte à 1998 dans l'Oregon, sur des lamas et alpacas atteints de diarrhées, troubles parfois sévères avec même exceptionnellement de la mortalité. Ce tropisme digestif est classiquement observé chez les bovidés. En fait, la principale étude épidémiologique (Oregon) a concerné de jeunes animaux, non sevrés, de

(1) Cellule Coronavirus de l'Académie Vétérinaire de France,
Courriel : jean.dupouy-camet@orange.fr

ces deux espèces chez lesquels une prévalence de 42 % de coronavirus a pu être observée dans les prélèvements fécaux (Cebra *et al.* 2003). Un de ces isolats, désigné ACoV, a été séquencé par la même équipe et présentait une homologie de 98,5 % à plus de 99,5 % avec des isolats de coronavirus bovins (Jin *et al.* 2007 ; Crossley *et al.* 2007 ; Crossley *et al.* 2012). C'est pour cela que certains auteurs utilisaient le terme de souches « BCoV-like » pour identifier ces virus de Camélidés américains. Il n'y a pas *a priori* d'étude sur la transmission possible à l'homme, à partir du lama qui est domestiqué en Amérique du Sud (*figure 1*).

LES CAMÉLIDÉS POSSÈDENT UNE FORME UNIQUE D'ANTICORPS

Les nanocorps ont été découverts par hasard lorsque, dans le cadre de travaux pratiques d'un cours sur les anticorps, donné par un Professeur d'une Université belge, des étudiants auxquels avaient été confiés des échantillons de sang de dromadaire ont révélé un groupe d'anticorps qui ne correspondait à rien de connu (SANOFI, 2020). Ces anticorps particuliers sont une sous-classe d'IgG spécifiques des camélidés qui ne possèdent qu'une chaîne lourde alors que les IgG conventionnelles possèdent une chaîne légère et une chaîne lourde (*figure 2*). Mis à part les camélidés, ce type d'anticorps n'existe pas chez d'autres espèces, à l'exception curieuse des requins et autres poissons cartilagineux (Harmsen & De Haard, 2007 ; Maass *et al.* 2007 ; Chames & Baty, 2009). C'est à partir de ces anticorps qu'on a pu concevoir des anticorps à domaine unique appelés fragments VHH ou nanocorps ou nanobodies. Les VHH ont un poids moléculaire de 12-15 kDa contre environ 150 kDa pour les anticorps conventionnels. Ces VHH sont facilement synthétisables et exprimés dans des systèmes eucaryote et procaryote. Ils ont une pénétrabilité exceptionnelle, sont capables de traverser la barrière hémato-encéphalique (Li *et al.* 2016), et peuvent améliorer la biodisponibilité pour des applications thérapeutiques ou diagnostiques (Lafaye & Li, 2018 ; SANOFI, 2020). Les VHH sont stables et pourraient être administrés par inhalation, notamment pour soigner les infections respiratoires.



Figure 1 : Les lamas possèdent des anticorps très particuliers. Les populations de lamas et d'alpagas sont estimées à plus de sept millions en Amérique du Sud. L'Institut Pasteur élève un groupe de lamas (photo de droite) pour étudier ces anticorps particuliers (collection Jean Dupouy-Camet et Marc Dhenain).

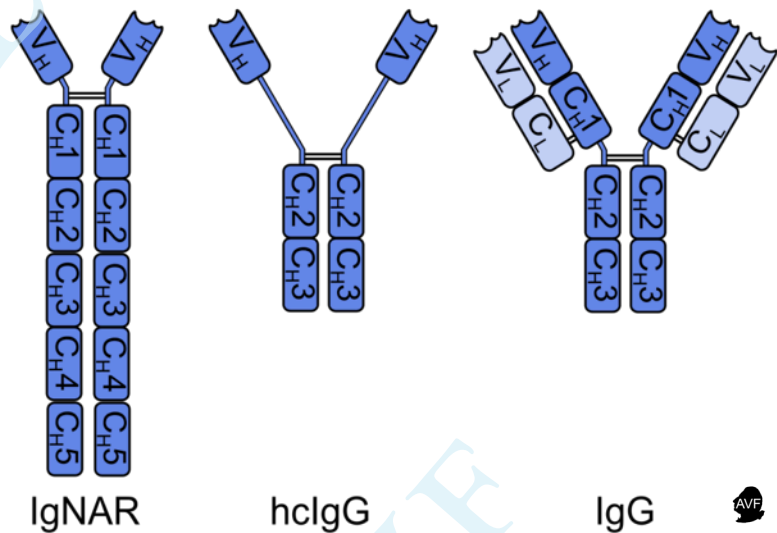


Figure 1 : IgNAR (immunoglobuline new antigen receptor): anticorps à chaînes lourdes de requin ; hcIgG (heavy chain IgG): anticorps à chaînes lourdes de camélidés ; IgG : anticorps habituel. VH : domaine variable des chaînes lourdes se fixant à l'antigène. Les VHH ou nanocorps sont la sous unité VH des anticorps à chaînes lourdes de camélidés. CH1-CH5: domaine constant des chaînes lourdes. VL: domaine variable des chaînes légères. CL: domaine constant des chaînes légères (source Wikipedia Commons).

NANOCORPS ET NEUTRALISATION DU SARS COV2

Julie Kern (2020) rapporte les travaux actuels de chercheurs des Universités d'Austin (Texas) et de Gand (Belgique) sur le pouvoir neutralisant du plasma de lama sur l'infection par coronavirus grâce à ces anticorps particuliers (Wrapp *et al.* 2020). Un lama, dénommé Winter (du nom de Gregory Winter, prix Nobel de médecine 2018 et spécialiste de l'humanisation des anticorps monoclonaux), a été immunisé par des protéines S de deux coronavirus : le MERS-CoV et le SARS-CoV-1. Des anticorps neutra-

lisants ont été obtenus et ont été efficaces contre des lentivirus modifiés et exprimant les protéines de surface de ces coronavirus. Une analyse cristallographique a permis de déterminer que les VHH se fixaient sur le domaine de liaison au récepteur (RBD) de la protéine S. Plusieurs expériences *in vitro* ont montré leur action neutralisante contre le SARS-CoV-1 et le MERS-CoV sur des cultures cellulaires. L'un d'entre eux, VHH-72, est capable de neutraliser l'infection de la pseudo-particule virale mimant le SARS-CoV-1 mais aussi de celle mimant le SARS-CoV-2. Ces anticorps pourraient être utilisés pour lutter contre la phase virale de l'infection à SARS-cov2.

CONCLUSIONS

Les camélidés peuvent être source de coronavirus zoonotiques comme l'a prouvé le récent épisode du MERS-Cov. Une particularité de leurs immunoglobulines est à la source de la mise en évidence d'anticorps à domaine unique, également connus sous le nom de « nanobodies », qui pourraient avoir un intérêt pour lutter contre le coronavirus comme contre d'autres maladies infectieuses ou tumorales.

CONFLIT D'INTÉRÊT

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt dans la rédaction de cette note qui n'exprime que leur opinion personnelle.

BIBLIOGRAPHIE

- Adney DR, Letko M, Ragan IK, Scott D, van Doremalen N, Bowen RA *et al.* Bactrian camels shed large quantities of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) after experimental infection. *Emerg Microbes Infect.* 2019; 8: 717-723.
- Cebra CK, Mattson DE, Baker RJ, Sonn RJ, Dearing PL. Potential pathogens in feces from unweaned llamas and alpacas with diarrhea. *JAVMA.* 2003; 223: 1806-1808.
- Chames P & Baty D. Les dAb, l'avenir des anticorps monoclonaux ? Fragments d'anticorps à domaine unique. *Medecine/Science.* 2009; 25: 1159-61.
- Corman VM, Eckerle I, Memish ZA, Liljander AM, Dijkman R, Jonsdottir H *et al.* Link of a ubiquitous human coronavirus to dromedary camels. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016; 113: 9864-9869.
- Corman VM, Muth D, Niemeyer D, Drosten C. Hosts and sources of endemic human coronaviruses. *Adv Virus Res.* 2018; 100: 163-188.
- Crossley BM, Barr BC, Magdesian KG, Ing M, Mora D, Jensen D *et al.* Identification of a novel coronavirus possibly associated with acute respiratory syndrome in alpacas (*Vicugna pacos*) in California, 2007. *J Vet Diagn Invest.* 2010; 22: 94-7.
- Crossley BM, Mock RE, Callison SA, Hietala SK. Identification and characterization of a novel alpaca respiratory coronavirus most closely related to the human coronavirus 229E. *Viruses.* 2012; 4: 3689-700.
- Harmsen MM & De Haard H.J. Properties, production, and applications of camelid single-domain antibody fragments. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2007; 77:13-22
- Jin L, Cebra CK, Baker RJ, Mattson DE, Cohen SA, Alvarado DE *et al.* Analysis of the genome sequence of an alpaca coronavirus. *Virology.* 2007; 365: 198-203.
- Kern J. Des anticorps de lama pourraient aider à vaincre le coronavirus. Disponible à : <https://www.futura-sciences.com/sante/actualites/coronavirus-anticorps-lama-pourraient-aider-vaincre-coronavirus-80857>. Consulté le 13/05/20.
- Lafaye P, Li T. Use of camel single-domain antibodies for the diagnosis and treatment of zoonotic diseases. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2018; 60 :17-22.
- Li T, Vandesquille M, Koukoui F, Duffeffant C, Youssef I, Lenormand P, Ganneau C, Maskos U, Czech C, Grueninger F, Duyckaerts C, Dhenain M, Bay S, Delatour B, Lafaye P. Camelid single-domain antibodies: A versatile tool for in vivo imaging of extracellular and intracellular brain targets. *J Control Release.* 2016 243: 1-10.
- Maass DR, Sepulveda J, Pernthaler A, Shoemaker CB. Alpaca (*Lama pacos*) as a convenient source of recombinant camelid heavy chain antibodies (VHHs). *J Immunol Methods.* 2007; 324: 13-25.
- Sabir JSM, Lam TTY, Ahmed MMM, Li L, Shen Y, Abo-Aba SEM *et al.* Co-circulation of three camel coronavirus species and recombination of MERS-CoVs in Saudi Arabia. *Science.* 2016; 35: 81-84.
- SANOFI. Une petite protéine dérivée d'anticorps de lamas au potentiel considérable. Disponible à <https://www.sanofi.com/fr/media-room/articles/2019/une-petite-protéine-dérivée-danticorps-de-lamas-au-potentiel-considérable>. Consulté le 13/05/20.
- So RTY, Chu DKW, Miguel E, *et al.* Diversity of dromedary camel coronavirus HKU23 in African camels revealed multiple recombination events among closely related Betacoronaviruses of the subgenus Embecovirus. *J Virol.* 2019; 93: e01236-19.
- Vijgen L, Keyaerts E, Moes E, Thoenen I, Wollants E, Lemey P. Complete genomic sequence of human coronavirus OC43: molecular clock analysis suggests a relatively recent zoonotic coronavirus transmission event. *J Virol.* 2005; 79: 1595-1604.
- Woo PCY, Lau SKP, Fan RYY, Lau CCY, Wong EYM, Joseph S. Isolation and characterization of dromedary camel coronavirus UAE-HKU23 from dromedaries of the Middle East: minimal serological cross-reactivity between MERS Coronavirus and dromedary camel coronavirus UAE-HKU23. *Int J Mol Sci.* 2016; 17, pii: E691
- Wrapp D, De Vlieger D, Corbett KS, Torres GM, Wang N, Van Breedam W *et al.* Structural basis for potent neutralization of Betacoronaviruses by Single-Domain camelid antibodies. *Cell.* 2020: S0092-8674(20)30494-3.