

Disponible en ligne à
www.catie.ca/fr/traitementactualites

Table des matières

I COVID-19

A. À propos des coronavirus et du SRAS-CoV-2	1
B. Un survol des maladies observées chez les personnes atteintes de COVID-19	3
C. Une analyse détaillée de la COVID-19 chez mille personnes en Chine	4
D. Les affections sous-jacentes chez certains Américains atteints de COVID-19	6
E. Le VIH et la COVID-19	7
F. L'ACE2 et la santé des organes majeurs	8
G. La santé du cœur et la COVID-19	10
H. Le cerveau, les nerfs et la COVID-19	13
I. Les intestins, le foie et la COVID-19	15
J. Le système immunitaire et la COVID-19	17
K. La réponse immunitaire dans un cas non grave de la COVID-19	20

I COVID-19

A. À propos des coronavirus et du SRAS-CoV-2

Les coronavirus tiennent leur nom de leur apparence sous le microscope. Il existe de nombreux coronavirus, et ces derniers ont généralement tendance à provoquer des infections respiratoires chez l'humain et des infections intestinales chez les animaux.

Les coronavirus circulent naturellement parmi les animaux sauvages, notamment les chauves-souris et les souris. Avant d'acquérir la capacité d'infecter les humains, il semble que les coronavirus aient besoin de l'apport de ce que les scientifiques appellent une « espèce [animale] intermédiaire ». Les différents coronavirus ciblent des espèces animales différentes pour l'infection, y compris les chameaux, les vaches, les civettes et les cochons. Une fois que le coronavirus a infecté une espèce intermédiaire, il se met à muter et peut acquérir la capacité d'infecter les humains. Une personne qui entre en contact avec une espèce intermédiaire contaminée peut être infectée et transmettre ensuite le virus à d'autres personnes. Jusqu'à il y a deux décennies à peu près, les chercheurs trouvaient que la plupart des coronavirus qui pouvaient infecter les humains provoquaient généralement une légère maladie respiratoire chez les adultes en bonne santé.

SRAS

En 2002 est toutefois survenue l'écllosion d'une nouvelle maladie appelée syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS). Ce syndrome était causé par un virus portant le nom de SRAS-coronavirus

produit par



La source canadienne
de renseignements sur
le VIH et l'hépatite C

555, rue Richmond Ouest, bureau 505, boîte 1104
Toronto (Ontario) M5V 3B1 Canada
téléphone : 416.203.7122
sans frais : 1.800.263.1638
télécopieur : 416.203.8284
site Web : www.catie.ca
numéro d'organisme de bienfaisance : 13225 8740 RR

(SARS-CoV). Il est probable que ce virus s'était transmis de chauves-souris à des civettes palmistes et ensuite aux humains. Le virus causait une maladie semblable à la grippe dont les symptômes incluaient la fièvre, la toux et l'essoufflement. Chez les personnes gravement atteintes, l'infection pouvait entraîner une pneumonie fatale. Tout compte fait, le SRAS-CoV a infecté environ 8000 personnes dans le monde, dont 10 % sont mortes. Aucun cas additionnel de SRAS n'a été signalé depuis cette éclosion initiale.

SRMO

Le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (SRMO) est propagé par un virus appelé SRMO-CoV et se transmet vraisemblablement des chauves-souris aux chameaux avant d'aboutir chez l'humain. Les premiers cas de SRMO ont été documentés en 2012 au Moyen-Orient, et la maladie survient encore de temps en temps dans cette région. Les symptômes initiaux du SRMO ressemblent à ceux du SRAS et de la COVID-19. En tout, le SRMO a causé environ 2500 infections et 774 décès.

COVID-19

À la fin de 2019, des cas de pneumonie grave sont apparus en premier à Wuhan, en Chine, puis se sont propagés rapidement à travers le monde. Un virus appelé SRAS-CoV-2 a été isolé chez des personnes atteintes, et il a été reconnu comme la cause des symptômes observés, soit la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19).

Le SRAS-CoV-2 a tendance à provoquer des symptômes légers, voire aucun, chez la plupart (80 %) des personnes infectées. Ces symptômes font penser à un petit rhume ou à une grippe légère. Chez d'autres personnes, et plus particulièrement chez les aînés et les personnes souffrant d'affections sous-jacentes (maladies du cœur, hypertension, maladies respiratoires chroniques, diabète, insuffisance rénale, obésité), les symptômes de la COVID-19 peuvent toutefois être plus graves. Ces personnes ont souvent l'impression d'avoir un rhume ou une grippe intense. Dans une minorité des cas graves de COVID-19, une pneumonie et des problèmes respiratoires peuvent survenir, et l'hospitalisation s'avère nécessaire.

À l'intérieur des poumons

L'infection au SRAS-CoV-2 présente de nombreux casse-têtes, dont le suivant : pourquoi l'infection cause-t-elle une maladie grave chez une minorité de personnes seulement? Un indice à cet égard a émergé d'expériences de laboratoire sur des tissus pulmonaires.

Des chercheurs de Hong Kong ont effectué des expériences sur des tissus pulmonaires et deux virus, soit le SRAS-CoV et le SRAS-CoV-2. Voici ce qu'ils ont constaté :

- Les deux virus ont infecté plusieurs groupes de cellules cruciales situées dans les poumons, soit les cellules responsables de l'absorption de l'oxygène et de l'évacuation du dioxyde de carbone, les cellules responsables de la production du mucus nécessaire à la bonne santé des cellules pulmonaires, et les cellules immunitaires qui patrouillent les poumons à la recherche de microbes.
- L'infection des tissus pulmonaires par le SRAS-CoV-2 a provoqué subséquemment la production de trois fois plus de virus que l'infection par le SRAS-CoV.
- L'infection par le SRAS-CoV-2 ne semble pas avoir déclenché la production d'interféron. De plus, ce virus n'a provoqué qu'une inflammation de faible degré des tissus pulmonaires, du moins à court terme. Les expériences en question ont duré 48 heures.

À retenir

Les résultats obtenus par les chercheurs de Hong Kong portent à croire que le SRAS-CoV-2 a trouvé un moyen de contourner les défenses du système immunitaire, du moins dans les poumons et à court terme.

Des recherches précédentes sur d'autres coronavirus laissent supposer que cette famille de virus peut produire des protéines qui réussissent à supprimer le système immunitaire. Cependant, au moment de mettre sous presse ce numéro de *TraitementActualités*, aucune équipe scientifique n'a découvert de telles protéines associées au SRAS-CoV-2.

Questions de recherche

Comme le SRAS-CoV-2 est nouveau pour les scientifiques, de nombreuses questions n'ont pas été résolues et demeureront sans réponse ou peu claires pour des mois à venir. Les cas de COVID-19 ont submergé les systèmes de santé de nombreux pays et provoqué une urgence de santé publique. Par conséquent, les recherches scientifiques sur de nombreux aspects cliniques de la COVID-19 n'ont pas été, du moins jusqu'à présent, aussi rigoureuses qu'elles l'auront été dans le cas d'autres affections chroniques bien connues. De nombreuses études sur les personnes atteintes de COVID-19 sont de nature rétrospective; autrement dit, les données ont été recueillies à une fin particulière puis analysées à nouveau plus tard pour une autre raison. Cette méthode peut amener les chercheurs à tirer involontairement des conclusions faussées par rapport à une série de données. Cela reste toutefois la nature de la recherche lorsqu'une pandémie survient soudainement. Au fil du temps, les connaissances et les recherches sur la COVID-19 s'amélioreront, et nombre de questions seront éclaircies.

Des essais cliniques sont en cours pour éprouver des traitements potentiels de la COVID-19. De plus, de nombreuses compagnies ont établi des équipes pour mettre au point un vaccin contre le SRAS-CoV-2. Il est cependant peu probable qu'un vaccin hautement efficace soit prêt avant 2021.

Dans ce numéro de *TraitementActualités*, nous examinons des rapports biologiques et cliniques importants sur le SRAS-CoV-2 et la COVID-19. Cela donnera à nos lecteurs et lectrices une idée de ce qui se passe généralement avec cette nouvelle maladie, ainsi qu'un aperçu des recherches pertinentes sur le virus. Plusieurs rapports dont nous rendons compte proviennent de la Chine et des États-Unis.

Un prochain numéro de *TraitementActualités* fera le point sur les traitements émergents.

RÉFÉRENCES :

1. Zhou P, Yang XL, Wang XG, *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270–273.
2. Perlman S, Dandekar AA. Immunopathogenesis of coronavirus infections: implications for SARS. *Nature Reviews Immunology*. 2005;5(12):917–927.
3. Weiss SR. Forty years with coronaviruses. *Journal of Experimental Medicine*. 2020;217(5):e20200537.

4. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*. 2019;17(3):181–192.
5. Wang JT, Chang SC. Severe acute respiratory syndrome. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2004;17(2):143–148.
6. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nature Microbiology*. 2020;5(4):562–569.
7. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*. 2020;5(4):536–544.
8. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*. 2020;181(2):281–292.e6.
9. Chu H, Chan JF, Wang Y, *et al.* Comparative replication and immune activation profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in human lungs: an ex vivo study with implications for the pathogenesis of COVID-19. *Clinical Infectious Diseases*. 2020; *en voie d'impression*.

B. Un aperçu des maladies observées chez les personnes atteintes de COVID-19

Le Centre de contrôle et de la prévention des maladies de la Chine (CDC chinois) a publié l'analyse la plus volumineuse à ce jour sur les personnes atteintes de COVID-19. Nous résumons ci-dessous les résultats fondés sur les données recueillies entre décembre 2019 et février 2020.

Les chercheurs ont analysé les données se rapportant à 72 314 cas de COVID-19. Voici la répartition des cas selon les critères du CDC chinois :

- 44 672 personnes étaient porteuses du SRAS-CoV-2 (cas confirmé par test d'ARN).
- 16 186 personnes avaient un diagnostic de COVID-19 fondé sur des symptômes et l'exposition; les chercheurs ne pouvaient les tester pour l'infection au SRAS-CoV-2 à cause d'une pénurie de tests de dépistage.
- 10 567 personnes avaient un diagnostic de COVID-19 fondé sur des symptômes, l'exposition à des personnes précédemment diagnostiquées et des examens tomodensitométriques révélateurs d'une pneumonie à coronavirus; aucun test d'ARN n'a été effectué pour détecter le SRAS-CoV-2.
- 889 personnes ont passé un test positif pour le SRAS-CoV-2 mais étaient asymptomatiques.

Âge

La plupart des personnes figurant dans cette analyse avaient entre 30 et 79 ans. Le CDC chinois a fourni les détails suivants concernant l'âge dans les 44 672 cas confirmés :

- 1 % des personnes étaient âgées de moins de 10 ans
- 1 % des personnes étaient âgées de 10 à 19 ans
- 8 % des personnes étaient âgées de 20 à 29 ans
- 87 % des personnes étaient âgées de 30 à 79 ans
- 3 % des personnes étaient âgées de 80 ans ou plus

La maladie s'est manifestée sous les formes suivantes chez 44 415 personnes :

- 81 % des personnes éprouvaient des symptômes que le CDC chinois a qualifiés de légers, soit l'absence de pneumonie ou une pneumonie légère au pire.
- 14 % des personnes éprouvaient des problèmes plus graves : essoufflement, respiration rapide, taux d'oxygène sanguin inférieur à la normale, apparition rapide de lésions pulmonaires.
- 5 % des personnes étaient dans un état critique; leurs organes cessaient de fonctionner et elles avaient besoin de ventilation invasive.

Décès

Sur les 46 672 cas confirmés de COVID-19, 2,3 % des personnes touchées sont décédées. Voici la répartition des décès selon l'âge :

- 80 ans ou plus : 15 %
- 70 à 79 ans : 8 %

(Aucun autre détail sur l'âge des adultes décédés n'a été fourni.)

Aucun décès ne s'est produit parmi les cas légers ou graves de COVID-19, mais seulement parmi les cas critiques. Les chercheurs ont également affirmé qu'aucun décès ne s'est produit parmi les enfants de 9 ans ou moins.

Affections sous-jacentes et mortalité

Voici la répartition des décès en fonction des affections médicales sous-jacentes présentes avant l'apparition de la COVID-19 :

- maladie cardiovasculaire : 11 %
- diabète : 7,3 %
- maladie respiratoire chronique : 6,3 %
- hypertension : 6 %
- cancer : 6 %

La question des maladies sous-jacentes et de leur rapport avec les cas graves de COVID-19 est un casse-tête pour les médecins. Plus loin dans ce numéro de *TraitementActualités*, nous reparlons des maladies sous-jacentes et des hypothèses susceptibles d'expliquer la vulnérabilité accrue de certaines personnes à la COVID-19.

RÉFÉRENCE :

Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020; 323(13):1239-1242.

C. Une analyse détaillée de la COVID-19 chez mille personnes en Chine

Les médecins de 552 centres médicaux de la Chine ont regroupé leurs données se rapportant aux personnes hospitalisées pour la COVID-19. Comme cette approche a permis d'analyser les caractéristiques que les patients avaient en commun, elle pourrait servir à dresser le profil des personnes susceptibles d'avoir besoin d'interventions additionnelles (telle l'admission dans un service de soins intensifs) de ventilation mécanique ou encore celles courant le risque de mourir.

En ce qui concerne 1099 personnes atteintes de COVID-19 (cas confirmés par analyse virologique), voici la répartition selon l'évolution de la maladie :

- admission dans un service de soins intensifs : 5 %
- ventilation mécanique effectuée : 2,3 %
- décès : 1,4 %

Ces chiffres correspondent *grosso modo* à ce qui a été rapporté lors d'autres études menées chez des personnes atteintes de COVID-19.

Détails de l'étude et résultats

Les médecins ont analysé des dossiers médicaux établis entre le 11 décembre 2019 et le 29 janvier 2020.

Voici la répartition des patients en fonction de l'âge :

- 14 ans ou moins : 1 %
- 15 à 49 ans : 55 %
- 50 à 64 ans : 29 %
- 65 ans ou plus : 15 %

La population de patients incluait 58 % d'hommes et 42 % de femmes.

Au moment de l'admission à l'hôpital, les symptômes étaient les suivants :

- toux : 68 %
- fièvre : 44 %
- nausées ou vomissements : 5 %
- diarrhées : 4 %

Ces symptômes ont été qualifiés de graves chez 16 % des personnes.

Sur les 1099 personnes, 24 % avaient des affections médicales sous-jacentes, dont les plus courantes étaient l'hypertension et le diabète.

Les personnes éprouvant des symptômes graves de la COVID-19 étaient plus susceptibles d'avoir une affection sous-jacente (39 %) que les personnes dont les symptômes n'étaient pas graves (21 %).

Examens tomodensitométriques

Lors de l'admission à l'hôpital, 975 personnes ont subi un examen tomodensitométrique de la poitrine. Dans 86 % des cas, l'examen a révélé des anomalies pulmonaires qui laissaient soupçonner un certain degré de pneumonie.

Tests de laboratoire

L'analyse d'échantillons de sang a révélé de nombreuses anomalies, dont les suivantes :

- taux de lymphocytes inférieur à la normale : 83 %
- taux de plaquettes inférieur à la normale : 36 %

De nombreux patients avaient des taux élevés de protéines révélatrices d'une inflammation importante :

- protéine C-réactive : 61 %
- lactate déshydrogénase (LDH) : 41 %

Environ un patient sur cinq avait des taux élevés d'enzymes hépatiques, ce qui laissait soupçonner la présence de lésions dans le foie :

- AST (aspartate aminotransférase) : 22 %
- ALT (alanine aminotransférase) : 21 %

Une forte proportion de patients avaient un taux élevé d'une protéine appelée D-dimère, ce qui laissait soupçonner un taux d'inflammation élevé ainsi qu'un risque accru de caillots sanguins.

Les personnes éprouvant des symptômes graves de la COVID-19 étaient plus susceptibles de recevoir des tests de laboratoire très anormaux.

Résultats cliniques

- admission au service de soins intensifs : 5 %
- ventilation mécanique effectuée : 2,3 %
- décès : 1,4 %

Pour les 1099 personnes figurant dans cette étude, le risque de connaître les résultats graves mentionnés ci-dessus se situait à près de 4 %. Cependant, pour les personnes aux prises avec de graves symptômes de la COVID-19, le risque s'élevait à 21 %.

En moyenne, l'hospitalisation des patients a duré 13 jours.

Traitement

Tout comme les personnes souffrant d'autres infections respiratoires graves, les patients atteints de COVID-19 sont sujets aux infections bactériennes et, dans certains cas, fongiques. Chose peu surprenante, 58 % des 1099 personnes figurant dans cette étude ont reçu des antibiotiques intraveineux. Quarante-trois pour cent (43 %) d'entre elles ont reçu de l'oxygène par tube nasal ou masque. On a eu recours à la ventilation mécanique pour 2,3 % des patients.

Les interventions d'appoint incluaient l'usage de stéroïdes (méthylprednisolone) chez 19 % des

patients. Près de 36 % d'entre eux ont reçu le médicament antigrippal oseltamivir parce que les médecins espéraient qu'il aiderait à combattre l'infection sous-jacente au SRAS-CoV-2. Au début de la pandémie, les médecins avaient recours à un large éventail d'antiviraux dans l'espoir de procurer des bienfaits aux patients et de sauver la vie de personnes atteintes de COVID-19.

À retenir

Ce rapport, où il est question de 1099 patients atteints de COVID-19, capte une image de la première phase de la pandémie et porte sur des patients très malades. Comme il est probable que les personnes asymptomatiques ou peu symptomatiques ne consultaient pas à ce moment-là, ils ne sont pas représentés dans ce groupe de patients.

RÉFÉRENCE :

Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020; en voie d'impression.

D. Les affections sous-jacentes chez certains Américains atteints de COVID-19

Aux États-Unis, des cliniques situées un peu partout au pays ont envoyé aux Centers for Disease Control and Prevention (CDC) des données se rapportant à 7162 personnes atteintes de COVID-19 dont l'infection au SRAS-CoV-2 avait été confirmée par un test de laboratoire. Les chercheurs des CDC se sont concentrés sur les affections sous-jacentes et les facteurs éventuels (dont le tabagisme) qui augmentaient les risques de maladies respiratoires.

Les CDC ont constaté ce qui suit :

- Les affections sous-jacentes étaient courantes; on en a trouvé chez 38 % des personnes.
- La proportion de personnes présentant des affections sous-jacentes était supérieure parmi les personnes admises à l'hôpital en général (71 %) et chez celles admises au service de soins intensifs en particulier (78 %).

Les affections sous-jacentes les plus couramment signalées étaient les suivantes :

- diabète de type 2
- maladie pulmonaire chronique : catégorie incluant les personnes souffrant d'asthme, de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) et d'emphysème
- maladie cardiovasculaire

Les chercheurs des CDC ont affirmé que leurs résultats étaient « cohérents avec les informations provenant de la Chine et de l'Italie, lesquels portent à croire que les patients présentant des affections sous-jacentes et des facteurs de risque, y compris mais non limités au diabète, à l'hypertension, à la MPOC, à la coronaropathie, aux maladies cérébrovasculaires, à l'insuffisance [rénale] chronique et au tabagisme, pourraient être plus à risque de tomber gravement malades de la COVID-19 ou d'en mourir ».

Affections maîtrisées

Pour de nombreuses personnes se faisant diagnostiquer une affection sous-jacente comme l'hypertension, une maladie cardiovasculaire ou le diabète de type 2, on prescrit des médicaments qui aident à contrôler ces problèmes. Malheureusement, comme les systèmes de santé sont submergés à l'heure actuelle, la collecte de données détaillées n'a pas été possible jusqu'à maintenant. Par conséquent, les chercheurs des CDC ont affirmé ceci :

« Nous ne savons pas encore si la gravité ou le degré de maîtrise des affections sous-jacentes ont une incidence sur le risque de maladie grave associé à la COVID-19. »

Les chercheurs ont souligné que les affections médicales sous-jacentes étaient « courantes » chez la population des États-Unis. À titre d'exemple, notons que des sondages réalisés au cours des dernières années ont révélé les taux d'autodéclaration suivants de cette liste d'affections :

- maladies cardiaques de tous genres (sauf l'hypertension) : 11 %
- diabète : 10 %
- asthme : 8 %
- MPOC : 6 %

Les résultats des CDC concernant la prévalence élevée de ces affections soulignent l'importance

pour les personnes atteintes de prendre des mesures pour réduire leur risque d'infection par le SRAS-CoV-2.

À retenir

La présente analyse est préliminaire. Comme les systèmes de santé sont submergés par la COVID-19, on n'est pas en mesure de recueillir toutes les données de base se rapportant aux affections sous-jacentes lorsque les patients sont admis à l'hôpital.

Si le dépistage de l'infection au SRAS-CoV-2 finit par se faire plus largement, il se pourrait que les cas moins graves de l'infection soient documentés.

Selon les chercheurs, pour certains problèmes de santé sous-jacents, « peu de résultats graves ont été signalés, alors on ne peut tirer de conclusions quant au risque de COVID-19 grave pour les personnes [dans les situations suivantes] » :

- troubles neurologiques
- insuffisance hépatique chronique
- tabagisme
- grossesse

RÉFÉRENCE :

CDC COVID-19 Response Team. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19)—United States, February 12–March 16, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69:343-346.

E. Le VIH et la COVID-19

Le SRAS-CoV-2 possède une capacité remarquable de provoquer une maladie grave chez les personnes présentant des affections médicales sous-jacentes. Pour sa part, l'infection au VIH affaiblit le système immunitaire et provoque de l'inflammation chronique et l'activation immunitaire. Même sous l'effet d'un traitement du VIH qui accomplit la suppression virologique, le niveau d'activation immunitaire et d'inflammation ne revient pas à ce qui s'observe chez les personnes séronégatives en bonne santé. De plus, de nombreuses personnes séropositives affichent un taux élevé de comorbidités, notamment l'hypertension, les maladies cardiovasculaires, le diabète de type 2, des lésions rénales, etc. En théorie, tous ces facteurs pourraient rendre les personnes séropositives plus vulnérables à l'infection par le SRAS-CoV-2 et à

la COVID-19 grave. Cependant, jusqu'à présent, on n'a pas signalé un grand nombre de cas où des personnes séropositives éprouvaient des symptômes graves de la COVID-19 au Canada, aux États-Unis, en Asie de l'Est ou dans l'Union européenne.

Des médecins de l'Hôpital Tongji de Wuhan, en Chine, ont rendu compte du cas d'un homme chez qui on avait diagnostiqué le SRAS-CoV-2 et l'infection au VIH. Notons que cet homme s'est rétabli de la COVID-19.

Détails du cas

À la fin janvier 2020, un homme de 61 ans s'est présenté dans une clinique de fièvre de Wuhan. La ville avait établi de telles cliniques pour faire le dépistage de l'infection au SRAS-CoV-2. À la clinique l'homme a expliqué qu'il avait une toux sèche et faisait de la fièvre depuis deux jours. Il a dévoilé qu'il fumait entre 20 et 30 cigarettes par jour et qu'il avait le diabète de type 2. Pour traiter ce dernier l'homme prenait les médicaments metformine et alogliptine.

Les médecins de la clinique ont effectué diverses évaluations et constaté ce qui suit :

- une fièvre légère
- examens tomodensitométriques des poumons révélateurs de pneumonie
- tests sanguins révélateurs de taux de lymphocytes réduits

Les médecins ont renvoyé l'homme chez lui avec la consigne de s'isoler des autres membres de sa famille.

Comme il existait une pénurie de tests de dépistage à ce moment-là, il s'est écoulé deux semaines avant que les échantillons de prélèvements nasaux de l'homme puissent être testés et déclarés infectés par le SRAS-CoV-2.

Durant cet intervalle, l'homme a commencé à souffrir d'essoufflement, et une deuxième tomodensitométrie a laissé soupçonner l'aggravation de sa pneumonie. Le patient a ensuite été admis à l'Hôpital Tongji, un établissement qui soignait des personnes atteintes de COVID-19.

Au moment de son admission à l'hôpital, la température corporelle de l'homme se situait à 39°C, et il avait un taux d'oxygène inférieur

à la normale dans le sang. Les médecins lui ont administré de l'oxygène à l'aide d'un masque. Même si cette intervention a fait augmenter le taux d'oxygène sanguin, il demeurait sous la normale.

Le nombre total de lymphocytes a continué de diminuer dans le sang du patient, et la proportion de lymphocytes CD4+ était extrêmement faible (4,75 %). Les médecins n'ont pas publié de compte de cellules CD4+ ou CD8+.

Pour des raisons peu claires, les médecins ont effectué un test de dépistage du VIH qui a confirmé la séropositivité de l'homme.

Puisque l'infection au SRAS-CoV-2 mettait la vie du patient en danger, les médecins se sont concentrés sur le traitement de ce virus. Ils ont prescrit Kaletra (lopinavir-ritonavir) pour 12 jours consécutifs dans l'espoir qu'il agirait contre le coronavirus. Rappelons que Kaletra est approuvé dans de nombreux pays pour le traitement de l'infection au VIH. Au moment en question, les lignes directrices chinoises stipulaient que les médecins pouvaient utiliser Kaletra comme moyen de combattre potentiellement l'infection au coronavirus, et ce médicament était utilisé largement en Chine durant les premières phases de la pandémie de COVID-19. Aucun autre médicament anti-VIH n'a été prescrit, mais l'homme a fait l'objet des interventions additionnelles suivantes :

- antibiothérapie à la moxifloxacine à raison de 400 mg une fois par jour
- perfusion intraveineuse d'anticorps à large spectre (gamma globuline)
- perfusion intraveineuse du stéroïde méthylprednisolone à raison de 0,8 mg/kg du poids corporel une fois par jour pendant trois jours consécutifs

Au cinquième jour de l'hospitalisation, les médecins ont affirmé que l'état de l'homme montrait « une amélioration clinique remarquable ». Une autre tomodensitométrie thoracique a révélé une diminution de l'inflammation pulmonaire et de la pneumonie, et le taux d'oxygène sanguin du patient s'approchait de la normale.

Au neuvième jour de l'hospitalisation, les prélèvements du nez et de la gorge se sont révélés négatifs pour le SRAS-CoV-2.

Onze jours après son hospitalisation, l'homme a reçu son congé et s'est fait dire de rester à la maison pendant deux semaines consécutives en guise de précaution pour éviter d'infecter d'autres personnes par le SRAS-CoV-2. On l'a également dirigé vers une clinique de traitement du VIH.

Comme il s'agit ici d'un seul cas, aucune conclusion ferme ne peut être tirée à propos de la co-infection au VIH et au SRAS-CoV-2 ou de son traitement.

Ressources

La maladie à coronavirus (COVID-19), le VIH et l'hépatite C : Ce que vous devez savoir – *Nouvelles CATIE*

Kaletra déçoit chez les personnes gravement malades de la COVID-19 – *Nouvelles CATIE*

Série de cas de VIH et de COVID-19 en Espagne – *Nouvelles CATIE*

RÉFÉRENCE :

Zhu F, Cao Y, Xu S, Zhou M. Co-infection of SARS-CoV-2 and HIV in a patient in Wuhan city, China. *Journal of Medical Virology*. 2020; en voie d'impression.

F. L'ACE2 et la santé des organes majeurs

La COVID-19 est causée par un virus appelé SRAS-CoV-2. Ce virus se sert d'un récepteur présent à la surface des cellules pour entrer dans celles-ci et les infecter. Ce récepteur s'appelle l'ACE2. Une fois rendu à l'intérieur de la cellule cible, le SRAS-CoV-2 interagit avec des enzymes cellulaires afin de causer l'infection.

Répartition de l'ACE2

En 2003-2004, des chercheurs ont essayé de comprendre comment un virus apparenté, soit le SRAS-CoV (cause du syndrome respiratoire aigu sévère), réussissait à entrer dans les cellules. Ils ont trouvé que le SRAS-CoV se servait lui aussi de l'ACE2.

L'ACE2 se trouve à la surface de nombreuses sortes de cellules dans différentes parties de l'organisme, y compris les parties suivantes que nous avons

regroupées parce qu'elles accomplissent des fonctions apparentées :

- bouche, nez, gorge et poumons
- estomac et tissus intestinaux, y compris le côlon
- moelle osseuse, ganglions lymphatiques, rate et thymus
- foie
- cerveau
- cellules tapissant les parois des artères, cœur
- testicules

Même si l'ACE2 se trouve à la surface de nombreuses cellules de l'organisme, la recherche a permis de constater des taux particulièrement élevés d'ACE2 sur les tissus du système cardiovasculaire, des intestins et des reins. En théorie, ces taux élevés d'ACE2 rendent ces tissus plus vulnérables à l'infection et aux dommages causés par le SRAS-CoV-2.

En maladie ou en santé

Le rôle normal de l'ACE2 consiste à convertir l'hormone angiotensine II en angiotensine. Cette conversion de l'angiotensine II aide à réduire le resserrement des vaisseaux sanguins et incite les reins à extraire du sodium du sang afin de réduire la tension artérielle. L'ACE2 joue donc un rôle protecteur pour le système cardiovasculaire et les reins. L'ACE2 possède d'autres qualités protectrices aussi, notamment ses effets anti-inflammatoires et, vraisemblablement, la capacité de réduire le risque de caillots sanguins excessifs.

Retour au virus

Une fois que le SRAS-CoV-2 a infecté une cellule, il réussit d'une manière ou d'une autre à inciter la cellule à réduire l'expression de l'ACE2 à sa surface. Si de nombreuses cellules dans un système organique sont infectées et réduisent ainsi leur expression de l'ACE2, il s'ensuit que les taux d'ACE2 seront insuffisants pour protéger les cellules contre les lésions dues à l'inflammation.

En ce qui concerne l'infection des tissus pulmonaires par le SRAS-CoV-2, les chercheurs estiment que la réduction subséquente de l'expression de l'ACE2 pourrait accroître le risque de lésions pulmonaires causées par l'infection par ce virus et/ou des bactéries.

Le cœur et les vaisseaux sanguins

Le SRAS-CoV-2 peut infecter le cœur et les cellules présentes dans le revêtement des vaisseaux sanguins. Les personnes éprouvant des symptômes graves de la COVID-19 ont des taux élevés de protéines dans le sang, ce qui laisse soupçonner des lésions au cœur (nous parlons davantage de ces protéines dans une autre section de ce numéro de *TraitementActualités*). Au minimum, il est plausible que la perte d'ACE2 causée par l'infection du cœur et des vaisseaux sanguins par le SRAS-CoV-2 contribue aux lésions cardiaques – arythmies, insuffisances et autres – observées chez certaines personnes souffrant de symptômes graves de la COVID-19. Les médecins ont en effet constaté que les personnes présentant des lésions cardiovasculaires sous-jacentes semblaient être plus à risque d'éprouver de graves problèmes liés à la COVID-19.

Théories à l'égard de l'ACE2

Il existe plusieurs théories au sujet de l'ACE2 et de son rôle éventuel dans la COVID-19. Ces théories sont largement fondées sur les données recueillies lors d'expériences antérieures sur des cellules et des animaux et non pas sur des recherches effectuées dans le contexte de la pandémie actuelle.

Gènes

L'expression de l'ACE2 ne se fait pas de façon égale dans l'organisme de tout le monde. Les chercheurs ont constaté des différences en ce qui concerne l'expression de l'ACE2 et le risque de maladies cardiovasculaires chez différentes populations. Il est possible que ce risque soit lié à des différences génétiques entre les groupes de personnes. Il se peut qu'une différence d'ordre génétique dans l'expression de l'ACE2 explique en partie pourquoi certaines personnes sont plus vulnérables aux lésions organiques causées par la COVID-19.

Sexe

Les femmes ont deux chromosomes X (on écrit XX), alors que les hommes ont un chromosome X et un chromosome Y (on écrit XY). Le gène ACE2 est associé au chromosome X. Puisque les cellules des femmes ont deux copies de ce chromosome, il se peut qu'elles aient des taux plus élevés d'ACE2 que les hommes. Cette différence pourrait expliquer partiellement pourquoi certains rapports laissent croire que les hommes sont touchés de façon plus significative par les cas graves de COVID-19 que les femmes. Il faut toutefois que cette idée soit

explorée en profondeur dans le cadre d'analyses bien conçues.

Traitement de l'hypertension

De nombreux médicaments utilisés pour le traitement de l'hypertension et des maladies cardiovasculaires augmentent les taux d'ACE2 sur la surface des cellules. En théorie, cela pourrait donner au SRAS-CoV-2 l'occasion d'infecter davantage de cellules de ce genre. Cependant, selon un consensus parmi les spécialistes chevronnés des maladies cardiovasculaires et rénales et leurs associations professionnelles, les bienfaits de ces médicaments pour la santé générale de la personne l'emportent sur toute préoccupation théorique concernant l'accélération éventuelle de l'infection au SRAS-CoV-2.

Des essais cliniques bien conçus seront nécessaires pour explorer la question des médicaments hypotenseurs et la COVID-19. De tels essais sont prévus ou en cours pour mettre à l'épreuve les interventions suivantes :

- un médicament appelé losartan qui a été utilisé pour traiter l'hypertension
- perfusions intraveineuses de l'ACE2

RÉFÉRENCES :

1. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology*. 2020;17(5):259–260.
2. Turner AJ, Hiscox JA, Hooper NM. ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2004;25(6):291–294.
3. AlGhatrif M, Cingolani O, Lakatta EG. The dilemma of coronavirus disease 2019, aging, and cardiovascular disease: Insights from cardiovascular aging science. *JAMA Cardiology*. 2020; *en voie d'impression*.
4. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *Journal of Pathology*. 2004;203(2):631–637.
5. Harmer D, Gilbert M, Borman R, Clark KL. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS Letters*. 2002;532(1-2):107–110.
6. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, *et al.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271–280.e8.
7. Bornstein SR, Dalan R, Hopkins D, Mingrone G, Boehm BO. Endocrine and metabolic link to coronavirus infection. *Nature Reviews Endocrinology*. 2020; *en voie d'impression*.

8. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus infections—more than just the common cold. *JAMA*. 2020; *en voie d'impression*.
9. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: A review. *JAMA Cardiology*. 2020; *en voie d'impression*.
10. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, *et al.* Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020;367(6483):1260–1263.
11. Hanff TC, Harhay MO, Brown TS, Cohen JB, Mohareb AM. Is there an association between COVID-19 mortality and the renin-angiotensin system—a call for epidemiologic investigations. *Clinical Infectious Diseases*. 2020; *en voie d'impression*.
12. Wang T, Du Z, Zhu F, *et al.* Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10228):e52.
13. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with COVID-19. *New England Journal of Medicine*. 2020; *en voie d'impression*.
14. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P *et al.* Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; *en voie d'impression*.
15. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovascular Research*. 2020; *en voie d'impression*.
16. Yang G, Tan Z, Zhou L, *et al.* Angiotensin II receptor blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitor usage is associated with improved inflammatory status and clinical outcomes in COVID-19 patients with hypertension. *Soumise*.
17. Wang A, Chiou J, Poirion O, *et al.* Single nucleus multiomic profiling reveals age-dynamic regulation of host genes associated with SARS-CoV-2 infection. *Soumise*.

G. Le cœur et la COVID-19

Des rapports en provenance de la Chine, de l'Italie et des États-Unis portent à croire que certaines personnes souffrant de maladies cardiovasculaires sous-jacentes sont plus à risque de tomber gravement malades de la COVID-19. On a également signalés des cas où des personnes atteintes de COVID-19 couraient le risque de complications cardiovasculaires.

Des cardiologues de l'Hôpital Zonghan de Wuhan ont étudié les complications cardiovasculaires chez les personnes atteintes de COVID-19. Leur étude a porté spécifiquement sur la présence de protéines associées aux lésions cardiaques dans le sang. Dans certains cas graves de COVID-19 avec complications cardiovasculaires, les taux sanguins de ces protéines étaient élevés.

Détails de l'étude

Les cardiologues chinois ont examiné les données recueillies auprès de 187 personnes diagnostiquées et hospitalisées pour la COVID-19 en janvier et février 2020. Un total de 144 personnes ont survécu et ont pu quitter l'hôpital, alors que 43 personnes sont décédées. Les médecins ont recueilli des données sur les signes et symptômes de la maladie, ainsi que les résultats de tests de laboratoire et d'autres évaluations.

Les chercheurs ont porté leur attention sur deux tests de laboratoire en particulier :

- TnT (troponine spécifique du myocarde) : protéine libérée par les cellules moribondes ou mortes du cœur
- NT-proBNP (propeptide natriurétique de type B N-terminal) : petite molécule produite par le cœur puis libérée dans la circulation lorsque l'insuffisance cardiaque survient

Lorsque les participants ont été admis à l'hôpital et évalués pour la première fois, les médecins n'ont constaté aucun indice des problèmes suivants :

- crise cardiaque
- insuffisance hépatique chronique
- problème de coagulation sanguine excessive
- rhumatisme

Résultats

Les cardiologues ont constaté que le nombre de décès était plus élevé parmi les personnes présentant un taux élevé de TnT (60 %) que chez les personnes ayant un taux de TnT normal (9 %).

De plus, les médecins ont trouvé que les personnes présentant un taux élevé de TnT étaient plus susceptibles d'avoir des problèmes cardiaques sous-jacents, tels les suivants :

Hypertension

- TnT élevé : 64 %
- TnT normal : 21 %

Coronaropathie

- TnT élevé : 32 %
- TnT normal : 3 %

Hypertrophie du cœur

- TnT élevé : 15 %
- TnT normal : 0 %

Diabète

- TnT élevé : 31 %
- TnT normal : 9 %

Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)

- TnT élevé : 8 %
- TnT normal : 0 %

Il n'y avait pas de différence entre les taux de tabagisme et de cancer chez les personnes ayant un taux de TnT élevé et celles ayant un taux de TnT normal.

Comme les auteurs d'autres études sur la COVID-19 l'ont déjà signalé, les tests de laboratoire ont révélé des taux élevés de protéines associées à l'inflammation, dont la protéine C-réactive de haute sensibilité (hsCRP). Les marqueurs de ce genre étaient plus élevés chez les personnes ayant un taux élevé de TnT.

Dans cette étude, les personnes dont le taux de TnT était élevé avaient tendance à avoir un taux d'oxygène inférieur à la normale dans le sang. Au cours de l'hospitalisation, les médecins ont constaté que les personnes ayant un taux élevé de TnT présentaient «des complications plus fréquentes», y compris les suivantes :

- lésions pulmonaires graves
- rythme cardiaque anormal devenant potentiellement mortel
- formation excessive de caillots sanguins
- lésions rénales aiguës

Bien que des lésions hépatiques se soient produites chez certaines personnes figurant dans cette étude cardiologique (lésions confirmées par la détection de taux d'enzymes hépatiques élevés dans les échantillons de sang), on n'a constaté aucun lien avec les taux de TnT.

Interventions

Comme ces données ont été recueillies dans le cadre d'une approche de prise en charge de la COVID-19 en pleine évolution, les patients ont

reçu une grande variété de traitements, dont les suivants :

- médicaments antiviraux tels que l'oseltamivir et la ribavirine
- antibiotiques comme la moxifloxacine pour les infections respiratoires
- stéroïdes comme la méthylprednisolone

De plus, certains patients ont dû subir une ventilation mécanique invasive à cause de lésions pulmonaires graves. Cette intervention s'est avérée nécessaire plus souvent chez les personnes présentant un taux élevé de TnT.

Risque de décès

Les médecins ont déterminé que le risque de décès était le suivant :

- TnT normal et aucune maladie cardiovasculaire sous-jacente : 8 %
- TnT normal et maladie cardiovasculaire sous-jacente : 13 %
- TnT élevé et aucune maladie cardiovasculaire sous-jacente : 38 %
- TnT élevé et maladie cardiovasculaire sous-jacente : 69 %

Changements

Au cours de l'hospitalisation, les taux de TnT et de NT-proBNP ont augmenté successivement chez les personnes qui sont mortes subséquemment. Cependant, parmi les survivants, aucune augmentation de ces marqueurs ne s'est produite.

À retenir

Certaines études menées avant l'époque de la COVID-19 portaient à croire que les infections respiratoires virales étaient associées à un risque accru d'événements cardiovasculaires, c'est-à-dire la crise cardiaque, l'AVC, etc.

Lors de l'écllosion du SRAS en 2002-2003, les médecins ont eu l'occasion de pratiquer des autopsies sur le corps de personnes décédées de cette complication. Ils ont trouvé que le virus SRAS-CoV (cause du SRAS) était présent dans 35 % des échantillons de tissus cardiaques prélevés durant les autopsies. Des études de laboratoire menées depuis trois mois portent à croire que le

SRAS-CoV-2 (cause de la COVID-19) peut infecter les cellules du cœur. Il est donc plausible, sinon probable, que le SRAS-CoV-2 ait causé d'une manière ou d'une autre certains des problèmes cardiovasculaires observés durant la présente étude.

Il est également plausible que l'infection au SRAS-CoV-2 ait déclenché de nombreux mécanismes qui ont contribué au risque de problèmes cardiovasculaires éprouvés par certaines personnes atteintes de COVID-19. Ces mécanismes pourraient inclure les suivants :

- niveau d'inflammation intense
- changements dans l'expression de la protéine ACE2 située à la surface de certaines cellules (nous avons parlé davantage de l'ACE2 dans une section précédente de ce numéro de *TraitementActualités*)
- taux d'oxygène inférieur à la normale dans le sang : cette complication s'observe lorsque les poumons sont endommagés par de graves infections respiratoires
- lésions dans le revêtement des vaisseaux sanguins : cette complication peut réduire le flux sanguin vers les organes et contribuer à un risque accru de caillots sanguins

Selon les cardiologues, les médecins qui soignent actuellement des personnes hospitalisées pour la COVID-19 pourraient dépister les lésions cardiovasculaires sous-jacentes à l'aide de tests sanguins pour mesurer les marqueurs clés (TnT, NT-proBNP) et de cardiogrammes.

Comme il s'agit ici d'une étude rétrospective, il n'est pas possible d'en tirer des conclusions définitives. Il n'empêche qu'elle établit les assises d'une investigation plus poussée sur le risque d'événements cardiovasculaires graves chez les personnes atteintes de COVID-19. Une telle investigation pourrait mener au développement d'interventions susceptibles d'aider les personnes malades de la COVID-19.

RÉFÉRENCES :

1. Guo T, Fan Y, Chen M, *et al.* Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020; *en voie d'impression*.
2. Mittleman MA, Mostofsky E. Physical, psychological and chemical triggers of acute cardiovascular events: preventive strategies. *Circulation*. 2011;124(3):346–354.

3. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology*. 2020;17(5): 259–260.
4. Gu J, Gong E, Zhang B, *et al.* Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *Journal of Experimental Medicine*. 2005;202(3):415–424.
5. Turner AJ, Hiscox JA, Hooper NM. ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2004;25(6):291–294.
6. AlGhatrif M, Cingolani O, Lakatta EG. The dilemma of coronavirus disease 2019, aging, and cardiovascular disease: Insights from cardiovascular aging science. *JAMA Cardiology*. 2020; *en voie d'impression*.
7. Hamming I, Timens W, Bultuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *Journal of Pathology*. 2004; 203(2):631–637.
8. Harmer D, Gilbert M, Borman R, Clark KL. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS Letters*. 2002;532(1-2): 107–110.
9. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, *et al.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271–280.e8.
10. Bornstein SR, Dalan R, Hopkins D, Mingrone G, Boehm BO. Endocrine and metabolic link to coronavirus infection. *Nature Reviews Endocrinology*. 2020; *en voie d'impression*.
11. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus infections—more than just the common cold. *JAMA*. 2020; *en voie d'impression*.
12. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiology*. 2020; *en voie d'impression*.
13. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, *et al.* Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020;367(6483):1260–1263.
14. Hanff TC, Harhay MO, Brown TS, Cohen JB, Mohareb AM. Is there an association between COVID-19 mortality and the renin-angiotensin system—a call for epidemiologic investigations. *Clinical Infectious Diseases*. 2020; *en voie d'impression*.
15. Wang T, Du Z, Zhu F, *et al.* Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19. *Lancet*. 2020; 395(10228):e52.
16. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with COVID-19. *New England Journal of Medicine*. 2020; *en voie d'impression*.
17. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P *et al.* Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; *en voie d'impression*.
18. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovascular Research*. 2020; *en voie d'impression*.

19. Yang G, Tan Z, Zhou L, *et al.* Angiotensin II receptor blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitor usage is associated with improved inflammatory status and clinical outcomes in COVID-19 patients with hypertension. *Soumise*.

20. Henry C, Zaizafoun M, Stock E, Ghamande S, Arroliga AC, White HD. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins on viral pneumonia. *Proceedings / Baylor University Medical Center*. 2018;31(4):419–423.

H. Le cerveau, les nerfs et la COVID-19

Les chercheurs estiment depuis longtemps que les coronavirus provoquent généralement une infection du tractus respiratoire chez les humains (tissus humides du nez, de la bouche, de la gorge, des voies respiratoires et des poumons) et du tractus intestinal chez les animaux.

Lors de l'écllosion de la maladie à coronavirus qui est survenue en 2002-2003 sous la forme du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS), nombre de chercheurs ont pratiqué des autopsies sur le cadavre de personnes décédées du SRAS. Ils ont trouvé que le virus qui causait le SRAS, soit le SRAS-CoV, était en fait présent dans de nombreux tissus, y compris les cellules du cerveau. Comme ce virus est étroitement apparenté au SRAS-CoV-2, cause de la COVID-19, il est possible que ce dernier infecte un éventail de tissus aussi, y compris les cellules cérébrales.

Il n'est pas clair de quelle façon le SRAS-CoV-2 parvient à entrer dans le cerveau. Il est possible que le virus y soit transporté par des cellules du système immunitaire puisqu'il s'en trouve partout dans le corps. Il se peut que les cellules immunitaires soient infectées par le SRAS-CoV-2 dans une partie du corps, tel le tractus respiratoire, et qu'elles transportent ensuite le virus jusqu'au cerveau.

Il est également possible que le virus parvienne à entrer dans le cerveau en infectant des nerfs qui relient différentes parties du corps à cet organe.

Quelle que soit la route utilisée par le virus, il est plausible que l'infection au SRAS-CoV-2 nuise au fonctionnement de certaines parties du cerveau chez un sous-groupe de personnes.

Inflammation cérébrale

Les virus qui infectent le cerveau peuvent provoquer de l'inflammation dans cet organe. Les

médecins d'un hôpital situé dans la ville chinoise de Qingdao ont documenté un cas d'inflammation cérébrale chez un homme de 56 ans atteint du SRAS-CoV-2. Les médecins n'ont pas fourni de détails cliniques, mais ils ont mentionné que le liquide céphalorachidien du patient contenait du SRAS-CoV-2.

Lors d'expériences sur des souris et un autre coronavirus (HCoV-OC43) qui pouvait infecter les humains, des chercheurs ont trouvé que les souris qui survivaient avaient des traces de virus dans leur cerveau pendant plusieurs mois.

D'autres chercheurs ont observé que l'infection au SRAS-CoV-2 causait des maux de tête, des nausées et des vomissements. Dans certains cas, ces symptômes pourraient être attribuables à l'infection du cerveau ou des nerfs présents dans les intestins.

Le virus qui cause le SRAS peut infecter le tronc cérébral. Cette partie du cerveau assure la régulation de fonctions automatiques comme la respiration, les battements du cœur et la vigilance/conscience. Comme les difficultés respiratoires caractérisent souvent les cas graves de COVID-19, certains chercheurs ont avancé que le SRAS-CoV-2 serait capable d'endommager des nerfs dans les poumons ou le tronc cérébral qui jouent un rôle dans la santé des poumons.

Perte de connaissance

La fonction principale des poumons consiste à absorber de l'oxygène de l'air et à évacuer du dioxyde de carbone, un produit de déchet. Comme la COVID-19 est associée à des problèmes respiratoires dans les cas graves, il est possible qu'une quantité insuffisante d'oxygène entre dans les tissus pulmonaires et, subséquentement, dans les vaisseaux sanguins qui relient les poumons au reste du système circulatoire. Par conséquent, il se peut que les organes vitaux, dont le cerveau, ne reçoivent pas assez d'oxygène et se mettent par conséquent à mal fonctionner. Un tel manque d'oxygène dans le cerveau pourrait expliquer pourquoi certaines personnes atteintes de COVID-19 ont perdu connaissance.

Symptômes neurologiques

Les neurologues de trois hôpitaux chinois ont récemment analysé les données se rapportant à

214 personnes dont le cas de COVID-19 avait été confirmé par un test de laboratoire. Ces patients ont été évalués afin de détecter d'autres problèmes neurologiques éventuels. Les médecins ont trouvé que 36 % de ces personnes éprouvaient des symptômes qui incluaient au moins un des suivants :

- étourdissements
- maux de tête
- diminution du sens du goût
- diminution du sens de l'odorat
- douleurs nerveuses
- faiblesse musculaire (explication ci-dessous)

Les symptômes de ce genre étaient plus probables chez les personnes souffrant d'un cas grave de COVID-19.

Selon les médecins, « La plupart des manifestations neurologiques se sont produites tôt dans le cours de la maladie ».

Certains de ces patients ont cherché du secours médical à cause d'un AVC ou d'une crise de nature épileptique; dans un premier temps, ils n'avaient pas ce que les médecins auraient décrit comme des symptômes typiques de la COVID-19 (fièvre, toux, perte de l'appétit, diarrhée).

L'analyse des échantillons de sang de ces patients a révélé que plusieurs d'entre eux chez qui la COVID-19 était grave avaient des taux élevés de protéines associées à l'inflammation, y compris la protéine C-réactive, le D-dimère, les enzymes hépatiques, etc.

Pour aider à contrôler l'activité des muscles, ceux-ci sont reliés au cerveau par de nombreux nerfs. Les personnes présentant des lésions musculaires associées à la COVID-19 avaient des taux élevés de l'enzyme créatine kinase dans leur sang. Il n'est pas clair si le virus infecte directement les cellules musculaires ou s'il leur nuit d'une autre manière.

Troubles du goût et de l'odorat

Des médecins de Milan, en Italie, ont interrogé 59 personnes atteintes de COVID-19 au sujet de leurs symptômes. Trente-quatre pour cent d'entre elles ont signalé « au moins un » trouble du goût ou de l'odorat. Chez 19 % des personnes, les deux troubles ont été rapportés. Les troubles du goût étaient plus courants avant l'hospitalisation, mais

les deux sortes de troubles pouvaient survenir à une fréquence égale après l'hospitalisation.

Il est à noter que les troubles de l'odorat peuvent avoir d'autres causes, notamment les infections des sinus, et ne peuvent prouver à eux seuls qu'une personne a la COVID-19.

Comme ils étaient submergés par des cas de COVID-19, ces médecins italiens n'ont pas été en mesure de poursuivre leur évaluation des troubles du goût et de l'odorat. Leurs résultats mettent toutefois en évidence une conséquence intrigante de la COVID-19 qui se produit dans certains cas.

RÉFÉRENCES :

1. Wu Y, Xu X, Chen Z, *et al.* Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2020; *en voie d'impression*.
2. Helms J, Kremer S, Merdji H, *et al.* Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *New England Journal of Medicine*. 2020; *en voie d'impression*.
3. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *Journal of Medical Virology*. 2020; *en voie d'impression*.
4. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, *et al.* Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clinical Infectious Diseases*. 2020; *en voie d'impression*.
5. Mao L, Jin H, Wang M, *et al.* Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*. 2020; *en voie d'impression*.
6. Chen T, Wu D, Chen H, *et al.* Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020; *en voie d'impression*.
7. Zhou L, Zhang M, Wang J, Gao J. Sars-Cov-2: Underestimated damage to nervous system. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2020; *en voie d'impression*.
8. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology*. 2020; *en voie d'impression*.

I. Les intestins, le foie et la COVID-19

Les coronavirus comme le SRAS-CoV-2, cause de la COVID-19, provoquent chez certaines personnes une maladie grave touchant habituellement les poumons. Il existe aussi des coronavirus potentiellement dangereux qui peuvent causer des lésions intestinales et hépatiques, tels que le SRAS-

CoV et le SRMO-CoV. Il est donc possible que le SRAS-CoV-2 cause des problèmes semblables aussi.

En général, les études menées en 2002-2003 auprès de personnes atteintes de SRAS ont révélé que l'augmentation des taux d'enzymes hépatiques (AST et ALT) avait lieu dès les stades précoces de la maladie. Dans les cas les plus graves de SRAS, les lésions hépatiques étaient plus nombreuses. Dans certains cas, les personnes présentant des lésions hépatiques liées au SRAS avaient également des concentrations accrues du produit de déchet bilirubine et de la protéine albumine dans le sang. De plus, les biopsies de tissus hépatiques prélevés chez des personnes atteintes de SRAS laissent croire que leur foie avait subi des lésions causées par le SRAS-CoV.

COVID-19

Une revue d'études menées auprès de personnes diagnostiquées positives à la COVID-19 a permis de constater un certain degré de lésions hépatiques chez entre 15 % et 53 % d'entre elles. Notons que ces lésions se révélaient par la présence de taux d'enzymes hépatiques élevés dans les échantillons de sang, ainsi que par un taux élevé de bilirubine dans certains cas.

Les cellules du foie et du canal biliaire ont la protéine ACE2 à leur surface. Cette protéine sert de récepteur au SRAS-CoV-2 et aide le virus à entrer dans les cellules. La question de savoir si ce virus infecte directement ou indirectement le foie n'a pas encore de réponse claire.

Jusqu'à présent, aucun rapport n'est paru dans les revues examinées par des pairs où il est question de grands nombres de personnes atteintes de l'hépatite virale B ou C qui ont également contracté la COVID-19. Il n'empêche que certains médecins craignent que le foie des personnes atteintes d'une hépatite virale chronique puisse subir des lésions additionnelles si elles éprouvent des symptômes graves de la COVID-19.

Il est nécessaire d'évaluer les effets que les médicaments couramment utilisés pour gérer les complications de la COVID-19 exercent sur le foie. Notons que les antibiotiques et les stéroïdes comme la prednisolone figurent au nombre de ces médicaments.

Une équipe de médecins du Centre clinique de santé publique de Shanghai a passé en revue les dossiers médicaux de 148 personnes (75 hommes, 73 femmes) qui avaient cherché de l'aide à cause de la COVID-19. L'ARN du SRAS-CoV-2 était présent chez tous ces patients. Les médecins ont constaté que 37 % des patients avaient des taux élevés d'enzymes hépatiques dans le sang. Ces mêmes personnes avaient également des protéines dans le sang qui laissaient soupçonner une inflammation généralisée, telle la protéine C-réactive. Il importe cependant de noter que les médecins ont constaté une association entre la prise de Kaletra (lopinavir-ritonavir) et une augmentation des taux d'enzymes du foie.

Kaletra a été approuvé il y a près de 20 ans pour être utilisé dans les combinaisons de médicaments anti-VIH. Face à la crise causée par la pandémie de COVID-19, des médecins dans plusieurs pays ont eu recours à des médicaments approuvés à d'autres fins, notamment le traitement d'un virus différent, dans l'espoir de sauver la vie de personnes infectées par le SRAS-CoV-2. Au début de la pandémie de COVID-19, on utilisait couramment Kaletra à cette fin dans les hôpitaux chinois. Comme l'analyse effectuée à Shanghai est de nature rétrospective, il n'est pas possible de déterminer avec certitude si les taux élevés d'enzymes hépatiques étaient causés par l'exposition à Kaletra ou encore par l'évolution pathologique naturelle de la COVID-19. Quoi qu'il en soit, les médecins de Shanghai recommandent la prudence lorsqu'on prescrit Kaletra comme traitement potentiel de la COVID-19.

Diarrhée et autres symptômes

Des médecins de la province chinoise de Guangdong ont fait état des cas de 95 personnes atteintes de SRAS-CoV-2 aigu dont plusieurs ont éprouvé des problèmes gastro-intestinaux. Soixante-cinq pour cent de ces personnes ont présenté des symptômes gastro-intestinaux, dont la plupart se sont produits après l'hospitalisation. Les symptômes incluaient les suivants :

- diarrhées
- perte de l'appétit
- nausées

Il importe de noter que 12 % des patients avaient des symptômes gastro-intestinaux avant d'être hospitalisés.

Les médecins se doutaient que les diarrhées survenues durant l'hospitalisation étaient attribuables à l'usage d'antibiotiques (prescrits pour traiter l'infection pulmonaire).

L'analyse des échantillons de selles ont révélé que le SRAS-CoV-2 était détectable chez 22 des 42 personnes éprouvant des symptômes gastro-intestinaux et chez neuf personnes sur 23 n'ayant pas de tels symptômes.

Une évaluation additionnelle a permis de constater que le SRAS-CoV-2 était détectable dans les frottis ou les échantillons de liquide prélevés dans la gorge, l'estomac, le duodénum et le rectum de deux personnes souffrant de symptômes graves. Parmi les patients éprouvant des symptômes non graves, le SRAS-CoV-2 a été détecté chez une seule personne et uniquement dans le duodénum.

Les médecins ont trouvé que la présence de symptômes gastro-intestinaux ne semblait pas avoir d'impact sur la survie des personnes atteintes de COVID-19.

D'autres chercheurs chinois ont examiné des bases de données contenant de l'information sur différentes sortes de cellules. Leur recherche a confirmé que certaines cellules du tractus digestif avaient la protéine ACE2 à leur surface. Rappelons que cette protéine sert de point d'entrée au SRAS-CoV-2.

Il existe au moins deux théories susceptibles d'expliquer pourquoi certaines personnes atteintes de SRAS-CoV-2 aigu éprouvent des symptômes gastro-intestinaux :

- Le virus peut infecter des cellules du tractus gastro-intestinal et y provoquer des dommages.
- L'infection des cellules du tractus gastro-intestinal provoque de l'inflammation, ce qui permet aux bactéries et aux champignons se trouvant éventuellement dans le tractus digestif d'entrer dans la circulation.

Comme c'est le cas de toutes les études sur le SRAS-CoV-2, il est important de considérer ces résultats comme préliminaires.

RÉFÉRENCES :

1. Lin L, Jiang X, Zhang Z, *et al.* Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut*. 2020; *en voie d'impression*.
2. Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver International*. 2020; *en voie d'impression*.
3. Zhang H AND Kang Z, Gong H, *et al.* Digestive system is a potential route of COVID-19: an analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process. *Gut*. 2020; *en voie d'impression*.
4. Fan Z, Chen L, Li J, *et al.* Clinical features of COVID-19-related liver damage. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020; *en voie d'impression*.

J. Le système immunitaire et la COVID-19

La recherche sur la COVID-19 et le virus qui la cause, soit le SRAS-CoV-2, en est à ses premiers balbutiements. Pour cette raison, les études menées à ce jour n'ont pas été conçues de façon idéale, et il est important de considérer comme préliminaires toutes les conclusions tirées à l'égard de la façon dont le virus provoque des lésions et la maladie.

Avant d'explorer en détail ce que les chercheurs ont découvert à propos du SRAS-CoV-2 et de son impact sur le système immunitaire, nous tenons à présenter quelques renseignements généraux et simplifiés au sujet du système immunitaire.

La première ligne de défense de l'organisme contre les microbes est le système immunitaire inné. Cette partie du système immunitaire reconnaît des patrons dans la structure des microbes et peut activer une réponse immunitaire dès qu'il s'aperçoit de la présence d'un virus ou d'un autre microbe.

Une autre branche de ce système complexe s'appelle le système immunitaire adaptatif. Ce dernier inclut les cellules B qui produisent les anticorps et les cellules T qui aident à réguler la réponse immunitaire et à combattre les virus (et d'autres microbes).

Le système immunitaire est largement dispersé dans l'organisme; il se trouve dans les ganglions lymphatiques et les organes lymphoïdes comme la rate, le thymus et la moelle osseuse. Les cellules du système immunitaire sont également présentes dans divers organes et tissus, où elles restent à l'affût des microbes envahissants.

Réponse immunitaire

La réponse immunologique à un microbe envahissant consiste d'abord à détecter la présence de l'envahisseur puis à libérer des signaux chimiques pour faire affluer d'autres cellules immunitaires vers le site de l'infection ou de l'accumulation du microbe, tel que dans un ganglion lymphatique ou un organe infecté. Ces signaux chimiques peuvent déclencher la production d'interféron, lequel peut protéger les cellules contre l'infection.

Les organes comme la rate et les tissus comme les ganglions lymphatiques ont tendance à s'enfler lorsqu'ils déclenchent une explosion du nombre de cellules immunitaires. Certaines cellules qui se spécialisent dans la capture des microbes envahissants transportent ceux-ci vers les ganglions lymphatiques et les organes lymphoïdes, où d'autres cellules immunitaires reçoivent des instructions sur les cibles à attaquer.

Pour renforcer la capacité de l'organisme à résister au microbe envahissant, le système immunitaire déclenche une fièvre. La température élevée aide à ralentir la multiplication des cellules infectées. Cependant, les mesures prises par le système immunitaire pour combattre l'infection peuvent causer des symptômes qui font penser à la grippe ou à un mauvais rhume, soit la fatigue, les douleurs osseuses et musculaires, les ganglions lymphatiques enflés, etc.

Dans certains cas, il arrive que le système immunitaire réagisse trop fortement à un microbe envahissant, de sorte que sa capacité d'autorégulation s'en trouve affaiblie. Cela peut inciter le système immunitaire à s'attaquer involontairement soi-même ou encore d'autres parties de l'organisme. Il est donc possible que l'origine de certaines lésions pulmonaires graves observées chez des personnes décédées de la COVID-19 fût d'ordre immunologique.

Découvertes à propos de la COVID-19

Des chercheurs en Chine ont exploré l'impact du SRAS-CoV-2 sur le système immunitaire. Il est important de considérer leurs résultats comme préliminaires puisque les études ont généralement porté sur un faible nombre de personnes. Il reste que ces données sont les seules disponibles au moment de mettre sous presse ce numéro de *TraitementActualités*.

Pour une étude menée à l'Hôpital Tongji de Wuhan, on a analysé les échantillons sanguins de 21 personnes (17 hommes, 4 femmes) qui éprouvaient des symptômes graves (11 personnes) ou modérés (10 personnes) de la COVID-19.

Les personnes souffrant de symptômes graves avaient tendance à être âgées et avaient des taux élevés de nombreux messagers chimiques (cytokines), dont les suivants :

- IL-6 (interleukine-6)
- Il-10 (interleukine-10)
- TNF-alpha (facteur de nécrose tumorale alpha)

Ces patients avaient également des taux élevés de protéine C-réactive de haute sensibilité et de D-dimère. Tous ces marqueurs laissent soupçonner l'inflammation.

Presque tous les patients avaient des taux réduits de cellules T, y compris de cellules CD4+ et CD8+. Dans le laboratoire de l'hôpital, la fourchette normale pour un compte de CD4+ allait de 550 à 1400 cellules/mm³, et de 320 à 1250 cellules/mm³ pour un compte de CD8+. Voici les comptes de cellules immunitaires de deux sous-groupes de patients atteints de COVID-19 :

Symptômes modérés

- compte de CD4+ : 328 cellules/mm³
- compte de CD8+ : 254 cellules/mm³

Symptômes graves

- compte de CD4+ : 178 cellules/mm³
- compte de CD8+ : 89 cellules/mm³

Ces chiffres se trouvent bien en dessous des fourchettes de valeurs normales.

En général, lorsque les chercheurs ont évalué la capacité fonctionnelle des cellules du système immunitaire à lancer une réponse antivirale (en produisant de l'interféron gamma), ils ont trouvé cette capacité affaiblie dans les cellules CD4+, et plus particulièrement chez les personnes éprouvant des symptômes graves. Une telle faiblesse immunologique était présente chez les personnes aux symptômes modérés aussi, mais elle était moins prononcée.

Environ 27 % des patients figurant dans cette analyse avaient des infections bactériennes des poumons et du tractus respiratoire.

Les médecins ont prescrit plusieurs traitements, soit des liquides intraveineux pour maintenir l'hydratation, l'antibiotique moxifloxacine pour les infections du tractus respiratoire, des antiviraux à large spectre pour combattre toute infection virale éventuelle et le stéroïde méthylprednisolone pour réduire l'inflammation. Quatre personnes souffrant de symptômes graves ont fini par décéder.

Limitations

Cette étude et les études semblables comptent de nombreuses limitations. Notons d'abord le faible nombre de personnes évaluées. De plus, les données ont été recueillies à une fin précise dans un premier temps, puis on les a réanalysées plus tard à une autre fin. Une autre limitation réside dans le fait que l'analyse des lymphocytes (cellules T) a porté uniquement sur des échantillons de sang. Or la plupart des lymphocytes se trouvent dans les organes lymphoïdes et des tissus comme les ganglions lymphatiques. À l'avenir, il sera peut-être plus utile de prélever des cellules sur les organes lymphoïdes et les tissus apparentés pour mener des recherches immunologiques sur l'infection au SRAS-CoV-2.

Une autre limitation réside dans le fait que, même si les données ont été captées à un seul moment dans le temps, on a présumé qu'elles avaient une pertinence par rapport à l'évolution complète de la maladie COVID-19. Rappelons toutefois que le système immunitaire est dynamique et qu'il se produit au cours de toute infection des changements qui doivent être documentés et étudiés.

Malgré ces bémols, il importe de souligner que les médecins chinois faisaient face à une urgence de santé publique, et il est remarquable qu'ils aient pu capter quelques données que ce soit sur le système immunitaire de ces patients.

Problèmes immunologiques

Pourquoi le nombre de cellules immunitaires et leur capacité fonctionnelle ont-ils diminué? Certains chercheurs ont spéculé sur la cause de ces résultats et avancé les théories suivantes :

- Il est possible que le SRAS-CoV-2 ait infecté directement des cellules T. Ces dernières portent un récepteur appelé ACE2 à leur surface. Nous savons que le virus se sert de ce récepteur pour entrer dans d'autres sortes de cellules, donc il est plausible qu'il s'en serve aussi pour pénétrer dans les cellules du système immunitaire.
- Il est possible que le SRAS-CoV-2 s'attaque à des organes importants du système immunitaire, tels que la moelle osseuse, la rate et le thymus.
- Il est possible que les taux élevés de cytokines, tel le TNF-alpha, incitent les cellules du système immunitaire à invoquer un mécanisme autodestructeur appelé apoptose. Ce mécanisme se déclenche couramment en présence d'infections virales, et il aide à détruire les cellules infectées. Notons cependant que l'apoptose peut également se déclencher dans les cellules non infectées durant les infections importantes.

Un état de dysfonction immunologique semblable, caractérisé par l'activation immunitaire excessive, l'inflammation et l'apoptose, s'observe lorsque l'infection au VIH n'est pas traitée. Le nombre de cas documentés de SRAS-CoV-2 chez des personnes séropositives est très faible. Par conséquent, il n'existe à l'heure actuelle aucun rapport détaillé sur ce qui se passe dans le système immunitaire des personnes séropositives qui contractent le SRAS-CoV-2.

Revue et autres études

Après avoir passé en revue les résultats obtenus à Wuhan, des chercheurs de l'Université Yale ont affirmé que, chez certaines personnes gravement malades de la COVID-19, l'infection au SRAS-CoV-2 semblait priver le système immunitaire de cellules CD4+ et CD8+ dans le sang. De plus, on constatait une production excessive de cytokines. Selon les chercheurs de Yale, il est probable que ces cytokines sont produites par des cellules immunitaires appelées macrophages. Or peu de données de recherche ont été rapportées au sujet des macrophages chez les personnes atteintes de COVID-19.

Une autre équipe de chercheurs de l'Université médicale de l'Anhui, en Chine, ont comparé les échantillons de sang de trois groupes de personnes :

- groupe témoin en bonne santé : 25 personnes
- symptômes légers de la COVID-19 : 55 personnes
- symptômes graves de la COVID-19 : 13 personnes

Cette équipe a constaté des problèmes immunologiques largement semblables à ceux observés par les chercheurs de Wuhan. Outre les faibles comptes de cellules CD4+ et CD8+, l'équipe de l'Anhui a trouvé que les taux d'un groupe de cellules qui combattent les virus, soit les cellules tueuses naturelles (NK+), étaient inférieurs à la normale.

Les chercheurs de l'Anhui ont également constaté que les cellules CD8+ et NK+ semblaient moins capables d'accomplir des fonctions antivirales chez les personnes porteuses du SRAS-CoV-2, peu importe l'intensité de leurs symptômes. L'analyse des échantillons de sang de personnes rétablies de la COVID-19 laissait croire que les taux de cellules T et de cellules NK+ revenaient à la normale après quelque temps.

L'équipe d'un autre établissement chinois, soit l'Institut de zoologie de Kunming, a analysé les échantillons de sang de 16 personnes atteintes de COVID-19. Dix personnes avaient des symptômes légers, et six d'entre elles éprouvaient des symptômes graves. Pour des fins de comparaison, les chercheurs ont prélevé des échantillons de sang chez six personnes en bonne santé.

En général, les chercheurs ont découvert un nombre plus élevé de cellules CD8+ activées chez les personnes gravement malades que chez les personnes légèrement malades ou en bonne santé. Qui plus est, les cellules CD8+ des personnes gravement malades de la COVID-19 semblaient épuisées sur le plan immunologique.

En résumé

Toutes ces équipes de recherche ont découvert que l'infection au SRAS-CoV-2 pouvait nuire au système immunitaire. Il est possible que les méfaits causés soient attribuables à l'activation immunologique excessive, à l'inflammation excessive et à l'épuisement des cellules CD8+, NK+ et CD4+. Il importe toutefois de noter que de nombreuses personnes qui contractent le SRAS-CoV-2 éprouvent seulement des symptômes légers, voire aucun. Il sera important d'étudier le système

immunitaire de telles personnes pour trouver des indices sur la façon dont elles résistent aux lésions immunologiques graves.

RÉFÉRENCES :

1. Zhou P, Yang XL, Wang XG, *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270–273.
2. Perlman S, Dandekar AA. Immunopathogenesis of coronavirus infections: implications for SARS. *Nature Reviews Immunology*. 2005;5(12):917–927.
3. Weiss SR. Forty years with coronaviruses. *Journal of Experimental Medicine*. 2020;217(5):e20200537.
4. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*. 2019;17(3):181–192.
5. Wang JT, Chang SC. Severe acute respiratory syndrome. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2004;17(2):143–148.
6. Xu Z, Shi L, Wang Y, *et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respiratory Medicine*. 2020; *en voie d'impression*.
7. Chen G, Wu D, Guo W, *et al.* Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *Journal of Clinical Investigation*. 2020; *en voie d'impression*.
8. Tan L, Wang Q, Zhang D, *et al.* Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2020;5(1):33.
9. Zheng HY, Zhang M, Yang CX, *et al.* Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cellular and Molecular Immunology*. 2020; *en voie d'impression*.
10. Zheng M, Gao Y, Wang G, *et al.* Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cellular and Molecular Immunology*. 2020; *en voie d'impression*.
11. Gu J, Gong E, Zhang B, *et al.* Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *Journal of Experimental Medicine*. 2005;202(3):415–424.
12. Wang X, Xu W, Hu G, *et al.* SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. *Cellular and Molecular Immunology*. 2020; *en voie d'impression*.
13. Ong EZ, Chan YFZ, Leong WY, *et al.* A dynamic immune response shapes COVID-19 progression. *Cell Host and Microbe*. 2020; *en voie d'impression*.
14. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *Journal of Pathology*. 2004;203(2):631–637.
15. Harmer D, Gilbert M, Borman R, Clark KL. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS Letters*. 2002;532(1-2):107–110.
16. Turner AJ, Hiscox JA, Hooper NM. ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2004;25(6):291–294.
17. Wang F, Nie J, Wang H, *et al.* Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. *Journal of Infectious Diseases*. 2020; *en voie d'impression*.

K. La réponse immunitaire dans un cas non grave de COVID-19

Des chercheurs de Melbourne, en Australie, ont réussi à analyser la réponse immunitaire chez une femme atteinte d'un cas non grave de COVID-19. Ils ont trouvé que sa réponse immunologique fut à la fois rapide et dynamique. Les résultats de cette étude nous aideront à mieux comprendre l'infection au SRAS-CoV-2 et le genre de réponses dont les éventuels vaccins futurs devront être capables.

Détails du cas

Une femme de 47 ans de Wuhan a consulté dans un hôpital de Melbourne parce qu'elle éprouvait les symptômes suivants depuis quatre jours : manque d'énergie, douleur vive à la poitrine en respirant, essoufflement léger et fièvre. La femme avait visité Wuhan onze jours auparavant. Elle ne fumait pas, était en bonne santé et ne prenait aucun médicament.

Les médecins ont trouvé que la femme avait une fièvre légère, un pouls rapide et une tension artérielle quelque peu élevée. Notons que ces symptômes peuvent être des réactions générales à une infection. Elle avait un taux d'oxygène normal dans le sang.

Le jour de son admission à l'hôpital, les prélèvements du nez et de la gorge de la patiente se sont révélés positifs au SRAS-CoV-2. Les médecins ont nommé cette journée le jour 4 puisque la femme avait des symptômes depuis quatre jours. Le virus était encore détectable aux jours 5 et 6 dans les échantillons prélevés dans son nez, sa gorge et ses selles. Cependant, aucun virus n'a plus été détecté à partir du jour 7.

L'analyse des échantillons de sang de la patiente a révélé des taux normaux de lymphocytes et d'autres cellules immunitaires, mais son taux d'inflammation global était élevé.

Aucun autre microbe respiratoire n'a été détecté, et les sons que la femme faisait en respirant étaient normaux. Une radiographie thoracique effectuée le

jour 5 a révélé une légère inflammation qui s'est résorbée le jour 10.

Comme les symptômes de la COVID-19 étaient considérés comme «légers à modérés» chez cette patiente, les médecins n'ont pas prescrit d'antibiotiques, de stéroïdes ou de médicaments antiviraux.

Le jour 11, la femme a quitté l'hôpital avec la consigne de s'isoler encore. Le jour 13, les médecins ont trouvé que ses symptômes s'étaient complètement résorbés. Au jour 20, fin de la période d'observation, la patiente se sentait bien encore.

Anticorps

Des analyses de laboratoire additionnelles des échantillons de sang entreposés de la femme ont révélé que les cellules productrices d'anticorps sont apparues dès le jour 7, soit le même jour où le virus a cessé d'être détectable. Des tests subséquents ont révélé que le taux de ces cellules a atteint son pic au jour 8 puis s'est mis à diminuer.

Les anticorps (appelés IgG) qui s'attaquaient au SRAS-CoV-2 étaient détectables dès le jour 7, puis leur nombre a augmenté jusqu'au jour 20. Les taux d'un autre genre d'anticorps (appelé IgM) qui s'attaquaient également au virus sont devenus détectables dès le jour 9 puis ont augmenté jusqu'au jour 20.

Cellules CD8+ antivirales

Durant les infections virales aiguës, les cellules T CD8+ sont activées et déployées par le système immunitaire pour s'attaquer aux virus et aux cellules infectées par les virus. Le jour 7, le taux de cellules CD8+ activées s'est mis à augmenter de façon continue, mais il a diminué avant le jour 20. Le taux de cellules T CD4+ a également augmenté durant cette période, mais pas autant que celui des cellules CD8+.

Les chercheurs ont également évalué l'état de fonctionnement des cellules CD8+, spécifiquement leur capacité de libérer des enzymes qui endommagent le matériel génétique des cellules infectées par des virus et qui causent ainsi la mort de celles-ci. Les cellules CD8+ activées étaient hautement fonctionnelles.

Aucun taux élevé d'autres cellules, de cellules tueuses naturelles ou de monocytes/macrophages n'a été détecté.

Signes d'inflammation

Il est possible que les taux excessifs d'inflammation jouent un rôle dans certaines infections virales lorsque des lésions organiques se produisent. Dans l'étude australienne, les chercheurs ont trouvé que les taux de signaux chimiques déclenchant l'inflammation étaient «minimes» dans les échantillons de sang de la patiente. Il en était de même les jours 7, 8 et 9, alors qu'elle avait encore des symptômes de la COVID-19.

À retenir

Cette étude met en évidence la nature dynamique de la réponse immunitaire, laquelle peut s'intensifier puis décliner. Elle révèle également la nécessité de mener des études semblables auprès d'un grand nombre de personnes, et ce, pendant toute la durée de la COVID-19. De telles études pourraient accomplir ce qui suit :

- reconnaître les composantes d'une réponse immunologique utile au SRAS-CoV-2
- éclairer la chronologie d'une telle réponse, laquelle a des implications pour le traitement (lorsque des traitements seront approuvés)
- contribuer à la mise au point de vaccins candidats pour le SRAS-CoV-2

RÉFÉRENCE :

Thevarajan I, Nguyen THO, Koutsakos M, *et al.* Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nature Medicine*. 2020; 26(4):453–455.

Déni de responsabilité

Toute décision concernant un traitement médical particulier devrait toujours se prendre en consultation avec un professionnel ou une professionnelle de la santé qualifié(e) qui a une expérience des maladies liées au VIH et à l'hépatite C et des traitements en question.

CATIE fournit des ressources d'information aux personnes vivant avec le VIH et/ou l'hépatite C qui, en collaboration avec leurs prestataires de soins, désirent prendre en mains leurs soins de santé. Les renseignements produits ou diffusés par CATIE ou auxquels CATIE permet l'accès ne doivent toutefois pas être considérés comme des conseils médicaux. Nous ne recommandons ni n'appuyons aucun traitement en particulier et nous encourageons nos utilisateurs à consulter autant de ressources que possible. Nous encourageons vivement nos utilisateurs à consulter un professionnel ou une professionnelle de la santé qualifié(e) avant de prendre toute décision d'ordre médical ou d'utiliser un traitement, quel qu'il soit.

CATIE s'efforce d'offrir l'information la plus à jour et la plus précise au moment de mettre sous presse. Cependant, l'information change et nous encourageons les utilisateurs à s'assurer qu'ils ont l'information la plus récente. Toute personne mettant en application seulement ces renseignements le fait à ses propres risques. Ni CATIE ni aucun de ses partenaires ou bailleurs de fonds, ni leurs personnels, directeurs, agents ou bénévoles n'assument aucune responsabilité des dommages susceptibles de résulter de l'usage de ces renseignements. Les opinions exprimées dans le présent document ou dans tout document publié ou diffusé par CATIE ou auquel CATIE permet l'accès ne reflètent pas nécessairement les politiques ou les opinions de CATIE ni de ses partenaires ou bailleurs de fonds.

La permission de reproduire

Ce document est protégé par le droit d'auteur. Il peut être réimprimé et distribué dans son intégralité à des fins non commerciales sans permission, mais toute modification de son contenu doit être autorisée. Le message suivant doit apparaître sur toute réimpression de ce document : *Ces renseignements ont été fournis par CATIE (le Réseau canadien d'info-traitements sida). Pour plus d'information, veuillez communiquer avec CATIE par téléphone au 1.800.263.1638 ou par courriel à info@catie.ca.*

Crédits

Auteur

Sean Hosein

Révision

RonniLyn Pustil

Traduction

Alain Boutillier

© CATIE, vol. 32, n° 2
mai 2020

ISSN 2369-9183

Le présent document a été produit grâce à la contribution financière de l'Agence de la santé publique du Canada. Les opinions exprimées ne représentent pas nécessairement celles de l'Agence de la santé publique du Canada.

Que fait CATIE?

CATIE est la source d'information à jour et impartiale sur le VIH et l'hépatite C au Canada. Notre but est de partager les connaissances, les ressources et l'expertise avec les personnes vivant avec le VIH ou l'hépatite C, les communautés à risque, les fournisseurs de soins de santé et les organismes communautaires afin de diminuer la transmission des virus et d'améliorer la qualité de vie.

Depuis plus de 20 ans, CATIE travaille à fournir de l'information qui permet aux personnes de faire des choix avisés concernant leur santé et aide les fournisseurs de soins de santé et autres organismes de première ligne à répondre aux besoins de leurs clients.

CATIE fournit de l'information par le biais d'un site Web complet (www.catie.ca), de ressources électroniques et imprimées, de webinaires et d'autre apprentissage en ligne, d'une bibliothèque nationale de référence, de conférences régionales, d'abonnements à des bulletins électroniques et d'une ligne de renseignements sans frais confidentielle.

Les publications de CATIE

TraitementActualités

La publication scientifique vedette de CATIE traitant des récentes percées de la recherche et des traitements sur le VIH/sida et l'hépatite C. Abonnez-vous à *TraitementActualités* et recevez automatiquement un courriel vous avisant dès qu'un nouveau numéro est disponible en ligne ou contactez CATIE à 1.800.263.1638 pour recevoir votre abonnement par la poste.

Nouvelles CATIE

Nouvelles concises de CATIE sur le VIH et l'hépatite C.

Infos hépatite C

Bulletin électronique de CATIE qui paraît régulièrement et met l'accent sur de l'information importante en matière de prévention, traitement et épidémiologie de l'hépatite C.

Un guide pratique des effets secondaires des médicaments anti-VIH

Cet ouvrage fait le point sur les effets secondaires des traitements. En plus de décrire une gamme de problèmes allant de la perte de l'appétit aux troubles sexuels, le guide offre des conseils pour combattre et prévenir les effets secondaires.

Magazine Vision positive

Renseignements et opinions holistiques écrits par et pour des personnes vivant avec le VIH.

Feuillets d'information

Ces documents offrent un aperçu concis des troubles, des symptômes, des médicaments, des effets secondaires, des thérapies complémentaires, des vitamines et des plantes médicinales, entres autres.

Communiquez avec nous

Par courrier : info@catie.ca

Via le Web : www.catie.ca

Par téléphone : 416.203.7122

(sans frais) 1.800.263.1638

Par télécopieur : 416.203.8284

Via les médias sociaux : www.facebook.com/CATIEInfo;
www.twitter.com/CATIEInfo

par la poste :
555, rue Richmond Ouest,
bureau 505, boîte 1104
Toronto (Ontario) M5V 3B1
Canada