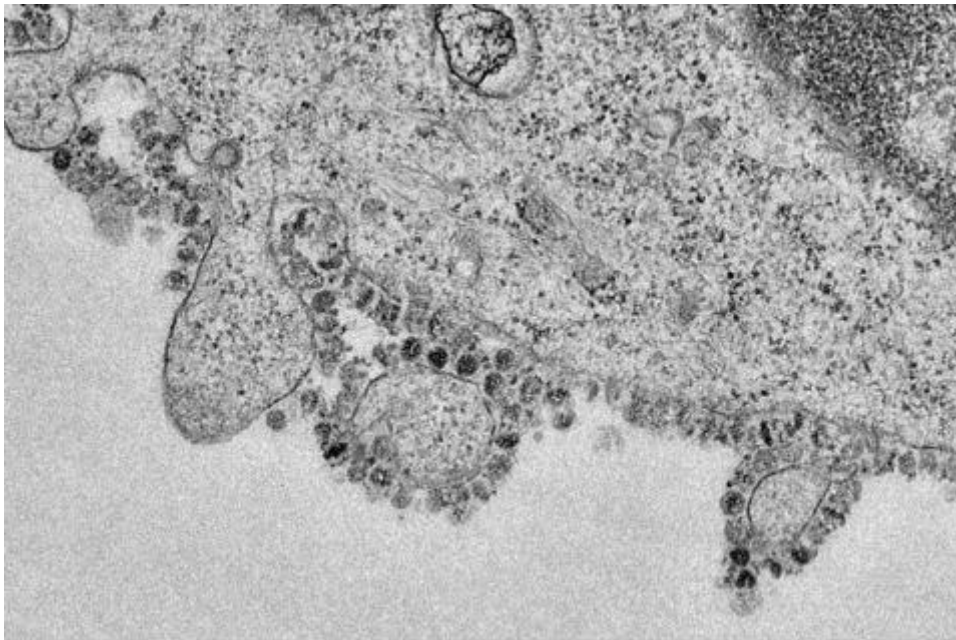




An electron microscope image showing particles of the new coronavirus being released from an infected cell. Image credit: The University of Hong Kong

Réflexions sur SARS-COV2 : Episode 3

Auteur : Jérôme Vétillard, April 6, 2020

Épisode 3: Physiopathologie de COVID19. Quelles sont les cellules infectées par le SRAS-COV2? Biomarqueurs de maladie grave?

Avertissement: Je suis un architecte numérique chez Microsoft Consulting Services qui a travaillé en tant qu'oncologue dans une vie passée, pionnier de la recherche sur les cellules souches et de l'ingénierie biomoléculaire (tri cellulaire, cellules génétiquement modifiées, culture cellulaire ...) pour transplanter des cellules souches sanguines. Le contenu et les opinions exprimés ici sont mes propres opinions personnelles et ne représentent en aucun cas officiellement (ou officieusement) les vues de mon employeur ni ne sont destinés à transmettre les vues de Microsoft Corporation.

Cet article est issu d'une traduction automatique de l'article " [Reflections on some very nasty little things \(episode 3\)](#) "

Comment le virus SARS-COV2 infecte-t-il la cellule?

Rappelez-vous que dans l' [épisode 1](#) , nous discutons du SRAS-COV2 comme étant un rétrovirus, avec une protéine de pointe (Spike protein) capable de se lier à un récepteur sur les cellules humaines.

Il semble que la liaison du SRAS-COV2 se fasse sur un récepteur spécifique nommé ACE2. [[source](#)] Cette liaison nécessiterait également une autre protéine de surface cellulaire humaine agissant comme un "activateur" / "catalyseur" pour infecter la

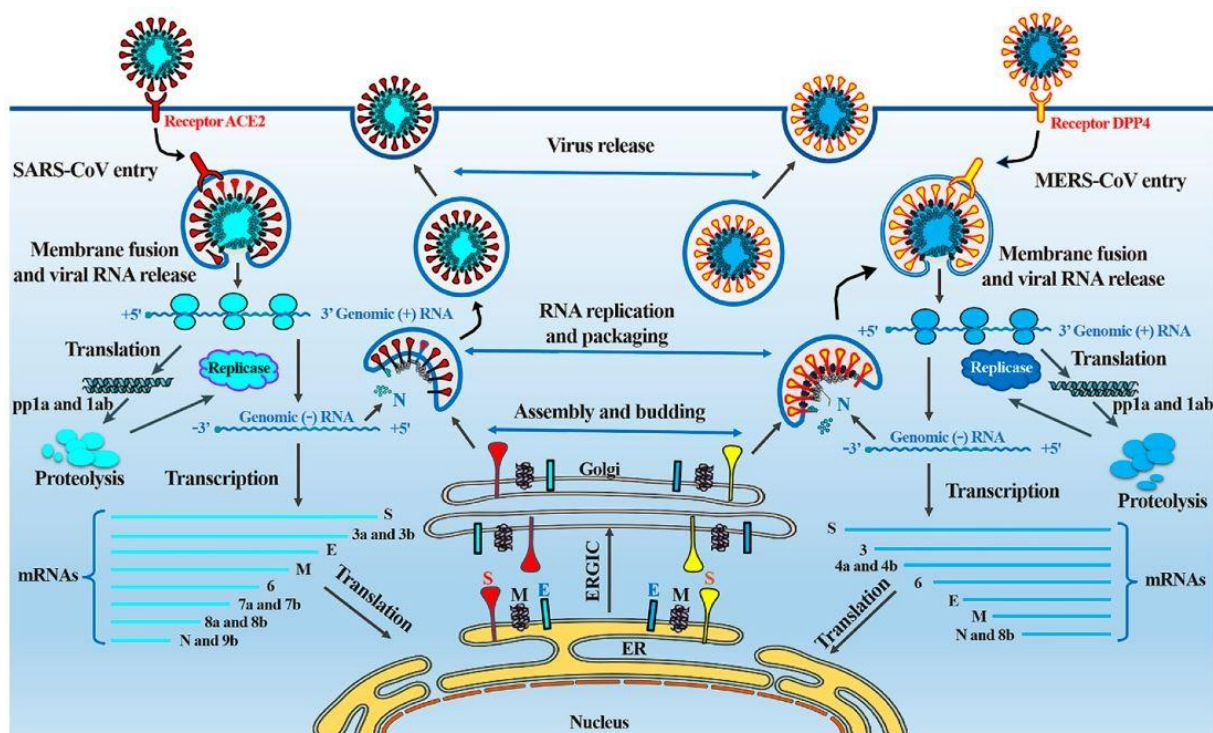
cellule, c'est-à-dire fusionner son enveloppe avec la membrane de la cellule et libérer sa charge utile génétique.

Malgré ce que nous avons écrit dans l' [épisode 1](#) sur la mutabilité des coronavirus, la protéine Spike du SARS-COV2 est très similaire à celle du SARS-COV (1) car elles ciblent toutes deux le récepteur ACE-2 sur les cellules humaines [source]. Les différences entre la protéine Spike SARS-COV (1) de 2003 et la protéine Spike SARS-COV2 de 2019 semblent être limitées.

[Edit 06/04/2020] Le récepteur ACE2 des félins serait assez similaire à celui de l'être humain. SARS-COV2 peut aussi infecter les félins. Des cas rapportés à Wuhan, et récemment dans un Zoo du Bronx à New York.

Cycle de réplication SARS-COV (1)

Voici un schéma didactique détaillé sur le cycle de vie de la réplication SARS-COV (1) et MERS-COV. Comme indiqué ci-dessus, le cycle de vie et le point d'entrée de la réplication du SRAS-COV2 sont très semblables au cycle de vie de la réplication du SRAS-COV (1) (avec de légères différences sur les récepteurs utilisés que nous expliquerons ci-dessous).



"[...] Légende: S, pointe; E, enveloppe; M, membrane; N, nucléocapside. [...]"

[[Source](#)] "Du SRAS au MERS, propulser les coronavirus sous les projecteurs", [[Viruses](#) **2019**, 11 (1), 59].

Concentrons-nous sur l'entrée du SRAS-COV. Une fois lié au récepteur ACE2, le complexe "SARS-COV + ACE2 récepteur" est internalisé par endocytose. La protéine

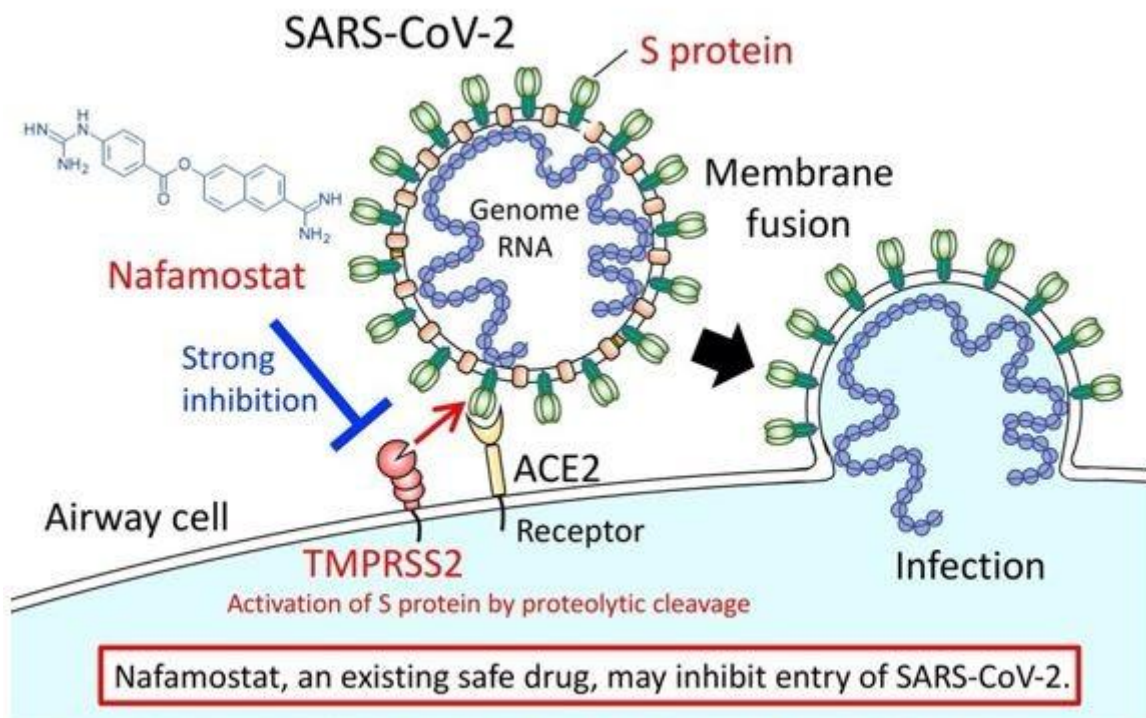
Spike modifie sa structure 3D pour faciliter la fusion de l'enveloppe et la livraison de la charge utile génétique dans le cytoplasme de la cellule infectée. Une cascade complexe d'activation enzymatique (enzymes virales) et une interaction avec l'usine biomoléculaire de cellules infectées permettent la transcription de la charge génétique du virus en quelque chose que la cellule infectée peut "lire" / comprendre: mRNAs, c'est -à- dire ARN messager que vous pouvez envisager comme des "plans" pour les composants du virus. L'ensemble de la collection de mRNAs est le «plan directeur / plan directeur» du virus. Ensuite, c'est assez simple, la cellule a des plans lisibles, elle produit les composants du virus comme ordonné. La beauté de ce puzzle biomoléculaire est «l'assemblage automatique» de nouveaux virus à partir de ses composants nouvellement produits en raison de la haute affinité moléculaire spécifique entre des régions spécifiques de protéines virales nouvellement produites, des informations génétiques, parmi lesquelles la célèbre nucléoprotéine NP nouvellement produite (voir [Episode1](#)) qui commence à emballer l'ARN nouvellement produit dans un capsid ribonucléique. À mesure que le virus continue à s'assembler à partir des composants produits par la cellule infectée, il se dirige vers la membrane cellulaire où il est excrété par exocytose. Le cycle est terminé, un virus entrant, un sortant... Le problème est que la cellule continuera à produire de nouvelles particules virales. Chose intéressante... le virus ne «tue» pas la cellule infectée (il en a besoin), il détourne son usine biomoléculaire pour se répliquer. Cependant, il stimule en quelque sorte son anabolisme pour produire de nouvelles particules virales ... Ce qui finit par déclencher l'apoptose (mort cellulaire programmée) et la nécrose des tissus.

SARS-COV2 légères différences avec SARS-COV (1)

Les protéines S du SARS-CoV-2 partagent environ 76% et 97% des identités d'acides aminés avec SARS-CoV et RaTG13 (un coronavirus de type SRAS (SL) découvert dans une grotte du Yunnan, en Chine, en 2013). [source: [Nature](#)]. Cela signifie que, bien que le SRAS-COV2 soit proche du SARS-COV (1), il présente de légères différences dans son schéma d'infection qui pourraient expliquer pourquoi il est plus infectieux que le SRAS-COV (1).

"[...] Les analyses génomiques du nouveau coronavirus ont révélé que sa protéine de pointe diffère de celles de parents proches et suggèrent que la protéine possède un site qui est activé par une enzyme de la cellule hôte appelée furine.

Ceci est important car la furine se trouve dans de nombreux tissus humains, y compris les poumons, le foie et l'intestin grêle, ce qui signifie que le virus a le potentiel d'attaquer plusieurs organes. [...]"[source: [Nature](#)].



Nafamostat, an existing safe drug, may inhibit entry of SARS-CoV-2. Image: 2020 The University of Tokyo.

Nous pouvons voir ici que la protéine Spike doit être activée par la furine TMPRSS2 avant de se lier au récepteur ACE2. Nous pouvons également voir que le «Nafamostat», un médicament existant pour traiter certaines pancréatites, peut bloquer cette activation et pourrait être un médicament candidat. Non, l'hydroxychloroquine n'est pas le seul médicament qui pourrait sauver vos poumons. [[source](#)]

TMPRSS2 est la "fameuse" furine qui "activerait" la protéine Spike, en modifiant légèrement sa structure 3D afin qu'elle puisse se lier étroitement au récepteur ACE2. Il a été initialement identifié dans le schéma d'infection MERS-COV (Yamamoto Et Al. 2016 - [[Source](#)]).

"[...] MERS-CoV est un virus enveloppé, et sa protéine d'enveloppe (protéine S) assure la fusion membranaire au niveau de la membrane plasmique ou de la membrane endosomale. Protéolyse multiple par des protéases hôtes, telles que la furine, protéase transmembranaire sérine 2 (TMPRSS2) et les cathepsines, la protéine S devient compétente pour la fusion. Le TMPRSS2, qui est localisé dans la membrane plasmique, est une sérine protéase responsable de la protéolyse de S au stade de la liaison post-récepteur. [...]". [[Source](#)]

Nous pouvons voir que le schéma d'infection de cette sous-famille de coronavirus est assez similaire et stable dans différentes "variantes". Cela s'explique par le darwinisme: il est stable, car il est nécessaire et efficace.

Tous les scientifiques ne sont pas d'accord avec l'hypothèse que l'activation de la furine de la protéine de pointe SARS-COV2 est la cause principale de son caractère très

infectieux. Ils ont souligné que la grippe la plus meurtrière (1918) n'avait pas ce mécanisme d'activation à base de furine. Mais, il semble que la protéine de pointe du SRAS-COV2 ait au moins une affinité 10 fois plus forte pour le récepteur ACE2 par rapport à la protéine S du SARS-COV (1).

Une compréhension approfondie de ces mécanismes moléculaires est très importante pour trouver des modèles de médicaments antiviral qui pourraient empêcher le SRAS-COV2 d'infecter les cellules humaines.

Quel type de cellules le SARS-COV2 pourrait infecter?

Il pourrait infecter les cellules qui présentent le récepteur ACE2, comme nous l'avons écrit ci-dessus. La furine TMPRSS2 se trouve dans de nombreux tissus humains: c'est une protéine omniprésente (poumons, foie et intestin grêle au moins).

Examinons sur quelles cellules (ACE2 est une protéine de surface membranaire) ACE2 est exprimée / présente. L'ARNm d'ACE2 (rappelez-vous l'ARN messager) est connu pour être présent dans pratiquement tous les organes, mais son expression protéique est largement inconnue.

L'acronyme ACE2 signifie enzyme de conversion de l'angiotensine 2. Son travail "normal" consiste à catalyser le clivage de "Angiotensine 2" un peptide vasoconstricteur en "Angiotensine1" un vasodilatateur. Par conséquent, l'ACE2 abaisse la pression artérielle.

Explication de la comorbidité de l'hypertension artérielle

Les personnes souffrant d'hypertension artérielle peuvent utiliser une famille de médicaments appelée inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion). Ces médicaments inhibent l'enzyme ACE (1), qui fait le travail inverse de l'ACE2. L'ACE1 transforme l'angiotensine1 en angiotensine2 qui est un puissant peptide vasoconstricteur. Comme le SRAS-COV2 "consommerait" le récepteur ACE2 par endocytose, il ne sera pas disponible pour son "travail normal", c'est-à-dire réduire la tension artérielle. En outre, il semble que les patients utilisant des inhibiteurs de l'ACE1 présentent une surexpression des récepteurs de l'ACE2, c'est-à-dire davantage de portes d'entrée pour le SRAS-COV2, ce qui pourrait expliquer pourquoi l'hypertension artérielle pourrait être une comorbidité en faveur d'un COVID19 grave [[Source](#)].

[Edit 06/04/2020] La surexpression de ACE2 quand ACE1 est inhibée peut être interprétée (via les boucles de rétrocontrôle) comme le signe qu'on a trop de production d'angiotensine 2... et qu'il faut donc surexprimer ACE2 pour favoriser la scission d'angiotensine 2 en angiotensine 1 vasodilatatrice et ce faisant diminuer le taux d'angiotensine 2.

ACE2 & TMPRSS2 sont des protéines membranaires omniprésentes

Donc, maintenant nous connaissons la "fonction normale" de l'ACE2, pour produire un peptide vasodilatateur pour abaisser la pression artérielle, il est tout à fait normal de trouver un récepteur ACE2 dans toutes les cellules vasculaires endothéliales (dans la membrane interne des vaisseaux sanguins). Les principaux organes sont des «surfaces d'échange» (air / sang pulmonaire, sang / sang hépatique, sang / urine rénale, lumière intestinale / sang pour l'intestin grêle), ou nécessitent une oxygénation élevée comme le cerveau... ils sont donc hyper-vascularisés et les cellules endothéliales vasculaires des millions de capillaires expriment le récepteur ACE2 qui est également omniprésent. «[...] *L'ACE2 était présent dans les cellules endothéliales artérielles et veineuses et les cellules musculaires lisses artérielles dans tous les organes étudiés. En conclusion, l'ACE2 est abondamment présente chez l'homme dans les épithéliums du poumon et de l'intestin grêle [...]*» [[Source](#)].

SARS-COV2 utilise ACE2 + TMPRSS2 pour infecter les cellules humaines. Ces protéines membranaires sont omniprésentes et sont spécifiquement présentes dans les épithéliums pulmonaire et de l'intestin grêle au moins (le foie, le rein et le cerveau sont d'autres possibilités). Cela explique que COVID19 peut avoir des présentations cliniques comme, pneumonie virale avec éventuellement syndrome respiratoire de détresse aiguë, diarrhée, anosmie, agueusie...

L'identification des voies d'infection possibles a des implications majeures pour comprendre les profils d'infection du SRAS-COV2 et identifier les cibles thérapeutiques potentielles.

Présentations cliniques de COVID19

Phase 0: période d'incubation

Le virus peut traverser les muqueuses, en particulier la muqueuse nasale et laryngée, puis pénétrer dans les poumons par les voies respiratoires. La période d'incubation médiane a été estimée à 5,1 jours (IC à 95%, 4,5 à 5,8 jours), et 97,5% de ceux qui développent des symptômes le feront dans les 11,5 jours (IC, 8,2 à 15,6 jours) de l'infection. Ces estimations impliquent que, selon des hypothèses prudentes, 101 cas sur 10 000 (99e centile, 482) développeront des symptômes après 14 jours de surveillance active ou de quarantaine [[source](#)]. Au cours de cette phase, le virus infectera les cellules pulmonaires comme cible principale et se répliquera jusqu'à la première manifestation des symptômes. Pendant cette phase, les patients sont asymptomatiques. Par analogie avec le virus de la grippe, les patients asymptomatiques sont censés être contaminants 24 heures avant la première manifestation des symptômes, mais cette hypothèse ne repose pas sur des données cliniques validées statistiquement.

Phase 1: réplication du virus et présentation clinique pseudo-grippale

Il est important de rappeler ici que certains patients sont asymptomatiques pendant tout l'épisode COVID19. Une étude menée sur la population "confinée par conception" du Diamond Princess Cruise Ship, indique que 18% des patients étaient asymptomatiques. [[source](#)]. Cela correspond au chiffre estimé pour l'épidémie de SRAS-COV (1) en 2003: 13% [[source](#)]. Chose intéressante, parmi les professionnels de la santé de Singapour qui ont combattu l'épidémie de SRAS en 2003, le SRAS asymptomatique était associé à des titres d'anticorps inférieurs et à une utilisation plus élevée des masques par rapport au SRAS pneumonique (SRAS non asymptomatique). Cela reflète l'importance de réduire l'exposition aux particules virales pour éviter une infection et une réplication massives dès le départ. Après tout, la charge virale au moment de l'infection et la charge virale pendant l'infection (virémie) peuvent avoir un impact sur la gravité du COVID19. En l'absence de masques (épisode 4?), La distance physique avec des personnes potentiellement infectieuses est essentielle, ainsi que l'adoption d'autres gestes de barrière et une désinfection renforcée de votre environnement proche.

Ensuite, pour ceux qui présenteront une présentation clinique "bruyante":

D'une cohorte de 62 patients admis à l'hôpital avec une infection confirmée en laboratoire par le SRAS-Cov-2. Les données ont été collectées du 10 janvier 2020 au 26 janvier 2020. [[Source](#)].

Parmi 56 patients qui pouvaient fournir la date exacte de contact étroit avec une personne infectée par le SRAS-Cov-2 confirmée ou suspectée, la période d'incubation médiane à partir de l'exposition aux symptômes était de 4 jours (intervalle interquartile 3 à 5 jours). Le délai médian entre l'apparition des symptômes et la première admission à l'hôpital était de 2,0 (1,0-4,3) jours.

Les symptômes les plus courants au début de la maladie étaient la fièvre (48, 77%), la toux (50, 81%), l'expectoration (35, 56%), les maux de tête (21, 34%), les myalgies ou la fatigue (32, 52%), diarrhée (3, 8%) et hémoptysie (2, 3%). Seuls deux (3%) patients ont développé un essoufflement.

La présentation clinique de la 1ère phase de COVID19 ressemble à une grippe et est très similaire au SRAS (2003), car le virus SARS-CoV2 partage une séquence hautement homologique avec le SRAS-CoV, et provoque une pneumonie coronavirus aiguë, hautement létale à pneumonie 2019 (COVID-19) [[source](#)].

Des témoignages supplémentaires indiquent que la fatigue pourrait être très importante et la toux assez spectaculaire. Récemment, certains symptômes supplémentaires comme l'anosmie et l'agueusie suggèrent que le SRAS-COV2 pourrait également présenter un neurotropisme.

[Edit 06/04/2020] Les services de réanimation font état de formes gériatriques atypiques et peu symptomatologiques (infection urinaire, troubles digestifs, peu ou pas de signes

ORL et pulmonaires), par contre une asthénie (fatigue non compensée par le repos/sommeil) et une apathie très profonde. On sait que la fatigue extrême (sans doute liée à la phase de réplication du virus) est un des symptômes rapportés par de nombreux malades.. Chez les personnes âgées, cette asthénie peut être si profonde qu'ils décèdent littéralement de fatigue, sans présenter de signes graves tels un sepsis et une détresse respiratoire aiguë.

"[...] L'infection au SARS-CoV a été signalée dans le cerveau de patients et d'animaux de laboratoire, où le tronc cérébral était fortement infecté . De plus, certains coronavirus se sont révélés capables de se propager via une voie reliée à la synapse vers le Centre cardiorespiratoire médullaire des mécanorécepteurs et des chimiorécepteurs des poumons et des voies respiratoires inférieures. Compte tenu de la grande similitude entre le SRAS-CoV et le SRAS-CoV2, il reste à préciser si l'invasion potentielle du SRAS-CoV2 est partiellement responsable de l'insuffisance respiratoire aiguë. des patients atteints de COVID-19 [...]" [[source](#)]

Phase 2: Syndrome respiratoire de détresse aiguë

Alors que dans la grande majorité des cas (~ 85%), le COVID19 n'ira pas au-delà de cette phase de phase 1 qui dure environ une semaine, et les patients se remettront complètement.

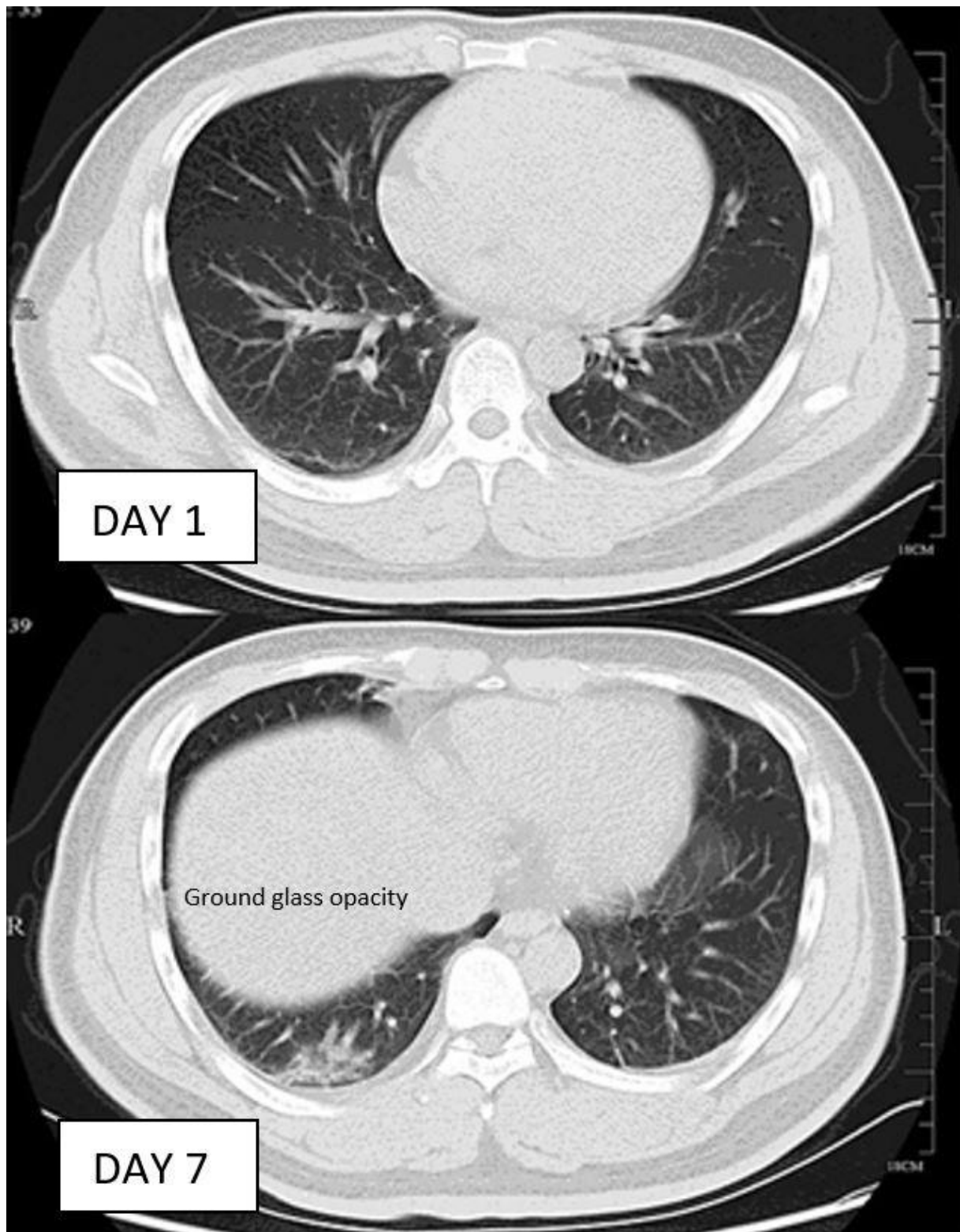
Pour certains (~ 15%), leurs conditions cliniques vont s'aggraver vers les jours 7 à 10 et ils développeront des signes de syndrome respiratoire de détresse aiguë (ADRS) qui nécessiteront leur admission à l'hôpital dans une unité de soins intensifs pour une assistance respiratoire.

[Edit 06/04/2020] Cette dégradation peut se faire en quelques heures. Il est absolument nécessaire d'être très vigilants pour identifier les premiers signes de dyspnée et ne pas hésiter à appeler le SAMU car il est très probable qu'il faille intuber dans les 2 ou 3 heures (oxygénation par sonde endotrachéale).

- PaO2: La pression partielle d'oxygène évalue la façon dont l'oxygène peut se déplacer des poumons vers le sang. Il reflète donc la quantité d'oxygène transporté par le sang et délivré aux organes. Valeur normale: supérieure à 80 mm Hg.
- SaO2: Saturation en oxygène (de l'hémoglobine). 97% de l'oxygène est transporté lié à l'hémoglobine qui peut transporter jusqu'à 4 molécules d'O2.

Les patients atteints d'ADRS présentent des valeurs plus faibles de SaO2 (inférieures à 70%), puis la ventilation artificielle avec 100% d'O2 tente d'augmenter la SaO2 jusqu'à 94%. Ils présentent également des valeurs plus faibles pour PaO2, environ 60 mm Hg [[source](#)].

Leurs poumons présentent une opacité du verre dépoli:



[[Source](#)]: Résultats cliniques dans un groupe de patients infectés par le nouveau coronavirus 2019 (SARS-Cov-2) à l'extérieur de Wuhan, Chine: série de cas rétrospective / BMJ 2020; 368.

Phase 2: exacerbation immunitaire

Dans la phase aiguë de l'infection par le SRAS-CoV (en 2003), une réduction rapide des lymphocytes dans le sang périphérique [[Source](#)], principalement des lymphocytes T, a été observée, et les lymphocytes T CD4 + et CD8 + ont diminué. La perte de lymphocytes précède même les changements anormaux sur la radiographie pulmonaire.

Une étude rétrospective pour MERS-CoV (2016) comparant 45 patients en Corée du Sud a suggéré qu'un nombre décroissant de lymphocytes périphériques (lymphopénie en tant que nombre absolu de lymphocytes inférieur à 1000 cellules / mm³), thrombocytopénie (nombre de plaquettes inférieur à 150000 cellules / mm³) et un niveau élevé de CRP pourraient prédire le développement d'une pneumonie et la progression vers une insuffisance respiratoire au début de la maladie. [[Source](#)]. Cet article suggère que l'analyse biologique pourrait prédire la progression ou les maladies du SRAS-CoV X vers la pneumonie et l'insuffisance respiratoire au début de la maladie. **Cela suggère une autre approche de la gestion de la pandémie: la surveillance biologique des numérations globulaires pour anticiper une future hospitalisation.** Au lieu de développer des algorithmes d'intelligence artificielle pour «diagnostiquer» la pneumonie au COVID19 sur l'imagerie pulmonaire qui ont déjà été effectués, il pourrait être plus efficace de se concentrer sur un algorithme et des données qui peuvent prédire l'aggravation future de la présentation clinique, car c'est le schéma clinique qui exerce une pression élevée sur notre système de santé, tandis que d'autres personnes pourraient rester à la maison avec des symptômes allant d'une présentation asymptomatique à une grippe grave.

Ce qui se passe est l'exacerbation de la réponse immunitaire due à une «tempête de cytokines». Les cytokines sont des protéines spécifiques largement utilisées pour coordonner, modérer et gérer la réponse immunitaire. Certains d'entre vous ont peut-être entendu parler des "Interleukines" (Interleukine-1 IL-1, Interleukine-17, IL-17). Parmi ceux-ci, vous avez ce que l'on appelle des cytokines "Pro Inflammatoires", qui sont produites principalement par des macrophages activés et sont impliquées dans la régulation à la hausse des réactions inflammatoires. IL-1 β , IL-6 et TNF- α sont les cytokines pro-inflammatoires typiques. IL-10 est une cytokine anti-pro-inflammatoire (rappelez-vous l'équilibre).

Certains d'entre vous ont peut-être entendu parler d'"interféron", parmi lesquels les interférons de type I (IFN de type I) qui induisent la réponse immunitaire innée et fournissent la première ligne critique de défense immunitaire, qui activent ensuite une cascade de messages intercellulaires médiés par des interleukines qui pourraient amplifier la réponse immunitaire face à un nouvel antigène (un nouveau pathogène). Comme souvent avec les systèmes biologiques et l'architecture moléculaire, vous avez un équilibre entre les boucles rétroactives pour ralentir la réponse immunitaire et les boucles rétroactives pour stimuler la réponse immunitaire. La plupart du temps, cet

équilibre est très bien géré ... parfois il déraile (maladies auto-immunes ... tempête de cytokines COVID19).

Pour simplifier les choses, la cellule infectée produit de l'interféron de type I ... en disant aux autres cellules autour de "attention, il y a un nouveau méchant en ville". C'est aussi une sorte de "suicide", car il dit aussi "je suis infecté, tuez-moi", auquel les lymphocytes CD8 + (CD8 est une protéine de surface, les lymphocytes CD8 sont également appelés lymphocytes cytotoxiques) réagiront en tuant la cellule infectée en utilisant cytolyse médiée par la perforine. La perforine est une glycoprotéine (du système du "complément" qui médie l'immunité non spécifique) responsable de la formation de pores dans les membranes cellulaires des cellules cibles. La perforine est capable de polymériser et de former un canal dans la membrane cellulaire cible. De nombreux groupes de recherche se concentrent sur le rôle de la perforine dans diverses maladies, la réponse immunitaire aux infections bactériennes et virales, la surveillance immunitaire et l'immunopathologie. De plus, la perforine est impliquée dans la pathogenèse des maladies auto-immunes et le rejet de greffe allogénique. Les cellules tueuses naturelles (NK) et les cellules T CD8 positives sont la principale source de perforine. [[Source](#)].

Les lymphocytes CD4 +, également appelés "lymphocytes auxiliaires", participeront également à la modulation de la réponse immunitaire. Ils sont à l'initiation de l'inflammation locale pour attirer les macrophages afin de "nettoyer le gâchis sur la scène du crime". Les macrophages activés demanderont en retour un certain soutien en libérant des cytokines pro-inflammatoires telles que IL-1 β , IL-6 et TNF- α . Les nouveaux venus (cellules immunocompétentes) "parleront beaucoup à leur tour sur le réseau de radiocommunication 911". Mais les lymphocytes CD4+ sont aussi immunomodulateurs et peuvent siffler la fin de partie (le bazar est nettoyé, allez voir ailleurs). Pour éviter la tempête de cytokines, nous avons besoin de ces lymphocytes CD4 + pour ralentir le "hurlement moléculaire" des cellules immunocompétentes et l'amplification jusqu'à l'exacerbation de la réponse immunitaire. Un peu comme si toutes les cellules immunitaires étaient activées avec un seul message "Tuer, Tuer, Tuer"... . Mais rappelez-vous le premier signe biologique de COVID19? «[...] Une réduction rapide des lymphocytes dans le sang périphérique [[Source](#)], principalement des lymphocytes T, a été observée, et les lymphocytes T CD4 + et CD8 + ont diminué [...]».

Pour résumer la tempête des cytokines: (1) Les virus infectent les cellules épithéliales pulmonaires et les macrophages alvéolaires pour produire des virus de descendance et libérer des cytokines / chimiokines (contenant principalement des interférons). (2) Les macrophages activés par les cytokines / chimiokines et les cellules dendritiques infectées viralemement conduisent à une réponse immunitaire plus étendue et à l'initiation d'une tempête de cytokines médiée par IL-1, IL-6 et TNF- α . (3) Les chimiokines libérées attirent davantage de cellules inflammatoires à migrer des vaisseaux sanguins vers le

site de l'inflammation, et ces cellules libèrent des chimiokines / cytokines supplémentaires pour amplifier la tempête des cytokines. Les lymphocytes CD4+ dont le nombre a diminué ne peuvent plus moduler la réponse immunitaire : Il en résulte une inflammation générale (sepsis), pouvant entraîner une insuffisance multiviscérale et un choc septique avec coagulation intravasculaire disséminée et insuffisance cardiaque terminale et mort.

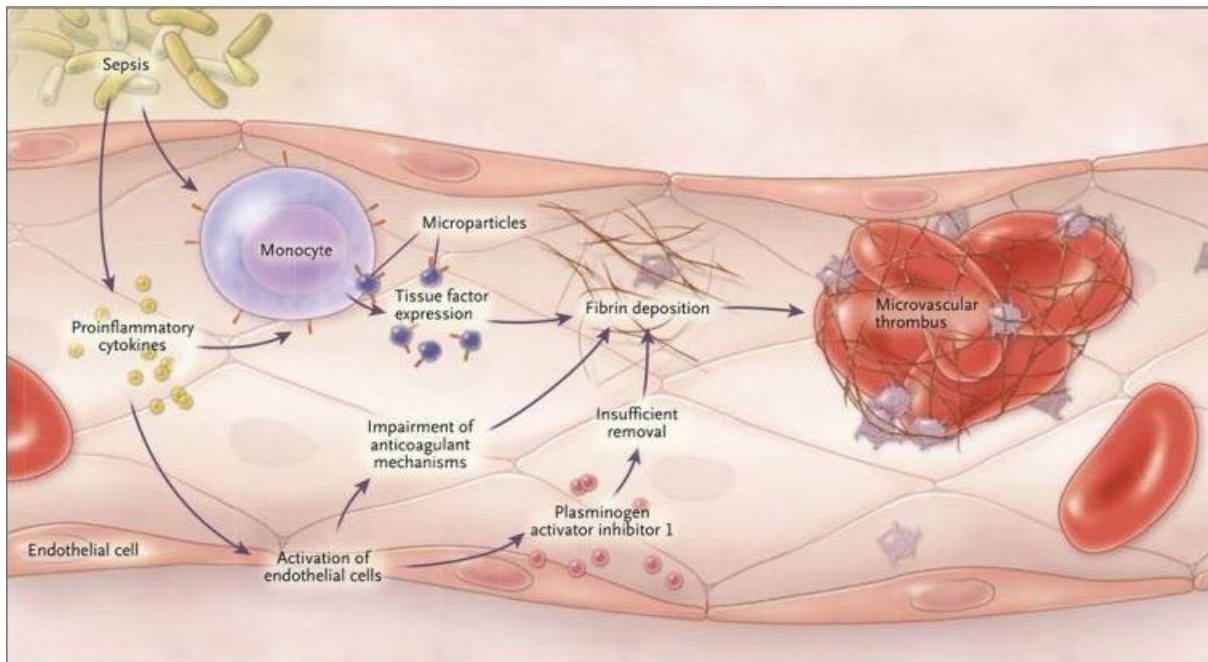


Figure 2. Pathogenesis of Disseminated Intravascular Coagulation in Sepsis.

Through the generation of proinflammatory cytokines and the activation of monocytes, bacteria cause the up-regulation of tissue factor as well as the release of microparticles expressing tissue factor, thus leading to the activation of coagulation. Proinflammatory cytokines also cause the activation of endothelial cells, a process that impairs anticoagulant mechanisms and down-regulates fibrinolysis by generating increased amounts of plasminogen activator inhibitor.

[[source d'image](#)]

Pendant ce temps, la réduction du nombre de lymphocytes CD4 + et CD8 + réduit la capacité de gérer la tempête de cytokines et de ralentir la réponse immunitaire. En 2003, une situation similaire a été identifiée: l'appauvrissement des lymphocytes T CD4 + a entraîné une pneumonie interstitielle à médiation immunitaire accrue et une clairance retardée du SARS-CoV des poumons [[Source](#)].

"[...] Nous supposons que les lymphocytes chez les patients atteints de COVID-19 pourraient diminuer progressivement au fur et à mesure que la maladie progresse. Mais le mécanisme de réduction significative des lymphocytes chez les patients de type sévère reste flou. En outre, les facteurs inflammatoires associés aux maladies contenant principalement de l'IL- 6 ont été considérablement augmentées, ce qui a également contribué à l'aggravation de la maladie environ 7 à 14 jours après le début. [...]" [[Source1](#)] [[Source2](#)]

Le résultat est cette inflammation générale (sepsis) qui est une condition clinique critique. Comme le parenchyme pulmonaire est inflammé, œdémateux et incapable de remplir sa fonction, c'est-à-dire de transférer l'oxygène de l'air vers les globules rouges et de transférer le CO₂ du sang vers l'air expiré. Une mauvaise oxygénation des organes peut entraîner une défaillance multiviscérale des organes. La réplication du SRAS-COV2 entraîne la production de cytokines inflammatoires telles que le facteur de nécrose tumorale α (TNF- α), l'interleukine-1 β (IL-1) et l'interleukine-6 (IL-6) conduisant à l'activation des macrophages pour l'initiation du processus de coagulation en produisant de la thrombine, ce qui aboutit finalement à un caillot de fibrine. L'activation des macrophages peut entraîner des lésions vasculaires. La fibrinolyse (la destruction d'un caillot de fibrine) est également altérée dans la septicémie en raison de la libération d'inhibiteur activateur du plasminogène (PAI-1) par la thrombine et les cytokines inflammatoires.

Ceci est confirmé par des études sur des patients décédés au niveau moléculaire. Les patients décédés avaient plus souvent des concentrations accrues de récepteur d'interleukine 2, d'interleukine 6, d'interleukine 8, d'interleukine 10 et de facteur de nécrose tumorale α que les patients guéris. [[Source](#)].

Encore une fois, le nombre précoce de cellules sanguines des lymphocytes CD4 + et CD8 + pourrait être un indicateur précoce d'une future présentation clinique grave.

Un autre biomarqueur pourrait être l'ARNémie du SRAS-COV 2 (numération dans le sang en circulation). Le résultat a montré que les cas d'ARNémie étaient exclusivement confirmés dans le groupe de patients gravement malades et semblaient refléter la gravité de la maladie. De plus, les niveaux inflammatoires de cytokines IL-6 étaient significativement élevés chez les patients gravement malades, ce qui est presque 10 fois plus élevé que ceux des autres patients. Plus important encore, le niveau extrêmement élevé d'IL-6 était étroitement corrélé à l'incidence de l'ARNémie (R = 0,902) et aux signes vitaux des patients COVID-19 (R = -0,682). [[Source](#)]

L'ARNémie de l'IL-6 et du SRAS-COV2 pourrait également être de très bons biomarqueurs de futures présentations cliniques graves.

Approches thérapeutiques pour la phase aiguë

Soutien respiratoire

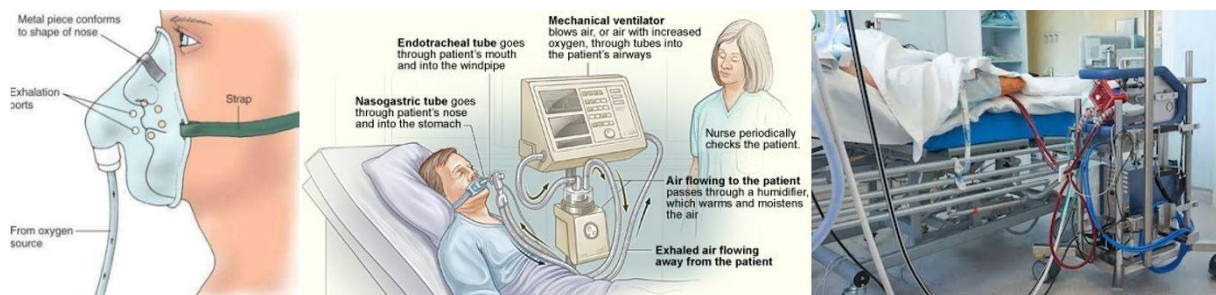
Trois niveaux d'assistance à l'oxygénation sont utilisés:

1. Une oxygénothérapie supplémentaire doit être administrée immédiatement aux patients souffrant d'hypoxémie. L'oxygénothérapie peut être démarrée à un débit de 5 L / min, et la saturation en oxygène cible est une saturation en oxygène pulsée $\geq 90\%$ chez les patientes adultes non enceintes, $\geq 92-95\%$ chez les

patientes enceintes et $\geq 94\%$ chez les patientes qui sont gravement malades avec une détresse respiratoire sévère, un choc ou un coma.

2. Si l'oxygénothérapie standard échoue, une ventilation mécanique doit être envisagée; de l'oxygène à cathéter nasal à haut débit ou une ventilation non invasive (par exemple, mode de pression positive à deux niveaux) peuvent être utilisés.
3. Si aucune amélioration n'est observée dans l'heure suivant la ventilation mécanique non invasive, une ventilation mécanique invasive doit être utilisée.

Le dernier niveau d'aide à l'oxygénation à discuter est l'oxygénation pulmonaire à membrane extracorporelle en fonction de leur évaluation de la situation du patient (ECMO). Vous détournez le flux sanguin vers une membrane d'oxygénation externe (une sorte de lun artificiel). Il s'agit d'une procédure clinique lourde et il n'y a qu'un nombre très limité de machines ECMO. De plus, pour faire fonctionner une machine ECMO, vous avez besoin de plus de professionnels de la santé pour prendre soin du patient.



Gérer la septicémie

Comme écrit ci-dessus, certains patients présentent des présentations cliniques graves comme le syndrome respiratoire de détresse aiguë (ARDS) qui nécessite une oxygénation. Mais les choses peuvent encore empirer, avec le développement d'une inflammation générale, c'est-à-dire un sepsis, qui peut entraîner une défaillance d'organes multiviscéraux, un choc septique et la mort. Le sepsis est une situation clinique très critique et les unités de soins intensifs du monde entier ont essayé de dégager un consensus sur les meilleurs protocoles pour la gérer. En dépit de cela, la mortalité par sepsis et choc septique avoisine les 30% à 50% (en général, pas uniquement lié à COVID19). Puisque votre oxygénation du sang est altérée par l'ARDS, les choses peuvent empirer très rapidement car tous les organes dépendent de l'oxygène pour remplir leur fonction, et une oxygénation altérée durable peut conduire à la décompensation, une cascade d'événements physiopathologiques dans lesquels l'homéostasie globale (toutes les fonctions qui concordent) au maintien de votre équilibre biologique dans des gammes optimales compatibles vie) déraile ... très très vite (< 3 heures).

"[...] Le sepsis reste un problème de santé publique courant et mortel en médecine moderne. On estime que le sepsis sévère affecte chaque année trois quarts de million de patients aux États-Unis (US) et entraîne un taux de mortalité d'environ 30% [...]

"[[Source](#)]. Ce pourcentage de victimes est similaire à celui observé pour les patients COVID19 présentant une septicémie. La mortalité à 1 an post sepsis est de l'ordre de 50%.

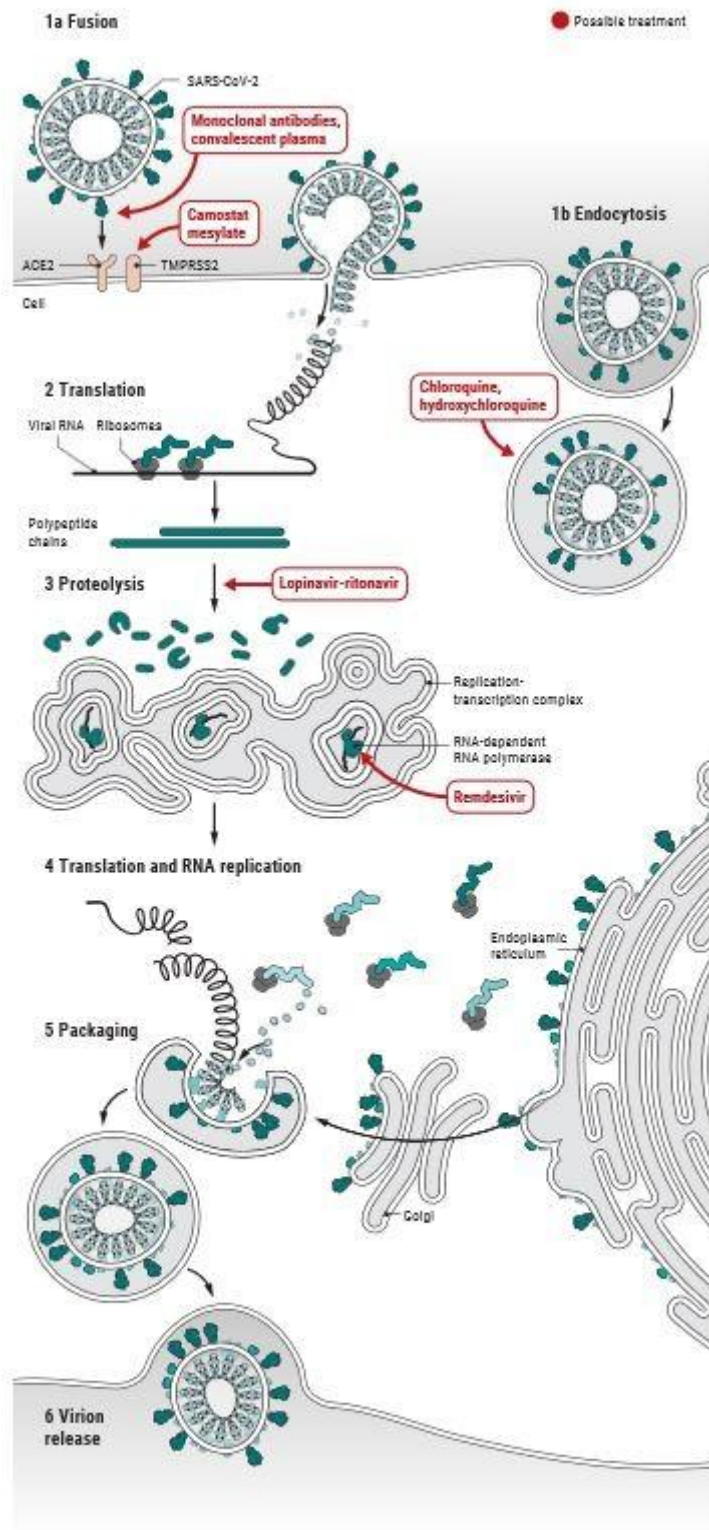
Habituellement, il est géré par le biais de «faisceaux» de procédures d'opération normalisées (SOP) .Pour simplifier les choses, car les patients avec un choc septique écrit présentent souvent une défaillance d'organe multiviscérale. Ces organes ne peuvent pas soutenir des "fonctions physiologiques nominales". Par conséquent, les équipes de l'unité de soins intensifs (USI) doivent en quelque sorte faire le travail de maintien de "l'homéostasie" avec des traitements lourds et une surveillance très étroite des conditions cliniques des patients, notamment critiques dans les 6 premières heures (premier point de décision) et les 24 premières heures (second point de décision). Vous devez maintenir la pression artérielle (vasopresseur), le volume de liquides corporels (cristalloïdes), fournir de l'oxygène (intubation et ventilation endotrachéale), soutenir l'activité de contraction cardiaque (Dobutamine), maintenir la glycémie (insuline), prévenir l'inflammation (hydrocortisone) et formation de caillots sanguins (protéine C humaine activée recombinante - rhAPC) en limitant la cascade de coagulation en inactivant le FVa et le FVIIIa, en limitant directement et indirectement le syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS), et en améliorant le processus de fibrinolyse et bien sûr, vous avez besoin d'une antibiothérapie. [[Source1](#)] [[Source2](#)]

Autres approches thérapeutiques

Empêcher le virus d'infecter les cellules

Dans l' [épisode 1](#) , nous avons vu que le virus doit se lier à un récepteur spécifique pour pouvoir infecter la cellule. Au début de cet épisode3, nous avons découvert que le récepteur ACE2 était la protéine de surface cible de la protéine SARS-COV2 Spike, avec la protéine furine TMPRSS2 comme «activateur» de la protéine SARS-COV2 Spike.

Dans cet épisode 3, nous avons également examiné le cycle de réplication du virus qui fournit différents types de cibles de stratégie thérapeutique. L'Organisation mondiale de la santé gère actuellement un essai clinique dénommé SOLIDARITY pour tester 3 "médicaments" afin de ralentir ou même de guérir l'infection. Voici un joli diagramme publié par "ScienceMag" qui résume les médicaments et les cibles moléculaires.



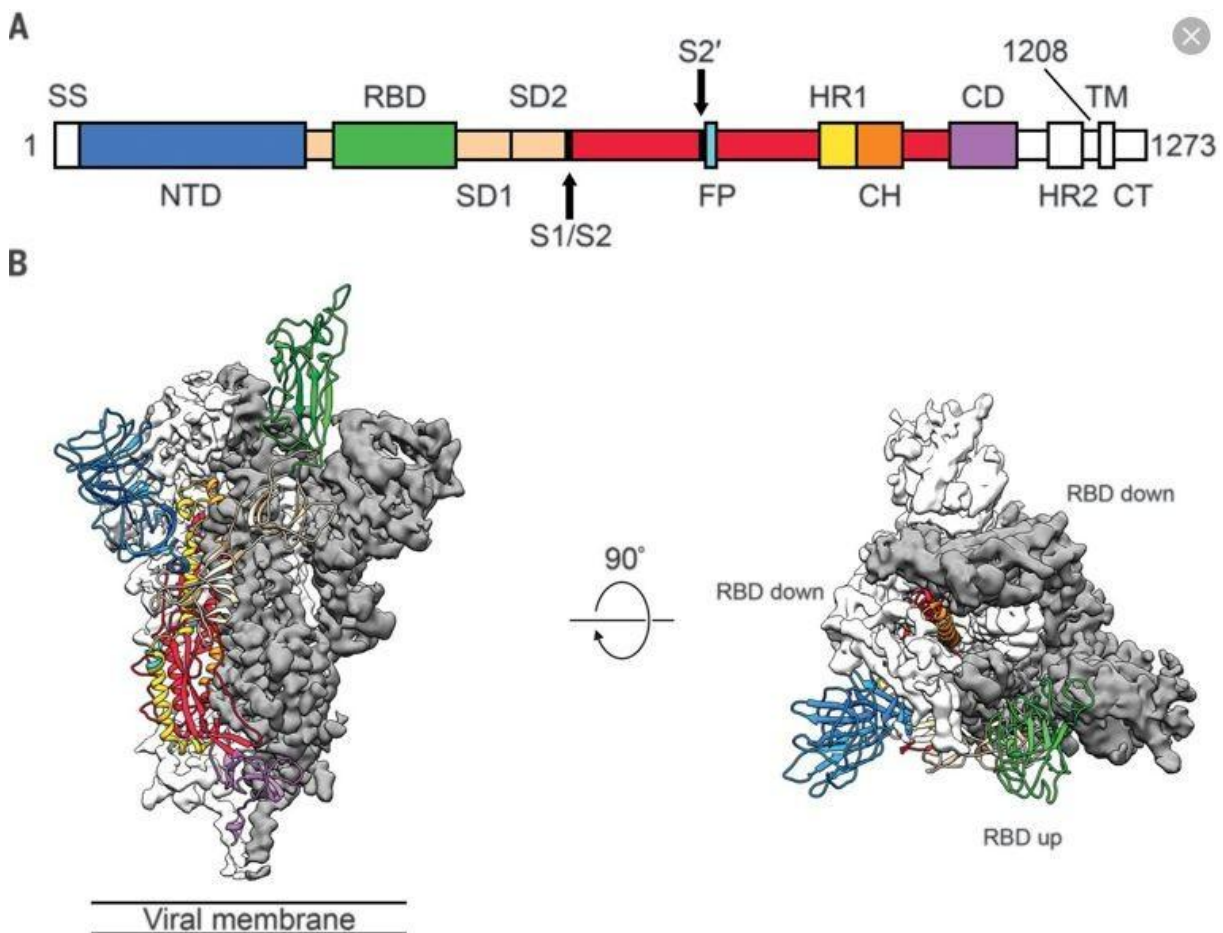
V. ALTOUNIAN/SCIENCE

[[Source de l'image](#)]

Dans cette catégorie, il existe des anticorps monoclonaux recombinants spécifiquement conçus ciblant soit la protéine SARS-COV2 Spike, le récepteur ACE2 ou l'activateur de la furine TMPRSS2.

Comme écrit dans l' [épisode 1](#) ciblant le récepteur des cellules humaines n'est pas une bonne idée car ils sont souvent utilisés pour la communication intercellulaire normale / fonctionnelle. L'ACE2 coupe l'angiotensine 2 (un puissant vasoconstricteur en angiotensine 1 (1-7) qui est un vasodilatateur. La même logique s'applique à la protéine de furine TMPRSS2, bien que nous ayons vu que «Nafamostat», «Camostat Mesylate» pourrait fortement inhiber l'activation de la protéine Spike médiée par TMPRSS2 et donc prévenir l'endocytose.

Une autre façon consiste à créer un anticorps monoclonal qui se lie à la protéine Spike, récupérant la "clé moléculaire" SARS-COV2 et l'empêche d'être inséré dans le "verrou" ACE2. Pour ce faire, il est important d'avoir une structure 3D précise de la protéine SARS-COV2 Spike.



(A) Schéma de la structure primaire 2019-nCoV S colorée par domaine. Les domaines qui ont été exclus de la construction d'expression d'ectodomaine ou qui n'ont pas pu être visualisés dans la carte finale sont colorés en blanc. SS, séquence de signaux; Site

de clivage des protéases S2', S2'; FP, peptide de fusion; HR1, répétition heptade 1; CH, hélice centrale; CD, domaine de connecteur; HR2, répétition heptade 2; TM, domaine transmembranaire; TDM, queue cytoplasmique. Les flèches indiquent les sites de clivage des protéases. (B) Vues de côté et de dessus de la structure de préfusion de la protéine S 2019-nCoV avec un seul RBD dans la conformation vers le haut. Les deux protomères RBD down sont représentés par la densité cryo-EM en blanc ou en gris et le protomère RBD up est représenté par des rubans colorés correspondant au schéma en (A) [[Source / Source de l'image](#)]

Pour ce faire, le séquençage de l'ARN du SARS-COV2 est nécessaire et des modèles mathématiques sont utilisés pour déterminer la trame 3D de la protéine Spike à partir de sa séquence d'acides aminés. Le calcul haute performance et la réalité augmentée / virtuelle pourraient aider le chercheur à faire ce travail plus rapidement qu'auparavant. Compte tenu de cette structure 3D, les algorithmes d'intelligence artificielle peuvent être utilisés pour cribler tous les médicaments existants et identifier les candidats qui peuvent se lier à cette structure Spike 3D. Idem pour identifier un nouvel anticorps monoclonal en mesurant dans une plateforme protéomique virtuelle l'affinité de liaison de ces anticorps à des zones spécifiques de la protéine SARS-COV2 Spike.

Comme indiqué sur le diagramme ci-dessus, vous pouvez également utiliser les IgM et IgG présentes dans le plasma des patients guéris pour bloquer la protéine de pointe (produits / médicaments dérivés du sang).

Empêcher l'endocytose et l'injection de charge utile génétique

La désormais célèbre "HydroxyChloroquine" (HCQ) (et les molécules de chloroquine et similaires) semble être active sur cette étape spécifique.

"[...] La chloroquine peut inhiber une étape préalable à l'entrée du cycle viral en interférant avec les particules virales se liant à leur récepteur cellulaire de surface cellulaire. Il a été démontré que la chloroquine inhibe la quinone réductase 2, un voisin structurel de l'UDP-N-acétylglucosamine 2 -épipimérase impliquées dans la biosynthèse des acides sialiques. Les acides sialiques sont des monosaccharides acides présents à l'extrémité des chaînes de sucre présentes sur les protéines transmembranaires cellulaires et sont des composants essentiels de la reconnaissance des ligands. L'interférence possible de la chloroquine avec la biosynthèse de l'acide sialique pourrait expliquer le large spectre antiviral de ce médicament, car des virus tels que le coronavirus humain HCoV-O43 et les orthomyxovirus utilisent des fragments d'acide sialique comme récepteurs. Les puissants effets anti-SRAS-CoV-1 de la chloroquine in vitro ont été considérés comme imputables à un déficit de la glycosylation d'un récepteur de surface cellulaire viral, l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) sur les cellules Vero. [...] ". [[Source](#)]

Mais la chloroquine peut (et tout d'abord) agir également sur le système immunitaire par la signalisation cellulaire et **la régulation des cytokines pro-inflammatoires**. La chloroquine est un agent immunomodulateur bien connu capable de médier une réponse anti-inflammatoire. Par conséquent, il existe des applications cliniques de ce médicament dans les maladies inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux et la sarcoïdose [[Source](#)].

En d'autres termes, la (Hydroxy) chloroquine est capable de ralentir la «tempête de cytokines» qui est responsable de l'aggravation aiguë des conditions cliniques conduisant au sepsis. Nous comprenons mieux que plus il est administré tôt, plus la tempête de cytokines est petite et peut-être plus la réplication du virus est petite. Nous comprenons également que s'il est administré à des patients présentant une septicémie, il pourrait également être trop tard, car à ce stade, il est trop tard pour parvenir à la régulation des cytokines pro-inflammatoires.

Empêcher l'assemblage du virion

Certains gènes du code de charge utile de l'ARN pour l'enveloppe du virus qui est composé du même type de protéines (trame répétée). Au lieu de produire N copies de ce monomère, le virus oblige la cellule infectée à produire une longue protéine unique composée de (N) monomères (oui un polymère ^^ - comme un collier de perles). Ensuite, des enzymes spécifiques nommées "protéases virales", coupent ce "polymère" en monomères, ce qui est essentiel pour l'assemblage du virion.

Abbott a développé (lopinavir) vendu sous la marque Kaletra pour traiter les infections à VIH (en 2000). Le lopinavir inhibe spécifiquement la protéase du VIH, une enzyme importante qui clive une longue chaîne protéique en peptides lors de l'assemblage de nouveaux virus. Parce que le lopinavir est rapidement décomposé dans le corps humain par nos propres protéases, il est administré avec de faibles niveaux de ritonavir, un autre inhibiteur de protéase, qui permet au lopinavir de persister plus longtemps. La combinaison peut également inhiber la protéase d'autres virus, en particulier les coronavirus. [[Source](#)]

Empêcher la réplication de l'ARN viral

Le remdesivir est une molécule développée par Gilead Sciences pour lutter contre Ebola et les virus apparentés, le remdesivir arrête la réplication virale en inhibant une enzyme virale clé, l'ARN polymérase ARN dépendante. C'est un analogue nucléosidique, c'est -à- dire quelque chose qui ressemble aux A, T, C, G (nucléotides) qui sont les briques de base de l'information génétique. L'ARN-polymérase, assembler ceux-ci pour reconstruire une copie de l'information génétique SARS-COV2.

Un analogue nucléosidique d'un côté ressemble à de véritables nucléotides, de sorte que l'ARN-polymérase peut les "utiliser" comme des briques régulières d'informations génétiques pour reconstruire les informations génétiques SARS-COV2 ... Mais de l'autre

côté, il pourrait présenter une énorme molécule structure (occupant le volume moléculaire / l'espace) qui empêche l'ARN-polymérase d'ajouter des nucléotides supplémentaires à l'ARN viral ... arrêtant la réplication.

Les chercheurs ont testé le remdesivir l'année dernière lors de l'épidémie d'Ebola en République démocratique du Congo, ainsi que trois autres traitements. Cela n'a [montré aucun effet](#) . (Deux autres l'ont fait.) Mais l'enzyme qu'elle cible est similaire dans d'autres virus, et en 2017, des chercheurs de l'Université de Caroline du Nord, Chapel Hill, ont montré dans des études sur éprouvettes et sur des animaux que le médicament [peut inhiber les coronavirus qui causent le SRAS et le MERS](#) .
[[Source](#)]

Conclusion

Malgré l'impatience des gens et les articles scientifiques partiels diffusés sur les réseaux sociaux, nous devons effectuer des tests cliniques idoines pour pouvoir tirer des conclusions cliniquement pertinentes. Ce n'est pas parce que (HydroxyChloroquine) a été administré à 500 patients à New York, 24 puis 70 en France, à des centaines en Chine avec des résultats apparemment bons, que c'est la seule solution miracle de COVID19 et surtout une solution universelle.

Le fait est que ses propriétés de régulation des cytokines pro-inflammatoires sont essentielles pour éviter le sepsis lorsqu'elle est administrée aux premiers stades du COVID19. Ses propriétés anti-inflammatoires / immuno-modulation sont utilisées cliniquement comme traitement de certaines maladies auto-immunes... Et c'est la 1ère raison pour laquelle nous devons faire très attention à ne pas créer les conditions d'une perturbation de la chaîne d'approvisionnement due à la «psychose collective COVID19».

- L'hydroxyChloroquine n'est pas du papier toilette ... elle est utilisée pour guérir les maladies chroniques et la pénurie d'approvisionnement pour ces patients ne doit pas être tolérée car certains pourraient penser qu'elle pourrait leur sauver la vie (même s'ils ne sont pas COVID19 + à ce moment-là, car certaines personnes a même dit qu'il devrait être utilisé comme traitement prophylactique COVID19).
- L'hydroxyChloroquine peut également avoir des effets iatrogènes difficiles à anticiper car sa "demi-vie" est très longue ... ce qui signifie que votre corps accumule des doses successives, et ses effets iatrogènes sont dose-dépendants et montrent une toxicité cardiaque et rénale. L'automédication ne doit jamais être une option, l'HydroxyChloroquine doit être administrée sous contrôle médical notamment pour des personnes fragiles (insuffisant cardiaques, rénaux) qui pourraient présenter des contre indications majeures !
- L'hydroxychloroquine est une option du test clinique dirigé par l'OMS "SOLIDARITY" et du test clinique européen "DISCOVERY". Bien sûr, les choses ne vont jamais assez vite lorsque vous êtes dans des unités de soins intensifs et

l'utilisation compassionnelle de l'hydroxychloroquine reste une option à l'hôpital ... Peut-être, elle devrait être utilisée quelques jours avant une septicémie possible pour de plus grands avantages cliniques. Certains chercheurs ont refusé d'inscrire des patients dans le volet «non-hydroxychloroquine» du test, car cela pourrait réduire leurs résultats cliniques. Une façon d'être respectueux de l'éthique médicale et des statistiques serait d'inscrire les patients dans les premières phases, lorsque nous avons un peu de temps pour ajuster le traitement.

En première approche l'hydroxychloroquine devrait être administrée durant les phases précoces de l'infection chez des personnes qui présenteraient des signes précoces d'aggravation future (augmentation IL-6, diminution CD4/CD8, myalgie sévère..). Dans le cas où les tensions sur les chaînes d'approvisionnement seraient gérables, on pourrait généraliser le traitement (si pas de contres indications majeures) à l'ensemble des personnes présentant un tableau clinique fortement évocateur (et ce dans les premières étapes de la maladie COVID19) sous contrôle médical.

Un autre point concerne la massification de la détection du COVID19. J'ai déjà donné quelques informations à ce sujet [[Part1](#)], [[Part2](#)] et [[mathématiques de base](#)] (désolé, c'est en français, mais vous pouvez utiliser votre traducteur préféré). Je ne pense pas que ce soit la bonne solution pour un confinement "ciblé", en particulier pendant la phase d'accélération de la pandémie ... car ce n'est pas aussi "massif" que les gens peuvent le penser ... parce que nous ciblons les symptômes légers patients et non les patients asymptomatiques (qui ignorent qu'ils contaminent les gens). Les bons résultats de l'Asie sont liés principalement au fait que les masques y sont disponibles en quantité et que les personnes les utilisent massivement pour réduire le $R(0)$. Je pense qu'une meilleure approche de cette question serait d'utiliser un confinement probabiliste (qui repose sur une forme d'altruisme personnel qui permet de ne pas faire prendre de risque à autrui... en France, et plus généralement dans les pays occidentaux, où l'individualisme est roi, ce n'est pas forcément le cas - cf les départs en vacances de Pâques-):

- s'il ressemble à COVID19, même avec des symptômes bénins ou peu de symptômes .. alors c'est COVID.
- s'il s'agit d'un COVID, vous devez vous mettre en isolement volontaire, utiliser le paracétamol pour gérer la douleur et la fièvre (et PAS l'aspirine, ni l'ibuprofène).
- Nous aurions besoin d'une confirmation non ambiguë de COVID19 pour une présentation sérieuse afin d'assurer un diagnostic différentiel.

Si nous prenons du recul et regardons la pandémie. Le problème principal et véritable est la capacité d'identifier les personnes contaminées qui développeront des conditions cliniques sévères dans les prochains jours (Day0 + 7 ~ 10). Parce que ce sont ces gens

qui risquent de mourir. Parce que ce sont ces gens qui mettent le plus de pression sur notre système de santé. Dans cet épisode 3, nous avons identifié des "biomarqueurs" possibles d'une aggravation probable / possible de conditions cliniques dans un futur proche (diminution des lymphocytes CD4 / CD8, IL-6, charge d'ARN circulant SARS-COV2).

L'auto-confinement probabiliste empêcherait l'identification de ces biomarqueurs précoces ... et comme les gens devraient attendre qu'une présentation clinique sévère soit admise en unité de soins intensifs (peut-être trop tard) ... en parallèle de cette massification de la détection, dans un monde idéal, nous devrions également effectuer une évaluation de ces biomarqueurs. Mais tout comme la massification de la RT-PCR, elle a un problème de coût et de logistique.

commentaires

Comme j'écrirai de nouveaux articles pour faire la lumière sur ce qui se passe, n'hésitez pas à commenter si vous avez besoin de corriger ce qui a été partagé ici ou de poser des questions supplémentaires.

N'hésitez pas à partager, si vous pensez que ces informations méritent d'être diffusées.

Si vous les avez manqué: [[Episode1](#)], [[Episode2](#)] en Anglais.