

LA COURSE AUX REMÈDES

Les 5 principales cibles du coronavirus



**RICHARD
BÉLIVEAU**

Docteur en
biochimie
Collaboration
spéciale

Le coronavirus responsable de la COVID-19 se distingue des virus respiratoires habituels par sa grande versatilité qui lui permet d'infecter plusieurs organes différents et de causer des défaillances graves pouvant menacer la vie des patients infectés. Au moins cinq principales cibles du virus ont été identifiées jusqu'ici.

1 LES POUMONS

Les voies respiratoires étant la porte d'entrée du virus à l'intérieur du corps, ce sont évidemment les poumons qui sont les organes les plus fréquemment affectés chez les patients atteints de la COVID-19.

Lorsqu'il parvient à infecter les cellules présentes dans les alvéoles pulmonaires (où le sang est oxygéné), l'attaque orchestrée par le système immunitaire pour tuer le virus provoque une inflammation de forte intensité qui cause une accumulation locale de liquide et de pus pouvant interférer avec l'échange gazeux.

L'infection peut se résoudre d'elle-même, mais si l'inflammation s'emballé et devient hors de contrôle, les dommages infligés aux cellules pulmonaires deviennent si importants que le patient développe un syndrome respiratoire aigu et sévère, qui requiert une ventilation mécanique.

Les études d'autopsie ont aussi montré que l'inflammation incontrôlée cause la formation de multiples caillots sanguins dans les poumons⁽¹⁾, ce qui empêche le sang de circuler normalement et contribue à la détresse respiratoire.

2 LE SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE

Ces caillots sanguins associés à la COVID-19 ne sont pas seulement retrouvés dans les poumons, mais touchent aussi l'ensemble de la circulation sanguine.

Les vaisseaux sanguins et les cellules du cœur possèdent de grandes quantités du récepteur qui permet l'entrée du virus à l'intérieur des cellules (ACE2) et de nombreuses études ont documenté plusieurs manifestations cliniques de ces caillots, incluant

les phlébites et des lésions aux membres inférieurs (les orteils, par exemple). Des atteintes cardiaques sévères (myocardites) ont aussi été rapportées et augmentent considérablement le risque de décès⁽²⁾.

Cette capacité du virus de cibler particulièrement les vaisseaux sanguins expliquerait pourquoi les personnes qui ont des maladies cardiaques préexistantes ou encore des maladies qui affectent



la santé des vaisseaux sanguins (le diabète et l'hypertension, par exemple) risquent beaucoup plus de développer des complications sévères de la COVID-19.

3 LE SYSTÈME NERVEUX

Les caillots sanguins formés en réponse à l'inflammation peuvent également bloquer l'arrivée de sang au cerveau (AVC) et causer des lésions importantes qui peuvent affecter les fonctions psychomotrices.

Des atteintes directes au système nerveux en général ont également été décrites, avec notamment une forte proportion des

patients qui développent une perte de l'odorat (anosmie), des maux de tête, vertiges, difficultés de concentration ou des convulsions⁽³⁾.

Le syndrome de Guillain-Barré (attaque du système nerveux périphérique qui peut mener à une paralysie) a également été rapporté chez des patients atteints de la COVID-19.



4 LE SYSTÈME DIGESTIF

Les études indiquent qu'environ 15 % des patients infectés par le coronavirus développent des symptômes gastro-intestinaux comme la diarrhée, des nausées et des vomissements.

L'ARN du virus est présent dans les selles de la moitié des patients infectés, ce qui suggère une possible voie de transmission

fécale-orale.

Les études réalisées sur des organoïdes intestinaux (mini-intestins cultivés en laboratoire) indiquent que le coronavirus est capable d'infecter directement les cellules intestinales (entérocytes) en raison de la très forte expression du récepteur ACE2 à la surface de ces cellules⁽⁴⁾.



5 LE PANCRÉAS

L'étude des organoïdes de pancréas indique que le coronavirus peut également infecter et détruire les cellules des îlots pancréatiques responsables de la production d'insuline⁽⁵⁾.

Cette propriété expliquerait pourquoi certains patients infectés présentent au moment de l'hospitalisation des signes classiques de diabète de type 1, notamment une hyperglycémie et une acidocétose diabétique (surplus de corps cétoniques).

Il y a donc une association bidirectionnelle entre le diabète et la COVID-19: d'un côté, les personnes diabétiques sont à très haut risque de développer des formes sévères de la maladie; de l'autre, l'infection par le coronavirus peut affecter la production d'insuline et causer les dérèglements du métabolisme typiquement retrouvés chez les personnes diabétiques.



CONCLUSION

Dans l'ensemble, les caractéristiques cliniques de la COVID-19 mettent bien en évidence l'étendue des dommages tissulaires causés par le coronavirus SARS-CoV-2 et soulignent l'importance de trouver dans les plus brefs délais de nouvelles interventions thérapeutiques contre cette maladie. Heureusement, les énormes progrès réalisés au cours des derniers mois dans le développement d'un vaccin ainsi que l'identification d'anticorps monoclonaux neutralisants permettent d'envisager avec optimisme l'arrivée prochaine d'un traitement efficace contre la COVID-19.

(1) Ackermann M et coll. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N. Engl. J. Med.*, publié le 21 mai 2020.

(2) Guo T et coll. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.*, publié le 27 mars 2020.

(3) Pleasure SJ et coll. The spectrum of neurologic disease in the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 pandemic infection: neurologists move to the frontlines. *JAMA Neurol.*, publié le 10 avril 2020.

(4) Lamers MM et coll. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science* 2020; 369: 50-54.

(5) Yang L et coll. A human pluripotent stem cell-based platform to study SARS-CoV-2 tropism and model virus infection in human cells and organoids. *Cell Stem Cell* 2020; 27: 125-136.



« C'EST [LA DEXAMÉTHASONE] LE SEUL MÉDICAMENT QUI A DÉMONTRÉ UN EFFET SUR LA SURVIE »

- Dr Michael Chassé, intensiviste et chercheur au CHUM



PHOTO D'ARCHIVES, AFP

Une pharmacienne montre la boîte d'un médicament contenant de la dexaméthasone, qui permet aux patients gravement touchés par la COVID-19 d'améliorer leurs chances de survie, selon les conclusions d'une étude clinique mondiale.

Un premier médicament pour réduire la mortalité

La dexaméthasone diminue les décès chez les patients gravement atteints

Une importante percée est survenue récemment alors qu'un premier médicament, la dexaméthasone, a démontré son efficacité pour réduire la mortalité liée à la COVID-19.

Stéphanie Martin

SMartinJDQ



« C'est le seul médicament qui a démontré un effet sur la survie », a commenté le Dr Michael Chassé, intensiviste et chercheur au CHUM. L'utilisation du médicament a en effet permis de réduire jusqu'à un tiers les décès chez les patients qui étaient sous respirateur. Chez les patients qui recevaient de l'oxygène, le taux de mortalité a diminué de 20 %.

Les conclusions d'une étude clinique mondiale ont d'ailleurs été consignées dans le prestigieux *New England Journal of Medicine*, après révision par les pairs, la semaine dernière. Le Dr Chassé souligne cependant que le médicament n'est ni efficace ni indiqué en prévention ou quand le patient est atteint de la forme légère de la maladie.

L'OMS a appelé les pays du monde à produire la molécule en grande quantité. Le Japon vient de l'approuver pour la

COVID-19.

Pour le Dr Chassé et ses collègues, qui ont participé à l'essai clinique en administrant la dexaméthasone à certains patients du CHUM, la confirmation de l'efficacité du médicament est « emballante ».

PEU COÛTEUSE

« C'est une molécule qui existe depuis les années 1960. Donc il n'y a pas d'intérêts commerciaux [à la vendre]. Ça ne coûtera pas cher à administrer, c'est disponible partout sur la planète, elle a un peu d'effets secondaires. »

La dexaméthasone est un anti-inflammatoire de la famille des corticostéroïdes utilisé depuis des années pour les maladies du système immunitaire, comme l'arthrite, les maladies de la peau et l'asthme.

Un traitement coûte entre 15 \$ et 20 \$ par rapport à certaines molécules qui se chiffrent à plusieurs dizaines de milliers de dollars.

« ENCOURAGEANT »

À l'Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS), l'organisme qui conseille le gouvernement du Québec sur les médicaments à utiliser dans la lutte contre le virus, on juge que la publication des résultats préliminaires est « encourageante ».

Sylvie Bouchard, directrice de l'évalua-

tion des médicaments et des technologies à des fins de remboursement, parle d'une avancée « très, très intéressante ».

Maintenant, « personne [ne] pense que c'est un miracle », convient le Dr Chassé. La dexaméthasone réduit la mortalité chez les patients gravement atteints, mais pour les autres, on n'a pas encore trouvé de médicament efficace, à part le remdesivir, qui réduit la durée de l'hospitalisation (voir texte à la page suivante).

« Nous espérons trouver une molécule qui guérit tout le monde. »



CE QU'EN PENSE LE DOC BÉLIVEAU

Chez les patients qui développent des formes sévères de Covid-19, l'inflammation excessive produite en réponse au virus peut causer plus de dommages que le virus lui-même. L'action anti-inflammatoire de la dexaméthasone permet d'atténuer ces dommages aux organes et améliore du même coup les chances de survie.

C'est un vieux médicament, utilisé souvent, aux effets bien documentés cliniquement. Accessible, fiable, peu coûteux, efficace, que demander de plus pour un médicament ?