

UN PAS DE PLUS VERS DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS CONTRE LA COVID

PHOTO ADOBE STOCK

L'analyse biochimique détaillée de cellules provenant de patients touchés par la COVID-19 montre que le virus cible préférentiellement environ 200 molécules et gènes qui participent à l'inflammation, à la coagulation et au fonctionnement des vaisseaux sanguins. C'est une étape majeure de recherche franchie dans le développement de nouveaux médicaments.

L'évolution clinique de la COVID-19 est extrêmement variable d'une personne à l'autre : alors que la plupart des personnes infectées ne présentent aucun symptôme ou très peu, d'autres développent au contraire des complications très graves pouvant mener à leur décès.

Ces différences indiquent qu'en plus du virus lui-même, certains facteurs associés à l'hôte jouent un rôle très important dans la sévérité de la maladie.

Les études réalisées jusqu'ici indiquent que l'âge, le sexe masculin et la présence d'une comorbidité (obésité, diabète, maladies cardiovasculaires et cancers) sont parmi les principaux facteurs de risque de complications, mais les raisons biochimiques pour lesquelles ces facteurs procurent au virus un environnement qui amplifie son potentiel infectieux sont encore peu comprises. Une recherche récente lève une partie

du mystère de ces liens.

CIBLES MOLÉCULAIRES

Pour mieux comprendre à quoi correspondent ces cas de Covid-19 sévères au niveau moléculaire, une équipe de chercheurs américains a donc analysé en détail la composition biochimique de 128 échantillons de sang prélevés de patients hospitalisés pour des problèmes respiratoires⁽¹⁾.

Cent deux de ces patients ont été déclarés positifs pour la COVID-19, tandis que les 26 autres étaient négatifs et ont donc servi de contrôle. En utilisant des méthodes d'analyse biochimique de pointe (séquençage d'ARN et spectrométrie de masse), les chercheurs sont parvenus à quantifier plus de 17 000 protéines, métabolites, lipides et gènes différents, et à mesurer comment les taux de ces molécules variaient selon la gravité de la COVID-19, un travail titanesque!

Cette approche a permis d'identifier 219 caractéristiques moléculaires associées à la COVID-19 sévère, qu'on peut classer en trois principales catégories :

1) Dérèglement de l'inflammation. L'analyse a révélé des niveaux élevés de protéines et de gènes impliqués dans la dégranulation des neutrophiles, le processus par lequel ces cellules immunitaires relâchent une grande variété de protéines destinées à dégrader un agent infectieux.

Un excès de dégranulation est typiquement associé au développement de conditions inflammatoires excessives, un phénomène qui a été associé à maintes reprises à la sévérité de la COVID-19.

2) Désordres de la coagulation. Un grand nombre de patients touchés par la COVID-19 présentent une formation anormale de caillots sanguins (hypercoagulation) et l'étude montre que ces désordres sont corrélés avec des variations de plusieurs éléments de la cascade de la coagulation.

Notons en particulier une diminution du citrate, un produit du métabolisme cellulaire qui est connu pour son action anticoagulante, et de la gelsoline, une protéine dotée d'une puissante action anticoagulante.

3) Dommages aux vaisseaux sanguins (endothéliopathies). L'étude a également montré que plusieurs protéines impliquées dans la réponse à un dommage à l'intégrité des vaisseaux sanguins étaient augmentées chez les patients atteints de COVID-19, en particulier les formes sévères de la maladie.

Les vaisseaux sanguins possèdent de grandes quantités du récepteur qui permet l'entrée du virus à l'intérieur des cellules (ACE2) et on a observé la présence de multiples particules virales dans les vaisseaux sanguins, ainsi que de nombreux dommages affectant la structure de ces cellules⁽²⁾.

SIGNATURE MOLÉCULAIRE

Cette capacité du virus de cibler spécifiquement les vaisseaux sanguins expliquerait pourquoi les personnes qui ont des maladies cardiaques préexistantes ou encore des conditions qui affectent la santé des vaisseaux sanguins (le diabète et l'hypertension, par exemple) sont beaucoup plus à risque de développer des complications sévères de la COVID-19.

La signature moléculaire de la COVID-19 esquissée par cette étude montre bien à quel point cette maladie infectieuse présente un profil clinique unique, capable de causer des défaillances graves en affectant plusieurs systèmes physiologiques essentiels à la vie.

Comme le signalent les auteurs, l'identification des principales molécules affectées par le virus permettra d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et de mener au développement de traitements révolutionnaires, avec de nouveaux médicaments attaquant ces cibles. La biochimie est en pleine guerre au coronavirus!

⁽¹⁾ OVERMYER KA ET COLL. LARGE-SCALE MULTI-OMIC ANALYSIS OF COVID-19 SEVERITY. CELL SYSTEMS, PUBLIÉ LE 6 OCTOBRE 2020.
⁽²⁾ ACKERMANN M ET COLL. PULMONARY VASCULAR ENDOTHELIALITIS, THROMBOSIS, AND ANGIOGENESIS IN COVID-19. N. ENGL. J. MED. 2020; 383:120-128.

**Richard
Béliveau**
Docteur en biochimie
Collaboration spéciale

