



Journal d'informations en pharmacologie

6ème édition speciale COVID

GENETIQUE & COVID

1. Génétique de population de l'ACE2
2. Pdb du recepteur de l'ACE2 : structure, mecanisme et physiopathologie
3. Physiopathologie du sars-cov2 sur les recepteurs ACE2
4. Methode de detection du gene de l'ACE2
5. Etude de contamination selon sexe, poids et comorbidités

POPULATIONS PARTICULIERES & COVID

1. Transplantation d'organe solides
2. Pediatrie

ACTUALITE

Psoriasis & COVID

Le patrimoine génétique comme élément de réponse à la sévérité de la maladie

Depuis le début de l'épidémie de SARS-CoV-2, les scientifiques et les médecins redoublent d'efforts pour essayer de comprendre la maladie du Covid-19. Une nouvelle maladie encore mal connue des spécialistes de santé. Au fil des semaines, plusieurs facteurs aggravants ont été identifiés. Il s'agit de comorbidités telles que l'asthme ou encore l'obésité. Au-delà de ces maladies associées au Covid-19, la génétique pourrait aussi jouer un rôle dans le développement de la maladie. Selon les gènes propres à chacun, la maladie se développerait avec plus ou moins de virulence, selon de récents travaux réalisés par l'American society for microbiology et publiés dans la publication spécialisée *Journal of virology*. En Belgique, l'équipe du Pr Joris Delanghe, de l'hôpital universitaire de Gand, étudie également l'impact du patrimoine génétique en se focalisant sur le polymorphisme d'un gène donné dans la population. En France, l'équipe INSERM de l'institut IMAGINE a réalisé le séquençage du génome de patients atteints par le **COVID-19** afin d'établir si des mutations ou particularités **génétiques** peuvent être à l'origine de la vulnérabilité de certains patients face au virus.

Ces variations génétiques individuelles pourraient expliquer la différence de réponses immunitaires entre les patients atteints de Covid-19, certains présentant des réponses plus fortes que d'autres sans que l'on ne sache expliquer pourquoi. Certains gènes codent pour le système immunitaire (système HLA), ceux qui codent pour les leucocytes, les globules blancs chargés de reconnaître les antigènes (les substances extérieures au corps humain, comme les virus ou les bactéries...). Les variations génétiques de chacun influencent la capacité du système immunitaire à reconnaître un pathogène donné. Ainsi, une reconnaissance faible du SARS-CoV-2 pourrait amener un patient à être plus vulnérable face au virus. Certains allèles en particulier pourraient être associées à des infections plus sévères. L'une d'entre elles, appelée "*HLA-B*46:01*", a particulièrement attiré leur attention. La présence de cet allèle avait déjà été associée à des formes sévères du SARS-CoV, la souche de coronavirus responsable du Syndrome respiratoire aigu sévère (SARS). Apparue dans la province du Guangdong en Chine, il avait été responsable de l'épidémie de SARS de 2002 à 2004.

D'autres chercheurs sont partis du constat que le SARS-CoV-2 utilise les récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 pour entrer dans la cellule et que l'allèle D du gène de l'ACE1 module l'expression de l'ACE2.

De tels informations pourrait permettre de prédire l'évolution de la maladie et ainsi de surveiller les patients les plus à risques et dès la mise au point d'un vaccin contre le SRAS- CoV-2, les personnes identifiés à haut risque pourraient être prioritaires pour la vaccination..

GENETIQUE & COVID

1. Génétique de population de l'ACE2

Ould amar.H ; Ziar.A

La variabilité de prévalence et de mortalité par COVID19 entre les différentes populations au niveau mondial a poussé plusieurs pistes à suggérer l'incrimination de la génétique dans la disparité

de l'épidémiologie de COVID19.

Dans ce sens, plusieurs chercheurs se sont intéressés à mettre en évidence le lien entre le polymorphisme génétique et la COVID19. En fait, le gène principal qui a fait objet à ce type de recherches est celui qui code pour ACE2 vu son rôle principal dans la physiopathologie du COVID19. Néanmoins, un autre gène a récemment prouvé son imputation dans la disparité de l'épidémiologie de COVID19 : le gène codant pour l'ACE2.

Le déclenchement de la pandémie de COVID-19 montre une variation géographique marquée de sa prévalence et de sa mortalité. Des études démontrent qu'ils existent des différences significatives dans la fréquence de distribution des variantes ACE2 entre les différentes lignées raciales et ethniques. Donc

la question se pose de savoir si la variation génétique de l'hôte peut affecter le résultat de l'infection au COVID-19 et expliquer en partie la prévalence variable de l'infection selon le génotype de la protéine cible du virus, à savoir l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2).

1. La variabilité selon la population

Le gène de l'ACE2 humain est localisé sur le chromosome X en position Xq22 et peut être sujet à un polymorphisme important avec plusieurs variantes alléliques. Selon les travaux récents de Cao et ses collègues, 32 variantes d'ACE2 étaient caractérisées parmi lesquelles sept variantes qui présentent un intérêt (Lys26Arg, Ile486Val, Ala627Val, Asn638Ser, Ser692Pro, Asn720Asp et Leu731Ile / Phe) dans différentes populations (figure 1). Cela ouvre la possibilité que certaines personnes soient moins sensibles à l'infection par le SRAS-CoV-2 que d'autres.

L'expression du gène qui code pour l'ACE2 est modulée par l'allèle D du gène de l'ACE1. Cependant, l'allèle D présente un polymorphisme : 2 formes différentes : D/I (insertion/délétion) qui est à l'origine d'une expression quantitativement différente des ACE2 entre les individus génétiquement différents. En matière de COVID19, cette différence d'expression d'ACE2 pourrait être à l'origine de la susceptibilité différente au COVID 19 entre les populations et donc de la

variable prévalence et mortalité liée au SARS COV2.

A la lumière de cette hypothèse, l'équipe de l'hôpital universitaire de GAND a établi une étude multicentrique focalisée sur 33 pays : l'Algérie, l'Arabie Saoudite, l'Autriche, la Belgique, la Bulgarie, la Croatie, Chypre, l'Egypte, l'Iran, la Jordanie, la République Tchèque, le Danemark, l'Estonie, la Finlande, la France, l'Allemagne, la Grèce, la Hongrie, Israël, l'Italie, la Lituanie, la Moldavie, les Pays-Bas, la Pologne, le Portugal, la Roumanie, le Royaume-Uni, la Slovaquie, la Slovénie, l'Espagne, la Suède, la Suisse et la Turquie. En croisant le profil génétique polymorphe de l'allèle D et les données épidémiologiques du COVID19 en termes de prévalence et de taux de mortalité, l'équipe a pu conclure qu'il existe des corrélations statistiquement significative entre ces paramètres. En fait, la fréquence élevée de l'allèle D est liée à une prévalence ainsi qu'à un taux de mortalité faibles. Des résultats qui ne pourraient expliquer ; que 38% de la disparité de prévalence et de mortalité liée au COVID19.

Comme perspective, L'incrimination du polymorphisme de l'allèle D dans la sévérité de la maladie COVID19 pourrait nous permettre à prédire l'évolution de la maladie selon le statut génétique (D/I) du patient

Les résultats de d'une autre étude révèlent certaines différences dans les polymorphismes génétiques entre les Asiatiques et les Caucasiens qui peuvent potentiellement

modifier la liaison du virus au récepteur ACE2 et certaines variations subtiles dans l'expression génétique de l'ACE2 entre les différentes populations. Son expression semble être plus élevée chez les Asiatiques que chez les Blancs et les Afro-Américains. Cependant, l'ampleur de la différence était faible et la signification n'est pas claire.

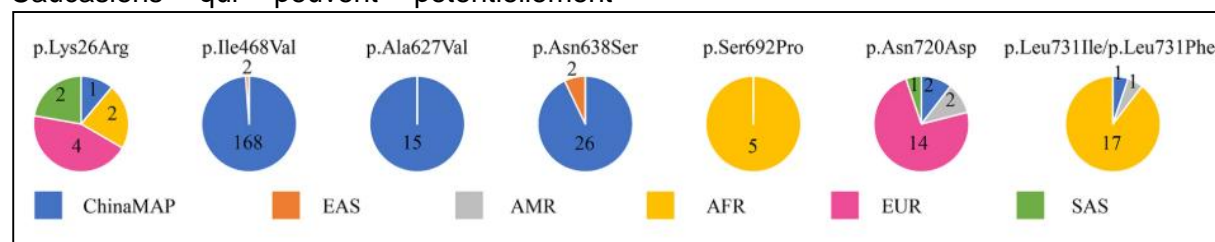


Figure 1. La distribution des sept mutations faux-sens de l'ACE2 dans différentes populations. (Les couleurs indiquent différentes population : AMR, Ad Mixed American. AFR, African, EUR, European, EAS: East Asian, SAS: south Asian)

2. La variabilité selon le sexe

Les hommes ont une expression d'ACE2 dans les poumons plus élevée que les femmes, cela peut expliquer pourquoi les hommes sont plus vulnérables au COVID-19 que les femmes. Cela est en accord avec la constatation que la conversion d'Ang II en Ang I (1–7) par ACE2 était plus élevée chez les hommes que les femmes, suggérant une surexpression d'ACE2 chez les hommes.

Les rapports cliniques publiés à ce jour indiquent que les hommes représentent entre **66%** et **75%** des cas les plus graves de COVID-19. Dans une autre étude cas-témoins menée dans la population chinoise, l'activité sérique ACE2 était corrélée négativement avec l'indice de masse corporelle (IMC), la

pression du pouls et les niveaux d'œstrogène chez les patientes EH (hypertension essentielle). Ces observations indiquent à la fois un effet protecteur cardiovasculaire des niveaux circulants d'ACE2 et prouvent simultanément que les œstrogènes participent à la régulation positive de l'expression et des niveaux d'activité d'ACE2. Cela pourrait expliquer la protection relative des femmes par rapport aux hommes dans l'infection par COVID-19. Dans l'ensemble, ces données semblent indiquer que la prédisposition sexuelle présumée au COVID-19, les hommes étant plus sensibles, pourrait refléter un profil plasmatique ACE particulier.

3. La variabilité selon l'âge

Les enfants ont généralement des niveaux plus élevés d'ACE2 que les adultes. Par exemple, les niveaux d'ACE chez les enfants (de 6 mois à 17 ans) sont de 13 à 100 U / l contre 9 à 67 U / l chez les adultes. Il convient de noter que les enfants dont la COVID-19 a été confirmée ont généralement présenté des symptômes bénins.

Dans une étude de Xudong *et al.*, ACE2 a été vu diminuer considérablement avec le vieillissement. Chen *et al.* une publication englobant les données de génomique, d'épigénomique et de l'ACE2, soutient la

preuve que les jeunes semblent moins sensibles aux effets néfastes du virus, suggérant une corrélation négative entre l'expression de l'ACE2 et les conséquences graves du SRAS-CoV-2. En outre, selon leur analyse, les œstrogènes et les androgènes, dont la diminution est bien connue avec le vieillissement, ont montré une régulation positive de l'expression de l'ACE2. Ces preuves peuvent suggérer que l'augmentation de la concentration des récepteurs ACE2 dans les pneumocytes pulmonaires chez les enfants peut avoir un effet protecteur sur les

manifestations cliniques sévères dues à l'infection par le SRAS-CoV-2

Exploitation dans COVID19

Au cours des dernières années, le niveau d'activité ACE2 a été un bio-marqueur potentiel pour les variations de la pression artérielle, fournissant des informations utiles pour la prédiction et la prévention de la dysfonction cardiaque. Maintenant, le niveau circulant

d'ACE2 peut avoir un effet pronostique dans la surveillance de l'infection à COVID, et l'analyse génétique des polymorphismes d'ACE2 pourrait être un élément clé des soins individualisés pour sa prévention, son diagnostic et son traitement.

Références

- 1.-Inserm. Covid-19 : un récepteur cellulaire au centre de toutes les attentions. SCIENCE 11.05.2020. [En ligne]. <https://www.inserm.fr/actualites-et-evenements/actualites/covid-19-recepteur-cellulaire-centre-toutes-attentions>. CONSULTÉ LE 18/05/2020
2. Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, Karran E, Christie G, Turner AJ. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. J Biol Chem. American Society for Biochemistry and Molecular Biology; 2000; 275: 33238–43
3. Y. Cao, et al. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. Cell Disc, 6 (2020), p. 11
4. P. Sun, X. Lu, C. Xu, W. Sun, B. Pan. Understanding of COVID-19 based on current evidence J Med Virol (2020), February 25, 2020
5. T.M. Gwathmey et al. Gender differences in urinary ACE and ACE2 activities in adolescents. FASEB J, 22 (1) (2008), p. 940
6. M.C. White, Fleeman, A.C. Arnold. Sex differences in the metabolic effects of the renin-angiotensin system Biol Sex Differ, 10 (2019), p. 31
7. Elena Ciaglia. COVID-19 Infection and Circulating ACE2 Levels: Protective Role in Women and Children. 23 April 2020
8. Claude Biéva. Les disparités de prévalence et de mortalité par COVID-19 sont-elles imputables à la génétique ?. Medscape. Avril 2020.

GENETIQUE & COVID

2. Pdb du recepteur de l'ACE2 : structure, mecanisme et physiopathologie

Sadeg.S ; Ouddane.I

Le SARS-CoV-2, à l'instar de plusieurs coronavirus, infecte les cellules dotées de protéines ACE2 à leur surface, enchâssées dans la

membrane cellulaire, en s'y associant *via* les protéines Spike ou S. Ces protéines ACE2 (pour « enzyme de conversion de l'angiotensine 2 ») sont des acteurs clés du contrôle de la pression artérielle.

Chez l'homme, le gène de l'ACE-2 a une taille de 41 kb, et est situé sur le bras court du chromosome X en Xp22. Dans sa structure générale, il est très proche de l'ACE, et présente environ 42 % d'homologie. Si la protéine ACE contient deux sites actifs, la protéine ACE-2 ne possède qu'un seul domaine catalytique. Ces deux récepteurs ACE-1 et ACE-2 agissent comme des métallo-carboxypeptidases. Le domaine C-terminal de l'ACE-2 est l'homologue d'une protéine rénale,

la collectrine, qui régule le trafic de transporteurs d'acides aminés vers la surface cellulaire et qui ne présente aucune similitude avec l'ACE. Ce sont ces divergences qui rendent ce récepteur ACE-2 original dans ses fonctions physiologiques multiples et distinctes. Cette multiplicité de rôles physiologiques propre à l'ACE2 lui a permis d'être détourné par le SARS-CoV-2 en qualité de récepteur spécifique, sans doute un des

points majeurs à l'origine de la pandémie de Covid-19

La principale glycoprotéine Spike (S1) du SARS-COV2 se lie à la région N-terminale de l'ACE2. L'entrée du SARS-CoV et du SARS-CoV-2 dans les cellules est facilitée par l'interaction entre le Spike viral et les domaines extracellulaires des protéines ACE2 transmembranaires. L'amorçage des protéines S du coronavirus par les protéases des cellules hôtes est essentiel pour l'entrée virale dans les cellules et englobe le clivage des protéines S aux sites S1 / S2 et S20. Le site de clivage S1 / S2 du SARS-2-S abrite plusieurs résidus d'arginine, ce qui indique une capacité de clivage élevée. Cette liaison S1/ACE2 a pour conséquence une invagination du virus qui

déstructure la membrane des cellules bronchiques et conduit à leur lise. Cliniquement, cela se traduit par une dépression respiratoire, suivie d'une défaillance multiviscérale liée à une réponse humorale massive

La variation des acides aminés, permettant des interactions hydrophobes plus nombreuses et la formation de ponts salins supplémentaires, semble justifier une affinité de liaison de SARS-CoV-2 avec ACE2 plus forte que SARS-CoV. De même, le domaine S1 du Spike développe une forte affinité pour les glycanes membranaires des cellules cibles. Ceci pourrait justifier en partie la plus forte contagiosité du Covid-19 au regard de l'épidémie initiale liée au SARS en 2003 ¹

Récepteur ACE2 et physiopathologie du covid 19 ^{1, 3, 5, 7}

Si l'on considère la cascade classique du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE1) convertit l'angiotensine (Ang) I en Ang II, qui est un octapeptide aux effets vasoconstricteurs, inflammatoires, profibrotiques et favorisant une rétention hydrosodée par sa liaison au récepteur AT1 de l'Ang II. L'autre enzyme de conversion, l'ACE2, dont les effets s'opposent à la cascade classique, est impliqué dans la régulation de certaines fonctions cardiovasculaires, pulmonaires et rénales. On le trouve aussi dans les tissus tapissant les vaisseaux sanguins, dans les testicules et dans l'intestin. Il joue aussi un rôle majeur dans la régulation de l'homéostasie hydrosodée (l'équilibre entre le sodium et l'eau). Il est notamment situé au cœur d'un mécanisme de régulation de la pression artérielle, le système rénine/angiotensine/aldostérone (SRAA). Il conduit à la production de l'angiotensine 1-7, qui exerce des fonctions opposées à l'angiotensine II (produite quant à elle par une autre enzyme, l'ACE) . Ces deux molécules interagissent au sein d'une "balance" physiologiquement équilibrée, mais qui peut pencher d'un côté ou de l'autre dans des conditions pathologiques.

Lorsque le virus interagit avec le récepteur ACE2, la balance entre vasoconstriction et vasodilatation serait modifiée. De ce point de départ, découleraient différentes

conséquences cliniques observées au cours de l'infection par le nouveau coronavirus. *En se fixant au récepteur, le virus pourrait déséquilibrer le système SRAA en favorisant les effets de l'angiotensine II, non équilibrée par l'angiotensine 1-7, Or, chez les personnes hypertendues, comme chez les personnes diabétiques et celles souffrant d'obésité, le système SRAA est déjà déséquilibré. Le virus pourrait renforcer le phénomène, et favoriser le développement de complications, Le récepteur pourrait également participer à certaines des complications observées dans les formes graves de Covid-19 – comme l'apparition de lésions vasculaires et myocardiques.*

Il semble désormais établi que, dans les phases avancées de l'infection, ce n'est plus la charge virale elle-même mais l'emballement de l'inflammation et les conséquences biologiques de cette dernière qui expliquent la gravité de certains cas de Covid-19. Le taux important de patients hypertendus parmi ceux qui développent une forme sévère de l'infection avait par ailleurs conduit à émettre l'hypothèse d'une action négative de certains médicaments antihypertenseurs, notamment ceux qui interfèrent avec l'ACE ou le récepteur de l'angiotensine II : ces deux types de médicaments entraînent en effet une augmentation de l'expression de l'ACE2, *Il faut considérer un possible double impact : une augmentation de l'expression d'ACE2 favorise peut-être l'infection, mais si sa fonction est*

conservée, elle peut aussi favoriser un tableau clinique moins grave de la maladie. C'est probablement le côté vers lequel penche la balance du SRAA qui détermine l'évolution de la maladie, au moins en partie. Les inhibiteurs de l'angiotensine II pourraient dans ce contexte être utiles dans les formes sévères de

ACE 2 et inflammation ¹

Les patients Covid-19 développent une pneumonie avec pour signe clinique une accélération des lésions internes ce qui entraîne en partie, une tempête inflammatoire de cytokines, qui est souvent la cause de décès chez les patients gravement malades. Lorsque le système immunitaire est activé par une infection du virus SARS-CoV-2, il y a un déséquilibre de la fonction cellulaire au niveau des lymphocytes Th17/Treg qui sont des éléments importants dans l'inflammation locale, et une suractivation des cellules

ACE2 en pneumologie¹

Les lésions pulmonaires aiguës (LPA) et le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SRDA) sont en partie causés par les réponses immunitaires de l'hôte. Les infections par le virus SARS-CoV-2, comme les infections causées par la grippe, induisent une inflammation systémique associée à des effets indésirables.

Associées à la différenciation épithéliale des voies respiratoires, les cellules épithéliales pulmonaires expriment des niveaux élevés d'ACE2. L'ACE2 est impliquée dans la lésion pulmonaire aiguë et induit un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Dans les

ACE 2 dans les maladies intestinales ¹

Le récepteur ACE2 est exprimé sur la surface luminale du tractus gastro-intestinal et dans les entérocytes. Cette distribution peut servir de site secondaire pour l'infection entérique par SARS-CoV-2. De nombreux patients malades du Covid-19 souffrent également d'inconfort gastro-intestinal et de diarrhée, désordres pouvant intervenir avant les affections respiratoires. La détection par qPCR de l'ARN viral dans les fèces confirme cette observation. Par ailleurs, les comorbidités courantes des maladies cardiovasculaires, y compris le diabète et l'obésité, sont connues pour affecter l'intégrité de la barrière gastro-intestinale et entraîner une dysbiose intestinale avec

maladie, de même que l'administration d'angiotensine 1-7 : ces deux stratégies visent à rétablir cet équilibre

immunitaires, qui sécrètent un grand nombre de cytokines pro-inflammatoires telles que les interleukines 17, 21, 22. Par ailleurs, les lésions pulmonaires aiguës, induites par les lipopolysaccharides (LPS), diminuent l'expression de l'ACE2, accélérant les lésions inflammatoires tout en régulant à la hausse les expressions de la rénine, de l'Angiotensine 2, de l'ACE et des récepteurs AT1. Il a été démontré que des injections de rhACE2, ont permis d'atténuer les lésions pulmonaires et par conséquent de freiner l'inflammation.

LPA, une diminution de l'ACE2 pulmonaire et une augmentation du niveau d'Angiotensine II sont observées. Ceci laisse supposer que la supplémentation en ACE2 ou l'inhibition du niveau d'Angiotensine II pourrait améliorer l'état du patient, alors qu'un manque ou une diminution d'ACE2 pulmonaire aggraverait les LPA d'origines virales. L'ACE2 est également impliquée dans l'hypertension pulmonaire (HP) et la fibrose. Les études établies depuis une dizaine d'années démontrent bien que l'ACE2 est un acteur central de la fonction pulmonaire normale et que son déséquilibre lors d'infections virales entraîne des pathologies pulmonaires à l'origine de LDA et de SRDA.

bactériémie et inflammation systémique. Cette dysbiose intestinale a été corrélée avec le début de l'hypertension pulmonaire ce qui est lié à l'hyperactivation de l'axe ACE / Ang II / AT1R à partir de la perte d'ACE2. L'infection par SARS-CoV-2 semble pouvoir conduire à la dégénérescence de la barrière hémato-intestinale, à la propagation de bactéries et à celles d'endotoxines allant jusqu'au choc septique. Le diabète et l'altération pulmonaire, qui altèrent eux-mêmes le microbiote intestinal, peuvent voir cette action amplifiée par l'infection virale.

Dès le début des années 2000, cette implication de la sphère entérique et son

aggravation chez les patients infectés par le SARS-CoV ont été documentées. L'ARN viral fécal a été détecté chez presque 70% des patients présentant une excrétion virale du tractus gastro-intestinal associée à une évolution clinique plus agressive. Chez les patients atteints de la maladie Covid-19, le

Les femmes, mieux protégées ? ^{3,5}

Cet équilibre pourrait aussi expliquer en partie la relative protection des femmes vis-à-vis des formes graves du Covid-19. Les connaissances en biologie moléculaire indiquent en effet que les estrogènes augmentent le niveau d'expression du gène de l'ACE2. Les femmes présenteraient en outre une expression plus élevée de l'ACE2 car elles portent deux copies du gène qui codent pour ce récepteur, celui-ci étant localisé sur le chromosome X (que les femmes possèdent en double exemplaire). Bien qu'un des deux chromosomes X soit inactivé chez les femmes, certaines régions de ce chromosome (dont celle où siège le gène de l'ACE2) ne le sont pas : le système SRAA des femmes non

Tabagisme, pollution et ACE2 ³

Selon certaines études épidémiologiques, il pourrait exister une protection des fumeurs actifs vis-à-vis de l'infection par le SARS-CoV-2. Un phénomène contre-intuitif étant donné la susceptibilité généralement accrue de cette population vis-à-vis des maladies pulmonaires. Ces observations préliminaires nécessitent des confirmations. *l'hypothèse d'une relative protection des fumeurs – ou un décours clinique moins grave que celui attendu chez des fumeurs – dériverait éventuellement d'un effet de la nicotine sur le taux d'expression de l'ACE2, En revanche, la pollution, et*

ACE 2 et développement de Traitement ^{1,4,6}

Les protéines virales S forment donc la clé de voûte du tropisme du virus pour sa cellule hôte et donc une cible privilégiée pour le développement de thérapeutiques et/ou de vaccins.

Les stratégies thérapeutiques potentielles peuvent inclure la prévention de la liaison du SARS-CoV-2 sur l'ACE2 humain :

SARS-CoV-2 a été là encore détecté dans les selles suggérant potentiellement une transmission possible par voie oro-fécale. ¹

ménopausées penche ainsi plus volontiers vers le versant de l'angiotensine 1-7 que celui de l'angiotensine II de la balance. Cet équilibre complexe pourrait intervenir dans les différentes observations épidémiologiques posées pour l'heure sur le Covid-19 : *Ainsi dans les formes graves de l'infection, les hommes représentent une majorité des patients. Mais dans des contextes de dépistage assez massif, comme cela a été fait en Corée du Sud, les femmes dépistées positives sont beaucoup plus nombreuses que les hommes : cette observation reflète peut-être plus de susceptibilité à l'infection, mais moins de formes graves. Le profil d'expression de l'ACE2 pourrait expliquer ces observations.*

notamment le taux de NO2, a aussi été décrit comme influençant, dans des modèles expérimentaux, le taux de récepteurs ACE2 au niveau pulmonaire ; ceci pourrait au moins en partie expliquer la sévérité du Covid-19 dans les régions hautement polluées.

L'équation est complexe et ces quelques pistes mécanistiques ne sont pour l'heure que des hypothèses possiblement confortées par l'épidémiologie. Il convient désormais de les confirmer par des études spécifiques. ³

- Une approche vaccinale dirigée contre les protéines ou des sous-unités du Spike du virus SARS-CoV-2, conduisant à l'inhibition de son interaction avec son récepteur, à savoir la protéine épithéliale ACE2.
- La recherche d'inhibiteurs de l'activité protéase à sérine TMPRSS2 dont le rôle est essentielle dans la maturation de la protéine

Spike, la rendant ainsi apte à interagir avec le récepteur ACE2, le camostat mésilate constitue une molécule candidate de grand intérêt.

- Le blocage de l'interaction entre le récepteur épithélial ACE2 et le virus SARS-CoV-2, dont les caractéristiques intimes de la liaison, sur le plan moléculaire, sont parfaitement connues, fournit une autre approche. Les outils peuvent en être des anticorps ou diverses molécules dont le

design sera facilité par la modélisation moléculaire.

- Enfin, l'utilisation de leurres sous forme de tout ou partie d'ACE2 soluble pourrait conduire à une double action : en titrant le virus, cette utilisation diminuerait l'accès aux cellules du virus, et en maintenant une ACE2 cellulaire active, protégerait d'altérations pulmonaires. Les essais cliniques de phase I et II semblent avoir été déjà réalisés (rhACE2 ; APN01, GSK2586881)

Références

1-Philippe Berta et col , Le virus SARS-CoV-2 et la maladie Covid-19 : données moléculaires , 15 avril 2020 , BECHERINI, Béatrice .

2- Covid-19 : on pense avoir compris pourquoi les hommes sont plus disponibles Sur : www.science-et-vie.com

3- Covid-19 : un récepteur cellulaire au centre de toutes les attentions . 11.05 .2020 disponible sur : www.inserm.fr

4- LOÏC MANGIN , Covid-19 : de nouvelles pistes de traitement , 10 avril 2020 sur : www.pourlascience.fr

5-L'angiotensine 2 serait la cause du taux très élevé de vulnérabilité au Covid-19 du sexe masculin,13.05 .2020 . disponible sur : www.webmanagercenter.com

6- Yan Wu et col ; A non-competing pair of human neutralizing 1 antibodies block COVID-19 virus binding to its receptor ACE2.,01 .05.2020 , medRxiv preprint , [20077743v1](https://doi.org/10.1101/2020.05.01.20077743v1)

7- Antoinette Pechère-Bertschi et col , Les bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone en temps de pandémie Covid-19 : amis ou ennemis ? , Rev Med Suisse 2020 ; 16 : 1003-7

GENETIQUE & COVID

3.Physiopathologie du sars-cov2 sur les recepteurs ACE2

Tifenjar.I ; Tighazza.N ; Chadli.S ; Derbale.f

L'énorme impact de l'infection par le SRAS-Cov-2 et le manque des mesures thérapeutiques établies génèrent des études fondamentales et cliniques pour explorer les mécanismes de l'entrée

virale dans le corps humain et les implications physiopathologiques et thérapeutiques subséquentes. Le présent article détaille le rôle des récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ACE2) qui sont non seulement la porte par laquelle le virus pénètre dans les cellules, mais aussi le conducteur de plusieurs réactions physiopathologiques associées aux caractéristiques cliniques de la maladie, avec des implications thérapeutiques potentielles.

Entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule

L'entrée du SRAS-CoV-2 dans la cellule est médiée par la liaison efficace de la protéine virale S (pour spike), une protéine longue de 1273 acides aminés qui appartient à l'enveloppe virale, aux récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ACE2). (1) (figure 01)

Les glycoprotéines de pointe (spike protéines) ont deux sous-unités; une sous-unité, S1, se lie aux récepteurs à la surface des cellules; l'autre sous-unité, S2, fusionne avec la membrane cellulaire. Une sérine protéase transmembranaire hôte,

TMPRSS2, favorise l'entrée de SARS-Cov dans les cellules. (2)

La première étape du processus d'entrée virale est la liaison de la partie N-terminale de l'unité de la protéine virale S1 à une poche du récepteur ACE2. La deuxième étape, qui est considérée comme étant la plus importante pour l'entrée virale, est le clivage protéique entre les unités S1 et S2, qui est opéré par le récepteur transmembranaire protéase sérine 2 (TMPRSS2), membre de la sous-famille Hepsin / TMPRSS. Le TMPRSS2 est stéchiométriquement contigu au récepteur

ACE2. Le clivage de la protéine virale par le TMPRSS2 est une étape cruciale car, après le détachement de S1, l'unité S2 virale restante subit un réarrangement conformationnel qui entraîne la fusion entre la membrane virale et cellulaire, avec entrée ultérieure du virus dans la cellule, libération de son contenu, réplication et infection des autres cellules. L'importance de TMPSRR2 est confirmée par la preuve que l'entrée de SARS-CoV et SARS-CoV-2 dans les cellules est partiellement bloquée par le mésylate de camostat, un inhibiteur de TMPSRR2. (1)

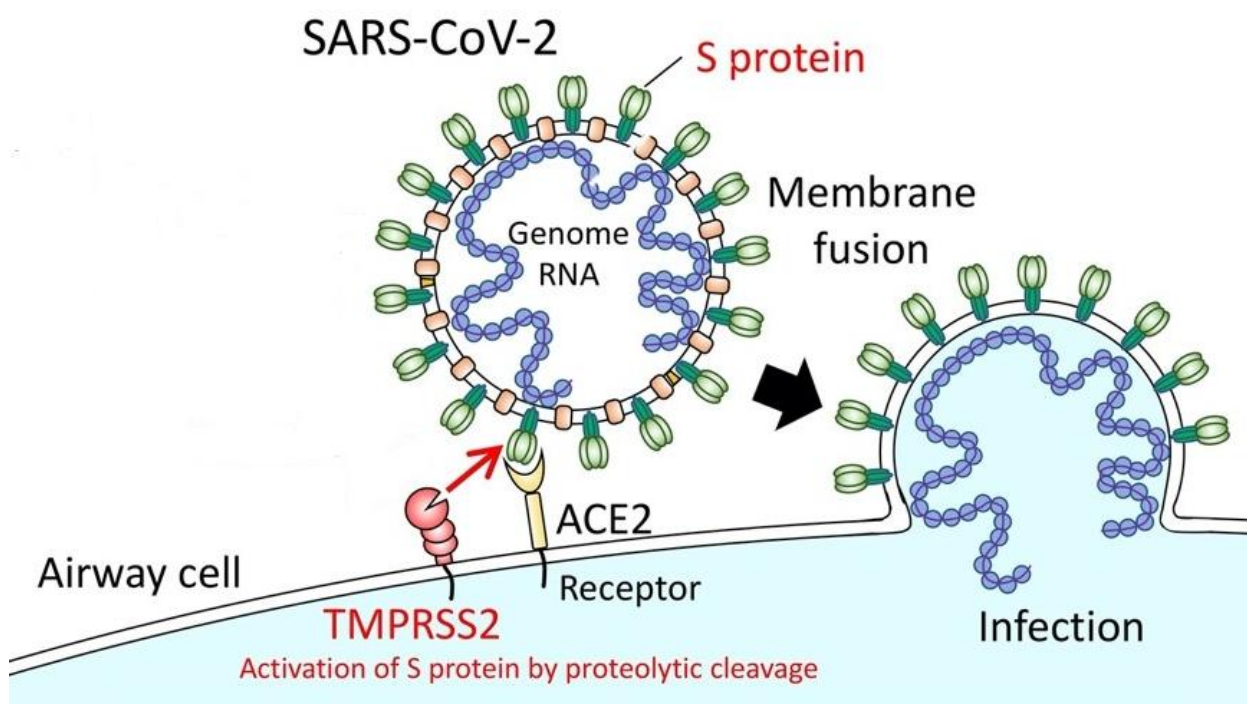


Figure 01 : Mécanisme d'entrée du SARS-COV-2 dans la cellule. (1)

L'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ACE2)

L'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ACE2) est une enzyme (carboxypeptidase) principalement membranaire (peu circulante) homologue de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (appelée historiquement ACE, qu'on devrait maintenant renommer ACE1) décrit pour la première fois en 2000. (3)

L'ACE2 régule négativement le système rénine-angiotensine et agit comme une protéine de clairance de l'angiotensine II (aussi appelée angiotensine [1-8], peptide actif, avec effet vasoconstricteur, pro-

fibrosant, pro-inflammatoire et stimulant la sécrétion d'aldostérone via une fixation sur le récepteur AT1) en la convertissant en angiotensine [1-7] qui est un peptide actif mais ayant des propriétés opposées à celles de l'angiotensine II. (4) En effet, plusieurs travaux expérimentaux sur l'animal ont montré que l'angiotensine [1-7], via la fixation sur son récepteur Mas, entrainerait une vasodilatation et posséderait des propriétés anti-fibrosante et anti-inflammatoire (Figure 02). La clairance de l'angiotensine II est également assurée par une aminopeptidase qui convertit l'angiotensine II en angiotensine

III qui est à l'origine d'une vasodilatation, d'une augmentation de la natriurèse et de la bradykinine via une fixation préférentielle sur les récepteurs AT2 en lien avec une affinité 30 fois plus élevée pour les récepteurs AT2 en comparaison aux récepteurs AT1. L'ACE2 convertit également l'angiotensine 1 (appelée également angiotensine [1-10]) en angiotensine [1-9] dont le rôle est inconnu et qui sera elle-même convertie en

angiotensine [1-7] par l'ACE1. Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) peut ainsi être divisé en un système « activateur » représenté par la voie classique et historique angiotensine II/ACE1/AT1R/aldostérone et par un système « inhibiteur » représenté par la voie angiotensine [1-7]/ACE2/MasR, cette dernière voie étant en mesure à la fois de dégrader l'angiotensine II et à la fois de s'opposer à ses effets. (3)

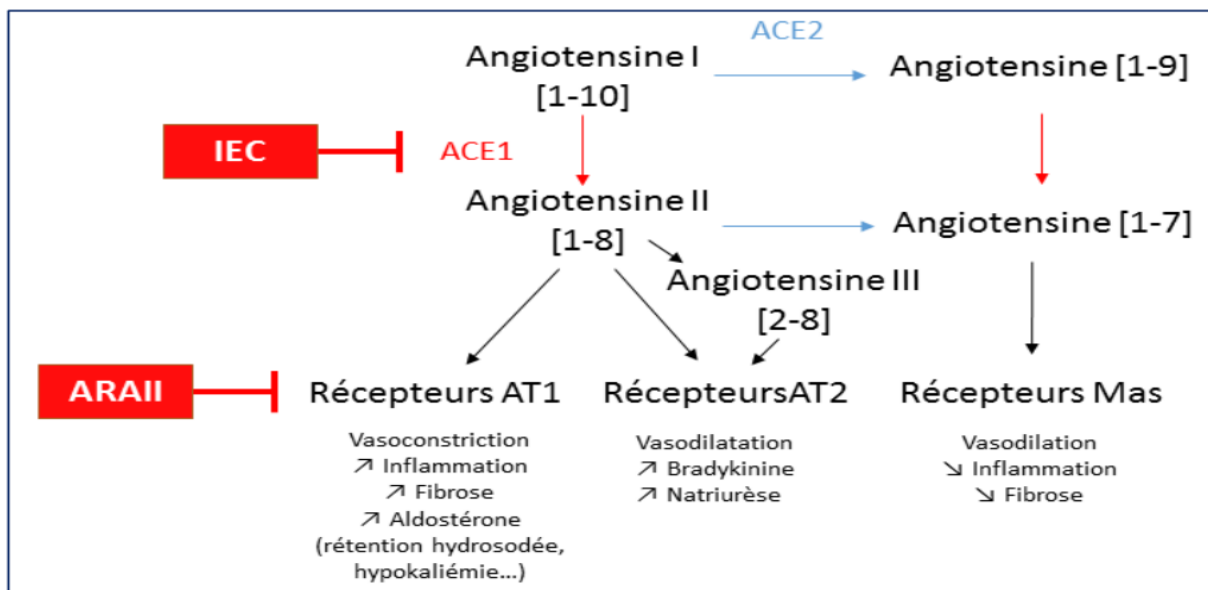


Figure 02 : Vue générale du système rénine-angiotensine-aldostérone en situation physiologique. (5)

Implications pulmonaires de la régulation négative de l'ACE2

Étant donné que l'inflammation pulmonaire et le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) qui en résulte sont des complications potentiellement mortelles du SRAS-CoV et du SRAS-CoV-2, les études portant sur les complications pulmonaires de la régulation négative de l'ACE2 sont de la plus grande importance. (2)

L'entrée de SRAS-CoV2 dans les cellules par fusion membranaire régule nettement à la baisse les récepteurs ACE2, avec perte de l'effet catalytique de ces récepteurs sur le site externe de la membrane. Des études utilisant différents modèles de lésions pulmonaires ont montré que la régulation négative des récepteurs ACE2 déclenche d'importantes lésions inflammatoires dans l'arbre respiratoire (épaississement de la paroi alvéolaire, œdème, infiltrats de

cellules inflammatoires, saignements) qui semblent être médiés par l'angiotensine II. Les rapports cliniques de patients infectés par SRAS-CoV-2 montrent que plusieurs caractéristiques associées à l'infection et à la gravité de la maladie (Age avancé, hypertension, diabète et maladies cardiovasculaires) partagent un degré variable de déficit en ACE2. Il a été suggéré que la baisse de l'ACE2 induite par l'invasion virale peut être particulièrement préjudiciable chez les personnes présentant une carence en ACE2 de base associée aux conditions précitées. Le déficit supplémentaire en ACE2 après une invasion virale pourrait amplifier la dérégulation entre l'axe « activateur » angiotensine II/ACE1/AT1R/aldostérone et l'axe « protecteur » représenté par la voie

angiotensine [1-7]/ACE2/MasR. Dans les poumons, une telle dérégulation favoriserait la progression des processus inflammatoires et thrombotiques déclenchés par l'hyperactivité locale de l'angiotensine II sans opposition avec l'angiotensine [1-7]. Dans ce contexte, les

inhibiteurs des récepteurs ACE2, angiotensine [1-7] et angiotensine II de type 1 recombinants pourraient être des approches thérapeutiques prometteuses chez les patients infectés par le SRAS-CoV-2. (1)

Références :

- (1) Paolo Verdecchia , Claudio Cavallini , Antonio Spanevello , Fabio Angeli , The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection, European Journal of Internal Medicine (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.04.037>
- (2) Jeffrey K Aronson, Robin E Ferner. ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers (ARBs) in COVID-19. University of Oxford (2020)
- (3) Société française de pharmacologie et de thérapeutique. Système rénine-angiotensine-aldostérone et infections à covid 19.
- (4) Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. N Engl J Med 2020;10.1056/NEJMs2005760. doi: 10.1056/NEJMs2005760
- (5) Choi HS, Kim IJ, Kim CS, Ma SK, Scholey JW, Kim SW, et al. Angiotensin-[1-7] attenuates kidney injury in experimental Alport syndrome. Sci Rep 2020;10(1):4225.

GENETIQUE & COVID

4.Methode de detection du gene de l'ACE2 : revue de littérature

Khaldi.MH ;Bentaouef.H ;Belahcene.S ;Charif.F

Pour infecter son hôte, le virus SARS-CoV-2 s'attache à une protéine présente à la surface des cellules, notamment pulmonaires : le récepteur ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2). Il appartient à la famille des enzymes de conversion de l'angiotensine des dipeptidyl carboxydipeptidases et présente une homologie considérable avec l'enzyme de conversion de l'angiotensine 1 humaine.

Or, ce dernier est impliqué dans la régulation de certaines fonctions cardiovasculaires, pulmonaires et rénales. Il est notamment situé au cœur d'un mécanisme de régulation de la pression artérielle, le système rénine/angiotensine/aldostérone (SRAA) [1, 2].

Il agit comme récepteur fonctionnel de la glycoprotéine de pointe du coronavirus humain HCoV-NL63 et des coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère humain, SARS-CoV et SARS-CoV-2 (virus COVID-19) (RefSeq, mars 2020) [3].

Cette enzyme de conversion de l'angiotensine 2 est codée par le gène ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2), identifié en 2000 [4]. Il est situé sur le chromosome X humain.

La découverte de l'ACE 2, a suscité un intérêt considérable pour déterminer le niveau d'expression de l'ACE 2 dans un large éventail de tissus humains.

1. Matériels et méthodes [5]

la technique quantitative et hautement sensible de la réaction en chaîne de la polymérase transcriptase inverse quantitative (QRT - PCR) a été appliquée pour étudier le profil d'expression transcriptionnelle de l'ACE-2.

L'ARN total a été extrait de 72 tissus humains (trois donneurs / tissu). Avant l'extraction de l'ARN, les tissus ont été évalués histologiquement par un pathologiste qualifié. L'ARN a été extrait à l'aide de TriZol (Invitrogen Life Technologies), un mélange de solvants organiques disponible dans le commerce.

La détermination de la densité optique à 260 et 280 nm a évalué la concentration et la pureté de l'ARN. L'ARN n'a été utilisé dans ces études que si le rapport entre les lectures de 260 nm et 280 nm était supérieur à 1,7.

La détection d'ARNm spécifiques a été réalisée par QRT - PCR en utilisant le système de détection de séquence ABI Prism 7700 (Applied Biosystems).

Les amorces directes et inverses et les sondes fluorogènes ont été conçues pour les cibles d'intérêt à l'aide du logiciel Primer Express (Applied Biosystems).

Toutes les sondes ont été trempées avec de la carboxytétraméthyl rhodamine et toutes les sondes cibles ont été marquées avec du fluor 6-carboxyfluorescéine.

Les jeux d'amorces / sondes ont fait l'objet d'une recherche d'homologie pour s'assurer qu'ils étaient spécifiques à l'aide d'une recherche NCBI BLAST.

2. Résultats

La carte d'expression quantitative pour ACE 2 à travers 72 tissus humains est montrée à la [Fig. 1](#)

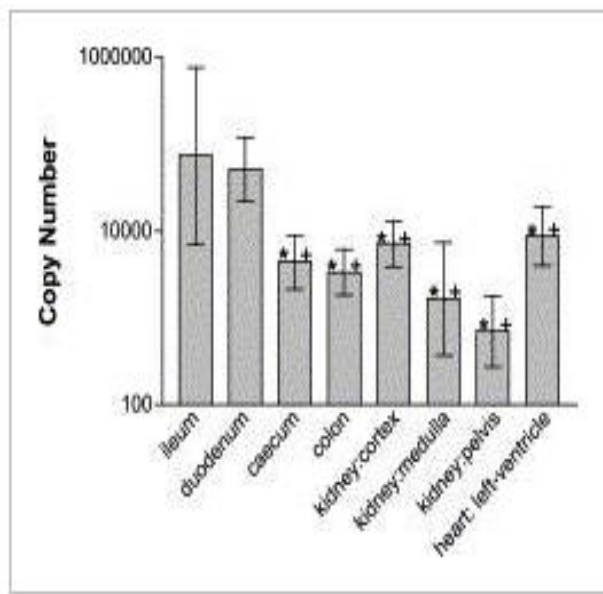


Fig. 1 Profil d'expression quantitative de l'ACE 2 dans les tissus gastro-intestinaux, rénaux et cardiovasculaires humains. Les valeurs sont le nombre moyen de copies \pm 95% ($n = 6$). * $P < 0,05$, différence statistiquement significative par rapport à l'iléon, + $P < 0,05$ par rapport au duodénum (analyse unidirectionnelle de la variance suivie du test post hoc de Newman – Keuls).

Les résultats (Fig.1) confirment que l'ACE 2 est exprimée à des niveaux élevés dans les tissus gastro-intestinaux et cardio-rénaux. L'analyse statistique indique que, s'il n'y avait pas de différence d'expression significative entre l'iléon et le duodénum, l'expression de l'ACE 2 dans l'iléon et le duodénum était significativement plus élevée que dans les tissus cardio-rénaux.

En conclusion, cette étude démontre l'utilité du QRT - PCR pour évaluer l'expression des

transcrits d'ARNm dans un large éventail de tissus humains. Une expression élevée d'ACE 2 a été observée dans les tissus cardio-rénaux. Cependant, l'identification de l'ACE 2 à des niveaux élevés dans les tissus gastro-intestinaux est une découverte nouvelle et suggère que d'autres expériences sont justifiées pour évaluer le rôle de l'ACE 2 dans la physiologie et la physiopathologie gastro-intestinales.

Référence :

1. Alifano M et al. Renin-angiotensin system at the heart of COVID-19 pandemic. Biochimie. Édition en ligne du 16 avril 2020. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2020.04.008>
2. Enzyme de conversion ACE2 angiotensine I 2 [*Homo sapiens* (humain)] ID gène: 59272, mis à jour le 10 mai 2020 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?term=59272#gene-expression>
3. NCBI. RefSeq Release 99.22 mars 2020.
4. Mary Donoghue, Frank Hsieh, Elizabeth Baronas, Kevin Godbout, Michael Gosselin, Nancy Stagliano, Michael Donovan, Betty Woolf, Keith Robison, Raju Jeyaseelan, Roger E. Breitbart et Susan Acton, « A Novel Angiotensin-Converting Enzyme-Related Carboxypeptidase (ACE2) Converts Angiotensin I to Angiotensin 1-9 », *Circulation Research*, vol. 87, no 5, septembre 2000, E1-E9 (PMID 10969042, DOI 10.1161/01.res.87.5.e1, lire en ligne).
5. Profil d'expression d'ARNm quantitatif d'ACE 2, un nouvel homologue de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Dan Harmer, Maureen Gilbert, Richard Borman, Kenneth L Clark. Première publication: 07 novembre 2002. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(02\)03640-2](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(02)03640-2) Citations: 155 © 2020 Fédération des sociétés biochimiques européennes.

GENETIQUE & COVID

5. Etude de contamination selon Sexe , poids et comorbidités

Bouguedra.H ; Amrani.A

La plus part des études s'accordent sur un ensemble de facteurs de risque associés aux formes graves de coronavirus disease of 2019 **Covid-19** pouvant conduire à la

réanimation, à la prise en charge par ventilation mécanique invasive, voire au décès (1)

L'âge est un premier facteur de risque majeur. 80% des décès concernent des personnes de plus de 60 ans. Les entrées en services de réanimation augmentent très clairement dès 50 ans et les risques de décès à partir de 60 ans et plus encore au-delà de 64 ans.

COVID 19 et poids

L'obésité, en particulier l'obésité sévère (indice de masse corporelle $IMC \geq 35 \text{kg/m}^2$), est également un facteur de risque très important, plusieurs études récentes ont notamment rapporté qu'une proportion élevée de patients hospitalisés de moins de 60 ans présentent un excès de poids et que ce surpoids augmente le risque de complications de la COVID-19. (2)

Les patients qui présentent une obésité sévère avaient un risque sept fois plus élevé de nécessité d'une ventilation mécanique que les patients avec un poids normal.

Les facteurs qui expliquent ce lien entre le surpoids et la gravité de l'infection Covid-19 sont :

Mécaniques : la cage thoracique des patients obèses est comprimée par l'excès de graisse, ce qui réduit la capacité fonctionnelle des

poumons. La respiration peut être encore plus compromise par un excès de poids au niveau de l'abdomen qui va gêner le mouvement du diaphragme, surtout en position couchée. En d'autres mots, les poumons des personnes obèses ne fonctionnent pas de façon optimale et sont donc plus sensibles aux infections pulmonaires.

Biochimiques : L'obésité est un important facteur de risque de diabète de type 2 et de syndrome métabolique, deux conditions qui haussent de 10 fois le risque de décéder de la Covid-19. Ceci est vraisemblablement dû à l'inflammation chronique causée par l'excès de graisse qui dérègle la réponse immunitaire dirigée contre le virus en provoquant une production exagérée de cytokines inflammatoires.

COVID 19 et sexe

Selon les premières statistiques, les hommes meurent plus du Covid-19 que les femmes ; avec un ratio de 7 hommes pour 3 femmes. Les explications de ce phénomène restent difficiles à déterminer. Ces différences liées au sexe ont déjà été observées lors d'épidémies liées à des virus semblables comme le Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus

SARS-CoV-1 en 2003 et le Middle East Respiratory Syndrom **MERS-CoV** en 2013. On ne peut pas exclure un effet biologique sur l'immunité lié au sexe, qui pourrait mettre en jeu soit les hormones stéroïdiennes comme les œstrogènes ou les androgènes, soit des facteurs génétiques liés aux chromosomes X. (3)

Les comorbidités

Certaines maladies sous-jacentes augmentent le risque de présenter une forme grave d'infection au Covid-19. On appelle cela des comorbidités. (4)

Les pathologies à risque :

- Les Maladies cardiovasculaires (hypertension artérielle compliquée, accident vasculaire cérébral,

- coronaropathie, antécédents de chirurgie cardiaque, insuffisance cardiaque stade NYHA (New York Heart Association) III ou IV)
- Le Diabète (diabétiques insulino-dépendants non équilibrés ou présentant des complications secondaires à leur pathologie)
- Les Maladies chroniques respiratoires (asthme, mucoviscidose...)
- L'Insuffisance rénale chronique
- Les Cancers (personnes sous traitement)
- La Cirrhose au stade B au moins
- L'Infection non contrôlée au virus d'immunodéficience humaine VIH
- L'Obésité morbide (IMC supérieur à 40kg/m²)

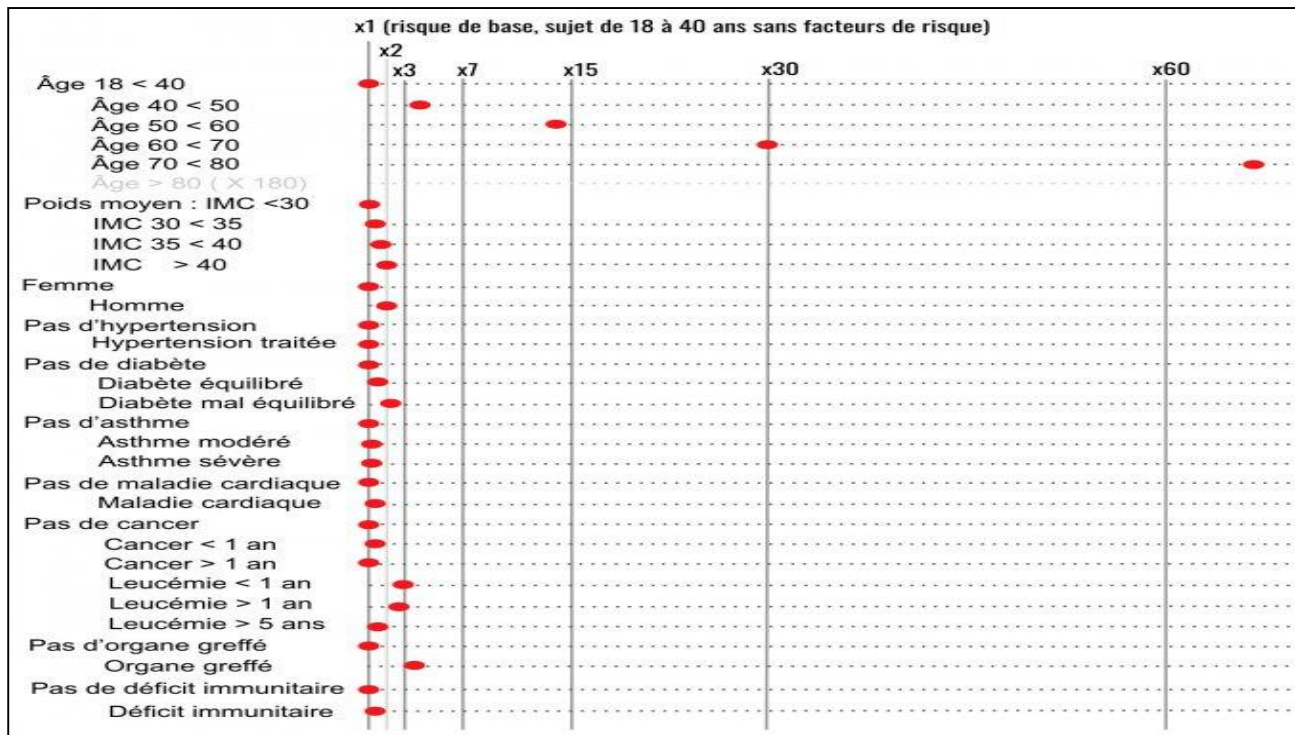


Figure 1 : Augmentation du risque de décès en fonction de l'âge et des comorbidités. (5)

Références :

- 1 : Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A., et al., "Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy", JAMA, published online April 6, 2020
- 2: Simonnet A et coll. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. Obesity, publié le 9 avril 2020.
- 3: <https://www.letemps.ch/sciences/hommes-femmes-inegaux-face-coronavirus>
- 4: Guan W., Ni Z., Yu Hu (2020), "Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China", The New England Journal of Medicine, February 28, 2020 and last updated March 6, 2020.
5. Alex J Walker factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients.07-05-2020

Particularités lors du COVID

Transplantés d'organes solides

Bechir.F

Dans le contexte de la pandémie actuelle du coronavirus SARS-CoV-2 et de l'infection respiratoire qui en découle (COVID-19), les spécialistes de transplantation s'interrogent sur le risque

encouru par les patients transplantés, sur la manière d'assurer un suivi adéquat d'une population à risque, et sur le schéma thérapeutique à adopter en cas de maladie avérée. Dans cet article nous décrivons les connaissances actuelles quant à l'incidence et à l'évolution de l'infection SARS-CoV-2 chez des patients transplantés ainsi que les recommandations de prise en charge de cette population de patients. 1

Immunosuppression et risques infectieux

Le succès actuel de la transplantation dépend principalement des progrès réalisés dans les thérapies immunosuppressives dont l'objectif est de limiter les épisodes de rejet et d'assurer la meilleure survie de l'organe greffé. Malheureusement, c'est aussi son

talon d'Achille avec un risque infectieux augmenté en lien avec une immunosuppression chronique, cela justifie un monitoring ou une prophylaxie antivirale, une vaccination ou des mesures de protection en cas d'exposition. 2

Épidémiologie de l'infection à sars-cov-2 chez les patients transplantés

En absence de données actuelles et en se référant à la morbidité et la mortalité décrites en lien avec les coronavirus émergents lors des différentes épidémies (SARS, Middle East respiratory syndrome (MERS)), l'infection par COVID-19 ne semble pas être plus sévère chez des patients transplantés immunodéprimés. L'immunosuppression n'a pas clairement été identifiée comme facteur de risque, contrairement à l'âge avancé, le sexe masculin, la présence de comorbidités telles qu'un syndrome métabolique, une maladie cardiaque ou pulmonaire chronique.

Selon l'expérience actuelle de Bergame en Italie, épicode de l'infection en Europe et centre de référence pour la greffe hépatique pédiatrique, parmi les patients greffés (n=700 patients) ou avec hépatopathie chronique (cirrhose, autoimmunité) testés positifs pour SARS-Cov-2, aucun n'a développé de maladie pulmonaire. Toutefois, ces données sont préliminaires et ne concernent qu'une sous-population de patients transplantés. 1,3

Recommandations de prise en charge des patients transplantés positifs pour sars-cov-2

En attendant des données épidémiologiques plus complètes, le principe de précaution devrait prévaloir pour les patients greffés. Les recommandations données à la population générale sont évidemment

valables pour les patients transplantés, à savoir, la distanciation sociale, l'hygiène des mains et la limitation des déplacements.

- En l'absence d'infection avérée, il n'y a pas d'évidence pour modifier le traitement immunosuppresseur.
- Lors d'une infection symptomatique modérée, l'immunosuppression devrait être ajustée chez les patients transplantés, quel que soit l'organe greffé, sans consensus pour le moment sur le protocole optimal à adopter pour protéger le patient et son greffon. En considérant la lymphopénie engendrée par l'infection virale, il est proposé de diminuer de 50 % ou d'arrêter le traitement d'acide mycophénolique ou d'azathioprine.
- De même, les inhibiteurs de la calcineurine doivent être maintenus (éventuellement avec une légère réduction des taux cibles) pour préserver la fonction du greffon. Il faut noter par ailleurs que plusieurs publications ont démontré une certaine activité antivirale de la ciclosporine ou de certains dérivés et dans une moindre mesure des mTORi. Ces molécules sont d'ailleurs dans la liste des substances actuellement testées dans des recherches visant à identifier de nouvelles cibles thérapeutiques contre le SARS-CoV-2. 4,5
- En ce qui concerne les patients transplantés avec maladie COVID-19, le rapport bénéfice/risque des combinaisons thérapeutiques utilisées doit être évalué, en tenant compte des risques de rejet aigu et des interactions médicamenteuses avec les immunosuppresseurs. Ainsi, ces stratégies thérapeutiques doivent absolument être évaluées dans le cadre d'essais cliniques contrôlés. 1,2,6
- Certains antibiotiques macrolides inhibiteurs enzymatiques qui devront être évités (érythromycine, josamycine...). Si un macrolide ou apparenté est prescrit, préférez la rovamycine ou l'azithromycine dont l'effet inhibiteur enzymatique est limité. L'association lopinavir/ritonavir (Kaletra®) dont les deux principes actifs sont très fortement inhibiteurs enzymatiques conduisant donc à un risque de surdosage majeur et de toxicité des immunosuppresseurs.7

Référence :

- 1- D Golshayan et al. Infection à SARS-CoV-2 et transplantation d'organes solides. Rev Med Suisse 2020; vol 16. 6 Avril 2020
- 2- V López et al. Recomendaciones en el manejo de la pandemia por coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19) en pacientes con trasplante renal. Nefrologia. 2020.
- 3- L D'Antiga, L., Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic. Liver Transpl, 2020.
- 4- J Carbajo-Lozoya et al., Replication of human coronaviruses SARS-CoV, HCoV- NL63 and HCoV-229E is inhibited by the drug FK506. Virus Res, 2012.
- 5- J Carbajo-Lozoya et al., Human coronavirus NL63 replication is cyclophilin A-dependent and inhibited by non-immunosuppressive cyclosporine A-derivatives including Alisporivir. Virus Res, 2014.
- 7- Daniel E. Weiner and Suzanne G. Wainick. Hemodialysis and COVID-19: An Achilles'Heel in the Pandemic Health Care Response in the United States. Am J Transplant. 2020.
- 7- Groupe de travail SFT/SFNDT/SPILF. Prise en charge de l'infection due au SARS-CoV-2 chez les patients adultes transplantés d'organe solide. Avril 2020

Particularités lors du COVID

Pédiatrie : enfants COVID positifs : quelles recommandations pharmacologiques

Amara.N

Les coronavirus (CoV) constituent une grande famille de virus enveloppés à ARN zoonotique. Ils peuvent rapidement muter et

se recombinaison conduisant à de nouveaux CoV qui peuvent se propager à partir d'animaux aux humains. Le nouveau coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère CoVs (SARS-CoV) est apparu en 2002 et le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) en 2012. (1) (2) (3)

Les enfants sont-ils réellement épargnés de la pathogénicité du SARS-CoV-2 ?

Une tendance générale a été rapportée dans plusieurs pays et les enfants qui étaient positifs pour COVID-19, présentent une forme bénigne de la maladie. Cela signifie que les enfants et les jeunes adultes qui n'ont pas de facteurs de risque, telles que la fonction pulmonaire altérée ou l'immunosuppression, ont un risque beaucoup plus faible de formes graves de COVID-19 par rapport aux sujets âgés. Les raisons de cette légère maladie à COVID-19 chez les enfants demeurent insaisissables, et de multiples hypothèses existent, la première est que les enfants sont souvent infectés par d'autres coronavirus qui leur donnent des maladies bénignes, ce qui peut suggérer un phénomène d'immunité croisée, la seconde est que les récepteurs aux coronavirus situés sur les cellules respiratoires (ACE2) des enfants pourraient être moins exprimés que ceux des adultes ou présenter

des configurations différentes, la troisième est que les manifestations pulmonaires graves du COVID-19 sont tardives, suggérant que les processus immunitaires (peut-être différents chez l'enfant) jouent un rôle dans la genèse des lésions destructives et enfin les poumons des enfants seraient en meilleur état (moins exposés au tabac et autres divers polluants). (4)

Même si les enfants ont tendance à avoir des formes légères de COVID-19, cela ne signifie pas ignorer la maladie. Des mesures doivent être prises pour éviter qu'ils ne soient infectés afin d'atténuer la propagation de cette pandémie.

Les enfants peuvent probablement transmettre le virus, et ils se sont avérés héberger de grandes quantités de virus, même en étant asymptomatiques ! (5) (6)

Quelles recommandations pharmacologiques chez les enfants ?

1. Les enfants avec des tableaux mineurs suivis au domicile nécessitent tout comme les adultes de consignes de surveillance et explications de signes de gravité :

- Les patients avec des comorbidités sévères ou des signes de gravité nécessitent une évaluation par le pédiatre avec évaluation de la nécessité d'hospitalisation
- Aucun traitement spécifique pour le COVID-19 n'est recommandé pour les patients pédiatriques
- Les directives générales pour le traitement des infections des voies respiratoires

s'appliquent aux enfants infectés par le COVID-19. Pour les enfants suivis en ambulatoire :

- La kinésithérapie respiratoire n'est pas recommandée, étant rarement utile dans le traitement des infections respiratoires chez l'enfant, sauf en cas de pathologie associée (pathologie neuromusculaire, mucoviscidose..) et le risque d'infection d'autrui.

- Les antibiotiques sont indiqués uniquement en cas de suspicion de surinfection bactérienne (après bilan complémentaire).
- Les bronchodilatateurs sont indiqués pour le traitement du bronchospasme si présent, de préférence des puffs de salbutamol via une chambre d'inhalation. L'utilisation de nébulisateurs comporte un risque théorique d'aérosolisation du virus.
- Les stéroïdes systémiques ne sont pas un traitement de première intention. Les indications pour les stéroïdes dans une crise d'asthme sont inchangées, même lorsqu'une infection au COVID-19 provoque la crise d'asthme.
- Le paracétamol est préféré pour le traitement de la fièvre / douleur en raison d'un meilleur profil d'innocuité que les AINS. L'utilisation d'ibuprofène ou d'autres AINS est

limitée, bien qu'il n'y ait pas de preuve d'un risque plus élevé de complications avec COVID-19 en particulier.

- Les traitements chroniques des enfants recevant des AINS, des IEC ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine ne doivent pas être systématiquement modifiés (à discuter au cas par cas avec médecin référent de l'enfant). **(7) (8)**
- Pour les patients traités par immunosuppresseurs (y compris corticostéroïdes au long cours), une adaptation du traitement sera évaluée au cas par cas, mettant en balance le risque théorique de virose plus sévère et le risque lié à une réduction de l'immunosuppression.
- L'allaitement sera poursuivi avec les mesures de protection et d'hygiène appropriées

2. Pour les enfants nécessitant une hospitalisation en raison de comorbidités sévères ou des signes de gravité

- Seule une très petite minorité des enfants hospitalisés devront bénéficier d'un traitement antiviral. Son efficacité clinique n'est pas été démontrée, encore moins chez l'enfant. Dans la mesure du possible, un éventuel traitement antiviral sera intégré dans un essai randomisé contrôlé.
- Des traitements spécifiques à visée antivirale (lopinavir/ritonavir, hydroxychloroquine) peuvent être administrés au cas par cas à des posologies adaptées après avis spécialisé dans les cas sévères (insuffisance respiratoire nécessitant un soutien ventilatoire, pneumopathie chez un patient très immunodéprimé). Même

précautions (contre indications/interactions médicamenteuses) que chez les adultes.

- Des traitements à visé anti inflammatoire (corticothérapie, immunoglobulines) pour les patients en état critique (myocardite ...) peuvent être considérés après avis spécialisé.
- Des traitements tels que le Remdesevir et le Tocilizumab ne doivent être considérés que dans des tableaux de gravité exceptionnelle, après consentement éclairé des tuteurs et si possible sur la base d'une étude clinique en raison du manque de données de sécurité/efficacité suffisantes dans la population pédiatrique.. **(7) (8)**

Le schéma thérapeutique recommandé en Algérie : selon le ministère de santé

<p>Traitement de soutien et surveillance active</p> <p>Hydrater et alimenter 75% des apports habituels</p> <p>Prise Température 2fois par jour</p> <p>Surveillance clinique</p> <p>Revoir si aggravation</p> <p>Traitement de la fièvre :Paracétamol</p> <p>Pas de corticoïdes oraux</p> <p>Pas d'AINS</p> <p>Pas de nébulisation</p> <p>Pas de kinésithérapie</p>	<p>Forme bénigne modérée ou sévère</p> <p>Enfant 6 -12ans</p> <p>Hydroxychloroquine per os pendant 07jours 10 mg /Kg /j en deux prises (maximum 400mg)</p> <p>Azythromicine Per Os pendant 5j Si moins de 25 Kg:20mg/kg/j Si plus de 25 Kg: J1 :500 mg/j, J2 à J5 :250 mg/j</p>
	<p>Enfant < 6ans : avis en infectiologie pour le traitement spécifique :lopinavir /ritonavir</p>
	<p>O₂ : pour maintenir SpO₂ >92%</p> <p>Apport hydro-electrolytique :per os ,nasogastrique,ou IV selon la sévérité</p> <p>Antibiothérapie si surinfection :probabiliste</p> <ul style="list-style-type: none"> • Forme bénigne à modérée :amoxicilline per os 8 à 10 jours ou (amoxicilline et acide clavulanique) • Forme sévère :céfotaxime en IV 8 à 10 J
	<p>Critères de sortie : à envisager au-delà</p> <p>Apyrexie depuis au moins trois jours</p> <p>Stabilisation de l'état clinique</p> <p>Prise orale suffisante > 75% des apports habituels</p> <p>SpO₂ stable > 92% sous air ambiant</p>

Les raisons de la pauci- symptomatologie de l'infection chez la plupart des enfants atteints de COVID-19 ne sont pas claires, mais plusieurs mécanismes plausibles existent dans les domaines d'immunologie, d'anatomie et de virologie. D'autres études seront nécessaires pour tester ces hypothèses, mais il est clair que la compréhension de la douceur de la maladie COVID-19 chez les enfants fournira des informations importantes sur la

maladie en matière de pharmacothérapie. Il suggérera également d'importants mécanismes de protection et suggérer des cibles pour de futures thérapies.

Références:

- (1) Why is COVID-19 so mild in children? 23 March 2020
- (2) Detection of Covid-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China
- (3) Yuanyuan Dong and al, Epidemiology of COVID-19 Among Children in China 2020
- (4) Recommandations pour le traitement des enfants atteints de COVID-19 Belgian Pediatric Covid-19 Task Force (Adaptation du protocole original de la KULeuven) Prise en charge à l'hôpital des enfants atteints de COVID-19 - Version 31-3-2020
- (5) Andrea T. Cruz, and al ; COVID-19 in Children: Initial Characterization of the Pediatric Disease 2020
- (6) Yan Wang, Li-Qin Zhu Pharmaceutical care recommendations for antiviral treatments in children with coronavirus disease 2019 March 2020 © Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine 2020
- (7) Petra Zimmermann, Mand Nigel Curtis,

Actualités

Psoriasis et covid19 : Faut-il limiter la biothérapie en prévention ?

Bekhtaoui.C ;Boussebat.A.

Une attention a été prêtée aux patients atteints de psoriasis visant à traiter la question sur l'impact de la thérapie biologique sur la sensibilité du patient à l'infection du covid-19 sachant que des complications infectieuses par ce type de thérapie sont signalées au cours du traitement du psoriasis [1].

Il a été constaté une libération de grandes quantités de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF-alpha et l'IL-33 ; en plus de celle exprimées lors du psoriasis ; chez les patients atteints de l'infection COVID-19 particulièrement pendant le syndrome de détresse respiratoire aigue qui est la principale cause de décès de l'infection [2]. Cette dysrégulation immunitaire étant plus impliquée dans la pathogénie de la détresse respiratoire que le virus lui-même en fait d'elle une cible thérapeutique très importante. Ainsi l'adalimumab ; un anti-TNF indiqué dans le traitement du psoriasis est en cours d'essai clinique dans le traitement de la pneumonie COVID-19 [3,4].

Paradoxalement, le blocage de l'IL-12 peut contrecarrer la production de la cytokine antivirale INF-gamma. Cependant il a été noté que chez les patients présentant un défaut de signalisation d'Il-12 semblent être épargnés de tableaux sévères des infections respiratoires virales [5].

Certains jugent qu'il serait nécessaire d'arrêter ou diminuer l'administration des agents immunosuppresseurs : ciclosporine A, méthotrexate et les anti-TNF alpha chez les patients atteints de psoriasis à titre de prévention de l'infection COVID19 tout en assurant une compensation de cette interruption par des applications topiques ou par l'administration d'autres agents immunosuppresseurs moins puissants. Ces mêmes auteurs recommandent en plus, un arrêt de toute thérapie immunosuppressive chez les cas confirmés du covid19. Ces derniers se sont référés aux données des précédentes épidémies virales sévères, essentiellement la grippe porcine H1N1[6].

En Italie, des instructions opérationnelles ont été mise en œuvre concernant les patients traités par la thérapie ciblée (biologique). Ces patients sont classés en quatre catégories et traités selon leurs propres caractéristiques, comme suit (tableau1) :

Catégorie de patient	Traitement
1-Les patients ne présentant pas de symptômes, ou avec des symptômes respiratoires légers (comme toux légère sans fièvre) et sans contact étroit avec des patients confirmés COVID-19.	La thérapie biologique est poursuivie.
2-Patients présentant des symptômes respiratoires modérés ou graves (fièvre, toux et/ou difficulté à respirer) sans contact étroit avec des patients confirmés COVID-19.	Interruption transitoire préventive du traitement biologique jusqu'à la rémission complète des symptômes respiratoires et au moins 72 heures sans fièvre.
3-Patients présentant des symptômes respiratoires légers et des antécédents de contact avec des patients confirmés COVID-19.	Arrêt préventif du traitement biologique jusqu'à confirmation en laboratoire de la négativité du virus COVID-19
4-Patients présentant des symptômes respiratoires modérés à graves et des contacts étroits ou des antécédents de contact avec des patients atteints de COVID-19 ou avec des critères cliniques/radiologiques compatibles avec COVID-19.	Interruption du traitement biologique et admission rapide à l'hôpital.

-Tableau 1 : Prise en charge des patients atteint de psoriasis sous thérapie ciblée selon les caractéristiques qu'ils présentent-

References :

- 1) Lebwohl M, Rivera-Oyola R et al. Should biologics for psoriasis be interrupted in the era of COVID-19? J Am Acad Dermatology (2020).
- 2) Huang C, Wang Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020;
- 3) Sarzi-Puttini P, Giorgi V et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? Clin Exp Rheumatol. 2020 Mar 22.
- 4) Bashyam AM, Feldman SR. Should patients stop their biologic treatment during the COVID-19 pandemic. J Dermatolog Treat. 2020 Mar 19:1-2.
- 5) Mahallawi WH, Khabour OF et al. MERS-CoV infection in humans is associated with a pro-inflammatory Th1 and Th17 cytokine profile. Cytokine. 2018 Apr; 104:8-13.
- 6) Conforti.C ;Claudi; Giuffrida; Robert. Dermatologic Therapy. 2 mars2020. wileyonlinelibrary.com.

Comité de rédaction

- Dr. Boulerial.A
- Dr. Boussebat.A
- Dr. Tighazza N.
- Dr. Tifenjar I.
- Dr. Chadli S.
- Dr. Derbale Fz.
- Dr. Belahcene S.
- Dr. Bentaouef H.
- Dr. Khaldi H.
- Dr. Ouddane I.
- Dr. Bouguedra H.
- Dr. Sadeg S.
- Dr. Ziar A.
- Dr. Bekhtaoui C.
- Dr. Amrani A.
- Dr. Ould amar.H
- Dr. Charif.F
- Dr. Bechir.F
- Dr. Amara.N

Comité scientifique et de lecture

- Pr. Toumi H.
- Dr. Boudia F.
- Dr. Fetati H.
- Dr. Benaichouche K.
- Dr. Larjem.A
- Dr. Memou.A
- Dr. Senhadji I.
- Dr. Chadou



Nous vous rappelons que tout effet indésirable médicamenteux grave, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus ou d'erreur médicamenteuse ainsi que les effets indésirables liés à une exposition professionnelle doivent être notifiés à notre niveau.

Dans chaque numéro vous trouverez des informations récentes sur le médicament dans les divers domaines de la Pharmacologie : Pharmacologie Clinique, Pharmacovigilance, Pharmaco épidémiologie, évaluation des médicaments pendant la grossesse et au cours de l'allaitement, interactions médicamenteuses, apport des nouveaux produits et actualités.