

L'inhibition du complément serait-elle la nouvelle cible dans le traitement de la microangiopathie thrombotique secondaire au Covid-19 ? (*Will Complement Inhibition be the New Target in Treating COVID-19 Related Systemic*

Thrombosis?, circulation, Avril 2020)

La pandémie actuelle du nouveau coronavirus, le SRAS-Cov-2, continue de gagner du terrain à travers le monde. Malgré le très-grand nombre de sujets infectés, les taux d'hospitalisations et de prise en charge en soins intensifs ne dépassaient pas les 15 % et 5 % respectivement. Par contre, une grande proportion (49%) parmi les patients admis en réanimation décède.

Pourquoi certains patients succombent au coronavirus plus que d'autres ?

Les toutes premières études menées dans la région de Wuhan se sont intéressées à l'analyse détaillée des tableaux cliniques graves chez les patients atteints par le Covid-19. Ils ont constaté la présence de troubles sévères de l'hémostase avec une élévation sérique des D-dimères, des lactates déshydrogénases et de la bilirubine totale. Un large nombre de patients avaient également des anomalies de la fonction plaquettaire avec une fréquence considérable de thrombopénies. Le temps de céphaline activé (TCA) était très peu affecté. D'autres stigmates de souffrance viscérale comme l'insuffisance rénale aigue ou l'élévation des troponines [1] ont été également rapportés.

Les mécanismes d'atteinte cardiaque au cours de l'infection par le Covid-19 ne sont pas bien élucidés. Plusieurs théories ont été avancées comme la possibilité de dommage direct des myocytes par le virus via les récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ECA2), l'atteinte myocarditique, les altérations cellulaires secondaires à l'« orage cytokinique » dans le cadre d'une réponse immunitaire démesurée, l'ischémie coronaire suite à la déstabilisation des plaques athéromateuses ou bien la souffrance myocardique secondaire à une hypoxémie sévère et prolongée.

Covid-19 et microangiopathie thrombotique :

Dans une série autopsique chinoise de patients décédés du Covid-19, on a décrit la présence d'une microangiopathie thrombotique (MAT) diffuse chez la majorité des patients. Le terme de MAT regroupe plusieurs pathologies qui se caractérisent par l'association d'une anémie hémolytique mécanique, d'une thrombopénie périphérique et de défaillances viscérales de degrés variables. Plusieurs mécanismes physiopathologiques des MAT ont été récemment élucidés. Parmi ces mécanismes, une attention particulière mérite d'être accordée à la dérégulation du système du complément.

Le complément est un ensemble complexe de protéines sériques impliquées dans l'immunité innée et qui interviennent dans la réponse inflammatoire, dans la destruction des agents pathogènes et permettent de neutraliser un grand nombre de virus. Ce système peut être activé en cascade selon trois voies : la voie classique déclenchée par les complexes immuns, la voie des lectines activée par la fixation d'un complexe MBL-MASP à la surface des pathogènes ou la voie alterne activée par les polysaccharides présents à la surface des agents pathogènes.

Ces trois voies convergent pour aboutir à l'activation de la protéine C3 avec pour résultat la formation du complexe d'attaque membranaire (CAM). Le CAM est à l'origine de la lyse des cellules infectées.

Deux études expérimentales ont été menées sur des modèles murins qui ont reçu la même charge virale de Covid-19 dans le but de déterminer les conséquences de l'activation de la cascade du complément. Dans un premier groupe de souris ayant un déficit en C3 et donc incapables d'activer la voie commune du complément, la sévérité de l'atteinte respiratoire ainsi que les taux sériques de cytokines était significativement moins importants par rapport au groupe contrôle immunocompétent [2]. Des résultats similaires ont été observés lors du blocage de l'activité de la fraction C5a du complément au cours d'une infection murine par le Mers-Cov [3]. Il a été suggéré alors qu'une forte proportion de manifestations sévères secondaires au SRAS-cov2 peut être imputée à une dysrégulation de la réponse immunitaire et plus particulièrement à un dérèglement du système du complément.

Dans ce contexte, deux entités particulières de la MAT méritent d'être détaillées : Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) atypique et le rejet de greffe.

Le SHU atypique représente une manifestation classique de la MAT. Il peut se rencontrer dans différentes situations comme la grossesse, les infections, les maladies auto-immunes ou suite à la consommation de certains agents chimio-thérapeutiques. Dans sa forme idiopathique, il peut s'associer à des mutations, le plus souvent hétérozygotes, de gènes codant pour des protéines impliquées dans l'inhibition de la voie alterne de la cascade du complément [4]. Cette entité de MAT peut être traitée par un inhibiteur de la fraction C5 du complément : l'Eculizumab. Chez certains patients traités précocement par cette molécule, une récupération ad-integrum des fonctions rénale et cardiaque a été observée.

Une autre entité particulière de la MAT peut se voir également chez les transplantés. L'augmentation de l'activité procoagulante, proagrégante et vasoconstrictrice de l'endothélium vasculaire chez ces patients peut résulter des désordres immunologiques, de la toxicité des chimiothérapies et de certaines infections virales. Cette dysfonction endothéliale serait à son tour responsable de l'activation excessive de la voie du complément [5].

En résumé ; le Covid-19 agit via le récepteur de l'ECA2, largement exprimée dans les cellules vasculaires, alvéolaires ainsi que dans les cardiomyocytes, créant ainsi un certain degré de dysfonction endothéliale qui engendre à son tour une suractivation de la voie du complément. Cette dernière peut avoir des conséquences délétères et être responsable de l'atteinte thrombotique microvasculaire diffuse constatée dans l'infection par le SRAS-Cov-2.

Pour conclure, l'inhibition du complément pourrait représenter la nouvelle cible dans le traitement de la MAT liée au COVID-19. Cependant, un complément d'investigations avec des essais contrôlés randomisés s'avère nécessaire.

Références :

1. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950.
2. Gralinski LE, Sheahan TP, Morrison TE, Menachery VD, Jensen K, Leist SR, et al. Complement Activation Contributes to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Pathogenesis. *mBio.* 2018;9(5). doi:10.1128/mBio.01753-18.
3. Jiang Y, Zhao G, Song N, Li P, Chen Y, Guo Y, et al. Blockade of the C5a-C5aR axis alleviates lung damage in hDPP4-transgenic mice infected with MERS-CoV. *Emerg Microbes Infect.* 2018;7(1):77.
4. Kichloo A, Chugh SS, Gupta S, Pandav J, Chander P. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Presenting as Acute Heart Failure—A Rare Presentation: Diagnosis Supported by Skin Biopsy. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2019;7. doi:10.1177/2324709619842905.
5. Gavriilaki E, Touloumenidou T, Sakellari I, Batsis I, Mallouri D, Psomopoulos F, et al. Pretransplant Genetic Susceptibility: Clinical Relevance in Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy. *Thromb Haemost.* 2020. doi:10.1055/s-0040-1702225.