



Cellule de veille Covid-19

Document N° 23 du 02 décembre 2020

Comment transformer la crise de la COVID-19 en crise de la gestion de l'hypoxie : Etude des mécanismes de l'induction de l'hypoxie par SARS-CoV2

Par Hafedh Abdelmelek

Introduction

Le virus SARS-COV2 de la COVID-19 est exceptionnellement contagieux et il présente une capacité très importante de multiplication dans les tissus et plus particulièrement dans les poumons. Le cycle viral peut constituer un modèle de bionanotechnologie adoptant une stratégie bottom-up. Les nanoparticules (NPs : 1-100nm) comme les virus (type SARS-Cov2 :60-140nm ; Cascella et al, 2020) ont une plus grande réactivité de surface (S), et un rapport $R=S/V$ (V : volume) élevé, et une capacité de pénétration et d'agglomération dans les tissus provoquant une nanotoxicité. Les NPs se déposent dans les poumons en fonction de leurs tailles et plus particulièrement dans les alvéoles induisant un stress oxydant, un processus inflammatoire violent et une hyperactivité bronchique. Grâce à ses propriétés nanométriques, le virus de la COVID-19 est extrêmement transmissible par des aérosols, des gouttelettes expulsées lorsqu'une personne infectée éternue ou tousse et pollue l'environnement. Le SARS-CoV-2 en se liant à l'hémoglobine dans les globules rouges provoque **une hypoxie de transport** et non pas une hypoxie physiologique classique observée en altitude. Les patients COVID-19 désaturent simplement et ceci mène à des défaillances cérébrales, cardiaques, rénales, aboutissant le plus souvent à la mort. L'interaction du nanovirus avec l'hémoglobine favorise la libération du fer ce qui alimente la réaction de Fenton et le stress oxydant et renforce l'orage inflammatoire.

Nanotoxicologie du SARS-Cov2

La nanotoxicité du coronavirus SARS-CoV-2 s'explique par une interaction à l'échelle nanométrique entre les virus (60-140nm ; Cascella et al, 2020 ou 70–90 nm Jeong-Min et al, 2020), les alvéoles et les globules rouges (70000 nm) et plus particulièrement l'hémoglobine. Cette interaction provoque deux mécanismes de nanotoxicité :

- i) le SARS-Cov2 possède une enveloppe et se fixe sur la membrane des cellules via le récepteur ACE2 puis pénètre par endocytose. Le virus libère son ARN pour former de nouvelles particules SARS-CoV-2 ce qui constitue un modèle naturel de bio-nanotechnologie. Conformément aux lois des nanosciences, les particules virales s'agglomèrent et provoquent des inflammations violentes et un stress oxydant (Hanini et al, 2011 ; Ferchichi et al, 2016, Abdelmelek et al, 2020)

- ii) L'interaction des virus avec les globules rouges influencent les propriétés physico-chimiques de l'hème (fer), ce qui pourrait expliquer l'installation d'un état d'hypoxie sévère. Ladite hypoxie est différente de l'hypoxie adaptative observée en altitude liée à une diminution de la pression en oxygène dans l'air ambiant. L'hypoxie induite par SARS-CoV-2 pourrait être considérée comme une hypoxie de transport de l'oxygène (Chater et al, 2006). Par analogie à l'hypoxie induite en altitude et la maladie de Monge, le SARS-CoV-2 module positivement l'hématopoïèse en augmentant le nombre de globules rouges, d'hémoglobine, et d'hématocrite. Il provoque plusieurs réactions biologiques fer-dépendantes et pourrait provoquer une hypoxie de transport par une interaction entre le virus et l'hème probablement impliqué dans la genèse des clusters de type Fe-S au niveau cytoplasmique ou mitochondrial et alimenter la réaction de Fenton (Dulmini et al, 2016). Les nanocomplexes de type clusters peuvent induire des inflammations et un stress oxydant. Baratli et al (2013 ; 2014) ont montré que l'administration des nanoparticules Fe₃O₄, entraîne une altération dose et temps-dépendante des paramètres du stress oxydant. Les nanoparticules n'altèrent pas la chaîne respiratoire mitochondriale ni le couplage mitochondrial chez les rats jeunes. En revanche, une altération est observée au niveau de tous les complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale hépatique et le couplage mitochondrial chez les rats âgés (18 mois) (Baratli et al, 2013 ; 14). Ces mécanismes et réactions expliquent en partie la fragilisation de la barrière alvéolaire surtout par des surinfections bactériennes qui facilite le passage du virus dans la circulation sanguine et accentue la détresse respiratoire et les réactions thromboemboliques. Dans le cas de la COVID-19, il apparaît que la plupart des patients décédés de pneumonies causées par le SARS-CoV-2 étaient dans une situation détresse respiratoire aiguë accompagnée de défaillances cardiaque, cérébrale, et rénale.

Physiopathologie comparée entre la maladie du Monge et la COVID-19

La maladie de Monge (MD) se caractérise par une concentration anormalement élevée de globules rouges dans le sang lors d'un séjour prolongé en altitude (2500-3000 mètres). La maladie se caractérise par une altération de l'endothélium vasculaire et des modifications hémodynamiques hétérogènes entraînent une augmentation de la perméabilité capillaire et des pressions artérielles. Ces phénomènes physiopathologiques touchent les organes les plus sensibles à l'hypoxie : les poumons, l'encéphale et les reins. La maladie de Monge provoque l'installation d'une hypoxie et les symptômes sont essentiellement la détresse respiratoire et la survenue d'accidents ischémiques entraînant parfois la mort surtout chez les hommes par comparaison aux femmes (Monge et al, 1989). Le tableau clinique se complique d'une atteinte œdémateuse pulmonaire réalisant un syndrome asphyxique et un œdème cérébral de haute altitude. Ce sont des entités hémorragiques, ischémiques et thromboemboliques associée à des lésions rétinienne et une polyglobulie chronique d'altitude. Par ailleurs, des symptômes comme une fatigue anormale ou trop intense, une insomnie, des vomissements, et une diminution de la diurèse sont signalés en altitude. Par ailleurs, l'autopsie des cadavres souffrant de MD montre clairement une congestion cérébrale et digestive (Peñaloza et al, 1971).

Parmi les facteurs prédisposant à cette maladie, on incrimine en premier lieu l'origine ethnique (Ethiopie, Tibet...etc) (Moore, 2001), le sexe (Femme Hb ≥ 19 g/dL, homme Hb ≥ 21 g/dL) et l'obésité. La maladie de Monge peut toucher des personnes en très bonne condition physique et en très bonne santé, mais n'étant pas habituées à l'hypoxie et surtout ayant un taux d'hémoglobine élevé (Moore, 2001). Il est important de mentionner qu'il existe plusieurs similitudes entre le tableau clinique de la maladie de Monge et la COVID-19 et surtout la sensibilité des personnes au virus SARS-CoV-2 en fonction du sexe, de l'origine ethnique, et l'obésité.

En somme, ceci devra inciter la communauté scientifique à comparer la physiopathologie de la détresse respiratoire et de l'ischémie induite par la COVID-19 avec la maladie de Monge d'une part et la physiopathologie des maladies animales causées par le SARS-CoV-2 d'autre part dans une vision globale de la maladie appelée One Health. Le concept One Health encourage les chercheurs dans le domaine biomédical (en médecine humaine et en médecine vétérinaire) à intégrer dans leurs démarches épidémiologiques, physiopathologiques, et thérapeutiques tous les facteurs d'émergence des maladies en particulier le cas de la COVID-19.

Utilité du décubitus ventral (Proning) pour les malades Covid 19:

La technique du proning permet d'augmenter la quantité d'oxygène qui pénètre dans les poumons des patients. C'est une technique ancienne avérée bénéfique pour certains patients souffrant de maladies respiratoires. Les patients peuvent être mis en position couchée (du latin pronus, se pencher vers l'avant) pendant plusieurs heures afin de déplacer les liquides qui ont pu s'accumuler dans leurs poumons et qui gênent leur respiration. Cette technique est de plus en plus utilisée pour traiter les patients atteints de COVID-19 qui ont besoin d'une assistance en soins intensifs.

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a recommandé la mise en place d'une technique de "proning" pour les patients adultes atteints du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), pour une période de 12 à 16 heures par jour. L'OMS a déclaré que cette technique pouvait être envisagée pour les enfants, mais qu'elle nécessiterait des personnes formées et des compétences supplémentaires pour être pratiquée en toute sécurité.

Analyse coût-avantage de l'intubation des malades COVID-19

Insistons sur l'extrême nécessité de privilégier toutes les méthodes qui évitent l'intubation et la ventilation par respirateurs pour des raisons économiques, de bien-être, et d'efficacité biomédicale : L'intubation à haute pression pourrait causer des dommages par des effets biomécaniques et des lésions alvéolaires irréversibles. La COVID-19 provoque une hypoxie prolongée et progressive comparable à celle de l'altitude observée dans la physiopathologie de la maladie de Monge. Le SARS-CoV-2 en se liant à l'hémoglobine dans les globules rouges provoque **une hypoxie de transport** classiquement observée avec les ondes électromagnétiques (Chater et al, 2006). La seule façon d'essayer de corriger l'hypoxie c'est les caissons hyperbares ou l'apport d'hémoglobine normale sous forme de transfusion.

Références

Abdelmelek. H, Hanini. A, Souilem O. Nanotoxicity of Corona-Nanoparticles (SARS-COV-2) Nanomechanisms of Hypoxia. Journal of Nano Research, Advanced Materials and Polymer Science. JNRAMPS-20-05 (2020).

Baratli Y, A. L Charles, V. Wolff, L. Ben Tahar, L. Smiri, J. Bouitbir, J. Zoll, F. Piquard, O. Tebourbi, M. Sakly, H. Abdelmelek, and B. Geny, "Impact of iron oxide nanoparticles on brain, heart, lung, liver and kidneys mitochondrial respiratory chain complexes activities and coupling," Toxicol In Vitro, vol. 27, no. 8, pp. 2142-8, (2013).

Baratli Y, Charles AL, Wolff V, Ben Tahar L, Smiri L, Bouitbir J, Zoll J, Sakly M, Auger C, Vogel T, Abdelmelek H, Tebourbi O, Geny B. Age modulates Fe₃O₄ nanoparticles liver toxicity: dose-dependent

decrease in mitochondrial respiratory chain complexes activities and coupling in middle-aged as compared to young rats. *Biomed Res Int.* 2014;474081 (2014).

Chater S, Abdelmelek H, Pequignot JM, Sakly M, Rhouma KB. Effects of sub-acute exposure to static magnetic field on hematologic and biochemical parameters in pregnant rats. *Electromagn Biol Med.* 2006;25(3):135-44.

Carlo.1, Mariachiara Di Nuzzo1, Nicole Barp1, Aurora Bonazza1, Roberto De Giorgio2, Mauro Tognon3, Salvatore Rubino4. Coronavirus Pandemic The novel zoonotic COVID-19 pandemic: An expected global health concern . *J Infect Dev Ctries;* 14(3):254-264 (2020).

Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). *StatPearls, Treasure Island;* (2020).

Dulmini P. Barupala,1, Stephen P. Dzul,1, Pamela Jo Riggs-Gelasco,2 and Timothy L. Stemmler1,* Synthesis, Delivery and Regulation of Eukaryotic Heme and Fe-S Cluster Cofactors *Arch Biochem Biophys.* 2016 Feb 15; 592: 60–75.

Ferchichi S, Trabelsi H, Azzouz I, Hanini A, Rejeb A, Tebourbi O, Sakly M, Abdelmelek H. Evaluation of oxidative response and tissular damage in rat lungs exposed to silica-coated gold nanoparticles under static magnetic fields. *Int J Nanomedicine.* 8;11:2711-9 (2016).

Hanini A, Schmitt A, Kacem K, Chau F, Ammar S, Gavard J. Evaluation of iron oxide nanoparticle biocompatibility. *Int J Nanomedicine.* 6:787-94 (2011).

Jeong-Min Kim,a Yoon-Seok Chung,a Hye Jun Jo,a Nam-Joo Lee,a Mi Seon Kim,a Sang Hee Woo,a Sehee Park,a Jee Woong Kim,b Heui Man Kim,a and Myung-Guk Hana, Identification of Coronavirus Isolated from a Patient in Korea with COVID-19 *Osong Public Health Res Perspect.* Feb; 11(1): 3–7 (2020).

Moore LG. Human genetic adaptation to high altitude. *High Alt Med Biol* 2:257–279 (2001).

Peñaloza D, Sime F, and Ruiz L. Corpulmonale in chronic mountain sickness: Present concept of Monge's disease. In: *High Altitude Physiology: Cardiac and Respiratory Aspects.* Porter R. and Knight J, eds. Churchill Livingstone, Edinburgh: pp. 41–60 (1971).

Prof. Hafedh Abdelmelek
Membre de l'Académie Beit Al-Hikma
Membre de la Cellule de Veille Beit Al-Hikma