***Covid-19 : La tempête bradykinine***

*Résumé*

Durant l’été 2020, une équipe de chercheurs américains ont analysé en utilisant l’intelligence artificielle une base de données de séquençage d’ARNs issus de patients sévèrement atteints de COVID-19. Il en est ressorti une nouvelle théorie sur le mécanisme d’infection du SARS Co-V2 impliquant une molécule clef de la réponse inflammatoire : la bradykinine. Ce modèle est en accord avec la description clinique de la COVID-19 sévère et offre de nouvelles perspectives de traitements déjà disponibles sur le marché.

Depuis plusieurs mois, on sait qu’une des principales portes d’entrée du SARS Co-V2 est le récepteur ACE2, enzyme de conversion de l’angiotensine 2, présent en abondance dans le nasopharynx. Cette enzyme fait partie du système rénine-angiotensine (RAS) qui intervient dans l’équilibre du volume des fluides et de la tension sanguine. L’analyse des séquences d’ARNs issus du liquide de lavage broncho-alvéolaire de patients atteints de COVID sévère a montré une surexpression des gènes codant pour cette enzyme dans les poumons.

Parallèlement à cette élévation, les chercheurs ont observé une diminution de l’expression du gène codant pour l’ACE1 (notamment responsable de la dégradation de la bradykinine, impliquée elle aussi dans le système RAS). L’augmentation des taux de bradykinine qui en résulterait favoriserait entre autres la vasodilatation, l’hypotension et l’augmentation de la perméabilité vasculaire. Pour les chercheurs, cette « tempête de bradykinine » serait à l’origine d’une grande partie des effets mortels de la maladie.

L’équipe a peaufiné son hypothèse avec l’observation d’une augmentation de l’expression des gènes impliqués dans la synthèse d’acide hyaluronique. Cette molécule, capable d’absorber plus de 1000 fois son volume d’eau, pourrait former un hydrogel avec le liquide exsudant des alvéoles, conséquence de l’effet de la bradykinine sur la perméabilité vasculaire. Il en résulterait une diminution des échanges gazeux à l’origine des cas graves de suffocation.

Le modèle décrit est en accord avec le tableau clinique de la COVID-19 sévère, notamment : la présence de membranes hyalines ; l’augmentation du poids des poumons des patients autopsiés ; la dysfonction cardiaque ; les troubles gastro-intestinaux et rénaux en lien avec l’expression élevée des récepteurs ACE2 dans ces tissus ; les dysfonctions neurologiques en relation avec l’augmentation de la perméabilité vasculaire cérébrale.

Ces découvertes récentes offrent de nouvelles perspectives de traitements incluant certains déjà disponibles sur le marché impliquant les différentes cibles citées plus haut (ACE1, bradykinine et son récepteur, enzymes impliquées dans la synthèse de l’acide hyaluronique).

Parmi les traitements potentiels, les auteurs citent la vitamine D. C’est un régulateur bien documenté du système RAS. Liée à son récepteur, elle inhibe l’expression de la rénine. Il a été montré récemment qu’un déficit de cette vitamine est associé à la sévérité de la COVID-19.

Suite aux récentes découvertes, il serait adéquat de prescrire la vitamine D en tant que traitement préventif à toute personne présentant des carences mises en évidence par un dosage sanguin.

Ces résultats étant issus de l’intelligence artificielle, des études directes sont attendues pour les confirmer.

*Bibliographie*Garvin, M.R*. et al*. A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm. Elife 2020; 7: 9, doi : 10.7554/eLife.59177.

*Texte proposé par Dr Mireille Baptist PhD*

*Consultante scientifique Laboratoire MGD*