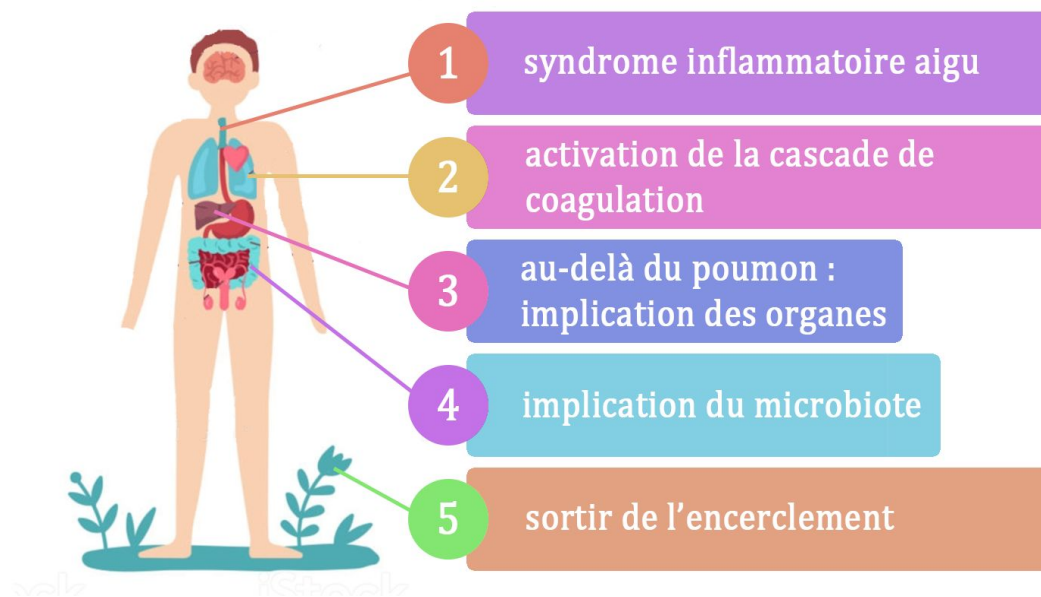


# QUELQUES REPÈRES SUR L'INFECTION AU SRAS-COV-2 ET SOLUTIONS POSSIBLES

Patrizia A d'Alessio MD PhD<sup>1</sup>

L'infection par le SRAS-CoV-2 a lancé un débat mondial sur la santé publique dans son ensemble. De récents rapports<sup>2</sup> ont souligné qu'une meilleure compréhension des mécanismes de la maladie et des complications entraînant la mort de certains patients pourrait changer nos stratégies préventives et thérapeutiques.

Bien sûr, la plupart des patients infectés n'auront aucun symptôme, ou des signes cliniques légers ou modérés. Le problème est celui des cas graves qui déclenchent autant de réactions médiatiques. Que se passe-t-il dans de tels cas?



<sup>1</sup> Pr Dr Patrizia A d'Alessio MD PhD (Université Paris 5-René Descartes et Paris 11-Sud), CEO AISA Therapeutics (Prix Ministère de la Recherche création d'Entreprise Innovante, JEI) Présidente de ISOAD France : info@aisa-tx.com.

<sup>2</sup> How does coronavirus kill? Clinicians trace a ferocious rampage through the body, from brain to toes. Wadman M, Couzin-Frankel J, Kaiser J, Maticic Science Apr. 17, 2020.

- **Première étape: le syndrome inflammatoire aigu**

En premier lieu, ce virus est inconnu du système immunitaire humain et, pour certaines personnes, une «réaction excessive» de la réponse immunitaire peut entraîner des symptômes graves. Ceci est caractéristique d'une réaction inflammatoire aiguë non contrôlée, telle qu'on l'observe dans les septicémies ou le «syndrome de détresse respiratoire aiguë» (SDRA). Cette réaction inflammatoire aiguë implique des taux plasmatiques élevés d'IL-6, IL-1, TNF-alpha et interférons (l'« orage cytokinique »)<sup>3</sup>.

- **Deuxième étape: activation de la cascade de coagulation**

L'engagement généralisé des parois des vaisseaux sanguins entraîne des **dommages endothéliaux massifs**<sup>4</sup> qui pourraient être à l'origine d'une thrombo-embolie pulmonaire par l'engagement de la cascade de coagulation. Ceci peut être responsable d'altérations et d'insuffisance d'organes importants. En raison d'une réaction inflammatoire exagérée et d'une surstimulation de la cascade de la coagulation, la survenue de thrombo-embolismes pulmonaires a maintenant été rapportée par de nombreuses études dans des cas graves, avec des taux plasmatiques extrêmement élevés de D-dimères<sup>5</sup>.

- **Troisième étape: au-delà du poumon - implication des organes**

Comme les caillots sanguins peuvent se briser et se loger dans le **cerveau**, un accident vasculaire cérébral (AVC) peut survenir.

Des symptômes de crise cardiaque ont en effet été décrits chez un patient italien<sup>6</sup>. Des lésions cardiaques ont été signalées chez près de 20% des 416 patients hospitalisés à Wuhan<sup>7</sup> et 44% des 138 patients hospitalisés souffraient d'arythmie<sup>8</sup>.

---

<sup>3</sup> «Le fait que certaines études aient montré des taux élevés de ces cytokines inductrices d'inflammation dans le sang des patients hospitalisés COVID-19+, a permis de conclure que la morbidité et la mortalité réelles de cette maladie sont probablement dues à cette réponse au virus » (Jamie Garfield, Temple University Hospital), *art cit.*

<sup>4</sup> Les cellules endothéliales tapissent la paroi vasculaire. Elles sont responsables du recrutement des cellules immunitaires, mais sont également exposées à l'orage cytokinique d'une activation inflammatoire aiguë.

<sup>5</sup> High incidence of thrombotic complications in ICU patients with COVID-19 pneumonia. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Klok FA, Kruip Mjha, Van Der Meer Njm et al. - *Thrombosis Research* 2020, <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>

<sup>6</sup> À Brescia, en Italie, une femme de 53 ans a été admise aux urgences de son hôpital local avec tous les symptômes classiques d'une crise cardiaque, y compris des signes révélateurs dans son électrocardiogramme et des taux élevés d'un marqueur sanguin suggérant une altération du muscle cardiaque. D'autres tests ont montré une augmentation du volume cardiaque, des cicatrices et un ventricule gauche si affaibli qu'il ne pouvait pomper qu'un tiers de la quantité normale de sang le traversant. Cependant, lorsque les médecins ont injecté un colorant dans les artères coronaires, à la recherche du thrombus caractérisant une crise cardiaque, ils n'en ont trouvé aucun. Un autre test a révélé pourquoi: la femme était atteinte de Covid-19.

<sup>7</sup> Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, Gong W, Liu X, Liang J, Zhao Q, Huang H, Yang B, Huang C. *JAMA Cardiol.* Published online March 27, 2020.

- **Quatrième étape: implication du microbiote**

Soudain, mais sans surprise, le microbiote entre également en piste dans l'infection par le SRAS-CoV-2. Les patients infectés présentant des symptômes sévères - déjà très inflammatoires et souffrant de thrombi - semblent également présenter une modification dans la composition de leur microbiote intestinal. Les *Bifidobactéries* et les *Lactobacilles* disparaissent, en particulier dans la population âgée. Par contre, les bactéries du genre *Prevotella* semblent prévaloir. Les microbiotes intestinal et pulmonaire appartiennent à l'immunité muqueuse et communiquent à un point tel que dans l'infection par le SRAS-CoV-2, il semble qu'il y ait effectivement une infection mixte, impliquant les deux systèmes dans le mécanisme thrombo-embolique.

- **Cinquième étape: quelques suggestions simples pour sortir de l'encerclement**

L'Université de Zhejiang a proposé une stratégie intitulée «Les 4 anti et les 2 préservations» qui peut se résumer comme suit:

- Les 4 «anti» sont: anti-viral, anti-choc, anti-hypoxémie et anti-infectieux.
- Les 2 «préservations» sont: maintenir les équilibres électrolytique et microbiotique.

Cela signifierait en termes occidentaux d'adopter une supplémentation en vitamines essentielles (B3, C D) et en oligo-éléments (zinc) ainsi qu'en pré-biotiques (fibres) et pro-biotiques (*Lactobacillus brevis* s'est avéré capable d'inhiber la formation du biofilm de *Prevotella*).

Dans la supplémentation, les pré- et pro-biotiques également connus sous le nom de «psycho-biotiques»<sup>9</sup> peuvent être importants, car ils sont capables de moduler l'humeur. Les apports en fibres sont également stratégiques, car sans apport régulier en fibres, les pro-biotiques sont inutiles.

**Cinq mesures semblent importantes :**

- prendre soin du stress en premier lieu
- traiter l'inflammation (IL-6)
- contrôler la coagulation
- prendre soin de la dysbiose intestinale
- aider à restaurer de bonnes souches du microbiote (fibres).

---

<sup>8</sup> Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. Dawei Wang et al, JAMA . 2020;323(11):1061-1069.

<sup>9</sup> Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria-Gut-Brain Signals. Sarkar A, Lehto SM, Harty S, Dinan TG, Cryan JF and Philip W.J. Burnet. Trends in Neurosciences , November 2016, Vol. 39, No. 11

## Un traitement préventif avec les Capsules AISA moleculum® pourrait-il contribuer à améliorer la réponse immunitaire au SRAS-CoV-2 ?

Dans une grande étude européenne<sup>10</sup>, le composé actif AISA<sup>11</sup> contenu dans les Capsules AISA moleculum® a été identifié, dans une population sélectionnée de personnes âgées de 65 à 85 ans des deux sexes, comme étant en mesure de contrôler un état inflammatoire chronique impliquant des taux normalement élevés d'IL-6, l'une des cytokines pro-inflammatoires les plus importantes. Dans la même étude, les taux de fibrinogène plasmatique (un autre marqueur de l'inflammation également crucial pour la coagulation) ont diminué après la consommation de capsules AISA. Cette étude n'a impliqué aucun patient présentant une inflammation aiguë, mais les diminutions d'IL-6 et de fibrinogène étaient significatives.

Le système immunitaire mis à l'épreuve par l'infection par le SRAS-CoV-2 représente pour une population probablement faible d'individus infectés une condition de stress entraînant des effets délétères. Pour d'autres individus, il semble raisonnable de supposer qu'une certaine valeur ajoutée peut être dérivée de l'utilisation de cette molécule anti-inflammatoire naturelle:

- ❖ L'action **anti-stress** des AISA est largement bénéfique pour le système immunitaire.
- ❖ L'action **anti-inflammatoire** globale des AISA peut éventuellement éviter «l'orage cytokinique» chez les individus susceptibles de le développer.
- ❖ L'activité **anti-fibrinogène**<sup>12</sup> des AISA, bien qu'interprétée comme une conséquence des propriétés anti-inflammatoires des actifs des AISA, pourrait éventuellement empêcher - comme les héparines de bas poids moléculaire<sup>13</sup> ou les anticoagulants oraux anti-facteur Xa<sup>14</sup> - les effets pro-thrombotiques des réactions aiguës au SRAS-CoV-2 chez certains patients.
- ❖ Les actifs des AISA sont capables **d'inverser la dysbiose** et de contribuer à la restauration de la fonction de barrière intestinale<sup>15</sup>.

<sup>10</sup> The RISTOMED study is an FP7 Capacities study comparing different nutritional strategies according to the claim « healthy aging by nutrition ». Impact of diet and nutraceutical supplementation on inflammation in elderly people. Results from the RISTOMED study, an open-label randomized control trial. Ostan R, Béné MC, Spazzafumo L, Pinto A, Donini L, Pyren F, Charrouf Z, Valentin L, Lochs H, Bourdel-Marchasson I, Blanc-Bisson C, Buccolini F, Brigidi P, d'Alessio PA. *Clin Nutr.* 12016;35:812-818.

<sup>11</sup> Cocktail de mono-terpènes naturels issus de biocollections et reconditionné par le savoir-faire AISA.

<sup>12</sup> Au sein de la cascade de coagulation, le fibrinogène est le substrat de la formation de fibrine (le produit final de la formation de thrombus) et en même temps le ligand des récepteurs plaquettaires, favorisant ainsi l'agrégation plaquettaire.

<sup>13</sup> L'Héparine de bas poids moléculaire, dont l'effet rebond l'exclut de la thérapie, en l'absence d'urgence.

<sup>14</sup> *Ex gr* Le rivaroxaban, un inhibiteur direct du facteur Xa hautement sélectif avec une biodisponibilité orale. L'inhibition du facteur Xa interrompt les voies intrinsèques et extrinsèques de la cascade de coagulation sanguine, inhibant ainsi la formation de thrombine et le développement de thrombus.

<sup>15</sup> Oral administration of *d*-Limonene controls inflammation in rat colitis and displays anti-inflammatory properties as diet supplementation in humans. d'Alessio PA, Ostan R, Bisson JF, Schulzke JD, Ursini MV, Béné MC. *Life Sciences.* 2013;92:1151-1156.