IV.

LA PANDÉMIE DE COVID-19 DANS L'ŒIL D'ISIS

Même si les coronavirus font partie des virus infectieux des voies respiratoires communs entrainant des rhumes ou des pathologies respiratoires, ces vingt dernières années des virus plus dangereux ont émergé. Cela a commencé en 2002 et 2003 avec le syndrome respiratoire aigu sévère lié au coronavirus (SRAS-CoV) qui a infecté environ 8 000 personnes et fait 800 morts. Cela s'est poursuivi avec le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) qui a commencé en Arabie Saoudite et qui a fait aujourd'hui environ 800 morts pour 2 500 personnes infectées.

Aujourd'hui, le monde entier a subi la pandémie du siècle, le CoVID-19 acronyme de « *coronavirus disease 2019* » qui a fait plusieurs centaines de milliers de morts et infecté plusieurs millions de personnes. Cette infection a été signalée à Wuhan (environ 7 millions d'habitants), dans la province chinoise du Hubei pour la première fois au bureau de l'OMS en Chine, le 31 décembre 2019 alors que la littérature publiée peut retracer le début d'individus symptomatiques à partir de début décembre 2019. Comme l'agent causal n'a pas pu être identifié, ces premiers cas ont été classés comme « pneumonie d'étiologie inconnue ». L'étiologie de cette maladie est désormais attribuée à un nouveau virus appartenant à la famille des coronavirus (CoV) appelé le SARS-CoV-2 car il est très similaire à celui qui a provoqué l'épidémie de SRAS (SARS-CoV).

Ce nouveau virus semble être très contagieux et s'est rapidement propagé à l'échelle mondiale. Les coronavirus sont donc devenus les principaux agents pathogènes des épidémies émergentes de maladies respiratoires. Il s'agit d'une grande famille de virus qui peuvent être isolés dans différentes espèces animales. Pour des raisons encore à expliquer, ces virus peuvent traverser les barrières des espèces et peuvent provoquer, chez l'homme, des maladies allant du rhume à des maladies plus graves telles que le MERS et le SRAS. Fait intéressant, ces derniers virus sont probablement originaires de chauves-souris et se sont ensuite déplacés vers d'autres hôtes mammifères (peut-être le pangolin) avant d'infecter l'homme.

Les coronavirus sont des virus ayant une apparence de couronne sous un microscope électronique (*coronam* est le terme latin pour couronne) en raison de la présence de glycoprotéines présentes sur l'enveloppe du virus. Les membres de cette grande famille de virus peuvent provoquer des maladies respiratoires, entériques, hépatiques et neurologiques chez différentes espèces animales, notamment les chameaux, les bovins, les chats et les chauves-souris. À ce jour, sept CoV humains (HCoV) – capables d'infecter les humains – ont été identifiés. En général, les estimations suggèrent que 2 % de la population sont porteurs sains d'un CoV et que ces virus sont responsables d'environ 5 % à 10 % des infections respiratoires aiguës[1291].

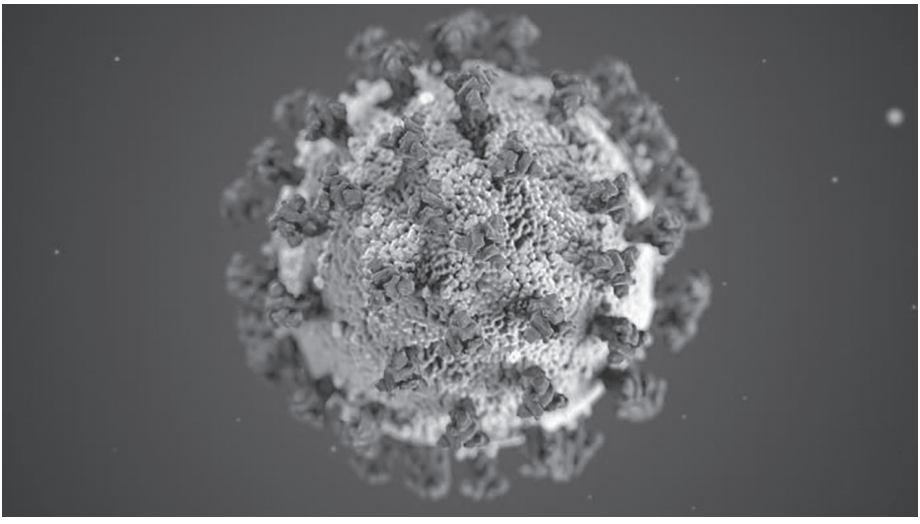


Figure 37. Illustration du SARS-CoV-2 responsable de l'épidémie CoVID-19.

Cette illustration, créée aux CDC « Centers for Disease Control and Prevention », révèle la morphologie du coronavirus. Notez les pointes qui ornent la surface externe du virus, qui donnent l'apparence d'une couronne entourant le virion, lorsqu'elles sont vues au microscope électronique.

Le SARS-CoV, SARS-CoV-2 et MERS-CoV provoquent des épidémies de gravité clinique variable avec des manifestations respiratoires et extra-respiratoires avec des taux de mortalité importants. Concernant le SRAS-CoV, le MERS-CoV, les taux de mortalité atteignent respectivement 10 % et 35 %.

Comme pour les autres pathogènes respiratoires, dont la grippe et les rhinovirus, la transmission se produirait par le biais de gouttelettes respiratoires provenant de la toux et des éternuements. L'analyse des données relatives à la propagation du SRAS-CoV-2 en Chine semble indiquer qu'un contact étroit entre les individus est nécessaire. En fait, la propagation est principalement limitée aux membres de la famille, aux professionnels de la santé et à d'autres contacts étroits.

Sur la base des enquêtes menées par le CDC chinois, le temps d'incubation pourrait généralement être compris entre 3 et 7 jours et jusqu'à 2 semaines car le temps le plus long entre l'infection et les symptômes était de 12,5 jours.

Les manifestations de l'infection

Le spectre clinique de CoVID-19 varie des formes asymptomatiques à des formes plus graves caractérisées par une insu□sance respiratoire qui nécessite une ventilation mécanique et un soutien dans une unité de soins intensifs, voir

des manifestations multi-organiques et systémiques (septicémie, choc septique et syndrome de défaillance multiviscérale).

Les patients atteints de CoVID-19 peuvent présenter des symptômes légers, modérés ou sévères.

Les symptômes légers (≈ 81% des cas) ressemblent aux symptômes d'autres infections virales des voies respiratoires supérieures, notamment une légère fièvre, une toux (sèche), un mal de gorge, une congestion nasale, des maux de tête, des douleurs musculaires ou un malaise. Une pneumonie légère ou modérée peut être présente avec de la toux et essoufflement sans signe de pneumonie sévère.

Dans la pneumonie sévère (≈ 14% des cas), de la fièvre est associée à une dyspnée sévère, une détresse respiratoire, une tachypnée (> 30 respirations / min) et une hypoxie (SpO2 <90% sur l'air ambiant). Cependant, le symptôme de fièvre doit être interprété avec prudence car même dans les formes sévères de la maladie, il peut être modéré voire absent. La cyanose peut survenir chez les enfants. Dans cette définition, le diagnostic est clinique et l'imagerie radiologique est utilisée pour exclure les complications.

Chez les malades critiques (≈ 5% des cas), on observe une insuffisance respiratoire, un choc septique et / ou un syndrome de défaillance multiviscérale.



Les caractéristiques de l'infection par le SARS-CoV-2

L'infection par le coronavirus se déroule en deux phases.

Une première phase virale où le virus se multiplie et pendant laquelle sont sollicitées nos trois lignes de défenses.

1. **La première ligne de défense** est composée de nos barrières physiques, microbiennes et chimiques avec notamment les

Plusieurs études dé□nissent le pro□l de cytokines associées à la sévérité de la pathologie CoVID-19. En général, la hausse des niveaux de cytokines comme l'IL-6, l'IL-10 et le TNF-α, la lymphopénie (qui touche les lymphocytes T4 et T8) et la baisse de l'expression de l'IFN-γ par les lymphocytes T4, entre autres, sont associées à un CoVID-19 sévère[1293,1294].

La tempête in□ammatoire est donc l'une des caractéristiques majeures parmi les marqueurs de sévérité de l'infection par coronavirus. Les cytokines IL-1, IL-6, TNF-α, la CRP et la ferritine se retrouvent dans des niveaux élevés chez les patients manifestant des signes de sévérité de la maladie. Parmi ces cytokines, l'IL-6 semblerait jouer un rôle clé dans cette tempête in□ammatoire.

La tempête inflammatoire peut mener à l'asphyxie et à la défaillance multiviscérale

Pendant une tempête in□ammatoire, les réponses des chimiokines et des cytokines sont dérégulées à la fois en intensité et en cinétique, ce qui entraîne des dommages excessifs à l'hôte en raison de l'in□ltration des cellules immunitaires in□ammatoires. Les lésions pulmonaires aiguës causées par cette réponse in□ammatoire excessive sont généralement caractérisées par une destruction et des dommages importants de l'épithélium respiratoire conduisant au syndrome de détresse respiratoire aiguë[1295].

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë est une complication mortelle d'une infection grippale ou une infection à certains coronavirus dont le SARS-Cov-2. Ce syndrome associe des dommages à la barrière épithélio-endothéliale, une fuite de liquide dans la lumière alvéolaire et une insu□sance respiratoire.

L'IL-1 et l'IL-6 au niveau systémique informent l'hypothalamus de produire des prostaglandines et d'augmenter la température créant la □èvre, ainsi qu'une augmentation du rythme cardiaque et respiratoire. Si l'in□ammation persiste ou augmente, elle peut se répandre au système cardiovasculaire créant une vasodilatation des vaisseaux, baissant dramatiquement les résistances périphériques, donnant lieu à une hypoperfusion générale et provoquant une défaillance multi-viscérale (reins, cœur, foie).

Zoom sur le mécanisme d'action

Après l'entrée des virus dans la cellule et la multiplication de ces virus, la

conduit à une fuite de liquide (plasma) à travers l'espace interstitiel, allant jusqu'à inonder les alvéoles elles-mêmes. Les médiateurs cytokiniques (IL-1, IL-6, TNF-α) vont recruter de grandes quantités de polynucléaires neutrophiles dans les alvéoles. Ils vont commencer à détruire les virus grâce à des espèces réactives de l'oxygène. Mais hélas les radicaux libres □niront par abimer un peu plus les cellules alvéolaires. Il s'ensuit une augmentation de la pression de surface de l'alvéole. Le liquide accumulé dans l'alvéole empêche les échanges gazeux, entraîne une perte de la capacité respiratoire et provoque une hypoxie (manque d'oxygène). Le résultat va conduire à moins de surface d'échanges gazeux (plus d'hypoxie) mais aussi à une perte de surfactant (collapse alvéolaire). L'alvéole se remplit de débris cellulaires, réduisant considérablement les échanges gazeux et donnant lieu à une toux productive.



Prevention et traitement

Les mesures préventives, mesures barrières et con□nement, sont mises en place pour limiter la propagation des cas. Parce qu'une épidémie augmentera tant que le Ro est supérieur à 1, les mesures de contrôle doivent se concentrer sur la réduction de la valeur à moins de 1. Le Ro est le nombre de personnes que peut infecter une personne ayant un virus donné. Dans le cas du coronavirus, le Ro est compris entre 2 et 4, c'est-à-dire qu'une personne peut infecter entre 2 et 4 personnes, soit 3 en moyenne. Autrement dit, 1 personne peut infecter 27 personnes après 4 passages. Le Ro est un peu plus élevé que celui de la grippe ; c'est donc un virus très contagieux.

Les stratégies préventives sont donc axées sur l'isolement des patients et le contrôle minutieux des infections, y compris les mesures appropriées à adopter pendant le diagnostic et la prestation de soins cliniques à un patient infecté.

Le traitement est actuellement symptomatique et l'oxygénothérapie représente la principale intervention thérapeutique pour les patients atteints d'une infection sévère. La ventilation mécanique peut être nécessaire en cas d'insu□sance respiratoire réfractaire à l'oxygénothérapie, alors que le soutien hémodynamique est essentiel pour gérer le choc septique.

Plusieurs traitements font actuellement l'objet de plus de 800 études cliniques dans les di□érents pays infectés par le SARS-COV-2. Certaines de ces études cliniques testent des antiviraux a□n d'empêcher le virus de se multiplier ou de pénétrer dans les cellules. D'autres stratégies de traitement visent à limiter la tempête cytokinique. Une étude clinique utilisant le dexaméthasone, un glucocorticoïde de synthèse et une autre étude le tocilizumab, un anticorps monoclonal bloquant le récepteur à l'IL-6 semblent donner des résultats prometteurs sur les stades avancés de la maladie ce qui montre l'importance du système immunitaire et du terrain immunitaire dans cette maladie. C'est plus la réaction immunitaire qui tue que le virus en lui-même.

Les pistes thérapeutiques explorées à l'heure actuelle s'attaquent donc essentiellement au virus (antiviraux) et à l'in□ammation par des approches qui ciblent une ou deux cibles bien spéci□ques.



Pistes thérapeutiques alternatives

La pensée scientifique dominante dans cette épidémie de CoVID-19 est issue de l'école de Pasteur et de Koch. Les seules approches préventives proposées sont des mesures barrières contre le virus et le vaccin qui mettra plusieurs mois à être proposé s'il fonctionne. Les principaux outils thérapeutiques sont les antiviraux pour éradiquer le virus.

Pasteur à l'époque en conflit avec Béchamp aurait dit « le terrain n'est rien, le microbe est tout ». Plus de cent ans après, il est encore difficile de changer les mentalités et de faire admettre l'existence du terrain prôné par de nombreuses médecines traditionnelles que ce soit la médecine traditionnelle chinoise, ayurvédique ou européenne.

Pourtant, la pandémie de CoVID-19 nous montre à quel point le terrain est important dans le bon fonctionnement du système immunitaire. En effet, le SARS-CoV-2 s'attaque plus facilement aux personnes âgées de plus de 65 ans ou bien aux personnes plus jeunes mais présentant des faiblesses au niveau du terrain : obésité, hypertension, diabète ou maladies cardiovasculaires.

Une étude (https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-decessi-italia) réalisée en Italie sur des patients décédés du coronavirus a montré que 98 % (n=710) des personnes décédées avaient au moins une comorbidité. 73 % des personnes avaient de l'hypertension et 31,3 % avaient du diabète.

Maladie	N	%
Hypertension	655	73
Diabète	281	31,3
Cardiopathie ischémique	249	27,8
Fibrillation auriculaire	213	23,7
Arrêt cardiaque	153	17,1
Accident vasculaire cérébral	101	11,3

Tableau 17. Comorbidités les plus communes chez les patients décédés du coronavirus.

D'autres études nous montre que l'obésité, est un facteur de risque majeur de faire une forme grave et de développer une tempête inflammatoire chez les patients de moins de 60 ans atteints du CoVID-19[1296]. Il a en effet été observé que le besoin de soins intensifs et notamment de ventilation mécanique augmentait avec l'indice de masse corporelle[1297].

Cette pandémie de CoVID-19 nous montre à quel point le terrain est un facteur de risque majeur. Mais il est difficile de sortir du cadre imposé, de proposer d'autres alternatives, de sortir des sentiers battus…

Et pourtant …

Nous sommes habités par de nombreux microbes avec lesquels nous cohabitons pour le meilleur ou pour le pire parfois. Et l'équilibre est parfois très fragile…

Pour ma part, la virulence d'un microbe est la plupart du temps fonction du terrain dans lequel il évolue et c'est d'autant plus vrai avec le SARS-CoV-2 dont l'infection peut être dans certains cas asymptomatique et dans d'autres cas très grave.

Il me semble aujourd'hui indispensable d'agir sur son terrain et surtout sur son terrain immunitaire en attendant un vaccin ou un traitement qui sera probablement réservé aux formes les plus graves.

Le terrain immunitaire, c'est-à-dire la capacité de notre organisme à se défendre contre des microbes de façon e□cace mais pas trop agressive pour ne pas léser les tissus, est la résultante de plusieurs paramètres :

Le terrain génétique : les gènes avec lesquels nous sommes nés, ainsi que la capacité de ces gènes à s'exprimer (c'est ce que l'on appelle l'épigénétique) ;

Le terrain microbien : nous vivons en permanence avec des virus qui nous ont infectés depuis notre enfance (Herpès virus, cytomégalovirus, Epstein Barr Virus), des parasites, des bactéries qui modulent notre réponse immunitaire.

Le terrain nutritionnel : de nombreux nutriments essentiels (vitamines, minéraux, oligo-éléments, acides gras) sont nécessaires à un bon fonctionnement de notre système immunitaire. Ils ne peuvent pas être synthétisés par notre organisme et doivent être récupérés dans l'alimentation. Malheureusement, l'alimentation moderne transformée et le fast-food sont carencés en certains micronutriments essentiels à un bon fonctionnement du système immunitaire.

L'écosystème intestinal : nos intestins sont une porte majeure d'entrée de pathogène et sont donc protégés par un système immunitaire très présent au niveau intestinal. Il in□uence la réponse immunitaire dans l'ensemble de l'organisme et notamment au niveau pulmonaire.

Le terrain psychoneuroendocrinien : il faut arrêter de nier l'e□et du stress ou du système nerveux autonome sur notre système immunitaire. Les cellules immunitaires possèdent des récepteurs pour de nombreux neurotransmetteurs.

Pour une bonne immunité antivirale, il faut de bonnes muqueuses, une bonne immunité innée, une bonne immunité adaptative et une bonne résolution de l'inflammation qui dépendra en grande partie de la qualité de votre terrain immunitaire.

Dans une vision plus intégrative et systémique de l'immunité (méthode ISIS), il faudra déterminer quels sont les facteurs de déstabilisation de votre immunité et apporter des solutions en immunomodulation par l'intermédiaire de superaliments, de compléments ou d'actions mise en place pour améliorer votre hygiène de vie. Les mesures mises en place viseront donc à corriger le terrain immunitaire. Vous trouverez ci-dessous quelques pistes à explorer.

Adoptez une alimentation anti-in□ammatoire

Chez les individus en bonne santé, les infections respiratoires sont légères et les réponses pro- et anti-in□ammatoires qui s'ensuivent sont équilibrées. En revanche, une réponse immunitaire trop in□ammatoire appelée « tempête cytokinique » est généralement associée à des infections graves.

Modi□er son terrain in□ammatoire ne se fait pas du jour au lendemain donc si vous attendez d'être malade pour adopter une alimentation anti-in□ammatoire, ce sera sûrement trop tard. Modi□er son terrain in□ammatoire peut prendre des mois. Le principe repose sur la consommation de bonnes graisses anti-in□ammatoires qui seront stockées dans l'organisme et qui pourront le cas échéant permettre la résolution de l'in□ammation. Si vous ne consommez que des graisses pro-in□ammatoires, votre réponse immunitaire sera probablement excessive et vous risquez d'engendrer des dommages aux tissus.

Graisses, obésité et risque augmenté

L'obésité est devenue une menace majeure pour la santé publique en raison de sa forte prévalence mondiale et de son association avec un risque accru de développer des maladies chroniques. D'après l'OMS, l'obésité a□ecte plus d'un demi-milliard d'adultes dans le monde, avec environ 3,5 millions de décès imputables chaque année. L'obésité est associée à un risque accru d'infections et de cancers et des recherches récentes suggèrent que l'obésité peut provoquer un dysfonctionnement immunitaire.

Les mécanismes contribuant au dysfonctionnement immunitaire induit par l'obésité ont surtout été attribué à une augmentation de l'in□ammation et une augmentation de la tolérance vis-à-vis des virus ou des cellules cancéreuses. Récemment, Lydia Lynch[1298] et son équipe ont montré que l'absorption par les cellules NK des lipides de l'environnement dans l'obésité humaine interfère avec leur capacité à tuer des cellules infectées par des virus. Ces cellules NK sont « paralysées » par l'excès de lipides absorbés lors d'un régime riche en graisse. Leurs données suggèrent que l'obésité interfère avec le bon fonctionnement du système immunitaire et que cela peut être en partie responsable de l'augmentation des risques de cancer et d'infection observés dans l'obésité.

De nombreuses études montrent que c'est n'est pas seulement la quantité des graisses qui est importante mais plus leur qualité. En effet, une autre étude[1299] publiée en 2018, montre que chez des souris obèses dont l'immunité est dysfonctionnelle, le simple fait de supplémenter l'alimentation on oméga-3 (EPA et DHA) rétablit le bon fonctionnement du système immunitaire. Les chercheurs observent une amélioration des fonctions immunitaires et notamment de la phagocytose, de la cytotoxicité NK, de la chimiotaxie et une augmentation de la prolifération des lymphocytes. Une diminution du stress oxydatif est aussi observée.

Les acteurs clés émergents dans les processus conduisant à l'échec de la surveillance immunitaire qui peuvent favoriser l'apparition du cancer ou l'augmentation des infections chez les sujets obèses sont le tissu adipeux viscéral et sa composition en acides gras, en particulier les acides gras polyinsaturés pro-inflammatoires. En particulier, un rapport réduit d'acides gras poly-insaturés oméga-3 sur oméga-6, une augmentation des oméga-6 et des modifications du profil individuel des acides gras oméga-6 ont été observés dans les adipocytes de personnes obèses par rapport aux personnes minces[1300,1301].

Zoom sur les acides gras dans l'obésité, l'immunité et l'inflammation

L'analyse de la teneur en acides gras adipocytaires de sujets obèses par rapport à des sujets minces n'a montré aucune variation significative du niveau de l'acide linoléique mais a montré une diminution nette de l'acide γ-linolénique (aux propriétés moins inflammatoires) et une augmentation considérable de l'acide arachidonique pro-inflammatoire et de l'acide adrénique. Ces résultats indiquent que dans les adipocytes de sujets obèses, une dérégulation de la voie métabolique oméga-6 conduisant à l'acide arachidonique et à l'acide adrénique se produit, induisant un milieu inflammatoire et une production accrue de médiateurs de l'inflammation. Le statut inflammatoire des adipocytes était indépendant du degré d'obésité mais était associé à une augmentation du rapport acide arachidonique sur EPA.

La composition relative des acides gras oméga-3 et oméga-6 du tissu adipeux viscéral, qui reflète l'apport alimentaire, pourrait jouer un rôle pivot en raison de la capacité de ces molécules à exercer des activités anti ou pro-inflammatoires, respectivement. Ces observations suggèrent que des changements qualitatifs, autres que quantitatifs, des acides gras du tissus adipeux viscéral peuvent influencer les fonctions des cellules immunitaires[1302].

Il est généralement admis que les cellules immunitaires résiduelles du tissu adipeux viscéral jouent un rôle majeur dans l'état inflammatoire associé à l'obésité. Ainsi, le tissu adipeux viscéral pourrait représenter le lieu initial où les

informations alimentaires liées aux acides gras poly-insaturés sont transférées au système immunitaire a□n de réguler l'homéostasie immunitaire générale.

Il existe un lien entre les cytokines pro-in□ammatoires et les médiateurs lipidiques de l'in□ammation puisque certains chercheurs[1303] ont montré que l'IL-6 et le TNF-α, deux cytokines libérées lors du processus in□ammatoire et lors de la tempête in□ammatoire activent les phospholipases pour induire la libération d'acides gras polyinsaturés (AGPI) du pool de phospholipides de la membrane cellulaire. Les AGPI forment des précurseurs des eicosanoïdes pro- et anti-in□ammatoires et les deuxièmes sont capables de supprimer la production excessive d'IL-6 et de TNF-α s'ils sont produits en quantité su□sante. Dans l'infection par le SARS-CoV2, les cytokines pro-in□ammatoires sont en quantité excessive pendant la phase in□ammatoire de l'infection car elles ne sont surement pas régulées par les médiateurs lipidiques issus des AGPI anti-in□ammatoires surement en quantité insu□sante chez ces personnes en surpoids ou présentant des comorbidités, comme l'hypertension, les maladies cardiovasculaires ou le diabète. Des comorbidités qui ont été aussi liées à un manque d'AGPI de type oméga-3 par plusieurs études[1304].

Autres micro et macronutriments intéressants dans l'immunité antivirale

L'état nutritionnel de l'hôte, jusqu'à récemment, était peu considéré comme un facteur contribuant à l'émergence d'une maladie infectieuse. Or, l'état nutritionnel de l'hôte peut in□uer non seulement sur la réponse de l'hôte au pathogène, mais également sur la constitution génétique du génome viral[1305]. Cette dernière constatation modi□e considérablement notre conception des interactions hôte-pathogène et crée un nouveau paradigme pour l'étude de tels phénomènes. Pratiquement tous les macronutriments et les micronutriments sont indispensables à un bon fonctionnement du système immunitaire et doivent être consommés en quantité su□sante au cours d'une alimentation équilibrée et peu transformée. Certains sont plus particulièrement reconnus nécessaires à une bonne résistance des trois lignes de défense dont nous avons parlé plus haut. Les micronutriments dont les preuves du soutien immunitaire sont les plus solides lors d'une infection virale sont les vitamines C, D, A, le sélénium et le zinc[1306].

Plusieurs études ont démontré les e□ets béné□ques de la supplémentation en zinc sur les maladies infectieuses respiratoires chez l'homme[1307]. La supplémentation quotidienne en zinc a permis de prévenir et traiter la diarrhée, diminuer la durée du rhume et le risque d'infections respiratoires. Bien qu'il existe des éléments de preuve suggérant un lien entre l'infection et la carence en zinc dans plusieurs autres maladies infectieuses, y compris la pneumonie, le paludisme, le VIH et la tuberculose, une plus grande recherche est nécessaire

pour évaluer l'e□et réel de la supplémentation en zinc sur la progression de ces maladies. Le zinc est aussi essentiel pour maintenir la structure et la fonction de la première ligne de défense ; celle des muqueuses et notamment celle de la muqueuse intestinale. Sa carence provoque des dommages aux cellules épidermiques et aux revêtements des voies gastro-intestinales et pulmonaires, ce qui peut faciliter l'entrée de pathogènes potentiels et d'agents nocifs dans le corps[752]. En résumé le zinc est un élément indispensable à un bon fonctionnement du système immunitaire. Il peut à la fois favoriser une bonne immunité anti-infectieuse et limiter une réaction in□ammatoire trop excessive qui pourrait entrainer des complications graves.

La carence en vitamine D, qui pourrait toucher plus d'un milliard de personnes sur la terre, et plus de la moitié des femmes ménopausées, est corrélée à un excès de mortalité toutes causes confondues. Cinq méta-analyses d'études pour la plupart de haute qualité ont montré que la vitamine D (300–3653 UI / jour) chez l'adulte et l'enfant peut réduire le risque d'infection des voies respiratoires[1306]. De meilleurs résultats ont été obtenus chez ceux ayant un faible statut en vitamine D.

La vitamine C contribue à la défense immunitaire en soutenant diverses fonctions cellulaires du système immunitaire inné et adaptatif. La vitamine C soutient la fonction de la barrière épithéliale contre les agents pathogènes et favorise l'activité de piégeage des oxydants de la peau, o□rant ainsi une protection potentielle contre le stress oxydatif de l'environnement. Une carence en vitamine C entraîne une dé□cience de l'immunité et une susceptibilité accrue aux infections. Chez les personnes âgées atteintes de pneumonie, la supplémentation en vitamine C peut réduire considérablement la gravité de la maladie, la durée de la maladie et le risque de décès, en particulier si les taux plasmatiques sont initialement faibles[1308]. À leur tour, les infections ont un impact signi□catif sur les niveaux de vitamine C en raison d'une in□ammation accrue et de besoins métaboliques plus importants[799].

La carence manifeste en sélénium augmente la pathogénicité et la gravité des infections par des souches bénignes ou légèrement virulentes de virus Coxsackie et de la grippe. Le sélénium est non seulement important pour stimuler l'immunité de l'hôte de type Th1 contre les infections virales mais, il semble aussi empêcher l'évolution des souches plus virulentes de certains pathogènes viraux. Curieusement, les e□ets béné□ques du sélénium ont été presque exclusivement rapportés pour les infections par les virus à ARN, alors que les informations sur les virus à ADN restent rares. Une exception notable est fournie par un essai d'intervention dans la province chinoise de QI dong, une région pauvre en sélénium. La supplémentation en sélénium a réduit l'incidence du cancer du foie associé à l'infection par le virus de l'hépatite B[1309].

Autres aliments clés anti-inflammatoires, la curcumine et la quercétine

La curcumine, le pigment principal du curcuma, est une substance anti-in□ammatoire et antioxydante potentiellement intéressante pour combattre la tempête cytokinique et les dommages induits aux poumons. **La quercétine** est une substance qu'on trouve notamment dans les câpres, les oignons, les échalotes, le sureau noir, les piments jaunes et d'autres aliments.

La curcumine s'est révélée la substance la plus e□cace devant la berbérine et l'épigallocatéchine gallate (EGCG) dans une étude comparant l'e□et anti-in□ammatoire de plusieurs substances naturelles sur di□érentes voies in□ammatoires[1310]. Dans cette étude, la curcumine est un inhibiteur très fort de la production d'IL-6 par les macrophages et de l'activation des plaquettes, bien plus e□cace qu'un glucocorticoïde de synthèse, la prednisolone.

Dans un modèle murin de syndrome de détresse respiratoire aiguë induit par un virus, la curcumine a réduit l'expression des principales cytokines IL6, IL10, interféron-γ et la chimiokine MCP1, ce qui était en corrélation avec une diminution marquée de l'in□ammation et une réduction de la □brose pulmonaire[1311]. La curcumine est aussi capable d'inhiber l'infection par le virus de la grippe et la pneumonie associée en inhibant l'expression des cytokines pro-in□ammatoires et d'autres marqueurs de l'in□ammation[1312].

La quercétine est un □avonoïde végétal qui possède de puissantes propriétés antioxydantes et anti-in□ammatoires. La quercétine a montré son e□cacité antivirale contre de nombreux virus dans di□érentes études. Elle est e□cace contre le virus de la grippe, de la dengue, le coronavirus murin et le virus syncitial respiratoire[1313,1314,1315].

Dans un modèle de maladie pulmonaire obstructive chronique, la quercétine a réduit les marqueurs du stress oxydatif et de l'in□ammation pulmonaire et a également réduit la progression de la maladie pulmonaire induite par les rhinovirus[1316].

La quercétine est aussi active contre le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient[1317] (MERS-CoV pour *Middle East respiratory syndrome coronavirus*). MERS-CoV est le nom d'un variant de coronavirus hautement pathogène découvert en 2012, provoquant en particulier un symptôme de pneumonie aiguë et dont le taux de mortalité est très élevé. Une personne sur trois infectée meurt de ce virus. Il se transmet entre humains, son origine animale est le dromadaire. Aucun vaccin ou traitement spéci□que n'est actuellement disponible.

Agissez sur votre écosystème intestinal, un modulateur de notre réaction immunitaire

Comme nous l'avons vu plus tôt, notre écosystème intestinal est un acteur important de notre réaction immunitaire. Une communauté microbienne équilibrée dans l'intestin est d'une grande importance pour la fonction immunitaire et la santé[1318]. Il a été démontré que les intestins a□ectent l'immunité pulmonaire grâce à un dialogue entre l'écosystème intestinal et les poumons, appelé axe intestin-poumon[1319]. Cet axe permettant la communication entre les intestins et les poumons est bidirectionnel c'est-à-dire que lorsque l'in□ammation se produit dans le poumon, l'axe poumon-intestin peut induire des changements dans le sang et le microbiote intestinal.

L'implication de l'axe intestin-poumon dans la pathogenèse des maladies pulmonaires constitue un domaine émergent et très prometteur[1320]. De plus en plus d'études indiquent que les réponses immunitaires, l'in□ammation et le développement de di□érentes maladies pulmonaires dépendent de l'écosystème intestinal et notamment des espèces microbiennes intestinales et des métabolites qu'y sont liés.

Les mécanismes par lesquels l'écosystème intestinal in□ue sur les réponses immunitaires et l'in□ammation dans les poumons, et vice versa, font l'objet d'études approfondies. Cependant, ces mécanismes ne sont pas encore complètement identi□és. Les microbes, les sels biliaires et d'autres stimuli immunitaires du tube digestif pourraient jouer un rôle vital dans l'immunité des muqueuses du système respiratoire[1321]. La circulation sanguine reliant la niche intestinale à celle du poumon permettrait le passage d'endotoxines, de métabolites microbiens, de cytokines et d'hormones. La muqueuse épithéliale, les cellules dendritiques, les peptides antimicrobiens, les niveaux de vitamine A, D et E sont des e□ecteurs majeurs de la réponse immunitaire aux agents environnementaux dans la lumière des voies respiratoires[1322].

Des études récentes montrent que le microbiote intestinal a un rôle essentiel dans la médiation des réponses immunitaires dans des sites distants, y compris le poumon. Leurs métabolites tels que les acides gras à chaine courte peuvent atteindre d'autres organes par la circulation sanguine pour exercer une régulation immunitaire et des e□ets anti-in□ammatoires. La colonisation directe des bactéries béné□ques du microbiote intestinal dans les voies respiratoires est un autre mécanisme possible. Plusieurs autres mécanismes ont été proposés tel l'implication de certaines populations de lymphocytes T régulateurs, les cytokines et médiateurs de l'in□ammation[1323].

Les communautés microbiennes pulmonaires et intestinales sont considérablement modi□ées dans une variété de troubles respiratoires[1324]. Les

bactéries commensales intestinales a□ectent probablement le processus des maladies infectieuses des voies respiratoires via une modulation immunitaire locale ou distale. En e□et, la réduction de la diversité dans le tractus gastro-intestinal a été suivie d'une mortalité considérablement accrue par infection virale respiratoire.

Zoom sur le mécanisme d'action

Cette augmentation de la mortalité due à une infection virale respiratoire était associée à une réponse immunitaire défectueuse caractérisée par une augmentation de cytokines in□ammatoires (IFN-γ pulmonaire, IL-6 et chimiokine CCL2) et une diminution du nombre de lymphocytes T régulateurs dans les poumons et l'intestin[1325]. Or les lymphocytes T régulateurs générés à la périphérie, connus sous le nom de Treg induits (iTreg), sont principalement stimulés dans les plaques de Peyer de la lamina propria et les ganglions lymphatiques mésentériques du petit et du gros intestin[1326]. Leur rôle est de contrôler le microbiote commensal et d'induire une tolérance vis-à-vis des allergènes et de contrôler la réaction in□ammatoire à la di□érence des lymphocytes T régulateurs générés dans le thymus (tThreg) qui sont plutôt impliqués dans la reconnaissance du soi et donc dans le contrôle des maladies auto-immunes.

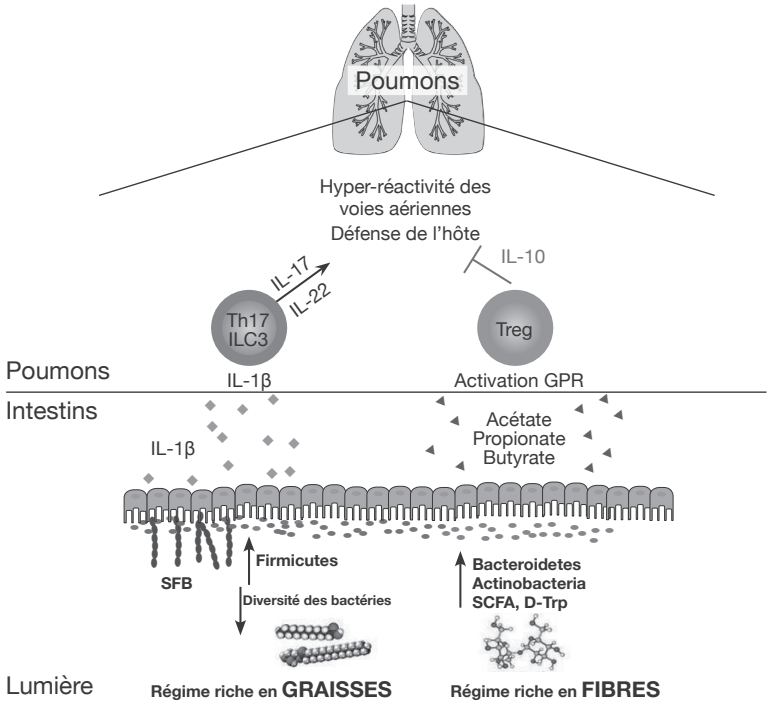


Figure 38. L'effet d'une alimentation riche en graisses ou en fibres sur le mirobiote, l'immunité et les poumons, d'après Jeremy P. McAleer et Jay K. Kolls[1318].

Agissez sur vos intestins pour prendre soin de vos poumons

Il existe donc bel et bien un axe intestin-poumon dans lequel l'écosystème intestinal est capable de contrôler la réponse immunitaire et in□ammatoire pulmonaire aux allergènes et aux microbes. Bien que l'axe intestin-poumon commence seulement à être compris, de nouvelles preuves indiquent qu'il existe un potentiel de manipulation de cet écosystème intestinal dans le traitement des maladies pulmonaires. De nouvelles stratégies thérapeutiques qui ciblent la manipulation du microbiome intestinal et de l'écosystème intestinal par les probiotiques, les prébiotiques, les substances naturelles ou les changements alimentaires ont déjà été essayés dans diverses maladies pulmonaires. Ces approches donnent des résultats encourageants dans la plupart des cas et peuvent améliorer les réponses immunitaires[1327].

Pour maintenir des muqueuses en bonne santé, la priorité est évidemment d'avoir une alimentation riche en □bres et un bon microbiote a□n de produire des acides gras à chaine courte dont on connait l'e□et protecteur sur les muqueuses et l'e□et immunomodulateur. Mais cela peut s'avérer insu□sant dans certaines situations. Il existe sur le marché de nombreux compléments alimentaires qui contribuent au maintien de muqueuses normales. J'ai moi-même eu l'occasion de tester PERMEA REGUL®+ des laboratoires COPMED pendant cette épidémie de CoVID-19 sur de la totai9 (ae0.22(1sin)4 (0.019 s dů[(do(t)6 (e

d'athérosclérose), où il inhibait l'expression des molécules d'adhésion par l'inhibition du facteur nucléaire kappa B (NF-κB)[1331]. *In vivo*, les propriétés anti-in□ammatoires du γ-oryzanol ont été démontrées dans la colite induite par le dextran sulfate de sodium (DSS). L'administration orale de γ-oryzanol a inhibé l'in□ammation chez les souris atteintes de colite induite par le DSS et a ainsi empêché la progression de la maladie[1332].

Les propriétés anti-in□ammatoires et hypolipidémiantes du γ-oryzanol ont également été démontrées dans des modèles de syndrome métabolique, tels que le syndrome métabolique induit par un régime riche en fructose chez le rat[1333]. Le γ-oryzanol diminue l'expression des cytokines in□ammatoires dans le tissus adipeux[1334]. De plus, la supplémentation de l'alimentation en γ-oryzanol pourrait diminuer les comorbidités cardiovasculaires et rénales dans l'obésité liée à une alimentation riche en sucre et en graisse[1335].

L'activité anti-in□ammatoire du γ-oryzanol est médiée par des e□ets directs et aussi probablement indirects via une action sur le microbiote. Son action anti-in□ammatoire directe se fait par inhibition du facteur de transcription pro-in□ammatoire NF-κB dans les macrophages, un facteur qui joue un rôle important dans l'exacerbation de l'in□ammation.

Réveillez votre nerf vague

Dans plusieurs pays, des chercheurs ont constaté la faible proportion de fumeurs parmi les personnes infectées par le coronavirus. En France, sur quelque 11 000 patients hospitalisés pour cause de CoVID-19, début avril, 8,5 % étaient des fumeurs, selon des données d'une étude[1336] réalisée par des chercheurs de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris et de l'institut pasteur. Le taux de fumeurs quotidiens en France s'élève pourtant à 25,4 %, selon Santé publique France. Même si ces résultats sont préliminaires, ces chercheurs se demandent si l'e□et protecteur de la cigarette pourrait être médié par la nicotine et si la nicotine pourrait empêcher l'entrée du virus dans la cellule.

Et si la nicotine avait tout simplement un rôle dans l'in□ammation en limitant la tempête in□ammatoire, responsable de la plupart des complications et décès. En e□et la cigarette à faible dose à un e□et relaxant en stimulant le système parasympathique. La nicotine se □xe sur les récepteurs à l'acétylcholine et mimique les e□ets de l'acétylcholine en stimulant le nerf vague et le système parasympathique.

Nous connaissons depuis le début des années 2000 le rôle joué par le nerf vague dans le contrôle de l'in□ammation depuis les études du Professeur Kevin Tracey et son équipe sur l'implication du système nerveux autonome dans la régulation de l'in□ammation[45]. Dans plusieurs modèles expérimentaux

de septicémie, d'ischémie myocardique et de pancréatite, tous caractérisés par une réaction immunitaire excessive, une stimulation du nerf vague était su□sante pour bloquer l'activité des cytokines[55,56]. Le système vagal peut être considéré comme un circuit de contrôle in□ammatoire du statut in□ammatoire en périphérie[57]. Si ce système chez les animaux est détruit, ils sont plus sensibles au choc endotoxémique[58].

Le nerf vague émet des signaux en libérant de l'acétylcholine, son principal neurotransmetteur, à ses terminaisons nerveuses périphériques. L'acétylcholine active les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine (nAChR)[48]. Les cellules immunitaires qui se sont révélées particulièrement sensibles à la modulation par l'activité du nerf vague sont les macrophages. Les macrophages expriment des récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine et répondent avec force à l'acétylcholine[49] mais aussi à la nicotine. Des études ont en e□et montré que l'acétylcholine diminue de manière dose-dépendante la production de cytokines pro-in□ammatoires (TNFα, d'IL-1β, d'IL-6 et d'IL-18) par les macrophages humains stimulés in vitro par des endotoxines[47]. De plus, des études in vivo ont aussi montré cet e□et de modulation de la sécrétion pro-in□ammatoire des macrophages, et cela dans plusieurs modèles expérimentaux d'in□ammation. Par la suite, dans plusieurs études, il a été démontré que l'activation du nerf vague a amélioré la maladie chez les modèles animaux de lésions d'ischémie-reperfusion[50], chocs hémorragiques[51], pancréatites[52], péritonites[53] et de colite induite[54]. Dans plusieurs modèles expérimentaux de septicémie, d'ischémie myocardique et de pancréatite, tous caractérisés par une réaction immunitaire excessive, une stimulation du nerf vague était su□sante pour bloquer l'activité des cytokines[55,56]. Des agonistes du récepteur à l'acétylcholine α7-nAChR, dont la nicotine, se sont révélés e□caces pour réduire la production des cytokines par les macrophages et l'in□ammation dans les modèles animaux de pancréatite[1337] et de de péritonite[1338].

D'autres observations faites avec le CoVID-19 montrent l'implication du terrain immunitaire et du système nerveux autonome dans cette infection.

Il a été observé une augmentation des embolies pulmonaires et une hypercoagulation[1339] chez les patients admis en réanimation. Or la dé□cience hématopoïétique du récepteur à l'acétylcholine α7-nAChR augmente le statut réactif plaquettaire[1340]. La réaction in□ammatoire excessive, la dé□cience de la voie anti-in□ammatoire cholinergique et la dé□cience en oméga-3 pourraient expliquer l'augmentation des thromboses associées au CoVID-19.

L'épithélium des voies respiratoires est sensible à la régulation par l'acétylcholine car il exprime di□érents types de récepteurs à l'acétylcholine. Ces récepteurs sont impliqués dans la régulation de la perfusion pulmonaire, qui semble être perturbée dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë atypique rapporté chez les patients CoVID-19[1341].

La réduction de la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC), un marqueur de l'activité du système nerveux autonome et du nerf vague est associée au développement de nombreuses a□ections retrouvées chez les patients à risque dans l'épidémie de CoVID-19. En e□et, une dysfonction du système nerveux autonome a été montrée dans le diabète sucré[1342], les maladies cardiovasculaires[1343], l'obésité[1344] et l'hypertension[1345]. La VFC semble aussi être associée inversement aux taux de glucose plasmatique[1346]. Quelle que soit la maladie, la VFC diminue avec l'âge, atteignant, chez certaines personnes de plus de 65 ans, des niveaux qui sont un facteur de risque de mortalité[1347] or l'âge est aussi un facteur important de mortalité avec le CoVID-19.

Les scienti□ques et les médecins considèrent que la variabilité de la fréquence cardiaque est un indicateur important de la santé et de la forme physique. En tant que marqueur de la résilience physiologique et de la □exibilité comportementale, il re□ète notre capacité à nous adapter e□cacement au stress et aux exigences environnementales. La VFC est également un marqueur du vieillissement biologique. Notre VFC est plus élevée lorsque nous sommes jeunes, et à mesure que nous vieillissons, la plage de variation de notre fréquence cardiaque au repos devient plus petite. Bien que la baisse de la VFC liée à l'âge soit un processus naturel, une VFC anormalement basse pour un groupe d'âge est associée à un risque accru de problèmes de santé futurs et de mortalité prématurée.

Nous connaissons depuis le début des années 2000 le rôle joué par le nerf vague dans le contrôle de l'in□ammation. Nous savons que la réduction de la variabilité de la fréquence cardiaque a été observée chez des patients endotoxémiques[1138]. Chez l'homme sain, un faible tonus vagal a été rapporté associé avec des taux accrus de cytokines pro-in□ammatoires (IL-6 et de TNF)[1140,1141]. Plusieurs études cliniques ont fourni des preuves sur la corrélation inverse entre la variabilité de la fréquence cardiaque et les marqueurs in□ammatoires, principalement dans les maladies immunitaires, les lésions cérébrales et les maladies cardiovasculaires[1142]. Il existe donc un lien solide entre la réduction de la variabilité cardiaque et l'augmentation de l'in□ammation. Mais comme l'œuf et la poule, on ne sait pas par où ça a commencé… Est-ce l'in□ammation chronique qui est à l'origine de la diminution de la VFC ou bien est-ce un dysfonctionnement du système nerveux autonome qui est à l'origine de l'augmentation de l'in□ammation ?

La bonne nouvelle c'est que …

La bonne nouvelle dans tout ça, c'est que rien n'est perdu et qu'il existe de nombreuses façons d'améliorer le fonctionnement de votre nerf vague.

Il est évident que ce n'est pas une bonne excuse pour se remettre à fumer ou commencer à fumer car la cigarette est associée à un risque augmenté de

développer de nombreuses maladies, 21 maladies chroniques selon le conseil québécois de la santé et du tabac : cancers, maladies cardiovasculaires, certaines infections, AVC, cataracte, maladies pulmonaires obstructives, etc.

Par contre, il est temps de changer d'alimentation et de chouchouter votre système nerveux autonome. Par exemple, une étude[1348] récente a révélé que la stimulation du nerf vague chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde inhibait la production dans le sang périphérique des cytokines pro-inflammatoires que sont le TNF-α, l'IL-1β et l'IL-6.

Dans une étude[1349] réalisée sur deux patients atteints de Covid-19, la stimulation non invasive du nerf vague a montré des résultats encourageants et notamment un soulagement immédiat et constant des symptômes d'oppression thoracique et d'essoufflement, ainsi qu'une amélioration de la capacité à nettoyer ses poumons.

D'autres données ont montré qu'une respiration lente à 8 respirations par min induisait une amélioration de la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC) chez des patients souffrant d'hypertension essentielle[1350].

Bien que des recherches plus systématiques soient nécessaires, il a été démontré que diverses modifications du régime alimentaire améliorent aussi la VFC. Les exemples incluent un régime méditerranéen, des acides gras oméga-3, des vitamines B, des probiotiques, des polyphénols et une perte de poids. On a constaté que certains aspects du régime alimentaire considérés comme indésirables, par exemple des apports élevés en graisses saturées ou trans et en glucides à indice glycémique élevé, réduisent la VFC.

De nombreuses pratiques permettent d'agir sur le système nerveux autonome, le système immunitaire et l'inflammation chronique. Le yoga, une ancienne méthode indienne, en fait partie. Le yoga utilise diverses méthodes de relaxation physique et mentale telles que les asanas, les exercices de respiration, les chants et la méditation. La pratique régulière du yoga aide à l'intégration du corps et de l'esprit et améliore ainsi la santé mentale et physique par la réduction du stress. Le yoga permet de diminuer le stress mais aussi les effets délétères du stress sur l'organisme et agit sur l'immunité a différents niveaux. D'une part, il diminue l'inflammation chronique et d'autre part il augmente l'immunité spécifique[1351]. Le Centre national pour la médecine complémentaire et alternative aux Etats-Unis (NCCAM) a recommandé le yoga comme médecine corps-esprit.

D'autres approches sont également intéressantes pour réduire le stress et l'inflammation. Des essais contrôlés randomisés ont documenté des réductions de l'activité des cytokines pro-inflammatoires après plusieurs types d'intervention comportementale, notamment la thérapie cognitivo-

comportementale[1143], l'exercice aérobie[1144], la méditation[1145] et le Tai Chi[1146]. Les biomarqueurs a□ectés par de telles interventions incluent les protéines et cytokines pro-in□ammatoires, par exemple, la protéine C-réactive, le facteur de nécrose tumorale, l'interleukine-6 et l'interleukine-1β.

Les infections chroniques, facteur de déstabilisation de notre immunité

Comme nous l'avons vu plus haut, les infections chroniques peuvent aussi être des facteurs importants de déstabilisation de notre immunité. Notamment, le cytomégalovirus, un virus de la famille des herpès virus pourrait être un candidat déstabilisateur important dans cette épidémie de CoVID-19 pour plusieurs raisons.

1. C'est un virus ubiquitaire qui infecte presque toutes les cellules et les tissus de l'organisme. Il est donc présent dans les poumons.
2. La plupart de son génome est destiné à manipuler notre système immunitaire pour pouvoir se reproduire et survivre à l'intérieur de notre organisme toute notre vie puisque c'est un virus que l'on n'élimine jamais.
3. Pour se multiplier et donc se propager il a besoin de notre système immunitaire, ou plus exactement d'une réaction in□ammatoire.
4. C'est un virus très contagieux puisque 40 % des enfants sont contaminés vers l'âge de 3-4 ans.
5. C'est un virus qui infecte entre 50 et 90 % de la population suivant les pays.
6. Pour se multiplier, il favorise un pro□l in□ammatoire et inhibe les réponses immunitaires antivirales (Voir le zoom ci-dessous : Zoom sur la modulation du système immunitaire par le HCMV)
7. Il participe au vieillissement immunitaire et prédispose à d'autres infections (voir le paragraphe ci-dessous : "Le HCMV vous fait vieillir plus vite sur le plan immunitaire")
8. En□n, chez les personnes immunodéprimées il peut être la cause d'une pneumopathie grave, au point d'être mortelle, comme dans l'infection par le CoVID-19.

Il serait donc intéressant de tester le statut des personnes développant des formes graves de CoVID-19. Sont-elles séropositives pour le HCMV et si c'est le cas essayer de limiter sa réactivation lors de l'infection avec le SARS-CoV2. Car la réaction in□ammatoire excessive observée chez ces patients atteints de SARS-CoV2 peut favoriser la réactivation et la multiplication du HCMV au niveau des poumons ce qui ampli□e encore plus la réaction in□ammatoire comme un serpent qui se mord la queue.

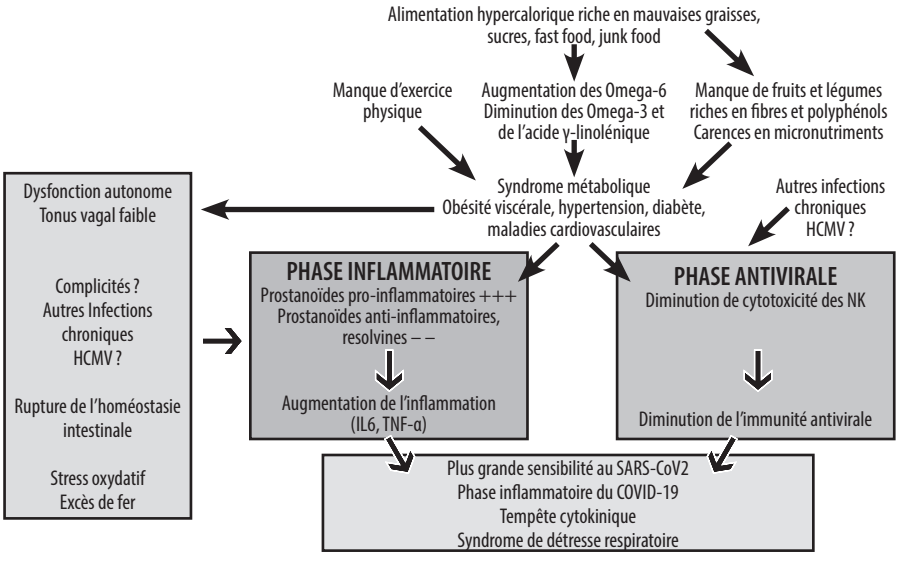


Figure 39. La pandémie de CoVID-19 dans l'œil d'ISIS.

Zoom sur la modulation du système immunitaire par le HCMV

Le cytomégalovirus qui coévolue avec les mammifères depuis 120 millions d'années a eu le temps de peaufiner sa stratégie de survie à l'intérieur de notre organisme. Pour cela, il souffre d'un dédoublement de la personnalité. D'un côté, il utilise les macrophages et la réaction inflammatoire pour sortir de sa phase de latence, se réactiver et se disséminer partout dans l'organisme et d'un autre côté, il manipule le système immunitaire pour se cacher de celui-ci.

En effet, lors de l'infection des monocytes par le HCMV, l'activation des voies NF-κB et PI3K participe à l'induction de la motilité des monocytes infectés, à leur migration à travers l'endothélium et plus tard à leur différenciation en macrophages pro-inflammatoires (M1) très favorables à la réplication du virus et à son adhésion aux cellules endothéliales[1352]. Des facteurs inflammatoires, notamment le facteur de nécrose tumorale (TNF) -alpha, l'interleukine-6 (IL-6) et l'oxyde nitrique synthase 2 sont produits par les macrophages M1 après infection par le HCMV. L'augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires est une des caractéristiques des patients atteints de formes graves du Covid-19.

Maintenant que le HCMV a trouvé une astuce pour se multiplier, il ne lui reste plus qu'à déjouer le système immunitaire. Pour arriver à ses fins, sa première cible concerne les cellules NK (Natural Killer) qui sont des lymphocytes immunitaires innés qui jouent un rôle essentiel dans la suppression de l'infection par le HCMV[1353]. La fonction des cellules NK, la cytotoxicité et la production de

cytokines, dépendent d'un équilibre entre les signaux d'activation et d'inhibition déclenchés par les récepteurs d'activation et d'inhibition exprimés sur les cellules NK[1354]. Ces récepteurs inhibiteurs agissent pour protéger les cellules saines exprimant le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I de la cytotoxicité par les cellules NK. Les récepteurs de type immunoglobuline (KIR) et NKG2A sont les récepteurs inhibiteurs les plus importants reconnaissant les molécules du CMH de classe I. Les cellules NK expriment également des récepteurs inhibiteurs reconnaissant d'autres ligands que les molécules du CMH de classe I.

Le HCMV pour de ne pas être démasqué dans les cellules infectées régule à la baisse le CMH de classe I à la surface des cellules a□n d'empêcher la reconnaissance des peptides viraux par les lymphocytes cytotoxique T8, ce qui rend par contre les cellules sensibles à la destruction par les cellules NK. Pour éviter ce problème, le HCMV code pour une protéine UL16, qui interagit avec les récepteurs activateurs des cellules NK ULBP1 et ULBP2 et les séquestre dans la cellule[1355].

Les cellules NK interagissent avec les cellules dendritiques plasmacytoïdes en favorisant leur maturation, leur activation et la libération de cytokines antivirales comme l'interféron alpha (IFN-α). Les cellules dendritiques plasmacytoïdes activées, de leur côté, favorisent la réponse immunitaire antivirale des NK en stimulant leur action cytotoxique et la production d'interféron gamma (IFN-γ)[1356].

Les cellules NK vieillissent avec le temps et deviennent moins e□caces. L'immunosénescence des cellules NK est caractérisée par une expression diminuée de plusieurs récepteurs activateurs et une cytotoxicité plus faible. Une expression altérée des récepteurs activateurs a également été décrite chez des patients cancéreux jeunes et âgés probablement due à une exposition chronique à des ligands sur des cellules tumorales. Ainsi, l'âge et de la charge virale peuvent agir en synergie pour diminuer l'immunosurveillance par les cellules NK des tumeurs ou des cellules infectées par des virus.

Le HCMV vous fait vieillir plus vite sur le plan immunitaire

Les personnes âgées sont une cible privilégiée du Covid-19 or le HCMV en nous faisant vieillir plus rapidement sur le plan immunitaire peut nous sensibiliser à d'autres infections. On observe au cours du vieillissement, de nombreuses altérations immunitaires et un mauvais contrôle des infections chroniques telles que celles par les herpès virus. Une étude publiée dans la revue *Immunity & Ageing* montre que le contrôle e□cace du HCMV est altéré pendant le vieillissement de personnes en bonne santé et la charge viral augmente[1357]. L'ADN viral a été détecté chez 24 % (9/37) des donneurs âgés de moins de 70 ans, mais chez tous les individus âgés de plus de 70 ans. En outre, la charge moyenne de HCMV n'était que de 8,6 copies par 10 000 monocytes

jusqu'à l'âge de 70 ans environ, puis augmentée de 30 fois pour atteindre 249 copies chez les personnes âgées.

Le HCMV, en contribuant à l'immunosénescence pourrait diminuer la réponse immunitaire à d'autres pathogènes. C'est ce qui a été montré dans une étude menée auprès de 1 454 adultes (âgés de 25 à 91 ans) a□n de déterminer l'association entre le HCMV et la réactivation d'un autre herpès virus latent, le virus herpès simplex de type 1 (HSV-1). Ce virus habituellement responsable de boutons de □èvre peut aussi être responsable dans de rares cas d'encéphalites herpétiques mortelles ou invalidantes. Les titres élevés d'anticorps dirigés contre le HSV-1 latent étaient signi□cativement associés à la fois à la séropositivité au HCMV et aux taux élevés d'anticorps au HCMV. Une évaluation par groupe d'âge spéci□que (<45, 45 à 64 ans et 65 ans et plus) a révélé que cette association était détectable tôt dans la vie (<45 ans). L'augmentation avec l'âge des anticorps anti-HSV-1 s'est produite chez les individus séropositifs au HCMV, mais non chez les sujets séronégatifs au HCMV.

Ces résultats suggèrent que le HCMV pourrait in□uer sur la réponse immunitaire à d'autres agents pathogènes et pourrait accélérer l'immunosénescence et les maladies associées[1358].

Zoom sur le profil immunitaire à risque des personnes âgées

L'état de santé des personnes âgées est corrélé au système immunitaire et un pro□l immunitaire à risque (*Immune Risk Profile* ou IRP en anglais) a été proposé[1359]. Les personnes âgées possédant ce phénotype ont une susceptibilité accrue aux infections, la réactivation d'agents pathogènes latents et une diminution de la réponse à la vaccination.

Ce phénotype re□ète une perte de fonction des lymphocytes T liée à l'âge qui se manifeste sous la forme de vastes expansions clonales de cellules de spéci□cité antigénique limitée. Il est associé à un rétrécissement marqué du répertoire des récepteurs de l'antigène des lymphocytes T. Il est récemment apparu que le HCMV, qui établit une infection persistante tout au long de la vie, généralement asymptomatique, pourrait bien être le moteur des expansions clonales et de la modi□cation des phénotypes et des fonctions des cellules CD8 chez la plupart des personnes âgées. Chez les rares non-infectés par le HCMV, un autre virus de l'herpès encore plus répandu, le virus Epstein-Barr, semble avoir le même e□et. Selon plusieurs chercheurs et médecins, les herpès virus persistants, en particulier le HCMV, agissent comme des stresseurs antigéniques chroniques et jouent un rôle causal majeur dans l'immunosénescence et la mortalité associée[1360]. Ce genre de situation, si elle perdure de manière chronique, conduit à l'épuisement ou à une dé□cience des fonctions e□ectrices des lymphocytes T et des cellules NK avec une accumulation de récepteurs inhibiteurs, des lymphocytes T8 et NK épuisés et une réponse défaillante face

aux différents pathogènes. Ce profil immunitaire à risque consiste en une combinaison de paramètres phénotypiques et sérologiques comprenant[1361] :

- ✓ Un faible ratio des lymphocytes T4 sur les lymphocytes T8 (provoqué par l'accumulation de cellules $CD8^+CD28^-$) ;
- ✓ Une expansion du sous-ensemble de lymphocytes T8 ($CD8^+CD28^-CD27^-$) ;
- ✓ Et la présence d'une infection virale persistante (souvent une séropositivité au cytomégalovirus ou à l'EBV).
- ✓ Et parfois à une diminution de la réactivité à l'interleukine 2.

Dans les cas d'immunosénescence associée au HCMV, on a également remarqué des changements du phénotype fonctionnel au sein de la population de lymphocytes T4 avec une diminution nette de la production d'IL-2. Cette cytokine est essentielle au maintien de la fonction et du nombre de lymphocytes T8 effecteurs au cours des infections chroniques. La séropositivité au CMV est aussi associée à des modifications marquées du phénotype du répertoire global des lymphocytes T4 chez les donneurs âgés en bonne santé, notamment une augmentation de l'expression du marqueur de surface CD57 et une diminution de l'expression des marqueurs de surface CD28 et CD27, profil phénotypique caractéristique d'un système immunitaire sénescent[1362]. Ce phénotype a également été associé à des marqueurs du vieillissement immunitaire tels que la déplétion de lymphocytes T naïfs, l'expansion des lymphocytes T mémoire à différenciation terminale, l'expression de marqueurs de la sénescence réplicative tels que CD57 et KLRG-1, ainsi que la production de cytokines pro-inflammatoires[1363].

Ces changements induits par le virus sont moins marqués chez les centenaires que chez ceux dont les études longitudinales ont montré un risque de décès plus élevé, c'est-à-dire ceux qui possèdent le profil immunitaire à risque. Des études gériatriques longitudinales ont montré une association entre le profil immunitaire à risque et un taux accru de mortalité chez les octogénaires. Le profil immunitaire à risque et la déficience cognitive prédisent ensemble 58 % des décès observés. Les troubles cognitifs étaient associés à une augmentation de l'interleukine 6 plasmatique. Les personnes présentant un ratio CD4 sur CD8 inférieur à 1 et une déficience cognitive étaient toutes décédées, alors que seulement 34 % des personnes ne présentant aucun des deux critères étaient décédées après 4 ans de suivi. Ces résultats indiquent une surcharge allostatique plus importante pour le premier groupe[1364]. Les individus au profil immunitaire à risque étaient dans tous les cas séropositifs pour le HCMV et l'EBV, ce qui suggère qu'une charge virale chronique chez les personnes âgées pourrait être importante pour le développement d'un phénotype à risque.

Toutes ces données indiquent que le SARS-Cov2, le virus de l'épidémie de Covid-19 en s'attaquant à des personnes âgées pourrait avoir des complices et

pourquoi pas, le cytomégalovirus ? Mais n'oublions pas que chez les personnes plus jeunes, le complice n° 1 est probablement le terrain pro-in□ammatoire et pro-oxydant lié à un manque d'exercice et de micronutriments anti-in□ammatoires, un surpoids dans la majorité des cas et probablement un déséquilibre du microbiote.



Quelles sont les leçons à tirer de cette pandémie ?

Dans son discours tant attendu au journal de 20h, le lundi 13 avril 2020, le président français Emmanuel Macron a lui-même reconnu que nous aurions de nombreuses leçons à tirer de cette pandémie. Au-delà du manque de tests, de masques, de blouses, de lits de réanimation, j'aimerais que l'on tire une autre leçon. Celle du manque de médecine préventive. À part les mesures barrières et le con□nement qui ont globalement bien été respectés, la population a sou□ert d'un manque de propositions et de solutions préventives thérapeutiques pour faire face à ce virus. Le paracétamol est la seule proposition thérapeutique que nous avons faite aux malades, pendant de longs mois. Les patients les plus graves étaient orientés vers les hôpitaux. Cette démarche a surchargé nos hôpitaux et mis toute la pression de la pandémie sur nos personnels soignants dont je salue, au passage, le courage et les e□orts. Nous avons fait une fois de plus, une médecine de la maladie. C'est-à-dire que nous avons attendu que la maladie soit bien avancée avant d'agir. Et pourtant tellement de choses auraient pu être faites si nous avions osé regarder le système immunitaire autrement.

Le président, lors de son discours a lui-même dit « toutes les pistes thérapeutiques seront explorées ». Alors Monsieur le Président, faites-le « en sortant des sentiers battus », « en sachant nous réinventer » encore deux de vos expressions. Car si tout le monde regarde le problème par le petit bout de la lorgnette et que tout le monde observe la même chose et se trompe, nous n'irons nulle part. Il faut parfois sortir du cadre pour trouver une solution telle que nous l'apprend l'énigme des neuf points à relier.

Cette pandémie nous aura appris, je l'espère, que le microbe n'est pas tout, que le terrain participe aussi à la maladie et qu'il est temps de faire une médecine de la salutogénèse, une médecine de la santé.

