



Le coronavirus a causé d'importants dommages (jaunes) aux poumons d'un homme de 59 ans décédé à l'hôpital universitaire George Washington, comme le montre un modèle 3D basé sur des tomodensitogrammes informatisés. HÔPITAL GEORGE WASHINGTON ET THÉÂTRE CHIRURGICAL

Comment le coronavirus tue-t-il? Les cliniciens retracent un déchaînement féroce à travers le corps, du cerveau aux orteils

Par **Meredith Wadman** , **Jennifer Couzin-Frankel** , **Jocelyn Kaiser** , **Catherine**

Matacic | 17 avril 2020 à 18h45

Les rapports COVID-19 de *Science* sont soutenus par le Pulitzer Center.

Un jour, lors de visites dans une unité de soins intensifs (USI) de 20 lits, le médecin Joshua Denson a évalué deux patients souffrant de convulsions, plusieurs souffrant d'insuffisance respiratoire et d'autres dont les reins étaient sur une dangereuse descente. Quelques jours plus tôt, ses rondes avaient été interrompues alors que son équipe tentait, et échouait, de ressusciter une jeune femme dont le cœur s'était arrêté. Tous partageaient une chose, dit Denson, médecin en soins pulmonaires et en soins intensifs à la Tulane University School of Medicine. "Ils sont tous positifs pour COVID."

que, bien que les poumons soient au sol zéro, leur portée peut s'étendre à de nombreux organes, y compris le cœur et les vaisseaux sanguins, les reins, les intestins et le cerveau.

«[La maladie] peut attaquer presque n'importe quoi dans le corps avec des conséquences dévastatrices», explique le cardiologue Harlan Krumholz de l'Université de Yale et de l'hôpital de Yale-New Haven, qui mène de multiples efforts pour recueillir des données cliniques sur COVID-19. "Sa férocité est à couper le souffle et humiliante."

Comprendre le déchaînement pourrait aider les médecins de première ligne à traiter la fraction des personnes infectées qui deviennent désespérément et parfois mystérieusement malades. Une tendance dangereuse et récemment observée à la coagulation du sang transforme-t-elle certains cas bénins en urgences potentiellement mortelles? Une réponse immunitaire trop zélée est-elle derrière les pires cas, suggérant qu'un traitement avec des médicaments immunosuppresseurs pourrait aider? Qu'est-ce qui explique le taux d'oxygène sanguin étonnamment bas que certains médecins signalent chez des patients qui ne sont pourtant pas à bout de souffle? «L'adoption d'une approche systémique peut être bénéfique alors que nous commençons à penser aux thérapies», explique Nilam Mangalmurti, un intensiviste pulmonaire à l'hôpital de l'Université de Pennsylvanie (HUP).

Histoire connexe

Pour les survivants de COVID-19 sévère, battre le virus n'est que le début



Ce qui suit est un instantané de la compréhension en évolution rapide de la façon dont le virus attaque les cellules du corps, en particulier chez environ 5% des patients qui tombent gravement malades. Malgré le fait que plus de

maintenant, les scientifiques doivent tirer des informations de petites études et de rapports de cas, souvent publiés à grande vitesse et non encore examinés par des pairs. «Nous devons garder un esprit très ouvert à mesure que ce phénomène progresse», explique Nancy Reau, une transplantation hépatique qui a traité des patients COVID-19 au Rush University Medical Center. "Nous apprenons encore."

L'infection commence

Lorsqu'une personne infectée expulse des gouttelettes chargées de virus et que quelqu'un d'autre les inhale, le nouveau coronavirus, appelé SARS-CoV-2, pénètre dans le nez et la gorge. Il trouve un chez-soi bienvenu dans la muqueuse du nez, selon une préimpression de scientifiques du Wellcome Sanger Institute et d'ailleurs. Ils ont découvert que les cellules y sont riches en un récepteur de surface cellulaire appelé enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2). Dans tout le corps, la présence d'ACE2, qui aide normalement à réguler la pression artérielle, marque les tissus vulnérables à l'infection, car le virus nécessite que ce récepteur pénètre dans une cellule. Une fois à l'intérieur, le virus détourne la machinerie de la cellule, faisant des myriades de copies de lui-même et envahissant de nouvelles cellules.

À mesure que le virus se multiplie, une personne infectée peut en perdre de grandes quantités, surtout au cours de la première semaine environ. Les symptômes peuvent être absents à ce stade. Ou la nouvelle victime du virus peut développer de la fièvre, une toux sèche, un mal de gorge, une perte d'odeur et de goût, ou des maux de tête et de corps.

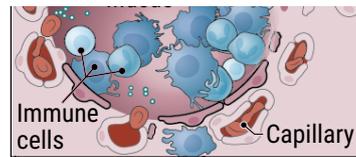
Si le système immunitaire ne repousse pas le SRAS-CoV-2 pendant cette phase initiale, le virus descend ensuite la trachée pour attaquer les poumons, où il peut devenir mortel. Les branches plus fines et distantes de l'arbre respiratoire du poumon se terminent par de minuscules sacs aériens appelés

minuscules vaisseaux sanguins qui se trouvent à côté des sacs aériens, l'oxygène est ensuite transporté vers le reste du corps. Mais alors que le système immunitaire se bat avec l'envahisseur, la bataille elle-même perturbe ce transfert sain d'oxygène. Les globules blancs de première ligne libèrent des molécules inflammatoires appelées chimiokines, qui à leur tour invoquent davantage de cellules immunitaires qui ciblent et tuent les cellules infectées par le virus, laissant un ragoût de cellules liquides et mortes - du pus - derrière. Il s'agit de la pathologie sous-jacente de la pneumonie, avec ses symptômes correspondants: toux; fièvre; et respiration rapide et superficielle. Certains patients COVID-19 se rétablissent, parfois sans plus de soutien que l'oxygène insufflé par les dents nasales.

Mais d'autres se détériorent, souvent de façon assez soudaine, développant une maladie appelée syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Les niveaux d'oxygène dans leur sang chutent et ils ont du mal à respirer. Sur les rayons X et les tomodensitogrammes, leurs poumons sont criblés d'opacités blanches là où l'espace noir - l'air - devrait être. Généralement, ces patients se retrouvent sous respirateurs. Beaucoup meurent. Les autopsies montrent que leurs alvéoles se sont remplies de liquide, de globules blancs, de mucus et de débris de cellules pulmonaires détruites (voir graphique).

L'impact d'un envahisseur

Dans les cas graves, le SRAS-CoV-2 atterrit dans les poumons et peut y endommager profondément. Mais le virus, ou la réponse du corps à celui-ci, peut blesser de nombreux autres organes. Les scientifiques commencent tout juste à sonder l'étendue et la nature de ce préjudice.



1 Lungs

A cross section shows immune cells crowding an inflamed alveolus, whose walls break down during attack by the virus, diminishing oxygen uptake. Patients cough, fevers rise, and it takes more and more effort to breathe.

2 Liver

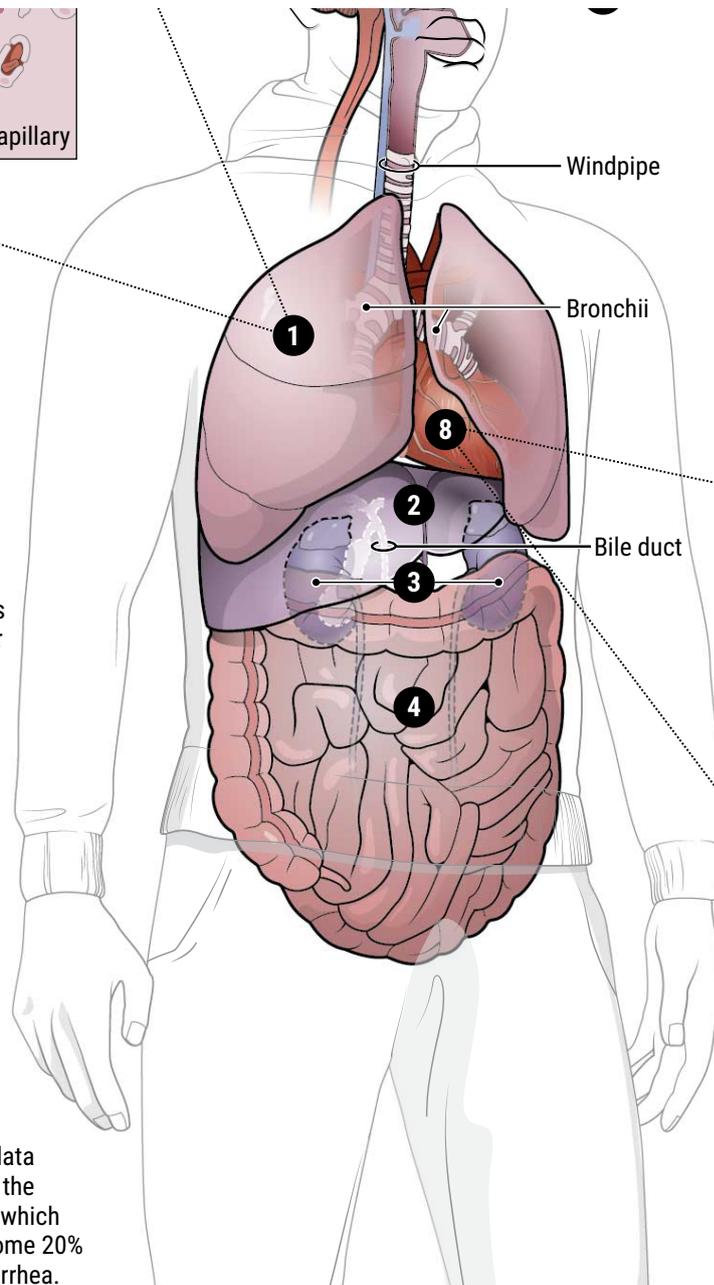
Up to half of hospitalized patients have enzyme levels that signal a struggling liver. An immune system in overdrive and drugs given to fight the virus may be causing the damage.

3 Kidneys

Kidney damage is common in severe cases and makes death more likely. The virus may attack the kidneys directly, or kidney failure may be part of whole-body events like plummeting blood pressure.

4 Intestines

Patient reports and biopsy data suggest the virus can infect the lower gastrointestinal tract, which is rich in ACE2 receptors. Some 20% or more of patients have diarrhea.



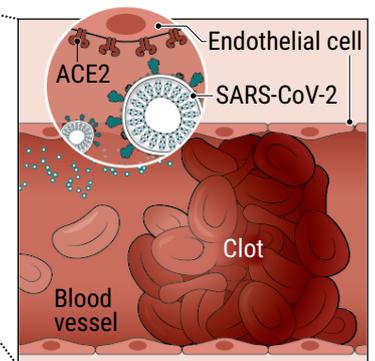
are directly caused by the virus.

6 Eyes

Conjunctivitis, inflammation of the membrane that lines the front of the eye and inner eyelid, is more common in the sickest patients.

7 Nose

Some patients lose their sense of smell. Scientists speculate that the virus may move up the nose's nerve endings and damage cells.



8 Heart and blood vessels

The virus (green) enters cells, likely including those lining blood vessels, by binding to ACE2 receptors on the cell surface. Infection can also promote blood clots, heart attacks, and cardiac inflammation.

V. ALTOUNIEN / SCIENCE

Certains cliniciens soupçonnent que la force motrice dans la trajectoire de descente de nombreux patients gravement malades est une réaction excessive et désastreuse du système immunitaire connue sous le nom de «tempête de cytokines», que d'autres infections virales sont connues pour déclencher. Les cytokines sont des molécules de signalisation chimique qui guident une réponse immunitaire saine; mais dans une tempête de cytokines,

Certaines études ont montré des niveaux élevés de ces cytokines induisant une inflammation dans le sang des patients hospitalisés COVID-19. «La morbidité et la mortalité réelles de cette maladie sont probablement dues à cette réponse inflammatoire hors de proportion au virus», explique Jamie Garfield, pneumologue qui soigne les patients COVID-19 au Temple University Hospital.

Mais d'autres ne sont pas convaincus. «Il semble y avoir eu un mouvement rapide pour associer COVID-19 à ces états hyperinflammatoires. Je n'ai pas vraiment vu de données convaincantes que ce soit le cas », explique Joseph Levitt, médecin en soins intensifs pulmonaires à la Stanford University School of Medicine.

Il craint également que les efforts visant à atténuer la réponse des cytokines ne se retournent. Plusieurs médicaments ciblant des cytokines spécifiques sont en cours d'essais cliniques chez des patients COVID-19. Mais Levitt craint que ces médicaments ne suppriment la réponse immunitaire dont le corps a besoin pour combattre le virus. «Il existe un risque réel que nous autorisions une plus grande réplication virale», explique Levitt.

Pendant ce temps, d'autres scientifiques se concentrent sur un système d'organes entièrement différent qui, selon eux, entraîne une détérioration rapide de certains patients: le cœur et les vaisseaux sanguins.

Frapper le cœur

À Brescia, en Italie, une femme de 53 ans est entrée dans la salle d'urgence de son hôpital local avec tous les symptômes classiques d'une crise cardiaque, y compris des signes révélateurs dans son électrocardiogramme et des niveaux élevés d'un marqueur sanguin suggérant des muscles cardiaques endommagés. D'autres tests ont montré un gonflement cardiaque et des cicatrices, et un ventricule gauche - normalement la chambre centrale

La façon dont le virus attaque le cœur et les vaisseaux sanguins est un mystère, mais des dizaines de prépublications et de documents attestent que de tels dommages sont courants. Un article du 25 mars dans *JAMA Cardiology* a documenté des lésions cardiaques chez près de 20% des patients sur 416 hospitalisés pour COVID-19 à Wuhan, en Chine. Dans une autre étude de Wuhan, 44% des 138 patients hospitalisés souffraient d'arythmies.

La perturbation semble s'étendre au sang lui-même. Parmi 184 patients COVID-19 dans une unité de soins intensifs néerlandais, 38% avaient du sang qui coagulait anormalement, et près d'un tiers avaient déjà des caillots, selon un article du 10 avril dans *Thrombosis Research*. Les caillots sanguins peuvent se séparer et atterrir dans les poumons, bloquant les artères vitales - une condition connue sous le nom d'embolie pulmonaire, qui aurait tué des patients atteints de COVID-19. Les caillots des artères peuvent également se loger dans le cerveau, provoquant un accident vasculaire cérébral. De nombreux patients ont des niveaux «dramatiquement» élevés de D-dimère, un sous-produit des caillots sanguins, explique Behnood Bikdeli, boursier en médecine cardiovasculaire au Columbia University Medical Center.

«Plus nous regardons, plus il devient probable que les caillots sanguins soient un acteur majeur dans la gravité et la mortalité de la maladie due à COVID-19», explique Bikdeli.

L'infection peut également entraîner une constriction des vaisseaux sanguins. On signale une ischémie dans les doigts et les orteils - une réduction du débit sanguin qui peut entraîner des chiffres gonflés et douloureux et la mort des tissus.

“ Plus nous regardons, plus il est probable que les caillots sanguins soient un acteur majeur dans la

Dans les poumons, la constriction des vaisseaux sanguins pourrait aider à expliquer les rapports anecdotiques d'un phénomène déroutant observé dans la pneumonie causée par COVID-19: Certains patients ont des niveaux d'oxygène dans le sang extrêmement bas et pourtant ne sont pas à bout de souffle. Il est possible qu'à certains stades de la maladie, le virus modifie l'équilibre délicat des hormones qui aident à réguler la pression artérielle et à restreindre les vaisseaux sanguins allant aux poumons. L'absorption d'oxygène est donc entravée par les vaisseaux sanguins rétrécis, plutôt que par les alvéoles obstruées. "Une théorie est que le virus affecte la biologie vasculaire et c'est pourquoi nous voyons ces niveaux d'oxygène vraiment bas", dit Levitt.

Si COVID-19 cible des vaisseaux sanguins, cela pourrait également aider à expliquer pourquoi les patients présentant des dommages préexistants à ces vaisseaux, par exemple du diabète et de l'hypertension artérielle, font face à un risque plus élevé de maladie grave. Les données récentes des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) sur les patients hospitalisés dans 14 États américains ont révélé qu'environ un tiers des patients avaient une maladie pulmonaire chronique, mais presque autant souffraient de diabète et que la moitié d'entre eux avaient une hypertension artérielle préexistante.

Mangalmurti dit qu'elle a été "choquée par le fait que nous n'avons pas un grand nombre d'asthmatiques" ou de patients atteints d'autres maladies respiratoires dans l'USI de HUP. «Il est très frappant pour nous que les facteurs de risque semblent être vasculaires: diabète, obésité, âge, hypertension.»

Les scientifiques ont du mal à comprendre exactement ce qui cause les dommages cardiovasculaires. Le virus peut attaquer directement la muqueuse du cœur et des vaisseaux sanguins, qui, comme le nez et les alvéoles, sont riches en récepteurs ACE2. Ou peut-être que le manque d'oxygène, en raison du chaos dans les poumons, endommage les vaisseaux

«Comprenons vraiment pas qui est vulnérable, pourquoi certaines personnes sont si gravement touchées, pourquoi cela se produit si rapidement ... et pourquoi il est si difficile [pour certains] de se rétablir.»

Plusieurs champs de bataille

Les craintes mondiales de pénurie de ventilateurs pour les poumons défaillants ont reçu beaucoup d'attention. Pas si une ruée vers un autre type d'équipement: les appareils de dialyse. «Si ces gens ne meurent pas d'insuffisance pulmonaire, ils meurent d'insuffisance rénale», explique la neurologue Jennifer Frontera du Langone Medical Center de l'Université de New York, qui a traité des milliers de patients COVID-19. Son hôpital met au point un protocole de dialyse avec différentes machines pour prendre en charge d'autres patients. Le besoin de dialyse peut être dû au fait que les reins, abondamment dotés de récepteurs ACE2, présentent une autre cible virale.

Selon une prépublication, 27% des 85 patients hospitalisés à Wuhan souffraient d'insuffisance rénale. Un autre a indiqué que 59% des près de 200 patients hospitalisés au COVID-19 à Wuhan et à proximité avaient des protéines et du sang dans l'urine, ce qui suggère des lésions rénales. Ceux qui ont une insuffisance rénale aiguë (AKI), étaient plus de cinq fois plus susceptibles de mourir que les patients COVID-19 sans elle, a rapporté la même prépublication chinoise.



Le personnel médical travaille pour aider un patient COVID-19 dans une unité de soins intensifs en Italie. ANTONIO MASIELLO / GETTY IMAGES

«Le poumon est la principale zone de bataille. Mais une fraction du virus attaque peut-être le rein. Et comme sur le vrai champ de bataille, si deux endroits sont attaqués en même temps, chaque endroit empire », explique Hongbo Jia, neuroscientifique à l'Institut de génie biomédical et de technologie de Suzhou de l'Académie chinoise des sciences et co-auteur de cette étude.

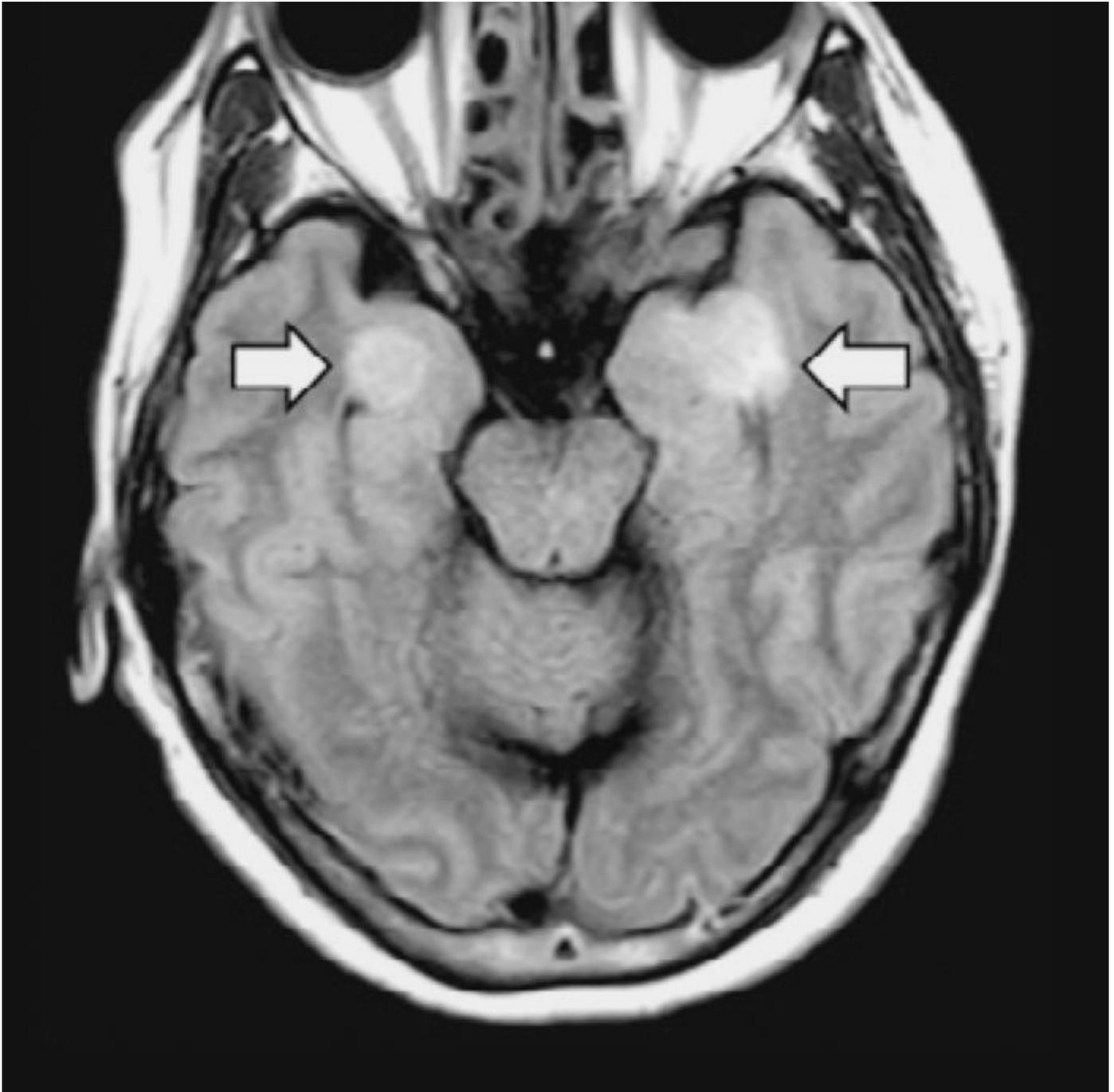
Des particules virales ont été identifiées sur des micrographies électroniques de reins provenant d'autopsies dans une étude, suggérant une attaque virale directe. Mais les lésions rénales peuvent également être des dommages collatéraux. Les ventilateurs augmentent le risque de lésions rénales, tout comme les médicaments antiviraux, notamment le remdesivir, qui est déployé expérimentalement chez les patients COVID-19. Les tempêtes de cytokines peuvent également réduire considérablement le flux sanguin vers le rein, causant des dommages souvent mortels. Et des maladies préexistantes comme le diabète peuvent augmenter le risque d'AKI. «Il y a tout un groupe de

Secouer le cerveau

Un autre ensemble frappant de symptômes chez les patients COVID-19 se concentre sur le cerveau et le système nerveux central. Frontera affirme que les neurologues sont nécessaires pour évaluer 5% à 10% des patients atteints de coronavirus dans son hôpital. Mais elle dit que «est probablement une sous-estimation flagrante» du nombre dont le cerveau est en difficulté, en particulier parce que beaucoup sont sous sédation et sous ventilateurs.

Frontera a vu des patients atteints d'encéphalite inflammatoire cérébrale, de convulsions et d'une «tempête sympathique», une réponse immunitaire qui est la version cérébrale d'une tempête de cytokines. Certaines personnes atteintes de COVID-19 perdent brièvement connaissance. D'autres ont des coups. Beaucoup déclarent avoir perdu leur odorat. Et Frontera et d'autres se demandent si, dans certains cas, l'infection déprime le réflexe du tronc cérébral qui détecte la privation d'oxygène. Ceci est une autre explication des observations anecdotiques selon lesquelles certains patients ne sont pas à bout de souffle, malgré des niveaux d'oxygène sanguin dangereusement bas.

Les récepteurs ACE2 sont présents dans le cortex neural et le tronc cérébral, explique Robert Stevens, médecin de soins intensifs à Johns Hopkins Medicine. Mais on ne sait pas dans quelles circonstances le virus pénètre dans le cerveau et interagit avec ces récepteurs. Cela dit, le coronavirus à l'origine de l'épidémie de syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) de 2003 - un proche cousin du coupable d'aujourd'hui - pourrait infiltrer les neurones et parfois provoquer une encéphalite. Le 3 avril, une étude de cas publiée dans le *International Journal of Infectious Diseases*, par une équipe au Japon, a signalé des traces de nouveau coronavirus dans le liquide céphalorachidien d'un patient COVID-19 qui a développé une méningite et une encéphalite, suggérant qu'il peut également pénétrer le système nerveux central.



Une femme de 58 ans atteinte de COVID-19 a développé une encéphalite, entraînant des lésions tissulaires dans le cerveau (flèches). N. POYIADJI *ET AL.*, *RADIOLOGIE*, (2020)

[DOI.ORG/10.1148/RADIOL.2020201187](https://doi.org/10.1148/RADIOL.2020201187)

Mais d'autres facteurs pourraient endommager le cerveau. Par exemple, une tempête de cytokines pourrait provoquer un gonflement du cerveau et la tendance exagérée du sang à coaguler pourrait déclencher des AVC. Le défi consiste maintenant à passer de la conjecture à la confiance, à un moment

Le mois dernier, Sherry Chou, neurologue au University of Pittsburgh Medical Center, a commencé à organiser un consortium mondial qui comprend désormais 50 centres pour recueillir des données neurologiques sur les soins que reçoivent déjà les patients. Les premiers objectifs sont simples: identifier la prévalence des complications neurologiques chez les patients hospitalisés et documenter leur évolution. À plus long terme, Chou et ses collègues espèrent recueillir des analyses, des tests de laboratoire et d'autres données pour mieux comprendre l'impact du virus sur le système nerveux, y compris le cerveau.

Chou spéculait sur une possible voie d'invasion: par le nez, puis vers le haut et à travers le bulbe olfactif - expliquant les rapports d'une perte d'odeur - qui se connecte au cerveau. «C'est une belle théorie qui sonne», dit-elle. "Nous devons vraiment aller le prouver."

La plupart des symptômes neurologiques «sont rapportés de collègue à collègue par le bouche à oreille», ajoute Chou. "Je ne pense pas que quiconque, et certainement pas moi, puisse dire que nous sommes des experts."

Atteindre l'intestin

Début mars, une femme du Michigan âgée de 71 ans est revenue d'une croisière sur le Nil avec une diarrhée sanglante, des vomissements et des douleurs abdominales. Au début, les médecins soupçonnaient qu'elle avait un bug de l'estomac commun, comme *Salmonella*. Mais après avoir développé une toux, les médecins ont prélevé un tampon nasal et l'ont trouvée positive pour le nouveau coronavirus. Un échantillon de selles positif pour l'ARN viral, ainsi que des signes de lésion du côlon observés lors d'une endoscopie, indiquaient une infection gastro-intestinale (GI) par le coronavirus, selon un article publié en ligne dans *The American Journal of Gastroenterology* (AJG).

échantillonnés. Et dans un article sous presse à *Gastroenterology*, une équipe chinoise a rapporté avoir trouvé l'enveloppe protéique du virus dans les cellules gastriques, duodénales et rectales dans les biopsies d'un patient COVID-19. «Je pense qu'il se reproduit probablement dans le tractus gastro-intestinal», explique Mary Estes, virologue au Baylor College of Medicine.

en relation

Un traitement antibiotique pour les complications de COVID-19 pourrait alimenter des bactéries résistantes



Écraser le coronavirus signifie «briser les habitudes de toute une vie». Les scientifiques du comportement ont quelques conseils



Souris, hamsters, furets, singes. Quels animaux de laboratoire peuvent aider à vaincre le nouveau coronavirus?



[Voir toute notre couverture de l'épidémie de coronavirus](#)

Des rapports récents suggèrent que jusqu'à la moitié des patients, en moyenne environ 20% selon les études, souffrent de diarrhée, explique Brennan Spiegel du Cedars-Sinai Medical Center à Los Angeles, co-rédacteur en chef d' *AJG*. Les symptômes gastro-intestinaux ne figurent pas sur la liste des symptômes du COVID-19 du CDC, ce qui pourrait entraîner la non-détection de certains cas de COVID-19, selon Spiegel et d'autres. «Si vous souffrez principalement de fièvre et de diarrhée, vous ne serez pas testé pour le COVID», explique Douglas Corley de Kaiser Permanente, Californie du Nord, co-éditeur de *Gastroenterology*.

La présence de virus dans le tractus gastro-intestinal augmente la possibilité troublante qu'il pourrait être transmis par les matières fécales. Mais il n'est pas encore clair si les selles contiennent des virus infectieux vivants, pas

du Moyen-Orient, un autre cousin dangereux du nouveau coronavirus, le risque de transmission fécale est probablement faible.

Les intestins ne sont pas la fin de la marche de la maladie dans le corps. Par exemple, jusqu'à un tiers des patients hospitalisés développent une conjonctivite - des yeux roses et larmoyants - bien qu'il ne soit pas clair que le virus envahit directement l'œil. D'autres rapports suggèrent des lésions hépatiques: plus de la moitié des patients atteints de COVID-19 hospitalisés dans deux centres chinois avaient des taux élevés d'enzymes indiquant une lésion du foie ou des voies biliaires, selon deux préimpressions. Mais plusieurs experts ont déclaré à *Science* qu'une invasion virale directe n'était probablement pas le coupable. Ils disent que d'autres événements dans un corps défaillant, comme des médicaments ou un système immunitaire en surmultiplication, sont plus susceptibles d'entraîner des dommages au foie.

Cette carte de la dévastation que COVID-19 peut infliger au corps n'est encore qu'un croquis. Il faudra des années de recherches minutieuses pour affiner l'image de sa portée et de la cascade d'effets cardiovasculaires et immunitaires qu'elle pourrait déclencher. Alors que la science progresse, du sondage des tissus sous microscopes au test des médicaments sur les patients, l'espoir est de trouver des traitements plus astucieux que le virus qui a stoppé le monde sur ses traces.

Publié dans: **La biologie, Coronavirus**

doi: 10.1126 / science.abc3208



Meredith Wadman

 [Courriel Meredith](#) |  [Twitter](#)



Jennifer Couzin-Frankel

Rédactrice

[✉ Courriel Jocelyn](#)

Catherine Maticic

Catherine Maticic est rédactrice en ligne associée, spécialisée en linguistique et en sciences sociales.

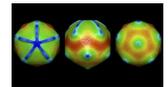
[🐦 Twitter](#)

Plus de nouvelles

Un «transfert de gènes» controversé pourrait désarmer un pathogène mortel du blé



Les virus géants ne sont pas vivants. Alors pourquoi ont-ils volé des gènes essentiels à la vie?



Repenser l'anorexie: la biologie peut être plus importante que la culture, de nouvelles études révèlent



Lisez le dernier numéro de *Science*

17 avril 2020

Vol 368, numéro 6488

