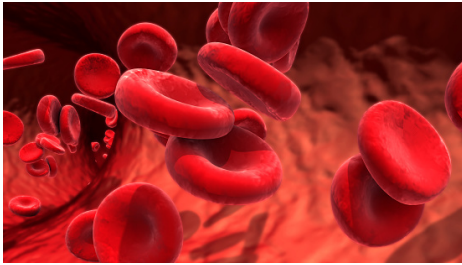


L'histoire des histones dans la Covid-19



Au cours de la COVID-19, le concept d'immuno-thrombose -c'est-à-dire des intrications complexes reliant les phénomènes de l'inflammation, de la coagulation et de la réponse immune- a pris toute son importance.

Depuis son apparition fin novembre 2019 en Chine, la pandémie de Covid-19 a été responsable de plus de 4 millions 500 000 décès dans le monde (chiffre du 20 septembre 2021) résultant d'une détresse

respiratoire réfractaire à toute thérapeutique et/ou d'une défaillance multiviscérale avec en particulier mise en évidence de thrombi intrapulmonaires à l'examen post-mortem. Ces patients ayant développé une forme sévère de la maladie présentent une augmentation de la mort des cellules impliquées dans la réponse immune, une réponse inflammatoire de forte intensité et une hypercoagulabilité. Cette mort cellulaire peut entraîner un relargage des histones. Celles-ci sont de petites protéines chargées positivement, présentes à l'état normal dans le noyau des cellules où elles se lient à l'ADN chargé négativement. En extra-cellulaire, ces histones sont cytotoxiques, ont des propriétés pro-inflammatoires et procoagulantes. Par ailleurs elles stimulent la sécrétion d'interleukine 6 qui favorise la réponse inflammatoire, avec en particulier augmentation de la C-réactive protéine, qui en retour va diminuer leur toxicité. Il a déjà été montré que les histones circulantes à une forte concentration favorisent, au cours de sepsis, le développement d'une hypercoagulabilité, la défaillance de nombreux organes et que leur taux est corrélé avec un mauvais pronostic pouvant même être fatal. (Ref1). Les auteurs de l'article dont il s'agit ici, ont donc recherché si un taux d'histones circulantes élevé est observé au cours des formes sévères de la Covid-19, ces histones étant donc considérées comme des médiateurs majeurs d'hypercoagulabilité et de mortalité.

Cette étude a concerné 113 patients adultes atteints de Covid-19 et suivis à l'hôpital royal universitaire de Liverpool du 30 mars 2020 au 16 mai 2020. Les critères d'inclusion comprenaient un test d'écouvillonnage nasal positif ou un diagnostic très probable selon le contexte ; ou bien une admission à l'hôpital pour au moins un des signes suivants : une fièvre supérieure à 38°C, une toux récente, une dyspnée ou une tachypnée. Les patients étaient divisés en quatre groupes selon la gravité de l'affection. Dans le groupe 1, les signes étaient mineurs voire absents si le motif d'hospitalisation était non lié à la Covid-19 ; dans le groupe 2 la symptomatologie était modérée, le patient présentant une dyspnée ou une hypoxie ou bien encore nécessitant un apport d'oxygène pour obtenir une saturation en oxygène supérieure à 96% ; dans le groupe 3, la maladie était critique, le patient présentant une insuffisance respiratoire nécessitant l'apport d'une oxygénothérapie par pression positive continue (CPAP) ou une ventilation assistée en service de réanimation ; enfin le groupe 4 correspondait aux patients décédés dans les 28 jours suivant leur admission à l'hôpital.

Concernant les 113 patients de l'étude, l'âge médian était de 65 ans (51-78 ans) ; 65 étaient des hommes (57,5 %) et 96 étaient des Blancs (85 %). La sévérité de la maladie était associée à l'admission à 1) une activation de la coagulation caractérisée par une élévation du taux des D-dimères ($p = 0,017$) et une diminution du taux de prothrombine ($p = 0,005$) ; à 2) un phénotype proinflammatoire caractérisé par une élévation de la CRP ($p < 0,001$) et de l'IL-6 ($p = 0,002$) de même qu'à une hypoxie et à un retentissement cardiaque. La durée médiane de séjour a été de 10 jours (3-20 jours) et 25 patients sont décédés dans les 28 jours suivant leur hospitalisation.

Corrélation entre le taux des histones circulantes et la gravité de la maladie

Le taux médian des histones circulantes chez les patients à l'admission était significativement plus élevé que chez les sujets contrôles (à 2,9 µg/L) et augmentait avec la sévérité de la maladie (de 2,6 µg/L dans les formes mineures, à 10,5 µg/L dans les formes modérées, à 20,0 µg/L dans les formes critiques et enfin à 29,6 µg/L chez les patients décédés ($p < 0,001$). Le taux des histones circulantes corrélait fortement avec celui des D-dimères ($R = 0,606$) indiquant une probable implication des histones dans le processus d'activation de la coagulation. Une corrélation positive était aussi observée avec les marqueurs lésionnels de différents organes, comme la bilirubine ($R = 0,531$), la créatinine ($R = 0,501$), et le taux de troponine cardiaque ($R = 0,486$) suggérant là encore une cytotoxicité au niveau de ces différents organes: respectivement foie, rein, cœur médiée par les histones. Une forte association avec le taux de fibrinogène ($R = 0,632$), la CRP ($R = 0,735$) et l'IL6 ($R = 0,677$) confirment que les histones sont capables d'initier la phase aiguë de l'inflammation. Enfin une corrélation négative avec le taux des lymphocytes ($R = -0,446$) suggère que la mort de ceux-ci comme celle d'autres cellules impliquées dans la réponse immune pourrait être une source majeure des histones retrouvées dans le sang circulant.

Si l'on adopte la valeur de 30 µg/mL comme seuil au-dessus duquel il existe une cytotoxicité des histones, les patients ($n = 29$) ayant un taux d'histones circulantes supérieur à ce seuil ont un taux de D-dimères significativement supérieur ($p = 0,001$), un taux de fibrinogène, d'IL6, et de CRP significativement supérieur (respectivement $p = 0,012$, $p < 0,001$ et $p < 0,001$) à ceux des patients présentant un taux d'histones circulantes inférieur au seuil de 30 µg/mL.

Les patients ayant un taux d'histones circulantes supérieur à la valeur seuil de 30 µg/mL avaient également une saturation en oxygène significativement inférieure (92 % vs 96 % : $p = 0,001$), nécessitaient plus fréquemment un séjour en réanimation.

($p < 0,001$), avaient une assistance respiratoire et un séjour en réanimation plus longs (respectivement $R=0,635$ et $R=0,654$).

Le taux des histones circulantes était significativement supérieur chez les non-survivants par rapport aux patients survivants (29,6 µg/mL vs 8,6 µg/mL : $p = 0,002$) ; de même, les patients ayant un taux d'histones circulantes supérieur à la valeur seuil de 30 µg/mL avaient un taux de décès supérieur (44, 8 % vs 14,3 % : $p = 0,002$).

En accord avec des publications précédentes, les patients décédés avaient statistiquement un âge plus élevé, une saturation d'oxygène plus faible, une activation de la coagulation plus prononcée, une réaction inflammatoire plus importante, une lymphopénie plus profonde, des signes biologiques de défaillances organiques plus marqués. Le taux des histones circulantes était lié au taux de mortalité de façon indépendante par rapport à l'âge, le genre, l'ethnie ou la présence de comorbidités.

Capacité des histones à activer la coagulation

L'activation de la coagulation a été démontrée comme ayant un rôle primordial dans la survenue des formes sévères de la Covid-19 et comme étant associée à la mortalité. Or, les histones extra-cellulaires sont capables d'activer la coagulation en activant les plaquettes, en augmentant la génération de thrombine et en favorisant l'activation et la lésion des cellules endothéliales vasculaires. Cet article pour la première fois décrit la présence dans la Covid-19 d'histones circulantes à un taux compatible avec cette capacité d'induire une activation de la coagulation. Le relargage des histones à partir des lymphocytes ou d'autres cellules comme les polynucléaires neutrophiles (avec le phénomène de NETose) favorise la sécrétion d'interleukine 6 et des molécules de la phase aiguë de l'inflammation. De fait, cette étude a montré une association significative entre le taux des histones circulantes et les marqueurs de l'inflammation comme l'IL6, la CRP, le fibrinogène. S'agissant de la cytotoxicité des histones, elle est due au moins pour une part à leur action de déstabilisation de la couche phospholipidique des membranes cellulaires : par exemple au niveau de l'endothélium vasculaire entraînant des lésions des cellules

endothéliales comme mentionné plus haut mais aussi au niveau des cardiomyopathies expliquant la fréquence de l'atteinte cardiaque.

Au total, il s'agit ici de la première étude qui quantifie la présence d'histones extracellulaires circulantes dans une infection virale et qui montre une association significative entre le taux de ces histones d'une part et d'autre part les phénomènes d'activation de la coagulation et de réaction inflammatoire ce qui suggère un rôle possible de ces histones dans le développement des formes sévères voire mortelles de la Covid-19.

Dr Sylvia Bellucci

RÉFÉRENCES

1: Abrams S.T et al. Blood 2021; 137:103-114.

Shaw R J et coll. : Circulating histones play a central role in COVID-19-associated coagulopathy and mortality.

Haematologica, 2021;106(9):2493-2498.

doi: 10.3324/haematol.2021.278492.

Copyright © <http://www.jim.fr>

COMMUNIQUÉS

- Clofoctol : aidez l'Institut Pasteur de Lille dans sa recherche de traitement contre la Covid
- Médecins Généralistes, donnez votre opinion sur le choix d'une clinique pour vos patients (moins de 5 min) : 6 mois d'abonnement offert à JIM PREMIUM !
- L'activité physique : c'est aussi une affaire de prescription

DPC : NOS FORMATIONS E-LEARNING

- Contraception : comment accompagner vos patientes ?
- Burn out des soignants : prévention, repérage et prise en charge
- Facteurs de risque cardio-vasculaires : détecter et évaluer
- Prise en charge des troubles mentaux : la place du généraliste
- Sevrage tabagique : prise en charge de vos patients
- Multimorbidité : comment suivre les patients polyopathologiques en médecine générale ?

VOS RÉACTIONS

 Réagir

Soyez le premier à réagir !

Les réactions aux articles sont réservées aux professionnels de santé **inscrits**

Elles ne seront publiées sur le site qu'après modération par la rédaction (avec un délai de quelques heures à 48 heures). Sauf exception, les réactions sont publiées avec la signature de leur auteur.

 RÉAGIR À CET ARTICLE

Paramètres des cookies