



FÉDÉRATION ALGÉRIENNE DE PHARMACIE

Disponible en ligne sur

ASJP
Algerian Scientific Journal Platform

<https://www.asjp.cerist.dz/en/PresentationRevue/436>



Revue générale

Covid-19 et tempête cytokinique

Covid-19 and cytokine storm

Ines ALLAM^{a,*}, Kahina BENSAID^a, Reda DJIDJIK^a

^a Service d'Immunologie médicale, CHU Béni messous. Faculté de médecine d'Alger.

Article reçu le 18-06-2020 ; accepté le 21-06-2020

MOTS CLÉS

Covid-19 ;
Cytokines ;
IL-6

Résumé

Le nouveau coronavirus SARS-CoV-2 peut provoquer un syndrome respiratoire aigu sévère et une atteinte multi systémique potentiellement mortelle. Sur le plan pathogénique, la production exagérée et excessive de médiateurs de l'inflammation, appelée « tempête cytokinique » explique en partie la gravité des lésions. En effet, certaines cytokines et chimiokines interviennent dans l'initiation et l'amplification de la réaction à l'origine de ce phénomène d'hyper inflammation. De plus, des taux sériques élevés de cytokines pro-inflammatoires, particulièrement de l-IL-6, ont été mis en évidence chez les patients avec des formes sévères et associés à un mauvais pronostic et une évolution défavorable.

© 2020 Fédération Algérienne de Pharmacie. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Covid-19;
Cytokines;
IL-6

Abstract

The new SARS-Cov-2 coronavirus can cause severe acute respiratory syndrome and potentially life-threatening multi systemic involvement. Pathogenically, the exaggerated and excessive production of mediators of inflammation, called "cytokine storm", partly explains the severity of the lesions. Indeed, certain cytokines and chemokines are involved in the initiation and amplification of the reaction at the origin of this phenomenon of hyper inflammation. In addition, elevated serum levels of pro-inflammatory cytokines, particularly IL-6, were found in patients with severe forms and associated with poor prognosis and unfavourable progression.

© 2020 Fédération Algérienne de Pharmacie. All rights reserved.

* Auteur correspondant :

Adresse e-mail : imm.ines@yahoo.fr (I. Allam)

Introduction :

L'infection Coronavirus disease 2019 (Covid-19), causée par le syndrome respiratoire aigu sévère coronavirus 2 (SARS-Cov-2), a été signalée pour la première fois en Décembre 2019 dans la province de Hubei (en Chine centrale), et plus précisément dans la ville de *Wuhan*. Par la suite, les pays du monde entier ont connu une croissance et une propagation rapides et l'OMS l'a déclaré pandémie.

La majorité des patients atteints de Covid-19 sont asymptomatiques ou ont une maladie respiratoire légère à grave. Cependant, des cas mortels avec des manifestations systémiques touchant plusieurs organes, comme la septicémie, le choc septique, et les syndromes de dysfonction de multiples organes, ont également été observés.

De nombreuses études ont montré que le SRAS-Cov-2 est cytopathologique, ce qui aurait pu causer les premières lésions aux poumons, comme le montre l'examen histo-pathologique. Accompagnées d'une amplification virale, les réponses immunitaires des sujets infectés s'activent et se mettent en place, dans le but d'éliminer le virus et guérir les patients. Mais voilà qu'une partie de ces patients développent des formes plus sévères de l'infection pour des raisons qui demeurent encore obscures. (1)

Plusieurs auteurs ont émis l'hypothèse que la décharge massive et exagérée des cytokines, appelée « tempête cytokinique » jouerait un rôle important dans la pathogenèse des cas graves de Covid-19. (2)

La tempête cytokinique peut être déclenchée au cours de diverses maladies infectieuses et non infectieuses et causer de graves dommages à plusieurs organes. Les agents infectieux sont reconnus par le système immunitaire, qui se compose de deux types de réponses :

Une réponse immunitaire innée, rapidement mobilisable, qui fait appel aux cellules de l'immunité innée type macrophages et polynucléaires. Ces cellules reconnaissent des motifs moléculaires des pathogènes appelés, pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) grâce à une multitude récepteurs exprimés à leur surface, appelés les pathogen recognition receptors (PPR).

La réponse immunitaire adaptative spécifique à l'antigène et qui implique l'action des lymphocytes T (LT) et LB. Elle rentre en jeu si la réponse immunitaire innée s'avère inefficace ou dépassée.

- Lors d'une réponse immunitaire chez un sujet normal : les cellules infectées sont lysées par les LT cytotoxiques et le virus sera inactivé grâce aux Ac neutralisants. La réponse immunitaire est contrôlée dans le but d'éliminer le virus.
- En cas de réponse immunitaire défectueuse : il y aura accumulation supplémentaire de cellules immunitaires dans les poumons, surproduction de cytokines pro-inflammatoires, qui finit par endommager le poumon. La tempête de cytokines qui en résulte circule vers d'autres organes, entraînant dommages multi-organes : Le cœur, les reins et le foie. La réponse immunitaire est exacerbée et non protectrice. (3)

Les cytokines et chimiokines attirent les monocytes, les macrophages et les LT vers le site de l'infection, favorisant l'inflammation et l'établissement d'une boucle de rétroaction pro-inflammatoire.

De très nombreuses études ont montré que cette tempête cytokinique était directement corrélée aux lésions tissulaires et à un pronostic défavorable et sévère des patients.

Les cytokines impliquées dans la tempête cytokinique de Covid-19

Certaines cytokines sont produites de façon exagérée et excessive par les cellules du système immunitaire, entraînant une réaction inflammatoire systémique, aigue et sévère.

Les cellules de l'immunité innée, particulièrement les macrophages qui sont activés par l'INF δ , contribuent considérablement à la libération massive de :

- Cytokines : IL-6, IL-1 β , IL-18, IL-17, TNF- α et le facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages (GM-CSF),
- Chimiokines: IL-8, protéine chimiotactique des monocytes (MCP)-1, protéine inflammatoire des macrophages (MIP)-1b, CCL 5, CXCL 9 et CXCL10.

Figure 01

L'IL-6 est l'une des principales cytokines pro-inflammatoires hautement exprimée chez les patients Covid-19, et qui est responsable d'effets aussi bien au niveau local que systémique comme la fièvre, le recrutement des leucocytes et d'effets hémodynamiques. Sa sécrétion est favorisée et augmentée par les deux cytokines pro-inflammatoires : IL-1 β et la TNF- α .

Aussi, cette cytokine induit la différenciation des LB et la production des anticorps. Elle agit également sur la prolifération et la différenciation des LT, particulièrement des LTh17, qui produisent à leur tour de grandes quantités d'IL-17 mais aussi d'autres cytokines et chimiokines pro-inflammatoires.

Les monocytes CD14+/CD16+ qui produisent de forte quantité d'IL-6 accélèrent l'inflammation et pourraient pénétrer dans la circulation pulmonaire en grand nombre, induisant des lésions fonctionnelles pulmonaires à l'origine d'une mortalité rapide. D'ailleurs, les concentrations sériques élevées en IL-6 sont considérées comme facteur prédictif de mauvais pronostic et d'évolution défavorable. (4)

Les chimiokines sont une famille d'une variété de molécules caractérisées par leur propriété chimio-attractante sur les cellules du système immunitaire. Elles permettent donc le recrutement la migration des cellules inflammatoires à travers l'endothélium et les épithéliums pour accéder au site de l'inflammation. Au cours du Covid-19, de nombreuses études ont observé des taux sériques élevés de CXCL8, CCL2 et CXCL10, et sont considérés comme excellents marqueurs pronostic pour la progression de l'infection.

Particulièrement la chimiokine CXCL 10, sa concentration sérique est significativement élevée dans la phase précoce du SARS et demeure augmenté jusqu'à la phase de résolution. Alors que, des taux élevés persistants sont indicateurs d'une mauvaise évolution. (4-6)

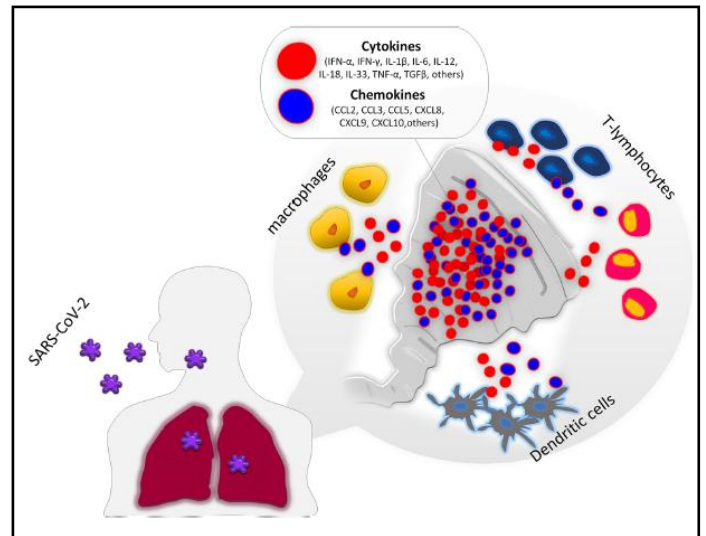


Figure 01. Représentation schématique de la pathogénie Covid-19 et la tempête cytokinique. La présence du SARS-CoV-2 dans les poumons va induire une réponse immunitaire généralisée et non contrôlée. Plusieurs cellules du système immunitaire : lymphocytes T, macrophages et cellules dendritiques, maintiennent la production excessive et exagérée de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires causant un syndrome de détresse respiratoire sévère. (5)

Plusieurs thérapies immuno-modulatrices dont les antagonistes de l'IL-6, l'inhibiteur du facteur GM-CSF, les antagonistes de l'IL-1, les antagonistes de l'IL-17 et le TNF pourraient être utilisées dans cette tempête cytokinique afin de contenir et d'atténuer l'hyper-inflammation et les dommages tissulaires occasionnés. **Figure 02**

Tocilizumab

Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur de l'interleukine 6 (IL-6) solubles et membranaires (sIL-6R, mIL-6R). A l'heure actuelle, plusieurs études ont rapporté l'efficacité du Tocilizumab chez les patients avec des formes sévères et la commission nationale de la santé en Chine recommande l'utilisation du tocilizumab chez les patients ayant des manifestations sévères avec pneumonie et syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA), et ceux présentant des niveaux sériques élevés d'IL6. (7)

Anakinra

Durant la tempête cytokinique, les 3 cytokines les plus importantes de la famille de l'IL-1 sont l'IL-1 β , IL-18 et IL-33. L'Anakinra, un antagoniste du récepteur de l'IL-1 β , est en cours d'évolution de son efficacité et de son innocuité dans le traitement du Covid-19. Des résultats préliminaires encourageants ont été publiés. (7)

Baricitinib

Il s'agit d'un inhibiteur de Janus kinase (JAK) qui agit par blocage de la protéine de signalisation intracellulaire, la protéine kinase-1 associée à protéine adaptatrice-2 (AAK1), impliqué dans la signalisation et la sécrétion des cytokines. Des essais cliniques pour évaluer l'efficacité et les propriétés anti-inflammatoires du baricitinib sont en cours et les résultats préliminaires n'ont noté ni complications infectieuses, cardiovasculaires ou hématologiques pendant la courte durée de traitement. (7)

Conclusion

L'hyper-inflammation et la tempête cytokinique sont à l'origine de l'évolution sévère du Covid-19 et l'aggravation de son pronostic. La meilleure prise en charge thérapeutique devra faire appel à des molécules qui ciblent le virus lui-même mais aussi à certains agents biologiques qui agissent sur cette hyper inflammation qui en découle, y compris ceux nouvellement décrits dans d'autres pathologies auto inflammatoires.

Références bibliographiques.

1. Tay M et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. Nat Rev Immunol. 2020.
2. Bindoli S, Felicetti M, Sfriso P, Doria A. The amount of cytokine-release defines different shades of Sars-Cov2 infection. Experimental Biology and Medicine 2020.
3. Hirano and Murakami. COVID-19: A New Virus, but a Familiar Receptor and Cytokine Release Syndrome. Immunity (2020).
4. Shivraj Hariram Nile et al. COVID-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons.

Cytokine and Growth Factor Reviews 53 (2020) 66–70.

5. Coperchini F, et al. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. Cytokine and Growth Factor Reviews 53 (2020) 25–32.
6. Tufan A, et al. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. Turk J Med Sci (2020) 50: 620-632.
7. Qing Ye, et al. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. Journal of Infection 80 (2020) 607–613.

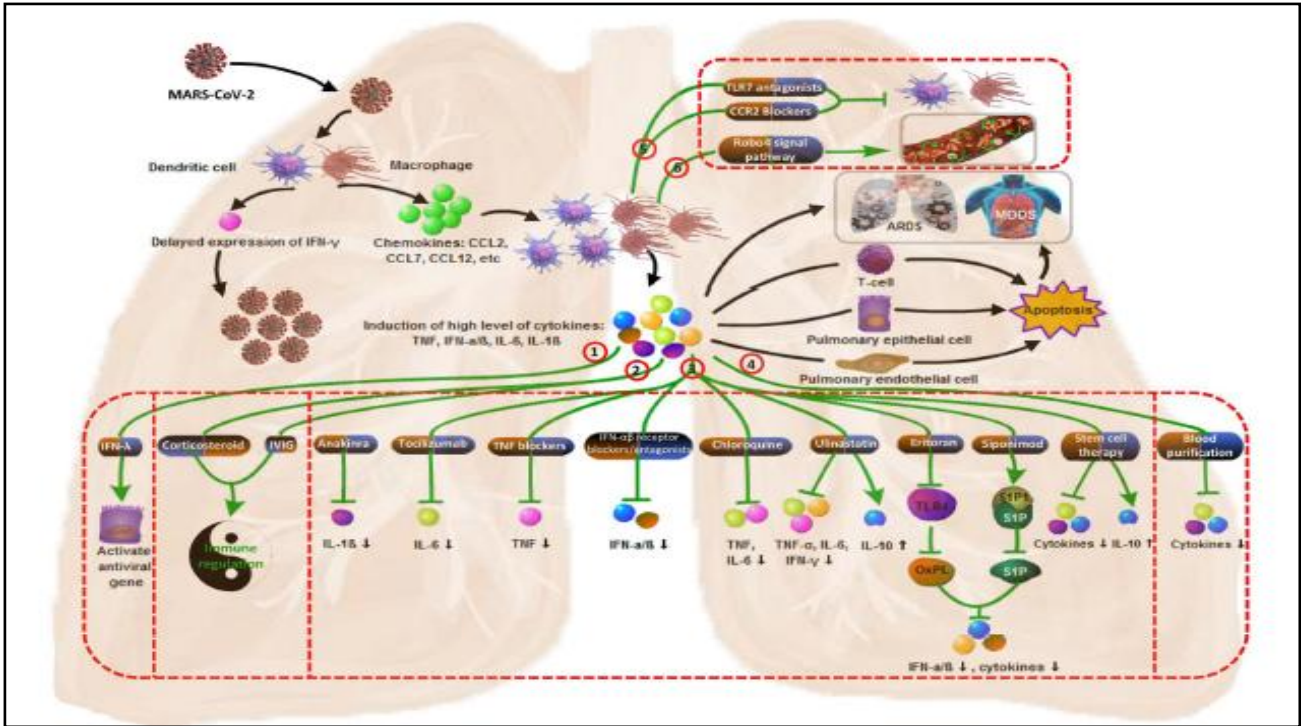


Figure 02. Les différents traitements potentiels pour la neutralisation des cytokines. (7)