



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



REVUE GÉNÉRALE

Cytokines proinflammatoires et risque cardio-vasculaire : de l'infarctus du myocarde à la tempête cytokinique du COVID-19[☆]



Proinflammatory cytokines and cardio-vascular risk: From myocardial infarction to cytokine storm of COVID-19

P. Miossec

Unité d'immunologie clinique, département d'immunologie et de rhumatologie, et laboratoire immunogénomique et inflammation EA 4130, université de Lyon, Lyon, France

Reçu le 9 juin 2020 ; accepté le 16 octobre 2020

Disponible sur Internet le 11 novembre 2020

MOTS CLÉS

Cytokines ;
Inflammation ;
Cardio-vasculaire ;
COVID-19 ;
Tempête cytokinique

Résumé Les mécanismes des maladies inflammatoires font intervenir les cytokines principales de l'inflammation IL-1, TNF, IL-6 et IL-17, qui sont les cibles thérapeutiques des biothérapies. Elles contribuent à l'atteinte locale de maladies différentes sur le plan clinique. À côté de ces aspects locaux, les cytokines ont des effets systémiques par leur action sur le foie, le tissu adipeux, le muscle et le système cardio-vasculaire. Toutes ces maladies inflammatoires ont en commun une augmentation du risque cardio-vasculaire. Dans la population générale, les mêmes concepts sont applicables, avec un lien entre une élévation même modeste de la CRP et le risque cardio-vasculaire. Plus récemment, la tempête cytokinique des formes sévères du COVID-19 a montré que les interactions synergiques des cytokines d'abord décrites *in vitro* se retrouvent renforcées dans le tableau clinique avec atteinte multiple et sévère des organes clés. Dans ces contextes, le contrôle de l'inflammation par ciblage des cytokines est une nouvelle option thérapeutique à visée vasculaire, avec déjà des résultats importants pour l'IL-1.

© 2020 l'Académie nationale de médecine. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

[☆] Séance du 6 octobre 2020.

Adresse e-mail : pierre.miossec@univ-lyon1.fr

KEYWORDS

Cytokines;
Inflammation;
Cardiovascular;
COVID-19;
Cytokine storm

Summary The mechanisms of inflammatory diseases involve the key inflammatory cytokines IL-1, TNF, IL-6, and IL-17 which are now therapeutic targets with biotherapies. They contribute to the local manifestations of clinically different diseases. In addition to these local aspects, these cytokines have systemic effects from their action on the liver, muscle, adipose tissue and the cardiovascular system. All these diseases have in common an increase in cardiovascular risk. In the general population, the same concepts are applicable, as shown by the link between an even modest rise in CRP and cardiovascular risk. More recently, the cytokine storm of severe forms of COVID-19 has shown that synergistic interactions between cytokines first described in vitro are further amplified in the clinical picture with multiple and severe impairment of key organs. In these chronic and acute contexts, control of inflammation by targeting cytokines is a new vascular treatment option, with already important results for IL-1.

© 2020 l'Académie nationale de médecine. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Les inhibiteurs des cytokines ont transformé la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques [1,2]. Le bénéfice a été important dans des maladies qui touchent des organes très différents : articulations, avec la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite, peau avec le psoriasis, ou tube digestif avec la maladie de Crohn. La compréhension de ces maladies a été longtemps limitée à l'effet de l'inflammation sur les organes, dominé par la destruction des structures anatomiques.

Ce n'est que récemment que les conséquences systémiques de l'inflammation chronique ont été prises en compte en découvrant que la durée moyenne de vie de ces malades était inférieure, parfois nettement, à celle de la population de référence. C'est surtout la mortalité cardiovasculaire (CV) qui rend compte de cette différence longtemps ignorée.

Ces concepts ont été étendus à la population générale en notant que toute inflammation même sans expression clinique s'accompagnait pourtant d'un risque CV augmenté [3].

Plus récemment les mêmes cytokines ont été impliquées dans les manifestations secondaires à l'infection par le coronavirus SARS-COV2 [4]. Les interactions entre ces cytokines ont été résumées par le terme générique de tempête cytokinique [5]. Ce tableau secondaire au virus mais lié à l'inflammation induite par le virus, est associé à un risque vital réel. L'augmentation de sévérité et de mortalité est surtout retrouvée chez les malades avec facteurs de risque identiques à ceux associés à une inflammation chronique [6].

Les principales cytokines de l'inflammation aiguë et chronique

Quatre principales cytokines de l'inflammation ont été individualisées et sont devenues tour à tour des cibles thérapeutiques : l'interleukine-1 (IL-1), le Tumor Necrosis Factor (TNF), l'IL-6 et l'IL-17 [7–10]. Si la liste des cytokines ne cesse de croître, nous nous limiterons à ces 4 cytokines les plus importantes, en insistant sur leurs interactions.

De multiples facteurs, infectieux ou non-infectieux peuvent induire la production des cytokines. Cette première propriété de facteurs non-spécifiques d'une cause est primordiale car elle a permis d'utiliser les mêmes inhibiteurs dans le traitement de maladies cliniquement différentes mais ayant en commun l'inflammation. En réponse à ces facteurs inducteurs, il existe une cascade d'activation de l'inflammation impliquant des cellules différentes. Elle commence par la synthèse des premières cytokines de la

cascade IL-1 et TNF, produites principalement par les monocytes. Ces deux cytokines induisent ensuite la production d'IL-6 par les cellules stromales qui forment les structures de soutien des tissus. Ces cellules stromales ou mésenchymateuses portent des noms variables selon l'organe, par exemple les fibroblastes de la peau, les synoviocytes de la membrane synoviale des articulations, ou les cellules endothéliales. L'IL-6 induit la production par les hépatocytes et la libération dans la circulation de la protéine C réactive (CRP), qui est un marqueur clinique clé de l'inflammation (Fig. 1) [11].

Cette interaction simplifiée entre seulement deux types de cellules est régulée par des signaux d'amplification ou d'inhibition provenant des lymphocytes T et d'autres lymphocytes. Comme l'accent est placé ici sur l'amplification de l'inflammation, l'IL-17 plus récemment décrite, a été initialement caractérisée par ses propriétés d'amplification des effets du TNF ou de l'IL-1. Leur association avec l'IL-17 augmente massivement la production des cytokines en aval comme l'IL-6 par les synoviocytes, fibroblastes de peau, hépatocytes et de nombreuses autres cellules [12,13]. Dans l'inflammation aiguë, les premières cellules clés à migrer et à induire des dommages sont les polynucléaires neutrophiles. Dans la même cascade, ces mêmes cytokines à nouveau en association, induisent une production massive d'IL-8, le facteur chimiotactique clé pour les neutrophiles, favorisant leur migration, par exemple vers la peau ou le poumon. L'IL-17 a un intérêt dans le contexte inflammatoire car c'est une cytokine directement associée aux neutrophiles. Produite par la sous-population Th17 et d'autres lymphocytes, elle contrôle les infections par les bactéries extracellulaires et les champignons [13]. CCL-20 est un facteur chimiotactique pour les lymphocytes Th17. Cette amplification induite par l'IL-17 est inhibée en particulier par les interférons de type I [14].

Interactions entre cytokines in vitro

Ces interactions en équipe entre cytokines reflètent la situation observée in vitro et in vivo. La combinaison de deux cytokines qui induit une réponse double est décrite comme l'additivité. Lorsqu'il est testé seul, le TNF est plus puissant que l'IL-17, mais leur combinaison peut multiplier par 10 la production d'IL-6 ou d'IL-8 [15]. Ceci correspond à la synergie. Cette notion de coopération permet de comprendre que des niveaux élevés de cytokines ne sont pas nécessaires in vivo, mais l'effet global, et donc l'expression clinique asso-

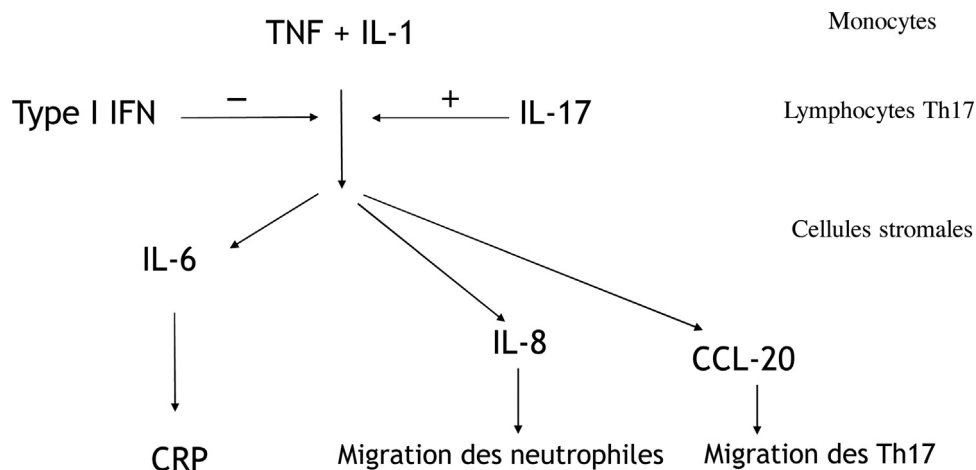


Figure 1 Interactions entre les cytokines de l'inflammation. Le TNF et l'IL-1 produits par les monocytes, agissent sur des cellules stromales pour induire la production d'IL-6 et d'IL-8. L'IL-6 induit la production de CRP par les hépatocytes. L'IL-8 est un facteur chimiotactique pour les neutrophiles. Ces effets sont amplifiés de manière souvent synergique par l'IL-17 produite par les lymphocytes Th17 et d'autres lymphocytes. CCL-20 est un facteur chimiotactique pour les lymphocytes Th17. Cette amplification est inhibée par les interférons de type I.

ciée, résultent des interactions entre des cytokines à des niveaux beaucoup plus bas.

La régulation de l'interaction de ces cytokines a été bien étudiée *in vitro*. Dans le cas du TNF et de l'IL-17, l'IL-17 induit une surexpression de l'un des deux récepteurs du TNF, le récepteur du TNF de type II [16]. L'augmentation de son expression membranaire majeure en cascade la réponse au TNF conduisant à l'effet synergique. Dans le même temps, l'IL-17 allonge la demi-vie de l'ARNm conduisant à une production accrue et prolongée des cytokines en aval. La même synergie est observée pour les facteurs de transcription qui lient la signalisation des récepteurs à la production de protéines [17,18]. L'ordre d'interaction est essentiel. Dans ce même exemple, l'IL-17 agit d'abord, induit la surexpression des récepteurs du TNF, ce qui entraîne une réponse accrue [16]. L'ajout d'abord du TNF puis de l'IL-17 n'induit pas la synergie. Ce concept de synergie sera appliqué plus bas à l'image clinique plus complexe de la tempête cytokinique.

Effets des cytokines inflammatoires sur les cibles cardio-vasculaires

Les cytokines ont d'abord été décrites pour leurs effets sur les cibles locales des maladies inflammatoires chroniques. Ce n'est que secondairement que leurs effets sur des cibles plus systémiques ont été pris en considération. Pour les cibles cardio-vasculaires, il est possible de classer ces effets comme directs, par exemple les effets sur les cellules endothéliales source de thrombose, ou comme indirects tels l'effet sur le foie, source de syndrome métabolique, d'élévation de la CRP, eux-mêmes associés à des conséquences CV [3,19]. Nous aborderons d'abord les effets directs sur les cibles CV puis les effets indirects (Fig. 2).

Effets sur les vaisseaux

Les vaisseaux sont une cible clé de ces cytokines, touchant à la fois les gros vaisseaux, impliqués dans l'accident vasculaire cérébral, l'infarctus du myocarde, l'embolie pulmonaire, et les petits vaisseaux, impliqués dans les vascularites [20,21]. Les cytokines proinflammatoires spécifiquement en association, induisent l'expression synergique et massive de l'activité de procoagulation (facteur tissulaire) combinée avec l'inhibition des mécanismes protecteurs (thrombomoduline) [22]. Les mêmes cytokines augmentent l'agrégation des plaquettes [22]. L'association de ces événements sur les cellules endothéliales et les plaquettes accentue massivement le risque et les conséquences des thromboses. L'expression des molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales est un facteur-clé de la migration accélérée des cellules, d'abord des neutrophiles puis des monocytes et des lymphocytes, vers les organes à proximité. Cette migration accrue induit l'infiltration vers les organes, responsable par exemple, des lésions pulmonaires graves au cours du COVID-19 [20].

Effets sur les muscles

Les muscles sont la cible des mêmes cytokines. Cela conduit à la production locale d'IL-6, IL-8 et d'autres chémokines par les myocytes [23]. Ceci augmente l'inflammation locale et la migration des cellules entraînant des lésions des myocytes. Ces éléments sont responsables des myalgies et de la raideur musculaire, communes à toutes les maladies inflammatoires.

L'effet sur le myocarde a bien sûr des conséquences importantes. Les cardiomyocytes exposés à la même combinaison de cytokines montrent des défauts de contractibilité responsable d'une cardiomyopathie secondaire à l'inflammation [15]. L'effet sur la migration des cellules inflammatoires, d'abord les neutrophiles, explique l'infiltration dans le muscle myocardique après un infarc-

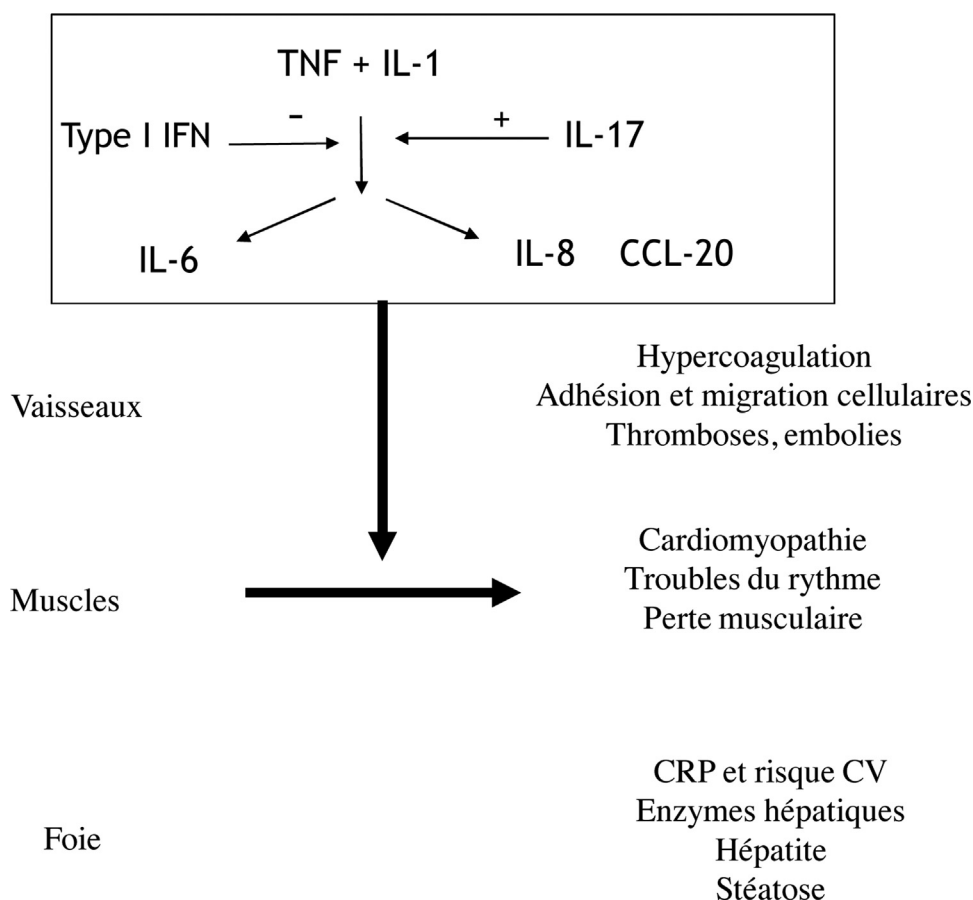


Figure 2 Effets des cytokines de l'inflammation sur les cibles cardiovasculaires. Les cytokines de l'inflammation en association agissent sur les vaisseaux, le foie, le muscle. L'association de ces effets amplifie les manifestations cardiovasculaires dans un contexte chronique et aigu.

tus [24]. Cette migration participe aussi aux conséquences inflammatoires de la revascularisation après thrombectomie. Ces cytokines et plus spécifiquement l'IL-17, ont des effets directs sur le rythme cardiaque avec induction de troubles du rythme parfois graves [25].

Effets sur le foie

Le foie est une autre cible clé de ces cytokines. La voie centrale est l'induction de la production d'IL-6 par les hépatocytes. L'IL-6 induit la production et la circulation de CRP. Il y a une corrélation entre les taux d'IL-6 et ceux de CRP. Il y a encore une synergie entre IL-1 ou TNF, et IL-17 pour la production IL-6 par hépatocytes [16]. Cet effet sur la CRP est bloqué par un inhibiteur de l'IL-6 in vitro et in vivo, confirmant le rôle clé de la voie de l'IL-6. Cependant, les effets des cytokines sur le foie ne se limitent pas à la voie de l'IL-6. Le TNF et l'IL-17 induisent la production d'IL-8 et d'autres cytokines à activité chimiotactique de façon indépendante de l'IL-6. Ces effets induisent la migration et l'accumulation de neutrophiles et d'autres cellules immunitaires dans le foie. Cette inflammation entraîne une augmentation des enzymes hépatiques, traduisant les lésions des hépatocytes [26]. Sur le plus long terme, ces mécanismes chroniques sont source d'hépatite

et de stéatose. Ce lien avec l'inflammation se retrouve pour l'ensemble du tissu adipeux. Les adipocytes au cours de l'obésité et du syndrome métabolique contiennent et produisent une grande quantité de ces cytokines inflammatoires, appelées adipokines. Ces adipocytes sont donc à la fois cibles des cytokines et source de leur production.

Interactions entre cytokines et inflammation chronique

La recherche de la compréhension des maladies inflammatoires chroniques a été centrée sur les aspects locaux. Leurs effets sur l'espérance de vie n'ont été que récemment identifiés, avec un impact majeur sur le risque et la sévérité des événements CV. L'analyse détaillée a montré la contribution modeste des facteurs classiques de risque CV, suggérant un lien direct entre l'apparition des événements CV et l'inflammation chronique. Le poids de l'inflammation est tel que sa contribution dépasse celle des facteurs traditionnels de risque CV [27].

De même, il a fallu du temps pour reconnaître la contribution de l'inflammation chronique dans le risque CV surtout en l'absence de signes visibles d'inflammation. Une élévation même modeste de la CRP est un marqueur de pronostic clé pour des événements CV [3,19]. Plusieurs arguments

forts sont venus compléter la démonstration du rôle direct des cytokines. Ainsi, au cours de la phase précoce de l'infarctus du myocarde, il existe un pic d'IL-17 fonctionnellement active, corrélé au taux des neutrophiles et de CRP [28]. La présence d'IL-17 bioactive au cours de la PR est liée un risque nettement augmenté de risque d'accidents CV des années plus tard [29]. Ce sont ces résultats qui ont poussé à un ciblage direct de certaines de ces cytokines.

Interactions entre cytokines et inflammation aiguë

Tous ces éléments ont été retrouvés associés et surtout amplifiés lors de l'infection par le virus SRAS-COV2. Sa gravité a été rapidement liée à l'action du virus sur la réponse immunitaire conduisant à une inflammation massive, locale et systémique [4]. Les manifestations cliniques responsables de ces formes graves voire mortelles sont liées une tempête cytokinique [5,30]. Après une première phase directement liée au virus, apparaît un tableau aigu et beaucoup plus grave avec syndrome de détresse respiratoire aiguë, fièvre et CRP élevées, et des lésions massives de multiples organes clés [5]. Cette image a été rapidement considérée comme rappelant la tempête cytokinique décrite dans beaucoup d'autres conditions, avec altérations des mêmes organes clés (Fig. 2). Un défaut génétique ou acquis de la voie des interférons de type I apparaît jouer un rôle aggravant chez certains malades [14].

Les interactions synergiques décrites plus haut in vitro reflètent la tempête cytokinique où les mêmes cytokines se trouvent toutes dans la circulation et à l'intérieur des organes, conduisant au tableau clinique aigu et sévère. L'atteinte des vaisseaux décrite plus haut est donc amplifiée de façon synergique, avec par exemple extension massive des thromboses à l'autopsie, conséquence d'une inflammation endothéliale diffuse [20,31]. L'effet sur les voies de conduction intra-cardiaque pourrait expliquer certains cas de mort subite [32]. À distance de la phase aiguë, l'effet sur le muscle squelettique est reflété par la perte de poids massive chez les malades survivants.

Les principaux facteurs de risque de COVID-19 graves ont été rapidement identifiés comme l'obésité, le diabète, l'hypertension, les maladies CV et l'âge surtout physiologique élevé [21,33]. Dans toutes ces conditions, on trouve un certain degré d'inflammation chronique, les mêmes qui s'accompagnent d'un risque élevé d'événements CV [19].

Beaucoup de patients atteints de maladies inflammatoires chroniques reçoivent des inhibiteurs de cytokines. On pouvait craindre un risque très élevé de formes sévères pour ces patients [35]. Il est encore trop tôt pour conclure, mais il semble que mes propres patients, ceux de collègues du monde entier, et les publications récentes n'ont pas montré une telle sévérité accrue [36]. D'où l'hypothèse que le contrôle de l'inflammation chez ces patients pourrait avoir été protecteur des formes graves de COVID-19.

Ciblage thérapeutique

Plusieurs inhibiteurs de cytokines sont déjà sur le marché pour le traitement des maladies inflammatoires chroniques. Ce sont des anticorps (Ac) monoclonaux dirigés contre les

cytokines (Ac anti-TNF, IL-1, IL-17) et leurs récepteurs (Ac anti-récepteur de l'IL-6, Ac anti-récepteur de l'IL-17), un récepteur soluble (récepteur soluble du TNF) et un antagoniste des récepteurs (antagoniste du récepteur de l'IL-1, IL-1RA).

Plusieurs essais thérapeutiques mesurant l'effet sur les cibles inflammatoires locales ont eu comme objectif secondaire ou a posteriori la recherche d'un effet CV [34]. C'est l'étude CANTOS qui a défini pour la première fois, comme objectif primaire l'effet du contrôle des cytokines sur le risque CV. Le canakinumab est un Ac monoclonal anti-IL-1 bêta qui a été administré à des malades à risque élevé de récurrence d'événements CV. Un effet favorable a été clairement obtenu [35]. Le rôle de l'inflammation étant diffus, il y a eu aussi moins de cancers du poumon chez les malades traités [36]. Cependant, on a noté aussi une augmentation du risque d'infections et de chocs septiques. Tous ces éléments font que pour l'instant le développement dans cette indication ne semble pas être poursuivi.

À côté de cette approche expérimentale, il y a des moyens plus simples en utilisation courante. Ainsi les statines ont un effet inhibiteur majeur sur l'effet pro-thrombotique des cytokines en association [37]. Cet effet passe bien par la voie du cholestérol et de l'HMG-COA, car il est bloqué en présence de mévalonate qui restaure l'activité pro-thrombotique.

Dans le cadre de la tempête cytokinique, des inhibiteurs de l'IL-6, de l'IL-1 et d'autres cytokines ont été testés avec des résultats intéressants [38]. Il y a cependant aussi des études négatives.

Conclusion

L'effet des cytokines de l'inflammation a des répercussions immédiates sur de multiples aspects de santé publique, en particulier par leurs effets néfastes sur le risque CV dans un contexte chronique mais aussi aigu. De multiples options existent pour contrôler l'inflammation allant des recommandations de style de vie à différentes approches thérapeutiques. Il est intéressant de noter que les statines, médicament phare de la prévention CV par son effet sur la voie des lipides, bloque l'effet des cytokines sur les cellules endothéliales in vitro [22].

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Noack M, Miossec P. Selected cytokine pathways in rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol* 2017;39:365–83.
- [2] Miossec P. Cibles des biothérapies au cours des maladies inflammatoires Bull. Acad Natle Med 2018;8-9:1917–26.
- [3] Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 2011;473:317–25.
- [4] Zhou F, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054–62.

- [5] Li H, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet* 2020;395:1517–20.
- [6] Miossec P. Understanding the cytokine storm during COVID-19: contribution of preexisting chronic inflammation. *Eur J Rheumatol* 2020;7:S97–8.
- [7] Feldmann M, Maini RN. Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Annu Rev Immunol* 2001;19:163–96.
- [8] Kishimoto T. IL-6: from its discovery to clinical applications. *Int Immunol* 2010;22:347–52.
- [9] Beringer A, Noack M, Miossec P. IL-17 in Chronic Inflammation: from discovery to targeting. *Trends Mol Med* 2016;22:230–41.
- [10] Miossec P. Interleukine 17 et l'inflammation chronique : de la découverte au ciblage thérapeutique. *Bull Acad Natle Med* 2016;200:933–42.
- [11] Slaats J, Ten Oever J, van de Veerdonk FL, Netea MG. IL-1beta/IL-6/CRP and IL-18/ferritin: distinct inflammatory programs in infections. *PLoS Pathog* 2016;12:e1005973.
- [12] Chabaud M, Fossiez F, Taupin JL, Miossec P. Enhancing effect of IL-17 on IL-1-induced IL-6 and leukemia inhibitory factor production by rheumatoid arthritis synoviocytes and its regulation by Th2 cytokines. *J Immunol* 1998;161:409–14.
- [13] Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med* 2009;361:888–98.
- [14] Zhang Q, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 2020;370, <http://dx.doi.org/10.1126/science.abd4570>.
- [15] Beringer A, Gouriou Y, Lavocat F, Ovize M, Miossec P. Blockade of store-operated calcium entry reduces IL-17/TNF cytokine-induced inflammatory response in human myoblasts. *Front Immunol* 2018;9:3170.
- [16] Beringer A, Thiam N, Molle J, Bartosch B, Miossec P. Synergistic effect of interleukin-17 and tumour necrosis factor-alpha on inflammatory response in hepatocytes through interleukin-6-dependent and independent pathways. *Clin Exp Immunol* 2018;193:221–33.
- [17] Slowikowski K, et al. CUX1 and IkkappaBzeta (NFKBIZ) mediate the synergistic inflammatory response to TNF and IL-17A in stromal fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020;117:5532–41.
- [18] Granet C, Maslinski W, Miossec P. Increased AP-1 and NF-kappaB activation and recruitment with the combination of the proinflammatory cytokines IL-1beta, tumor necrosis factor alpha and IL-17 in rheumatoid synoviocytes. *Arthritis Res Ther* 2004;6:R190–8.
- [19] Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment. *Am J Med* 2004;116(Suppl 6A):9S–16S.
- [20] Varga Z, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020;395:1417–8.
- [21] Guo T, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5:811–8.
- [22] Hot A, Lenief V, Miossec P. Combination of IL-17 and TNFalpha induces a pro-inflammatory, pro-coagulant and pro-thrombotic phenotype in human endothelial cells. *Ann Rheum Dis* 2012;71:768–76.
- [23] Chevrel G, et al. Interleukin-17 increases the effects of IL-1 beta on muscle cells: arguments for the role of T cells in the pathogenesis of myositis. *J Neuroimmunol* 2003;137:125–33.
- [24] Robert M, Miossec P. Effects of Interleukin 17 on the cardiovascular system. *Autoimmun Rev* 2017;16:984–91.
- [25] Lazzarini PE, Laghi-Pasini F, Boutjdir M, Capecchi PL. Commentary: systemic effects of IL-17 in inflammatory arthritis. *Front Cardiovasc Med* 2019;6:183.
- [26] Fan Z, et al. Clinical features of COVID-19-related liver damage. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:1561–6.
- [27] del Rincon ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001;44:2737–45.
- [28] Bochaton T, et al. Early kinetics of serum Interleukine-17A and infarct size in patients with reperfused acute ST-elevated myocardial infarction. *PLoS One* 2017;12:e0188202.
- [29] Robert M, Hot A, Mifsud F, Ndongo-Thiam N, Miossec P. Synergistic interaction between high bioactive IL-17A and joint destruction for the occurrence of cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Front Immunol* 2020;11:1998.
- [30] Mehta P, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033–4.
- [31] Wichmann D, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2020;6:M20–003, <http://dx.doi.org/10.7326/M20-2003>.
- [32] Baldi E, et al. Out-of-hospital cardiac arrest during the COVID-19 outbreak in Italy. *N Engl J Med* 2020;383:496–8.
- [33] Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia – A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14:395–403.
- [34] Low AS, et al. Relationship between exposure to tumour necrosis factor inhibitor therapy and incidence and severity of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:654–60.
- [35] Ridker PM, et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017;377:1119–31.
- [36] Ridker PM, et al. Effect of interleukin-1beta inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;390:1833–42.
- [37] Hot A, Lavocat F, Lenief V, Miossec P. Simvastatin inhibits the pro-inflammatory and pro-thrombotic effects of IL-17 and TNF-alpha on endothelial cells. *Ann Rheum Dis* 2013;72:754–60.
- [38] Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int J Antimicrob Agents* 2020;55:105954.