



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



Éditorial

# Pistes urgentes dans le traitement de l'infection par le COVID-19 : cibler l'inflammation en aval pour prévenir un syndrome catastrophique<sup>☆</sup>



## INFO ARTICLE

**Mots clés :**  
COVID-19  
Coronavirus  
SARS  
Cytokine  
IL-6

### 1. Introduction

Les systèmes de santé du monde entier font face à la nouvelle infection par le coronavirus [1]. En particulier, des efforts considérables sont déployés pour soutenir les gouvernements dans la politique de confinement et de détection précoce de la propagation de l'infection, et les chercheurs travaillent sur le traitement des causes et des manifestations graves et critiques en aval de l'infection virale [2]. Comme on le sait, la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est une maladie infectieuse causée par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2), dont les gouttelettes et les contacts constituent le principal mode de transmission. Depuis le premier cas signalé à Wuhan, en Chine, en décembre 2019, l'épidémie s'est progressivement étendue à l'ensemble du pays, puis à l'étranger, devenant rapidement une infection pandémique. Les coronavirus (CoV) sont sur le devant de la scène, suivant le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV) en 2003 et l'épidémie de syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) en Arabie saoudite et en Corée du Sud.

La communauté scientifique rhumatologique a été impliquée dans la gestion de cette infection pandémique, car certains traitements, généralement employés chez les patients souffrant de rhumatismes inflammatoires, pourraient être utiles pour contrer directement le virus, comme cela a été suggéré pour les antipaludéens [3] et plus récemment pour le baricitinib, ou être efficaces pour cibler les conséquences d'une réaction inflammatoire générée par le virus lui-même [4]. Une première question cruciale

à traiter est de savoir s'il est important de cibler en priorité, à des fins cliniques, l'infection virale ou les événements inflammatoires en aval, et à quel moment. Notre expérience passée de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) et de la vascularite cryoglobulinémique (c'est-à-dire une maladie auto-immune et lymphoproliférative provoquée par une infection pouvant être traitée) peut être utile, car elle montre que, pour les manifestations graves et potentiellement mortelles de la maladie, il est obligatoire de cibler immédiatement les événements en aval de l'infection [5]. Actuellement, l'anticorps monoclonal humanisé anti-récepteur de l'interleukine-6 (anti-IL-6R), à savoir le tocilizumab, apparaît comme un moyen prometteur d'arrêter la tempête cytokinique, qui complique considérablement le cours de l'infection chez certains patients, provoquant un syndrome de détresse respiratoire aiguë rapidement fatal. La raison d'être de l'utilisation des médicaments anti-cytokines est de jouer sur le temps, en diminuant le dangereux pic inflammatoire, pendant que le système immunitaire construit la réponse adaptative au virus. Au moment où nous rédigeons cet article, plusieurs protocoles utilisant des traitements anti-IL6R commencent à sélectionner des patients COVID-19 dans différents pays afin d'établir un support factuel pour ce traitement. Le tocilizumab est un traitement efficace et sûr pour la polyarthrite rhumatoïde, pour l'arthrite chronique juvénile systémique et polyarticulaire et pour la vascularite systémique la plus fréquente chez l'adulte, l'artérite à cellules géantes. En outre, il a récemment été autorisé pour le traitement du syndrome d'orage cytokinique dans les protocoles CAR-T [6]. L'interleukine-1 (IL-1) est une autre cytokine pro-inflammatoire impliquée dans les premières phases du syndrome de libération de cytokines et des protocoles cliniques impliquant le blocage de l'IL-1 sont en cours d'adoption dans plusieurs pays.

Une deuxième question importante, ouverte et urgente, est de savoir à quel stade de l'infection cette approche thérapeutique doit être appliquée. Pour répondre à cette question, il est important d'examiner attentivement ce que nous savons déjà sur les coronavirus à partir des leçons tirées des précédentes infections épidémiques, et de comparer avec l'épidémie de COVID-19.

### 2. Comparaisons cliniques

Lors de l'épidémie de SRAS-CoV de 2003, les patients se sont plaints de fièvre élevée, de myalgie, de toux sèche et de lymphopé-

DOI de l'article original : <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2020.03.011>.

<sup>☆</sup> Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais la référence anglaise de *Joint Bone Spine* avec le doi ci-dessus.

nie comme étant les symptômes ou signes les plus caractéristiques. Dans environ un tiers des cas, les patients ont également développé une pneumonie atypique, avec une détresse respiratoire aiguë résultant d'une importante lésion pulmonaire aiguë [7]. Ces caractéristiques sont très similaires à celles enregistrées dans la flambée actuelle [8], où, après les premiers symptômes systémiques, on estime que la dyspnée apparaît en moyenne dans les 5 jours (IQR, 1–10), l'hospitalisation après 7 jours et le SDRA après 8 jours (IQR, 6–12) [8]. Il est important de noter que les patients SARS-CoV admis en soins intensifs présentaient un nombre plus élevé de leucocytes et de neutrophiles, ainsi que des taux plus élevés de D-dimères, de créatine kinase et de créatine, ce qui souligne le rôle de l'inflammation systémique en aval de l'infection virale et la transformation de la maladie infectieuse en une maladie immunologique et inflammatoire systémique. En effet, chez les non-survivants, toutes ces constatations de laboratoire étaient beaucoup plus prononcées. Lors de l'épidémie de SRAS-CoV de 2003, plusieurs facteurs, dont l'âge avancé, le sexe masculin, la comorbidité, les taux élevés de lactate déshydrogénase et de créatine kinase, et le nombre absolu initial élevé de neutrophiles, ont été des facteurs prédictifs importants pour l'admission en unité de soins intensifs et le décès [7] comme il semble que ce soit le cas avec l'épidémie de coronavirus en cours.

### 3. Participation des tissus

La pathologie pulmonaire des patients atteints du SRAS-CoV en 2003 a montré une prolifération et une desquamation des cellules épithéliales, une formation de membranes hyalines le long des parois alvéolaires et une infiltration de cellules (lymphocytes, neutrophiles et monocytes) au stade précoce de la maladie, tandis que, fait à noter, une fibrose accrue et une formation de cellules épithéliales géantes multinucléées à un stade ultérieur, mettent en évidence l'existence d'une lésion pulmonaire en deux phases. Une première phase aiguë avec une inflammation alvéolaire diffuse est suivie d'une inflammation plus organisée, mais aussi de dommages secondaires permanents [9]. De plus, les patients présentaient encore des lésions pulmonaires au moment où la charge virale chutait, ce qui renforce la nature immunitaire des lésions pulmonaires, peut-être indépendamment de l'infection. Il est intéressant de noter que les poumons des patients atteints d'une pneumonie à coronavirus présentaient une inflammation exsudative alvéolaire et une inflammation interstitielle, une prolifération de l'épithélium alvéolaire et la formation d'une membrane hyaline. La plupart des lymphocytes infiltrants, c'est-à-dire le principal composant cellulaire de l'inflammation pulmonaire, étaient des cellules T CD4-positives, attirées dans les poumons par le sang périphérique, ce qui a contribué à la lymphopénie progressive du sang périphérique. On a également observé une fibrose interstitielle pulmonaire. En outre, l'inflammation et les lésions du cœur, des vaisseaux, du foie, des reins et d'autres organes étaient évidentes, ce qui indique une diffusion étendue du virus conduisant à une localisation multi-organique des événements pathogènes en aval [10]. Ainsi, l'infection par le coronavirus peut se transformer en une maladie systémique inflammatoire, avec une implication clinique et subclinique simultanée de nombreux organes.

### 4. Profil des cytokines

En général, le profil des cytokines des patients atteints du SRAS a montré une élévation marquée de l'interféron- $\gamma$  cytokine Th1 (IFN), des cytokines inflammatoires interleukine (IL)-1, IL-6 et IL-12 pendant au moins 2 semaines après le début de la maladie. Le profil des chimiokines a montré une élévation significative de

la chimiokine neutrophile IL-8, de la protéine chimio-attractive monocyte-1 (MCP-1) et de la protéine 10 induite par l'IFN- $\gamma$  (IP-10), appelée aussi CXCL-10 [11]. Il est à noter que les taux de certaines cytokines pro-inflammatoires, dont la MCP-1, le TGF- $\beta$ 1, le TNF- $\alpha$ , l'IL-1 $\beta$  et l'IL-6, dans les tissus d'autopsie de quatre patients décédés du SRAS, ont été retrouvés dans les cellules ACE2+ infectées par le SRAS-CoV. De plus, la protéine 3a du CoV-SARS active l'inflammasome NLRP3 dans les macrophages stimulés par les lipopolysaccharides [12]. Dans le modèle murin de libération de cytokines induite par les cellules CAR-T, la gravité de l'infection n'est pas médiée par les cytokines dérivées des cellules CAR-T, mais par l'IL-6, l'IL-1 et l'oxyde nitrique (NO) produit par les macrophages [13]. La signalisation de l'IL-6 peut être ciblée par le tocilizumab et le sarilumab (un anticorps monoclonal humain qui cible le récepteur de l'IL-6 avec une affinité plus élevée que le tocilizumab). Les médicaments actuellement utilisés pour cibler l'IL-1 sont l'anakinra (un antagoniste du récepteur de l'IL-1) et le canakinumab (un anticorps monoclonal humain qui se lie à l'IL-1 $\beta$ ). Il est important de noter qu'ils se sont avérés efficaces dans les maladies auto-inflammatoires, et même dans le syndrome d'activation des macrophages qui en sont une complication; leur utilisation chez les patients atteints du SRAS est donc fortement justifiée.

En ce qui concerne la réponse antivirale, il a été démontré dès 2003 que les premiers répondeurs immunologiques (PCR positif/anticorps positif pour le virus) avaient un profil sérique interféron- $\gamma$  plus élevé que les répondeurs immunologiques tardifs (PCR positif/anticorps négatif) [14]. De plus, les répondeurs immunologiques tardifs avaient tendance à avoir des taux plus élevés d'IL-6 et d'IL-8. Les coronavirus tentent d'échapper au système immunitaire inné, la première ligne de la réponse immunologique humaine, en diminuant la réponse aux interférons et, de cette façon, ils gagnent du temps pour se répliquer et se répandre dans l'organisme sans être dérangés. Chez les individus prédisposés (par exemple, ceux qui répondent tardivement), la réponse immunologique inflammatoire peut acquérir les caractéristiques du syndrome d'orage cytokinique, que l'on observe maintenant aussi chez certains patients atteints de COVID-19. Ce sous-ensemble de patients COVID-19 devrait être identifié précocement, et un taux d'IL-6 plus élevé, un nombre de lymphocytes plus faible, un nombre de neutrophiles plus élevé et une séroconversion tardive pourraient être des biomarqueurs utiles. De plus, certaines chimiokines, comme l'IP-10, pourraient être impliquées. Il n'est pas non plus surprenant que les patients âgés et les sujets masculins, ayant une réponse interféron plus faible, soient principalement représentés dans ce sous-ensemble.

Il a récemment été suggéré que le baricitinib, un inhibiteur sélectif de la Janus-kinase 1, pourrait être utile dans la maladie respiratoire grave COVID-19 [15]. Comme le baricitinib inhibe la protéine-kinase 1 associée à l'AP2 (AAK1), il pourrait réduire l'endocytose du virus à médiation par récepteur dans les cellules cibles. De plus, en interférant avec la signalisation en aval de nombreuses cytokines comme l'IL-6, il peut également prévenir le syndrome de libération de cytokines qui s'ensuit. Cependant, l'inhibition de la JAK 1 interfère également avec la signalisation de l'interféron, qui devrait probablement être préservée dans les premières phases de la maladie. Il convient donc de réfléchir à l'équilibre entre les effets bénéfiques et les effets nocifs et de définir clairement le délai d'utilisation du baricitinib.

### 5. Activation du complément

Plus récemment, plusieurs études ont porté sur l'activation du complément chez des patients atteints du SRAS-CoV et des modèles animaux, où l'on a observé une augmentation des produits de cli-

vage du complément sérique et pulmonaire. Les souris déficientes en C3 sont protégées contre la pathologie pulmonaire induite par le SRAS-CoV, améliorent leur fonction respiratoire et présentent des niveaux plus faibles de cytokines/chimiokines inflammatoires dans le poumon et le sérum [16,17]. En effet, l'inhibition de l'activation du complément atténue les lésions pulmonaires aiguës induites par l'infection par le virus H5N1 de l'influenza aviaire hautement pathogène [18]. Les traitements ciblant l'activation du complément avec des anticorps anti-C5a humanisés réduisent considérablement les lésions histopathologiques et l'inflammation des poumons dans un modèle de singe de lésions pulmonaires aiguës induites par le virus (H7N9) [18].

Dans l'ensemble, il y a également une raison de cibler l'activation du complément chez les patients COVID-19, et un anticorps monoclonal humanisé anti-C5a, à savoir l'eculizumab, actuellement enregistré pour l'hémoglobinurie nocturne paroxystique, le syndrome hémolytique et urémique atypique, la myasthénie et le trouble du spectre de la myélite optique, et déjà efficacement appliqué hors indication dans le syndrome catastrophique des anti-phospholipides, pourrait potentiellement être utile dans ce contexte.

## 6. Lésions pulmonaires et fibrose

Bien que cela ne représente pas la priorité clinique initiale, il peut être commode de commencer à penser à la prise en charge des patients également au-delà de la phase aiguë. Une fibrose pulmonaire a compliqué l'infection par le SRAS-CoV chez certains patients, et cette conséquence invalidante devrait être évitée, si possible [19]. Le TGF- $\beta$  sérique, qui induit la prolifération des fibroblastes, est constamment surexprimé au stade tardif de l'infection par le coronavirus [14]. On sait que le TGF- $\beta$  est une cytokine anti-inflammatoire qui peut induire une fibrogénèse. Plus récemment, il a été suggéré que la fibrose pulmonaire dans le SRAS-CoV est causée par une réponse hyperactive de l'hôte à une lésion pulmonaire médiée par le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) [20]. L'inhibition de la signalisation EGFR, par l'utilisation d'inhibiteurs de la tyrosine kinase comme le nintanib, un médicament autorisé pour la fibrose pulmonaire idiopathique, semble prometteuse pour la maladie pulmonaire interstitielle dans la sclérodémie systémique [21], et pourrait également être utile pour le COVID-19.

## 7. Ciblage thérapeutique

COVID-19 représente aujourd'hui un défi énorme pour les systèmes de santé du monde entier. Elle s'est étendue à l'ensemble du globe, dépassant aujourd'hui des centaines de milliers de cas et des dizaines de milliers de décès, et différentes approches de traitement sont actuellement à l'étude. L'expérience actuelle de la Chine et de l'Italie ainsi que l'histoire passée de SRAS-CoV nous ont appris que les personnes ayant une réponse immunitaire plus faible, en particulier les personnes âgées présentant une comorbidité, peuvent développer une réponse inflammatoire anormale non contrôlée avec des lésions pulmonaires aiguës et diffuses, entraînant souvent la mort.

Nous présentons ici les messages suivants, étayés par une expérience clinique et une approche scientifique rhumatologique et immunologique. Premièrement, il semble plus facile de cibler en priorité la réponse inflammatoire à l'infection COVID19 dans certains sous-groupes de patients, apparemment les plus graves, lorsque la maladie a déjà évolué, et probablement aussi pour ceux qui en sont à des stades plus précoces, mais qui sont plus exposés. Deuxièmement, lorsqu'elle est disponible, la thérapie antivirale spécifique concomitante reste en tout état de cause une pierre

angulaire chez tous les patients. Les immunosuppresseurs peuvent rendre la clairance virale plus difficile, et une thérapie antivirale devrait être combinée chez les patients ayant un immunosuppresseur par ailleurs, à confirmer par dose données supplémentaires pour le moment. Troisièmement, outre les bloqueurs des voies IL-6, d'autres médicaments biologiques actuellement utilisés par les rhumatologues peuvent être employés chez certains patients. À notre avis, le ciblage de l'IL1 et l'activation du complément ont une justification solide. Ce ne sont que des hypothèses et nous devons garder à l'esprit l'effet délétère du blocage du TNF- $\alpha$  en cas de choc septique. Cela signifie que nous devons être prudents et rigoureux dans l'évaluation de ces nouvelles possibilités. Enfin, les éventuelles séquelles à long terme, principalement la fibrose pulmonaire, doivent être surveillées et éventuellement traitées et prévenues dans un avenir proche.

Tandis que les pays tentent de gagner du temps pour sauver leur système de santé de l'effondrement par des politiques de confinement de la contagion, il faut également aider les patients individuels à gagner du temps pour que le système immunitaire réagisse efficacement au virus.

## Déclaration de liens d'intérêts

MCB: subventions de recherches ou honoraires de Diacurate, Lilly, Peptinov, Pfizer, Sanofi. LQ, LS, MB, SDV déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

- [1] Lai CC, Wang CY, Wang YH, et al. Global epidemiology of coronavirus disease 2019: disease incidence, daily cumulative index, mortality, and their association with country healthcare resources and economic status. *Int J Antimicrob Agents* 2020;105946, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105946>.
- [2] Yuen KS, Ye ZW, Fung SY, et al. SARS-CoV-2 and COVID-19: The most important research questions. *Cell Biosci* 2020;10:40.
- [3] Zhou D, Dai SM, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother* 2020, <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkaa114>.
- [4] Conti P, Ronconi G, Caraffa A, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents* 2020, <http://dx.doi.org/10.23812/CONTI-E>.
- [5] De Vita S, Quartuccio L, Isola M, et al. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012;64:843–53.
- [6] Le RQ, Li L, Yuan W, et al. FDA approval summary: tocilizumab for treatment of chimeric antigen receptor t cell-induced severe or life-threatening cytokine release syndrome. *Oncologist* 2018;23:943–7.
- [7] Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1953–66.
- [8] Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel Coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020>.
- [9] Nicholls JM, Poon LL, Lee KC, et al. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003;361:1773–8.
- [10] Yao XH, Li TY, He ZC, et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2020;49:E009.
- [11] Wong CK, Lam CW, Wu AK, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol* 2004;136:95–103.
- [12] Chen IY, Moriyama M, Chang MF, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus viroporin 3a activates the nlrp3 inflammasome. *Front Microbiol* 2019;10:50.
- [13] Giavridis T, van der Stegen SJC, Eyquem J, et al. C.A.R.T. cell-induced cytokine release syndrome is mediated by macrophages and abated by IL-1 blockade. *Nat Med* 2018;24:731–8.
- [14] Huang KJ, Su IJ, Theron M, et al. An interferon-gamma-related cytokine storm in SARS patients. *J Med Virol* 2005;75:185–94.
- [15] Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet* 2020;395:497–506.
- [16] Jiang Y, Zhao G, Song N, et al. Blockade of the C5a-C5aR axis alleviates lung damage in hDPP4-transgenic mice infected with MERS-CoV. *Emerg Microbes Infect* 2018;7:77.
- [17] Sun S, Zhao G, Liu C, et al. Inhibition of complement activation alleviates acute lung injury induced by highly pathogenic avian influenza H5N1 virus infection. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2013;49:221–30.

- [18] Wang R, Xiao H, Guo R, et al. The role of C5a in acute lung injury induced by highly pathogenic viral infections. *Emerg Microbes Infect* 2015;4:e28.
- [19] Cheung OY, Chan JW, Ng CK, et al. The spectrum of pathological changes in severe acute respiratory syndrome (SARS). *Histopathology* 2004;45(2):119–24.
- [20] Venkataraman T, Frieman MB. The role of epidermal growth factor receptor (EGFR) Signaling in SARS coronavirus-induced pulmonary fibrosis. *Antiviral Res* 2017;143:142–50.
- [21] Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, et al. INBUILD trial investigators. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med* 2020, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30036-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30036-9).

Luca Quartuccio<sup>a,\*</sup>  
Luca Semerano<sup>b,c,d</sup>  
Maurizio Benucci<sup>e</sup>  
Marie-Christophe Boissier<sup>b,c,d</sup>  
Salvatore De Vita<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Clinic of Rheumatology, Department of Medicine (DAME), ASUFC, University of Udine, Udine, Italy

<sup>b</sup> Université Sorbonne Paris Nord, Li2P, Bobigny, France

<sup>c</sup> Inserm U1125, Bobigny, France

<sup>d</sup> Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, GH HUPSSD, Rheumatology Department, Bobigny, France

<sup>e</sup> Rheumatology Unit, S. Giovanni di Dio Hospital, Florence, Italy

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [luca.quartuccio@asufc.sanita.fvg.it](mailto:luca.quartuccio@asufc.sanita.fvg.it)  
(L. Quartuccio)