

■ Revues générales

Syndrome d'orage cytokinique : un concept d'actualité

RÉSUMÉ : La COVID-19 peut provoquer un large éventail de manifestations cliniques allant de formes asymptomatiques chez 30 % des individus à des formes bénignes ou modérées associant fièvre, toux, myalgies chez 55 % des individus et des formes sévères parfois fatales. Les patients atteints de COVID-19 sévère présentent un profil immunologique particulier, caractérisé par une réponse immunitaire innée excessive avec hypersécrétion de cytokines pro-inflammatoires appelée orage cytokinique et une réponse interféron de type I défaillante. L'ensemble de cette cascade immunologique conduit au syndrome de détresse respiratoire aigu, à une défaillance multiviscérale et au décès.

De nombreux traitements ont été évalués pour diminuer la mortalité de ces patients sévères. Aujourd'hui, la dexaméthasone réduit la mortalité de 30 % chez les patients sous assistance respiratoire et de 20 % chez les patients sous oxygénothérapie. Deux anticorps monoclonaux (casirivimab-imdevimab et regdanvimab) sont destinés aux patients qui présentent des risques de développer des formes graves de la maladie. Un traitement oral (l'association nirmatrelvir/ritonavir) vient d'être approuvé en Europe.

Les mesures barrières et la vaccination restent le premier rempart face à cette épidémie, à ses conséquences désastreuses sur la santé et sur l'économie mondiale.



D. KEROB

Directrice scientifique La Roche-Posay,
consultante Hôpital-Saint-Louis, PARIS.

■ Ô rage, ô désespoir... aurait commencé Cornelle !

Le terme d'orage cytokinique a été utilisé pour la première fois en 1993 dans un contexte de réaction du greffon contre l'hôte (GVH) aiguë lors d'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques [1]. Par la suite, il a été associé à des maladies auto-immunes, des transplantations d'organes, à l'immunothérapie CAR-T dans le traitement des cancers [2]. Néanmoins, c'est bien à l'épidémie de COVID-19 que chacun pensera à la lecture de ce terme d'orage cytokinique avec une explosion des publications sur ce syndrome depuis le début de la pandémie [3].

En effet, la COVID-19 a infecté plus de 260 millions de personnes et en a tué plus de 5 millions, avec un taux de

mortalité d'environ 2 % dans le monde (<https://covid19.who.int/>). Cette pandémie a eu des conséquences terribles sur la santé physique mais aussi mentale des individus, y compris des soignants, ainsi que sur l'économie.

La COVID-19 peut provoquer un large éventail de manifestations cliniques allant de formes asymptomatiques chez 30 % des individus à des formes bénignes ou modérées associant fièvre, toux, myalgies chez 55 % des individus et des formes sévères parfois fatales [4].

L'infection grave se manifeste souvent par une pneumonie et s'associe parfois à une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), à un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA), pouvant aller jusqu'à une défaillance multiviscérale. Les phénomènes throm-

I Revues générales

botiques sont aussi très fréquemment associés à la COVID-19 sévère et il est désormais admis que les patients hospitalisés doivent recevoir une prophylaxie antithrombotique [5]. Dans ces formes sévères, il existe en effet un relargage massif de cytokines pro-inflammatoires en réponse à l'infection [6].

Commençons par les patients atteints de formes bénignes de Covid, en particulier ces formes avec pseudo-engelures que les dermatologues ont très rapidement décrites dans la littérature à une époque où tests PCR et sérologies étaient difficilement voire pas du tout accessibles en ville [7]. Des séries plus récentes n'ont pas toujours retrouvé la preuve de l'infection COVID que ce soit par PCR nasale, cutanée ou sérologie [8]. Ces formes surviennent chez des patients qui ne présentent pas de signes de gravité, chez les jeunes adultes et les enfants, dans un délai d'environ 9 jours après l'infection présumée [9]. À l'histologie, il existe un infiltrat péri-vasculaire comme on pourrait le voir dans le lupus engelure. Et c'est probablement là un signe de bonne réponse interféron de type I des patients vis-à-vis du virus. Ces pseudo-engelures peuvent récidiver chez la moitié des patients dans un délai de 11 mois [10]. L'atteinte dermatologique associée à la COVID-19, allant au-delà des pseudo-engelures, a bien souligné le rôle majeur du dermatologue dans le dépistage des cas suspects [11].

Le risque d'un tissu spécifique pour l'infection par la COVID-19 est déterminé par la présence à la surface des cellules des récepteurs ACE2 et TMPRSS2 qui lui permettent d'entrer dans les cellules. Le récepteur ACE2 se trouve principalement dans les cellules épithéliales alvéolaires, expliquant la grande vulnérabilité des poumons aux infections. Mais une expression élevée du récepteur ACE2 a été également documentée dans les cellules endothéliales au niveau des niches vasculaires de différents organes. Cela peut expliquer des microthromboses et une hypoxie dans différents organes, y compris la peau.

Les pseudo-engelures pourraient alors être liées à une hypoxie cutanée [12].

Les patients atteints de COVID-19 sévère présentent un profil immunologique particulier, caractérisé par une réponse immunitaire innée excessive avec hyper-sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et une réponse interféron de type I défaillante [13]. Ainsi, la COVID-19 infecte les voies respiratoires *via* le tissu épithélial et active les cellules immunitaires innées locales, entraînant la libération de cytokines inflammatoires telles que IL1, IL6, IL8, IL12, TNF α et autres chémokines. Ces cytokines et chémokines vont recruter les cellules immunitaires innées (monocytes, macrophages, neutrophiles, cellules dendritiques et cellules NK) qui activent à leur tour les cellules immunitaires adaptatives (cellules T CD4+ et CD8+) des tissus périphériques produisant des cytokines inflammatoires telles que l'IL2, l'IFN γ et le TNF α . Ces dernières contribuent à l'aggravation des lésions pulmonaires et épithéliales [2].

Par ailleurs, la surproduction de cytokines systémiques – en particulier IL2, IFN γ , GM-CSF et TNF α – déclenche un syndrome d'activation macrophagique et un syndrome hémophagocytaire, entraînant une anémie, des troubles de la coagulation ayant pour conséquences un syndrome de fuite capillaire, des thromboses et une CIVD. L'ensemble de cette cascade immunologique conduit au syndrome de détresse respiratoire aigu, à une défaillance multiviscérale et au décès. Bien heureusement, le système immunorégulateur de l'hôte est le plus souvent capable de contrôler cette cascade inflammatoire grâce aux cellules régulatrices telles que les Treg qui produisent des cytokines régulatrices anti-inflammatoires (IL10 et TNF β). Malheureusement, l'orage cytokinique une fois déclenché ne peut répondre au système de régulation naturel.

En avril 2020, le National Health Service (NHS) a alerté sur un syndrome émer-

gent chez l'enfant ressemblant au syndrome de Kawasaki et associé à un orage cytokinique, avec cependant une incidence plus faible d'atteinte cardiaque et de syndrome d'activation macrophagique comparé à la maladie de Kawasaki. Une étude rétrospective italienne a d'ailleurs trouvé une incidence 30 fois plus élevée de ces pseudo-Kawasaki entre 2015 et 2020, établissant un lien clair avec l'épidémie de COVID-19 [14]. Ce syndrome a reçu différentes appellations telles que syndrome inflammatoire multisystémique de l'enfant (MIS-C) ou syndrome inflammatoire multisystémique pédiatrique temporellement associé à la COVID-19 (PIMS-TS) [15-17].

■ Approches thérapeutiques

Différentes cibles thérapeutiques ont été évaluées pour traiter ou prévenir les formes graves de COVID-19 telles que le virus lui-même, sa protéine Spike ou les cytokines impliquées dans l'orage cytokinique. Il y a un peu plus d'un an, des chercheurs britanniques ont publié des résultats importants sur le traitement de la COVID-19 montrant qu'il y avait :
– un manque de preuves de l'efficacité de l'hydroxychloroquine ;
– des preuves que la dexaméthasone réduisait la mortalité de 30 % chez les patients sous assistance respiratoire et de 20 % chez les patients sous oxygénothérapie [18].

Par la suite, de nombreux essais visant à contrecarrer cette surproduction de cytokines, en particulier IL6 et IL1, ont vu le jour utilisant des anticorps monoclonaux déjà approuvés sur le marché tels que l'anti-IL6 tocilizumab [19, 20] ou bien l'anti-IL1 anakinra [21].

Malheureusement, deux études de phase III sur trois ont échoué sur leur critère principal. La dernière étant l'étude internationale de phase III multicentrique REMDACTA, randomisée, en double aveugle, associant le tocilizumab au remdesivir *versus* placebo plus remde-

sivir, qui n'a pas atteint son critère d'évaluation principal, mesuré par l'amélioration du délai de sortie de l'hôpital au 28^e jour chez les patients atteints de pneumonie COVID-19 sévère [22].

>>> L'étude clinique française CORIMUNO-ANA-1 a évalué l'anakinra *versus* placebo, en association aux soins standard, chez 116 patients atteints de pneumopathie légère à modérée associée à la COVID-19 et nécessitant une oxygénothérapie (au moins 3 L/min). Il n'a pas été mis en évidence de différence sur l'amélioration clinique à J4, la nécessité de ventilation non invasive ou mécanique ou de décès à J14. À noter que cette étude ayant prévu d'inclure 153 patients a été arrêtée prématurément sur les recommandations du Comité de surveillance et de suivi des données après le recrutement de 116 patients [23].

>>> L'étude SAVE-MORE est le premier essai contrôlé randomisé pivot de grande envergure à évaluer spécifiquement une population de patients à risque de progresser vers un état critique et à démontrer les avantages d'un traitement précoce par anakinra en association avec la dexaméthasone, les anticoagulants et le remdesivir. En effet, les patients traités par anakinra avaient un meilleur pronostic à 28 jours de suivi [24].

>>> Un premier essai randomisé de phase III avec le remdesivir en injection IV (essai ACCT-1) avait montré sa supériorité *versus* placebo pour raccourcir le délai de rétablissement chez les adultes hospitalisés avec COVID-19 et présentant une atteinte respiratoire [25]. Ces résultats avaient donné lieu à une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) du remdesivir dans les formes graves.

>>> En parallèle, dès le début de la pandémie, l'Inserm a mis en place Discovery, un essai clinique européen visant à évaluer l'efficacité de quatre traitements antiviraux repositionnés dans l'indication de COVID-19 nécessitant une hospitalisation (le remdesivir,

l'hydroxychloroquine éventuellement associée à l'azithromycine, le lopinavir/ritonavir $\pm$ l'interféron bêta-1a). Cet essai a rejoint l'essai Solidarity lancé par l'OMS. Les bras testant l'hydroxychloroquine et le lopinavir/ritonavir $\pm$ interféron ont été arrêtés précocement pour manque d'efficacité. Quant au remdesivir, s'il était bien toléré, il n'a permis aucun bénéfice clinique ou virologique chez les patients [26].

>>> Un dernier essai de phase III chez les patients ambulatoires à haut risque de maladie grave a été présenté au congrès IDWeek 2021 et aurait montré une réduction d'hospitalisation et de mortalité.

En 2021, l'Agence européenne du médicament (EMA) a annoncé l'approbation de l'utilisation de deux traitements par anticorps monoclonaux, l'association casirivimab-imdevimab et le regdanvimab, destinés aux patients présentant des risques de développer des formes graves de la maladie. Le casirivimab/imdevimab est une combinaison de deux anticorps monoclonaux humains neutralisants de type immunoglobuline gamma 1 (IgG1) contre la protéine Spike de la COVID-19 [27]. Le regdanvimab est un anticorps monoclonal se liant au récepteur de la protéine Spike de la COVID-19, bloquant son entrée dans les cellules humaines et ainsi sa réplication [28].

Plus récemment, la HAS a donné une autorisation d'accès précoce pré-AMM

POINTS FORTS

- L'orage cytokinique correspond à la libération de cytokines inflammatoires telles que IL1, IL6, IL8, IL12, TNF α et autres chémokines.
- La dexaméthasone est à ce jour le seul traitement ciblant cet orage cytokinique ayant prouvé la baisse de la mortalité de 30 % dans les formes graves.

(autorisation de mise sur le marché) à deux nouveaux traitements de la COVID-19 :

- tixagévimab-cilgavimab en prophylaxie préexposition pour les patients de 18 ans et plus à très haut risque de forme sévère de la COVID-19 qui sont mal ou pas protégés par la vaccination et ceux qui n'y sont pas éligibles ;
- molnupiravir en traitement des formes légères à modérées chez les adultes testés positifs au SARS-CoV-2 et à risque de développer une forme sévère de la maladie [29, 30].

Malheureusement la HAS a ces derniers jours fait marche arrière sur l'approbation du molnupiravir.

En revanche, un autre traitement oral, l'association nirmatrelvir/ritonavir, un antiviral, vient d'être approuvé début 2022. En effet, une étude de phase II-III a montré que, chez les participants recevant le traitement dans les 3 jours suivant le début des symptômes de COVID-19, le risque d'hospitalisation ou de décès lié à la COVID-19 était réduit de 89 % par rapport au groupe placebo [31].

Depuis la mi-novembre, l'épidémie de COVID-19 est repartie très fortement à la hausse. Les traitements ont fait d'énormes progrès mais posent un problème économique ou d'accès dans le cadre d'une épidémie qui risque de durer encore longtemps. La prévention reste de rigueur avec le respect des mesures dites "barrières" (port du masque, distanciation physique, aération des lieux

Revue générale

clos, hygiène des mains notamment) et la vaccination.

Enfin, peut-être devrions nous mastiquer bientôt pour nous prémunir de la COVID-19? En effet, des chercheurs américains ont publié en novembre 2021, dans le *Molecular Therapy Journal*, leurs travaux sur un nouveau chewing-gum contenant la protéine ACE2 qui pourrait aider à neutraliser le coronavirus SARS-CoV-2 et à réduire sa transmission [32].

BIBLIOGRAPHIE

1. FERRARA JL. Cytokine dysregulation as a mechanism of graft versus host disease. *Curr Opin Immunol*, 1993;5:794-799.
2. YANG L, XUERU X, ZIKUN T *et al*. The signal pathways and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Signal Transduct Target Ther*, 2021;6:255
3. LI X, SHAO M, ZENG X *et al*. Signaling pathways in the regulation of cytokine release syndrome in human diseases and intervention therapy. *Signal Transduct Target Ther*, 2021;6:367.
4. <https://www.louvainmedical.be/sites/default/files/content/article/pdf/galajl.pdf>
5. HAJRA A, MATHAI SV, BALL S *et al*. Management of Thrombotic Complications in COVID-19: An Update. *Drugs*, 2020;80:1553-1562.
6. CRON RQ, CARICCHIO R, CHATHAM WW. Calming the cytokine storm in COVID-19. *Nature Med*, 2021, 27:1674-1675.
7. SKAYEM C, CASSIUS C, BEN KAHLA M *et al*. Tele dermatology for COVID-19 cutaneous lesions: substitute or supplement? *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:e532-e533.
8. ROUANET J, LANG E, BELTZUNG F *et al*. Recent outbreak of chilblain-like lesions is not directly related to SARS-CoV-2 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:e689-e692
9. BOUAZIZ JD, DUONG TA, JACHET M *et al*. Vascular skin symptoms in COVID-19: a French observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:e451-e452.
10. MOGHADAM P, FRUMHOLTZ L, JAUME L *et al*. Frequency of relapse and persistent cutaneous symptoms after a first episode of chilblain-like lesion during the COVID-19 pandemic. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021;35:e566-e568.
11. VISCONTI A, BATAILLE V, ROSSI N *et al*. Diagnostic value of cutaneous manifestation of SARS-CoV-2 infection. *Br J Dermatol*, 2021;184:880-887.
12. GARDUÑO-SOTO M, CHOREÑO-PARRA JA, CAZARIN-BARRIENTOS. Dermatological aspects of SARS-CoV-2 infection: mechanisms and manifestations. *Arch Derm Res*, 2021;313:611-622.
13. DORGHAM K, QUENTRIC P, GÖKKAYA M *et al*. Distinct cytokine profiles associated with COVID-19 severity and mortality. *J Allergy Clin Immunol*, 2021;147:2098-2107.
14. VERDONI L, MAZZA A, GERVASONI A *et al*. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*, 2020; 395:1771-1778.
15. LICCIARDI F, BALDINI L, DELLEPIANE M *et al*. MIS-C Treatment: Is IVIG Always Necessary? *Pediatrics*, 2020;9:753123.
16. RIPHAGEN S, GOMEZ X, GONZALEZ-MARTINEZ C *et al*. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*, 2020;395:1607-1608.
17. MALVIA A, MISHRA A. Childhood Multisystem Inflammatory Syndrome: An Emerging Disease with Prominent Cardiovascular Involvement-A Scoping Review. *SN Compr Clin Med*, 2021;3:48-59.
18. ORTOLANI C, PASTORELLO EA. Hydroxychloroquine and dexamethasone in COVID-19: who won and who lost? *Clin Mol Allergy*, 2020;18:17.
19. ZHANG S, LI L, SHEN A *et al*. Rational Use of Tocilizumab in the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia. *Clin Drug Investig*, 2020;40:511-518.
20. ZHANG C, WU Z, LI JW *et al*. 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.
21. HUET T, BEAUSSIER H, VOISIN O *et al*. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol*, 2020;2:e393-e400.
22. TATHAM KC, SHANKAR-HARI M, ARABI YM. The REMDACTA trial: do interleukin receptor antagonists provide additional benefit in COVID-19? *Intensive Care Med*, 2021;47:1315-1318.
23. The CORIMUNO-19 Collaborative group. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*, 2021;9:295-304.
24. KYRIAZOPOULOU E, POULAKOU G, MILIONIS H *et al*. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nat Med*, 2021;27:1752-1760.
25. BEIGEL JH, TOMASHEK KM, DODD LE *et al*. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *New Engl J Med*, 2020;383:1813-1826.
26. ADER F, BOUSCAMBERT-DUCHAMP M, HITES M *et al*. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis*, 2022;22:209-221.
27. DEEKS ED. Casirivimab/Imdevimab: First Approval. *Drugs*, 2021;81:2047-2055.
28. SYED YY. Regdanvimab: First Approval. *Drugs*, 2021;81:2133-2137.
29. The lancet Infectious Disease. Unmet need for COVID-19 therapies in community settings. *Lancet Infect Dis*, 2021;21:1471.
30. LEE CC, HSIEH CC, KO WC. Molnupiravir—A Novel Oral Anti-SARS-CoV-2 Agent. *Antibiotics* (Basel), 2021;10:1294.
31. MAHASE E. Covid-19: Pfizer's paxlovid is 89% effective in patients at risk of serious illness, company reports. *BMJ*, 2021;375:n2713.
32. DANIELL H, NAIR SK, ESMAEILI N *et al*. Debulking SARS-CoV-2 in saliva using angiotensin converting enzyme 2 in chewing gum to decrease oral virus transmission and infection. *Mol Ther*, 2021;S1525-0016(21)00579-7.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.