

## ARTICLE ORIGINAL

## Cytokines et Covid-19 versus sepsis bactérien : quelles leçons faut-il retenir ?

### Cytokines and Covid-19 versus sepsis: what lessons should be learned?

Mouna Ben Azaiz<sup>1</sup>  
Farouk Barguelli<sup>2</sup>  
Mustapha Ferjani<sup>3</sup>  
Ezzedine Ghazouani<sup>1</sup>

1 Laboratoire d'Immunologie,  
Hôpital Militaire  
d'Instruction de Tunis, 1008  
Montfleury, Tunis, Tunisie

2 Laboratoire de Bactériologie  
Hôpital Militaire Principal  
d'Instruction de Tunis, 1008  
Montfleury, Tunis, Tunisie

3 Service d'Anesthésie et de  
Réanimation, Hôpital  
Militaire Principal  
d'Instruction de Tunis, 1008  
Montfleury, Tunis, Tunisie

#### Résumé

Toute l'humanité fait face à une crise sanitaire sans précédents due à la pandémie de Covid-19- (CoronaVirus Disease 2019). La pandémie de Covid-19- a eu d'importantes conséquences sanitaires sur la population mondiale, avec un taux de mortalité très élevé qui varie entre 1 et 4%. Mais peu de données scientifiques sont actuellement disponibles sur l'immuno-pathogénie de cette pandémie.

Les formes graves sont liées à des états de choc septique et à « un orage cytokinique » ceci a amené certains experts à considérer la Covid-19 comme une forme particulière du sepsis ou sepsis viral.

A l'instar de certaines infections bactériennes, au cours du Covid-19, il y a la libération d'un large éventail de cytokines pro- inflammatoires (IL6, TNF $\alpha$ , IL1) et anti-inflammatoire (IL10) responsables d'une cascade d'évènements conduisant à des défaillances organiques. Ceci a conduit à une nouvelle approche thérapeutique basée sur l'utilisation des immuno-modulateurs, il s'agit notamment de l'administration de l'anti-IL6 qui est prescrit pour réguler l'orage cytokinique.

**Mots clés :** Covid-19, orage cytokinique, sepsis, anti-IL6, IL6, IL10

#### Summary

All of humanity is facing an unprecedented health crisis due to the Covid-19 pandemic (CoronaVirus Disease 2019). The Covid-19 pandemic has had serious health consequences for the world's population, with a very high death rate varying between 1 and 4%. But little scientific data is currently available on the immunopathology of this pandemic.

Severe forms are linked to septic shock and "a cytokine storm", this has led some experts to consider Covid-19 as a particular form of sepsis or viral sepsis.

Like certain bacterial infections, during Covid-19, there is the release of a wide range of pro-inflammatory (IL6, TNF $\alpha$ , IL1) and anti-inflammatory (IL10) cytokines responsible for a cascade events leading to organic failures. This has led to a new therapeutic approach based on the use of immunomodulators, including the administration of anti-IL6 which is prescribed to regulate the cytokine storm.

**Keywords:** Covid-19, cytokine storm, sepsis, anti-IL6, IL6, IL10

**Introduction**

Toute l’humanité fait face à une crise sanitaire sans précédent due à la pandémie de Covid-19 (CoronaVirus Disease). La Covid-19 est une maladie infectieuse émergente qui est due à un virus appartenant à la famille des Coronaviridae. La Covid-19 est provoquée par un nouveau virus, le SARS-CoV-2, apparu pour la première fois à Wuhan en Chine centrale en décembre 2019 et qui s’est propagé dans le monde entier. La pandémie de SARS Cov-2 a eu d’importantes conséquences sanitaires sur la population mondiale, elle représente en fait un véritable danger pour toute l’humanité du fait de sa très grande contagiosité donnant des taux de létalités et de mortalités très élevés, ce dernier varie entre 1 et 4% (1).

Du fait de la rapidité et la grande vitesse de propagation interhumaine de ce virus, la situation épidémiologique du Covid-19 est en évolution continue. Peu d’études immuno-pathologiques ont été effectuées permettant de mieux comprendre la pathogénie des formes graves et létales chez l’homme.

L’étude de Huang et al. (2) a conclu que les formes graves de Covid-19 sont fréquemment associées à un choc septique et à une défaillance multi-viscérale tels que le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) ou une insuffisance rénale aiguë. La plupart des auteurs ont rapporté que les patients souffrant d’un Covid-19 présentent d’une manière presque constante des dérèglements immunitaires se traduisant notamment par une lymphopénie et une réponse immune cytokinique très intense qui a été qualifiée d’orage cytokinique (3).

Ces éléments ont amené certains experts à considérer la Covid-19 comme une forme particulière du sepsis ou sepsis viral (4). Le sepsis se définit comme étant un dysfonctionnement des organes secondaires à une réponse inappropriée de l’hôte envers une infection (5).

Dans cette mise au point bibliographique, on se propose d’expliquer l’immuno-physiopathologie du SARS Cov-2 ou sepsis viral en s’inspirant des connaissances scientifiques relatives au sepsis bactérien.

**Immunophysiologie du SARS Cov-2 versus le sepsis bactérien**

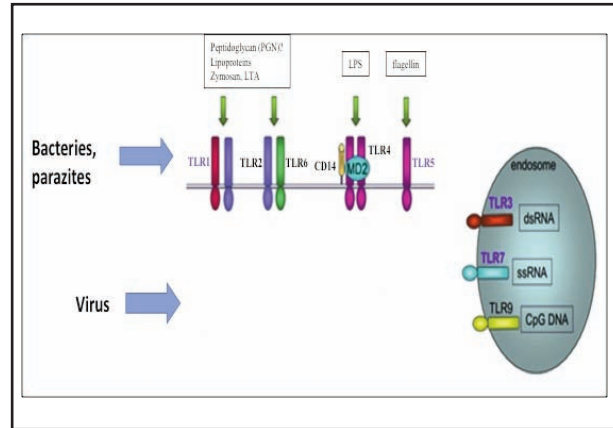
**1- Initiation de la réponse immune**

Au cours du sepsis, le processus inflammatoire est initié suite à l’interaction des produits microbiens tel que le Pathogen Associated Molecular Patterns (PAMPs) avec des récepteurs soit membranaires (récepteurs Toll like ou TLR) soit intracellulaires (Nucleotide Oligomerization Domain Receptors ou NOD-LRR).

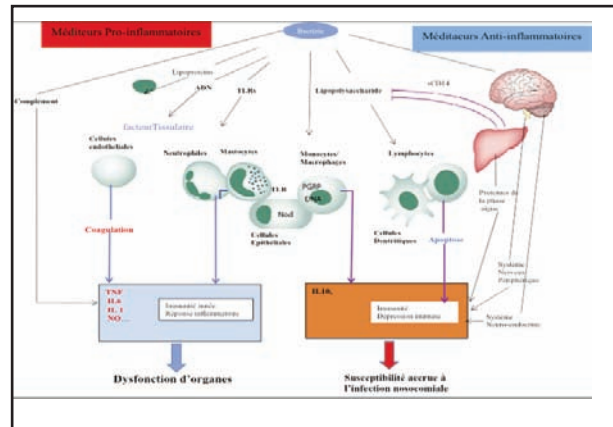
La grande majorité des sepsis sont d’origine bactérienne impliquant principalement les lipopolysaccharides (LPS) (6). Lors d’une invasion bactérienne de l’organisme, le LPS est reconnu par le récepteur TLR4. Dans le cas d’infections par des virus comme la Covid-19 l’ARN viral est reconnu plutôt par le TLR7 qui est un récepteur de type intracellulaire (4, 7) (Figure 1). Cette activation induit une cascade d’événements locaux puis généraux responsables d’une défaillance multi-viscérale (8, 9, 10) (Figure 2).

Dans le cas de l’infection par la Covid-19, la libération des médiateurs aurait une autre origine qui expliquerait son intensité, la pyroptose est une forme très inflammatoire d’apoptose qui est couramment rapportée lors d’infections par les virus ayant un effet cytopathogène (11).

**Figure 1 : Différents types de récepteurs Toll like et leurs ligands**



**Figure 2 : Mécanismes de la réponse inflammatoire et anti-inflammatoire au cours du sepsis (6)**



**2- Profil cytokinique dans le sepsis**

Les cytokines sont constituées de plusieurs molécules messagères qui comprennent les facteurs de nécrose tumorale (TNFα), les cytokines (IL1, IL6...), les chémokines (IL8), les interférons ainsi que les facteurs de stimulation des colonies (12). Les cytokines pro-inflammatoires recrutent et activent les cellules du système immunitaire et induisent la production d’un grand nombre d’autres médiateurs. Elles participent notamment à l’activation et à la prolifération des lymphocytes B et T (12). Dans le sepsis bactérien, la réponse immunitaire est médiée premièrement par les cytokines pro-inflammatoires, notamment le TNFα puis par les médiateurs pro-inflammatoires secondaires, notamment l’IL-6. Ces cytokines participent particulièrement à l’aggravation

de l'inflammation par leurs propriétés hypotensives (13). Une fois produites, ces cytokines contribuent à entretenir leur propre production et induisent une deuxième cascade inflammatoire qui comporte d'autres cytokines, des médiateurs lipidiques, des espèces réactives de l'oxygène, mais également des molécules d'adhésion cellulaire qui initient la migration des cellules immunitaires vers les tissus infectés (14). En plus des cytokines inflammatoires, il existe des cytokines anti-inflammatoires qui atténuent le processus inflammatoire en inhibant ou en empêchant ses effets (15).

Le sepsis est reconnu comme un état d'immunosuppression qui présente d'importantes caractéristiques : l'apoptose lymphocytaire, la perte d'expression du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH II) ou HLA DR du monocyte, et l'expression de cytokines immunosuppressives (16). L'IL-10 est la principale cytokine anti-inflammatoire, elle agit comme un puissant inhibiteur des cytokines pro-inflammatoires (12). Elle exerce également une large gamme d'effets anti-inflammatoires, y compris l'inhibition de l'expression à la surface cellulaire du complexe exprimé par les monocytes (HLA DR) et la régulation négative des récepteurs du TNF $\alpha$ .

### 3- Profil cytokinique chez les patients infectés par la Covid-19 -19

Un « orage cytokinique » a été décrit chez les patients atteints du Covid-19 avec notamment une élévation de la concentration de l'IL6 (17, 18). Selon Chen X (19), la concentration sérique de cette cytokine serait corrélée à la charge virale. Mais plusieurs controverses ont surgi concernant ces résultats qui semblent ne pas impliquer les médiateurs anti-inflammatoires.

En effet, d'autres auteurs ont rapporté plutôt une élévation significative des deux profils cytokiniques qui est corrélé à la gravité du tableau clinique (20). De même, une méta-analyse s'est intéressée aux paramètres hématologiques et immunologiques chez les patients atteints de Covid-19, elle a démontré la présence d'une corrélation positive entre les concentrations de l'IL6, IL10, IL2R, IL8 et la CRP avec la gravité et la mortalité chez les patients infectés par le SARS Cov-2 (21).

Par contre, Huang et al. (22) ont rapporté chez des patients ayant développé une forme grave de Covid-19 une élévation des cytokines suivantes : IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, IP-10, MCP-1, MIP-1A and TNF- $\alpha$ , mais il n'y avait pas d'élévation significative de la concentration sérique de l'IL6.

Ces discordances s'expliqueraient par le fait qu'à l'instar du sepsis bactérien, le profil cytokinique est complexe et n'implique pas uniquement l'IL6 mais il implique à la fois des médiateurs inflammatoires et anti-inflammatoires. Des facteurs génétiques propres à chaque population peuvent expliquer ces profils cytokiniques très divers selon les études, elles impliquent les gènes des cytokines et le TLR (23).

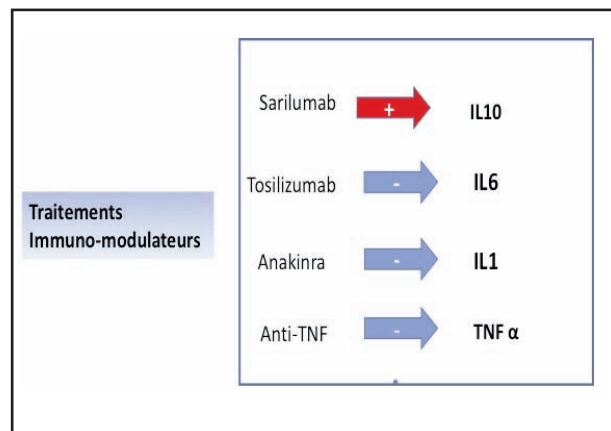
### 4- Implications thérapeutiques

Les nouvelles connaissances de la physiopathologie du

sepsis et notamment le profil cytokinique a ouvert la porte à une nouvelle approche thérapeutique : la biothérapie. Il s'agit notamment de l'administration de composés immuno-modulateurs qui sont prescrits pour réguler l'orage cytokinique (24,25) (Figure 3).

En s'inspirant de ce modèle et en se basant sur les premières données clinico-biologiques des patients infectés par le sars cov-2, plusieurs essais cliniques ont été initiés, notamment celui utilisant le tocilizumab (24). Ce dernier est un anticorps monoclonal qui inhibe de manière compétitive la liaison de l'interleukine-6 à son récepteur (IL-6R).

Figure 3 : Traitements immuno-modulateurs



La première étude utilisant cet immunomodulateur a été conduite en Chine sur 21 patients. Ces patients avaient reçu de l'lopinavir, de la méthylprednisolone et une oxygénothérapie. Une dose unique de 400 mg/patient de tocilizumab a été administrée par voie intraveineuse. Au bout de 5 jours, le pourcentage de lymphocytes dans le sang périphérique est revenu à la normale chez 10 patients. La tomodensitométrie a montré que les lésions pulmonaires étaient absorbées chez 90,5% des patients (24). Devant les résultats probants obtenus par ce médicament, d'autres essais cliniques ont été mis en place en France (25).

La justification actuelle pour inhiber l'IL-6 est également controversée, car IL-6 favorise la synthèse d'anticorps (12). Il faut signaler aussi que les concentrations d'autres cytokines peuvent être augmentées tel que l'IL10. Dans ce cas, il est alors dangereux d'accentuer l'état anti-inflammatoire d'où l'importance d'un traitement ciblé selon le profil cytokinique de chaque patient.

### Conclusion

Il est primordial de comprendre l'immuno-physiopathologie de l'infection par la Covid-19 pour agir efficacement. En absence de données valides, c'est l'exploitation des connaissances relatives à des pathologies similaires, comme le sepsis bactérien, qui vont nous permettre une meilleure prise en charge des patients atteints du Covid-19.

Un « orage cytokinique » a été décrit chez les patients

atteints du Covid-19 avec notamment une élévation très significative de la concentration sérique de l'IL6. Mais à l'instar du sepsis un profil cytokinique plus complexe comprenant à la fois des médiateurs inflammatoires et anti-inflammatoires a été rapporté chez ces patients. La prise en charge thérapeutique est donc complexe elle doit idéalement agir d'une part sur le virus et d'autre part assurer une immuno-modulation. Ainsi, cibler l'IL-6 par le tocilizumab, chez des patients atteints de formes sévères de Covid-19, pourrait freiner cette « tempête cytokinique » à l'origine de plusieurs cas de détresses respiratoires aiguës. Ces résultats préliminaires sont plus qu'encourageants et soutiennent cet axe de recherche dans le cadre de la lutte contre la Covid-19. Cette approche s'inspirant du sepsis bactériens pourrait

apporter certains éléments de réponse sur l'immunopathologie de l'infection par le SARS Cov-2 mais qui reste à discuter selon les nouvelles données produites sur la Covid-19.

Plusieurs questions primordiales restent encore sans réponses : quels sont les particularités du sepsis viral observé chez les patients avec la Covid-19 : Quelles sont les origines des cytokines, leurs cinétiques exactes ? Quel est le rôle du virus dans l'induction des dommages tissulaires ? Le traitement immuno-modulateurs pour qui et quand ?

Plusieurs études sont nécessaires pour y répondre et pouvoir ainsi améliorer le pronostic vital chez les patients atteints de Covid-19.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382:1708-1720 DOI:10.1056/NEJMoa2002032.
- Huang C et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395(10223): 497-506 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Ling Lin, Lianfeng Lu, Wei Cao, Taisheng Li. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS CoV-2 infection a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Mic Inf* 2020 ; 9(1):727-732 DOI: 10.1080/22221751.2020.1746199.
- Hui Li, Liang L, Dingyu Z, Jiuyang X, Huaping D, Nan T, Xiao S, Bin C . SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *The Lancet* 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30920-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30920-X)
- Delano MJ, Ward PA. The immune system's role in sepsis progression, resolution, and long-term outcome. *Immunol Rev* 2016; 274 (1):330-353
- Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B Current epidemiology of septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 16572.
- Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu W-C, Møller R, Panis M, Sachs D, Albrecht RA, Benjamin R tenOever: SARS-CoV-2 launches a unique transcriptional signature from in vitro, ex vivo, and in vivo systems. *bioRxiv* 2020; DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.004655>
- Adib-Conquy JM, Cavaillon M. Host inflammatory and anti-inflammatory response during sepsis. *Pathol Biol* 2012; 60(5): 306-313.
- Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002; 420: 885-91 (PMID:12490963).
- Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2013; 13: 862-74.
- Fink SL, Cookson BT. Apoptosis, pyroptosis, and necrosis: mechanistic description of dead and dying eukaryotic cells. *Infect Immun* 2005; 73: 1907-1916.
- Cavaillon J-M. Molecular Mediators: Cytokines. In: *Reviews in Cell Biology and Molecular Medicine*, R.A. Meyers (Ed.) 2015; DOI:10.1002/3527600906.mcb.200400134.pub2.
- Gogos CA, drosou E, bassaris HP, skoutelis A. Pro-versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: A marker for prognosis and future therapeutic options. *J Infect Dis* 2000;181: 176-180.
- Dinarello C. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines as mediators in the pathogenesis of septic shock. *Chest Journal* 1997; 112: S321-S329.
- Perl M, Ahung CS, Garber M, Huang X. Contribution of anti-inflammatory immune suppressive processes to the pathology of sepsis. *Bio Sci*, 2006; 11: 272-299.
- Grimaldi D, Péne F Immunodépression induite par le sepsis: réalité Clinique et données expérimentales. *SRLF and Springer*, 2012; 21: 325-333.[doi 10.1007/s13546-012-0462-4/](https://doi.org/10.1007/s13546-012-0462-4/)
- Ling L, Lianfeng Lu, Wei C, Taisheng L. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *EMI* 2020; 91:727-732 DOI: 10.1080/22221751.2020.1746199).
- Savannah F P, Ya-Chi H. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J. Clin. Invest*2020; 130 5:2620-2629 <https://doi.org/10.1172/JCI137244>
- Chen X, Zhao B, Qu Y, et al. Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAemia) is closely associated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients. *medRxiv*. 2020:2020.02.29.20029520.
- Chen Di, Wu Wei, Guo Yong, Cao Da, Huang Hongwu, Wang J Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *Guang J Clin Invest* 2020;130 (5):2620-2629 <https://doi.org/10.1172/JCI137244>
- Brandon Michael Henry, Maria Helena Santos de Oliveira, Stefanie Benoit, Mario Plebania, Giuseppe Lippia Hematologic, biochemical and immune bio marker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID- 19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2020; DOI: [org/10.1515/cclm-2020-0369](https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0369). published online 10 apr
- Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020; 395: 497-506.
- Arcaroli J, Fessler MB, Abraham E Genetic polymorphisms and sepsis. *Shock* 2005; 24(4): 300-312. DOI:10.1097/01.shk.0000180621.52058.e1
- Xiaoling X, Mingfeng H, Tiantian L, Wei S, Dongsheng, W Binqing F. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *PNAS*. [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.2005615117](https://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.2005615117).
- Mathilde Roumier, Romain Paule, Matthieu Groh, Alexandre Vallee, Felix Ackermann Interleukin-6 blockage for severe COVID-19. *medRxiv* 2020; DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.04.20.20061861>.