

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université de Tlemcen  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de l'Univers  
**Département de biologie**



MEMOIRE

Mémoire présentée par

**MEKKI Baya Zineb**

**NACEUR Imane**

*En vue de l'obtention du*

**Diplôme de MASTER**

**En BIOLOGIE**

**Option** : Biologie Moléculaire et Cellulaire

**Thème**

***La relation entre l'aggravation de l'infection  
par SRAS CoV-2 et l'orage cytokinique***

Soutenu le ....., devant le jury composé de :

<b>Présidente</b>	Mme MEDJATI Nouria	Maître de conférences A	Université de Tlemcen
<b>Examinatrice</b>	Mme DALI-SAHI Majda	Maître de conférences A	Université de Tlemcen
<b>Encadreur</b>	Mme GUERMOUCHE Baya	Maître de conférences A	Université de Tlemcen

**Année universitaire : 2020/2021**

## *Remerciements*

*On tient à remercier tout d'abord, ALLAH tout puissant de nous avoir donné la volonté et le courage pour achever ce modeste travail.*

*Nos sincères remerciements s'adressent à madame GUERMOUCHE Baya maître de conférences au département de Biologie, Université Abou Bekr Belkaïd-Tlemcen, Faculté SNV-STU pour la confiance qu'elle nous a accordé en acceptant de diriger ce travail, pour ses orientations et ses encouragements.*

*Qu'elle trouve ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.*

*Nous tenons à remercier vivement Madame MEDJATI Nouria, Professeur au département de Biologie, Université Abou Bekr Belkaïd-Tlemcen Faculté SNV-STU pour avoir accepté de présider le jury.*

*On remercie également madame DALI SAHI Majda, membre du jury qui nous a fait l'honneur d'examiner ce travail.*

*On n'oublie pas de remercier tous les professeurs du master Biologie Moléculaire et Cellulaire.*

## *DEDICACE*

*Je dédie ce modeste travail à mes chers grands parents **Ali** et **Cherifa**, quoi que je dise et quoi que je fasse je n'arriverai jamais à exprimer mon amour sincère envers eux.*

*A ma mère **Naouel** qui sans elle je ne serais pas arrivé là où j'en suis aujourd'hui, à mon beau père **Mounir** et à mon unique frère **Nadir**.*

*A mon père **Abdel Illah** ALLAH YARAHMO.*

*A ma tante **Badra** qui m'a accueilli chez elle pendant ces cinq dernières années. Je ne te le dirais jamais assez, tu es une femme d'exception.*

*À la personne qui m'a encouragé et à toujours veiller à ce que je garde le sourire quelles que soit les circonstances, à Monsieur **Abdel Aziz Talbaoui**.*

*A tous les membres de ma famille et à toutes les jolies personnes que j'ai pu rencontrer dans ma vie.*

*Merci !*

*Baya*

## *DEDICACE*

*Je dédie ce mémoire*

*A*

*Mon cher père NACEUR MOHAMMED qui m'a toujours poussé  
et motivé dans mes études.*

*Ma chère mère KHADIDJA Source de vie, de bonheur, d'amour  
et d'affection.*

*Mes chères sœurs ASMA, FATIMA et son marié NADJIM et ses enfants  
ZAKARIA, MERYEM, NOUSIAIBA.*

*Mes chers frères HICHEM et AHMED et IBRAHIM et mes belles-sœurs  
KARIMA et ses filles HADICE et SOUNDUSSE, et KARIMA et WASSILA  
ceux qui ont partagé avec moi tous les moments d'émotions lors de la  
réalisation de ce travail.*

*Toutes mes amies précieuses CHERIFA, AHLEM, RAZIA et FARAH*

*Je n'oublierai jamais nos moments de joie et folie passés ensemble*

*Merci d'être toujours à mes côtés*

*Merci pour vos conseils et votre soutien durant les moments difficiles.*

*Mon binôme BAYA*

*Avec toi, nous avons pu surmonter tous les problèmes, merci pour les  
grands moments que j'ai vécu avec toi, pour tes efforts, je te souhaite une  
vie heureuse.*

*A tous ceux qui j'aime.*

*Merci !*

*IMANE*

## Table des matières

Liste des abréviations .....	- 1 -
<i>Liste des figures</i> .....	- 2 -
Introduction : .....	1
1. Au cœur de l'orage cytokinique : .....	1
2. Conséquences de l'orage cytokinique sur l'ensemble des organes : .....	4
2.1. Les poumons.....	4
2.2. Le cœur.....	4
2.3. Les reins.....	5
2.4. Le foie.....	5
2.5. Le cerveau .....	6
3. Cibler l'orage cytokinique : .....	7
3.1. Les inhibiteurs de l'Il-1 .....	7
3.2. Les inhibiteurs de l'Il-6 .....	8
3.3. Les inhibiteurs du TNF- $\alpha$ .....	8
3.4. Les inhibiteurs de l'INF .....	8
Conclusion .....	9
Références .....	10

## Liste des abréviations

<b>ACE:</b> enzyme de conversion de l'ang 1	<b>IL1RA:</b> Interleukine 1 Receptors antagoniste
<b>ACE2:</b> Enzyme de conversion de l'ang 2	<b>IL-21R:</b> Interleukin 2 Receptors
<b>ADAM-17:</b> A disintegrating and metalloprotease	<b>IL-1:</b> Interleukin 1
<b>ALAT:</b> Alanine amino transferase	<b>IP10:</b> induced protein 10
<b>Ang:</b> Angiotensine	<b>IRF1:</b> Interferon regulatory Factor 1
<b>AP-1:</b> Activator protein 1	<b>IRM:</b> Imagerie résonance magnétique
<b>ARN:</b> Acide ribonucléique	<b>JNK:</b> Jun N-terminal kinase
<b>AST:</b> Aspartate amino transférase	<b>LRA:</b> lésion rénale aiguë
<b>AT1R:</b> Récepteur de type 1 de l'ang 2	<b>MAPK:</b> Mitogen Activated Protein Kinase
<b>BHE:</b> Barrière hémato encéphalique	<b>MasR:</b> Mas Receptors
<b>BKb1R:</b> Bradykinin receptor B1	<b>MCP1:</b> Monocyte chemoattractant protein-1
<b>CoViD-19:</b> Corona Virus Disease 2019	<b>MDA-5:</b> Mélanoma differentiation associated protein 5
<b>CT:</b> Computed tomography	<b>MERS-CoV:</b> Virus responsable du Syndrome Respiratoire du Moyen Orient
<b>DABK:</b> Des-Arg (9) Bradykinine	<b>MIP-1<math>\alpha</math>:</b> Macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$
<b>DAMPs:</b> Damage associated molecular patterns	<b>NF-KB:</b> Nuclear factor kappa B
<b>ERK:</b> Extracellular signal regulated	<b>NLR:</b> Nod like receptor
<b>FIO2:</b> Fractional inspired oxygen	<b>NLRC:</b> Nod like receptor card domain
<b>GCSF:</b> Granulocyte colony stimulating factor	<b>NLRP:</b> Nod like receptor pyrin domain
<b>GMCSF:</b> Granulocyte macrophage colony stimulating factor	<b>PAI-1:</b> plasminogène 1 activator
<b>HE:</b> Hémagglutinine-estérase	<b>PaO2:</b> Persion of arterial oxygen
<b>HLH:</b> Hémianopsie latérale homonyme	<b>PRRs:</b> Pattern recognition receptors
<b>IC:</b> Incidence cardiaque	<b>RIG-1:</b> Retinoic acid inducible gene I
<b>IFN-<math>\gamma</math>:</b> Interféron $\gamma$	<b>SDRA:</b> Syndrome de détresse respiratoire aigue
<b>IL-1-<math>\beta</math>:</b> Interleukine 1 type $\beta$	

**SNC:** Système nerveux central

**SRAS-CoV-2:** Deuxième corona virus  
responsable d'un Syndrome Respiratoire Aigu  
Sévère

**TDM:** Tomodensitométrie

**TGF- $\beta$ :** Tumornecrosis factor  $\beta$

**Th:** T helper

**TLR:** Toll like receptors

**TNF- $\alpha$ :** Tumornecrosis factor  $\alpha$

## *Liste des figures*

Figure 1:Déséquilibre de la réponse inflammatoire après l'infection par SRAS-CoV-2. ....	3
Figure 2:Effets de l'orage cytokinique sur les organes.....	7



## Introduction :

En décembre 2019, une épidémie virale causée par un nouveau coronavirus SRAS-CoV-2 a été identifiée à Wuhan, en Chine. En quelques mois cette maladie ainsi nommée COVID-19 s'est propagée dans le monde entier, provoquant une urgence sanitaire mondiale (*Robba et al., 2020*). Le SRAS-CoV-2 appartient au genre Beta-coronavirus, qui comprend également le SRAS-CoV et le MERS-CoV apparues en 2002 et 2012 respectivement. Le SRAS-CoV-2 partage 79% d'identité de séquence avec le SRAS-CoV et 50% avec le MERS-CoV (*Hu et al., 2021*). C'est est un virus à ARN monocaténaire positivement polarisé de 29,9 kb. Les deux tiers du génome codent pour un vaste gène réplicase traduit en deux polyprotéines, clivées en seize protéines non structurales. Le tiers restant code pour les protéines de structures : la protéine Spike (S), l'Hémagglutinine-Esterase (HE) les protéines de membrane (M) et d'enveloppe (E) ainsi que la protéine de capsid (N) (*Bonny et al., 2020*). Le SRAS-CoV-2 se lie à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2). L'ACE2 n'est pas seulement distribué dans les cellules épithéliales alvéolaires et les muqueuses nasopharyngées et buccales, mais également dans les cellules musculaires lisses endothéliales et vasculaires, le cerveau, l'intestin et le foie (*Robba et al., 2020*). Des taux sanguins élevés de cytokines et de chimiokines ont été détectés chez les patients atteints de COVID-19 : IL1- $\beta$ , IL1RA IL7, IL8, IL9, IL10 GCSF, GMCSF, IFN- $\gamma$ , IP10, MCP1, TNF $\alpha$ ... Cette tempête de cytokines déclenche une violente réponse immunitaire qui semble être la cause du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) qui s'ensuit mais aussi de la défaillance de plusieurs organes et enfin de la mort dans les cas graves d'infection par le SRAS-CoV-2 (*Nile et al., 2020*).

### 1. Au cœur de l'orage cytokinique :

Comme tout virus, SRAS-CoV-2 stimule notre système immunitaire dont le rôle principal est de protéger notre organisme contre les agents infectieux. Une réponse immunitaire adéquate aboutit à l'élimination du pathogène, au contraire un dérèglement au sein de ce système peut induire une réponse exagérée et l'orage cytokinique en est un exemple (*Li et al., 2020*). Les cytokines sont l'un des constituants clés de la réponse inflammatoire, elles sont sécrétées par les cellules de l'immunité innée (monocytes, cellules dendritiques, cellules Natural Killer...) comme par celles de l'immunité adaptative (lymphocytes T et B) (*Ragab et al., 2020*). L'infection par SRAS-CoV-2 déclenche un premier signal d'alarme reconnu par les différents types de PRRs (Pattern Recognition Receptors) exprimés par les cellules de l'immunité innée. Parmi ces PRRs : les TLRs 3, 7, 8, RIG-1, MDA-5 détectant l'ARN viral et les TLR-2, TLR-4 qui reconnaissent les protéines de surface virale. Cette reconnaissance aboutit à l'activation de facteurs de transcription (AP-1, IRF-1, IRF7, NF-KB)

(*Bonny et al., 2020*). Qui induisent l'expression de gènes codants des cytokines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$  IL-1, IL-6), des chimiokines et des molécules d'adhésion qui à leur tour recrutent d'autres cellules immunitaires aux sites de l'infection (*Ragab et al., 2020*). Un autre type de PRRs joue un rôle essentiel dans la reconnaissance du virus, il s'agit des NLRs (NLRP1, NLRP3, NLRP7 et NLRC4) présents au niveau du cytosol. Une fois liés aux DAMPs ils stimulent la formation de complexes multiprotéiques cytoplasmiques appelés les inflammasomes. Ces derniers convertissent les procaspase-1 en caspase-1 actives. Les caspase-1 convertissent pro IL-1 $\beta$  en IL-1 $\beta$  (*Soy et al., 2020*).

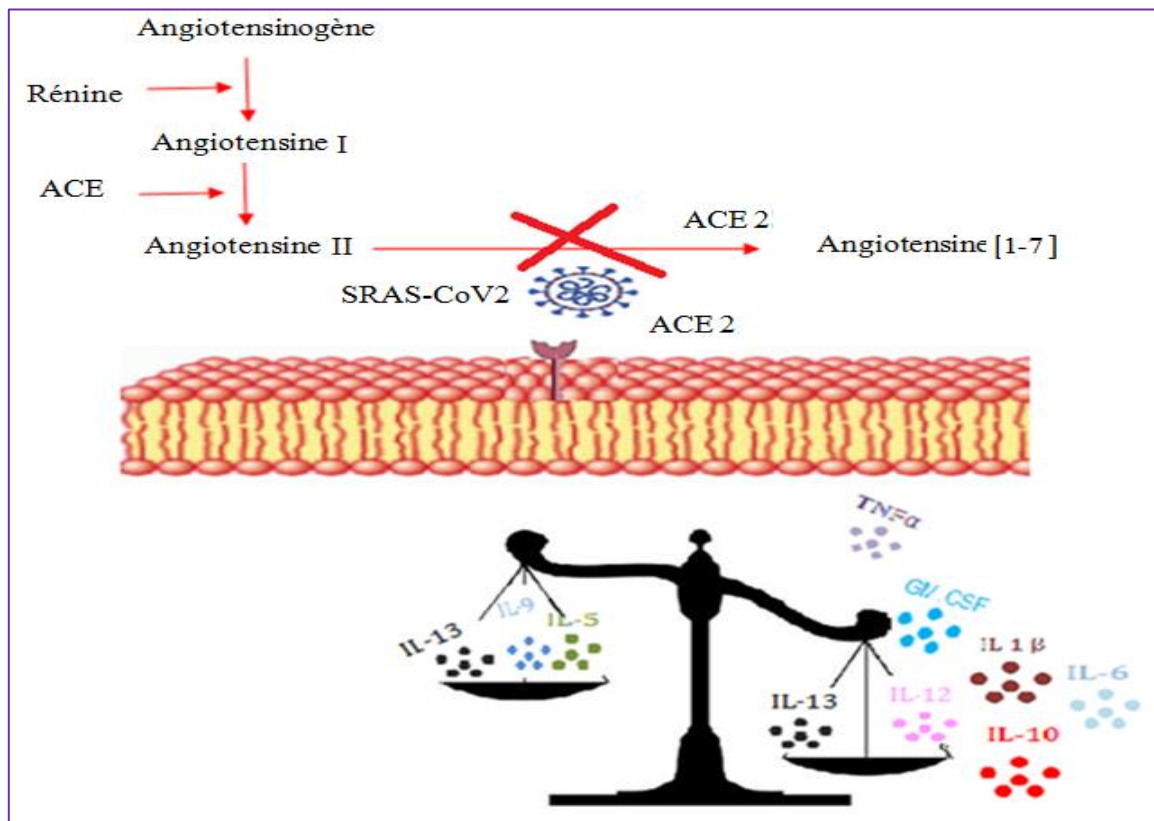
La particularité du virus SRAS-CoV-2 réside en son récepteur qui n'est autre que l'ACE 2 impliqué dans le système rénine angiotensine aldostérone (SRAA) (*Bonny et al., 2020*). Le SRAA joue un rôle crucial dans la régulation des infections, la pression artérielle, le tonus vasculaire et l'hémodynamique rénale (*Damy et al., 2007*).

C'est une cascade de réactions enzymatiques par laquelle l'angiotensinogène est clivé en angiotensine 1 par l'enzyme rénine, l'Ang 1 est ensuite converti en Ang 2 à l'aide de l'ACE. En temps normal l'Ang 2 est à son tour converti en angiotensine (1-7) par l'ACE2 (*Aksoy et al., 2020*). L'ACE2 étant occupé par SRAS-CoV-2 il ne pourra plus convertir l'Ang 2 en Ang (1-7) résultant en une augmentation du taux d'Ang 2 et une baisse d'Ang (1-7). L'Ang 2 se lie alors au récepteur de type 1 de l'Ang 2 (AT1R) qui active le facteur de transcription (NF- $\kappa$ B) via phosphorylation de la sous unité p65 stimulant ainsi la sécrétion d'IL-6, de TNF- $\alpha$ , d'IL-1B et d'IL-10. L'Ang 2 a aussi un rôle important dans la régulation de la voie (MAPK) (ERK1/2, JNK, p38MAPK) aboutissant à la sécrétion d'autres cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-10, IL-12 and TNF $\alpha$ ). L'absence d'Ang (1-7) quant à elle accentue le phénomène inflammatoire. L'Ang (1-7) en se liant à son récepteur MasR réduit l'expression de la p38 MAPK, NF-KB, ICAM-1, VCAM-1 et MCP1. L'Ang 1-7 régule également l'activité de la voie ERK 1/2 qui stimule la différenciation des lymphocytes T auxiliaires en lymphocytes Th2 via la production d'IL-10, Th2 atténuent la réponse inflammatoire par la production de cytokines anti-inflammatoires (IL-4, IL-5, IL-9 and IL-13) (*Mahmudpour et al., 2020*).

Un autre composant joue important dans l'accélération du processus inflammatoire, il s'agit du des-Arg9-bradykinin (DABK). L'ACE2 est connu pour ses propriétés à cliver DABK. En absence d'ACE2 DABK se lie à son récepteur BKB1R, stimulant ainsi la production de plusieurs cytokines pro-inflammatoires (IL1, TNF $\alpha$ ...) (*Meini et al., 2020*). D'autres études établies sur des patients atteints de formes sévères de Covid-19 ont démontré la présence de taux élevés de TGF- $\beta$ . TGF- $\beta$

induit la différenciation des lymphocytes T auxiliaires en Th 17. Th 17 sécrètent IL-17, GM-CSF, IL-21 et IL-22. Des taux élevés de C5 ont aussi été retrouvés chez ces patients. C5 est l'une des fractions les plus importantes du système du complément, elle est impliquée dans la sécrétion de plusieurs cytokines pro-inflammatoires (*Muhmoudpour et al., 2020*).

Cette hyper activation du système immunitaire et la sécrétion exagérée de cytokines est connue sous le nom d'orage cytokinique. L'orage cytokinique est accompagné d'altérations au niveau des poumons conduisant au syndrome du SDRA et à une défaillance des restes d'organes. SDRA implique des lésions inflammatoires de la membrane alvéolaire-capillaire, avec pour conséquence une perméabilité pulmonaire et une exsudation élevée de fluide riche en protéines dans les espaces aériens, induisant une insuffisance respiratoire. SDRA est la principale cause de décès (*Castelli et al., 2020*).



**Figure 1: Déséquilibre de la réponse inflammatoire après l'infection par SRAS-CoV-2.**

## 2. Conséquences de l'orage cytokinique sur l'ensemble des organes :

### 2.1. Les poumons

De nombreuses études ont essayé d'établir la relation entre le taux de cytokines et l'aggravation de l'infection par SRAS-CoV-2. Le poumon étant l'organe le plus touché, ils ont calculé CT severity index et PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> pour évaluer le degré de lésions pulmonaires. Les résultats ont montré que les patients atteints de formes graves de CoViD-19 ont un CT severity plus élevé et un PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> plus faible, ces derniers développent souvent des pneumonies sévères. Ils ont aussi remarqué chez ces patients des taux plus élevés d'IL-2R, IL-6, et de TNF- $\alpha$  comparés à ceux n'ayant pas développé de pneumonie (*Chen et al., 2020*). Une autre étude établie chez 41 patients atteints de CoViD-19 dans la région de Wuhan enregistre une augmentation en IL-1 $\beta$ , G-CSF, IFN- $\gamma$ , MCP-1 MIP-1 $\alpha$  et en TNF- $\alpha$  chez les patients admis en unité de soin intensive (*Gallelli et al., 2020*).

La sécrétion incontrôlée de cytokines connue sous le nom d'orage cytokinique semble être la cause majeure des lésions pulmonaires induites par SARS-CoV-2 (*Huang et al., 2020*). Cet orage cytokinique est caractérisée par une accumulation intra-alvéolaire de fibrine qui stimule la production à la fois de facteurs de croissance pro-fibrotiques et de transcrits de cytokines pro-fibrotiques avec une diminution du surfactant pulmonaire conduisant à un collapsus. En combinaison, un espace intra-alvéolaire à haute teneur en fibrine et faible en surfactant fournit un environnement idéal pour l'adhérence et la croissance des fibroblastes et au dépôt de collagène, le tout conduit à une fibrose pulmonaire. De plus, les produits de dégradation de la fibrine augmentent la perméabilité vasculaire, stimulent la migration et la prolifération des cellules inflammatoires et favorisent le recrutement des neutrophiles vers les poumons. L'augmentation de la libération de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-8, IL-21, TNF- $\beta$  et MCP-1...) est aussi associée à une hyper coagulation et à une coagulation intravasculaire disséminée, pouvant induire une altération des conditions cliniques (*Gallelli et al., 2020*).

### 2.2. Le cœur

Une élévation du taux de cytokines est généralement suivie d'une insuffisance cardiaque (IC) (*Unudurthi et al., 2020*). Une étude rétrospective établie sur 799 patients atteints de formes modérées à graves de CoViD-19 dont 131 sont morts, montre que l'incidence de l'IC chez ces patients était de 49% (*Peng et al., 2021*).

Ces complications cardiaques peuvent survenir chez des patients ayant des antécédents cardiovasculaires comme chez des patients récemment infectés par CoViD-19 et sans antécédents

(*Mustafa et al., 2020*). L'ACE2 exprimé au niveau du cœur exerce des effets anti-inflammatoires anti-fibrotiques antioxydants et vasodilatateurs. La fixation de SRAS-CoV-2 à l'ACE2 diminue la sécrétion d'Ang (1–7), affaiblissant la protection cardiaque assurée par l'axe des récepteurs ACE2 / Ang 1–7 / Mas. L'augmentation du niveau d'Ang 2 favorise la phosphorylation de l'ADAM-17. ADAM-17 augmente la libération de TNF- $\alpha$  aggravant l'inflammation systémique. L'Ang 2 régule également à la hausse l'expression de puissants chimio-attractants neutrophiles, y compris l'IL-6 qui stimule directement l'activation et la prolifération des lymphocytes, entraînant une inflammation persistante et une tempête de cytokines. L'expression des molécules d'adhésion induites par les cytokines pro-inflammatoires par exemple l'IL-1 $\beta$  dans les cellules endothéliales cardiaques régule l'adhésion et la migration des cellules immunitaire s'accroissant ainsi l'inflammation tandis que les cellules endothéliales dysfonctionnelles déclenchent un stress oxydatif. Sous stress oxydatif, les cellules endothéliales cardiaques inhibent la fibrinolyse en stimulant la production de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1 (PAI-1). L'existence persistante de thrombus microvasculaires dus à l'inhibition de la fibrinolyse accélère la progression de l'IC (*Peng et al., 2021*).

### 2.3. Les reins

Une étude établie par des cliniciens des instituts Feinstein pour la recherche médicale révèle que plus d'un tiers des patients atteints de Covid-19 ont par la suite développé une lésion rénale aiguë (LRA) (*Manus et al., 2020*).

Dans le cas de CoViD-19 l'orage cytokinique induisant une LRA, les cytokines coopèrent avec les cellules rénales résidentes et favorisent le dysfonctionnement tubulaire et endothélial (*Ahmadian et al., 2020*). TNF- $\alpha$  par exemple, en se liant aux récepteurs des cellules tubulaires induit leur apoptose (*Gabarre et al., 2021*). L'IL-6 quant à lui stimule les cellules endothéliales rénales à sécréter des chimiokines, des cytokines et induit une perméabilité vasculaire rénale. Les cytokines pro-inflammatoires peuvent également induire une fuite capillaire et une thrombose, ce qui entraîne une coagulation intravasculaire disséminée. En activant les macrophages, les cytokines peuvent aussi causer une érythrophagocytose et une anémie conduisant à une défaillance multiviscérale dans le rein. L'hémophagocytose survient à la suite de cette tempête de cytokines et induit des troubles rénaux (*Ahmadian et al., 2020*).

### 2.4. Le foie

Chez les patients atteints de CoViD-19 une pneumonie est souvent suivie de lésions au niveau du foie. Cette association semble être liée à une réponse inflammatoire aiguë et à l'orage

cytokinique (*Cichoż-lach et Michalak, 2021*). Des taux élevés de CRP, D dimer, ferritin et d'Il 6 sont retrouvés chez ces patients. L'Il-6 est la clé de production de la CRP (*Marjot et al., 2021*). Ces lésions hépatiques peuvent être dues à l'orage cytokinique mais aussi à l'effet direct du virus sur les hépatocytes ou l'épithélium biliaire via l'expression d'ACE2. Une augmentation des enzymes hépatiques (AST et ALAT) se produit dans le cadre de lésions hépatocytaires (fonction hépatique anormale). Selon les études initiales, plus d'un tiers des patients présentant un taux élevé d'AST et d'ALAT sont associés à un séjour hospitalier plus long (*Sharma et al., 2020*).

## 2.5. Le cerveau

Les patients atteints de CoViD-19 ont manifesté des symptômes d'infection intracrânienne tels que : maux de tête, perte de conscience, crises d'épilepsie...(*Mishra et benerjea, 2020*). Dans d'autres rares cas de CoViD-19 des scintigraphies cérébrales (IRM et TDM) ont également montré une pathologie cérébrale aiguë et des lésions cérébrales associées à une hémorragie potentiellement liées à l'inflammation (*Isacson, 2020*).

Selon de nombreuses études, ces troubles neurologiques sont positivement corrélés à une hyper-sécrétion cytokinique. Au niveau du cerveau, l'inflammation périphérique peut entraîner une activation endothéliale et une perturbation de la barrière hémato-encéphalique (BHE), entraînant une activation de la microglie et des astrocytes. Cela induit un processus neuro-inflammatoire qui favorise la production de cytokines dans le SNC, le stress oxydatif et le flux de cellules immunitaires contribuent davantage à la perturbation de la barrière hémato-encéphalique. Les marqueurs de perturbations gliales chez les patients atteints de COVID-19 ont révélé des anomalies légères avec une inflammation prononcée due à une activation diffuse des astrocytes et des microglies et à une infiltration de lymphocytes similaires à celles des patients atteints de septicémie. Les modèles précliniques ont démontré que les lobes frontaux sont les plus sensibles à l'inflammation induites par les cytokines via le NF-k expliquant potentiellement le dysfonctionnement frontal prédominant (*Pensato et al., 2021*).



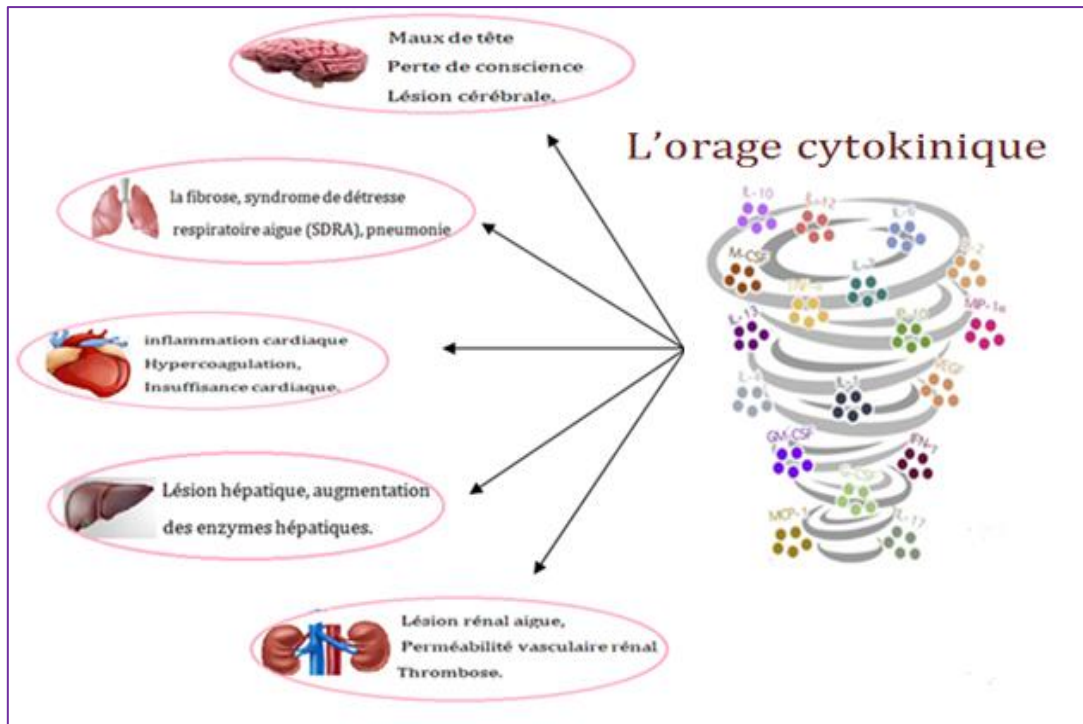


Figure 2: Effets de l'orage cytokinique sur les organes.

### 3. Cibler l'orage cytokinique :

#### 3.1. Les inhibiteurs de l'IL-1

L'IL-1 joue un rôle très important dans le recrutement des cellules immunitaires et la production d'autres cytokines pro-inflammatoires (*Kim et al., 2021*). Le blocage de l'IL-1 limiterait la production des facteurs inflammatoires tels que  $TNF\alpha$ , l'IL-6 et le G-CSF, il peut donc s'avérer être un outil puissant dans le traitement des malades atteints de CoViD-19 (*Hirawat et al., 2021*). Anakinra est une forme modifiée de l'inhibiteur d'IL-1 humain (*Kim et al., 2021*). Une étude faite auparavant associe l'anakinra avec une amélioration significative de la survie chez les patients atteints de sepsis sévère (*Jamilloux et al., 2020*). Une autre étude de cohorte prospective sur des patients atteints de COVID-19 sévère a démontré que l'anakinra réduisait le besoin de ventilation mécanique et la mortalité sans effets secondaires graves (*Kim et al., 2021*). Canakinumab un anticorps monoclonal se liant sélectivement au récepteur de l'IL-1 $\beta$  humain a aussi prouvé son efficacité (*Hirawat et al., 2021*).

### 3.2. Les inhibiteurs de l'IL-6

Une hyper-sécrétion d'IL-6 entraîne une fuite vasculaire, une hypoxie tissulaire, une hypotension et un dysfonctionnement myocardique conduisant à la défaillance de plusieurs organes et à une coagulation intravasculaire (*Kim et al., 2021*). Les niveaux d'IL-6 sont positivement corrélés à la gravité du SDRA (*Jamilloux et al., 2020*). Des études ont aussi montré que lors d'une tempête de cytokines, la durée de sécrétion d'IL-6 est plus longue que celle des autres cytokines, ce qui suggère que l'inhibition de l'IL-6 ou de son récepteur IL-6R pourrait être une stratégie thérapeutique viable lors d'une infection par le SRAS-CoV-2. Tocilizumab est un anticorps monoclonal qui inhibe l'IL-6R en bloquant la liaison de l'IL-6 à son récepteur et en inhibant sa signalisation. Il a également été observé que le tocilizumab diminue la production excessive d'autres cytokines IFN- $\gamma$ , IL-10 et IL-2.

Des études chinoises rétrospectives confirment les effets positifs du tocilizumab dans les cas graves ou critiques de COVID-19 (*Kim et al., 2021*).

### 3.3. Les inhibiteurs du TNF- $\alpha$

La fixation de TNF- $\alpha$  à son récepteur conduit à l'activation du NF- $\kappa$ B qui se transloque ensuite dans le noyau et régule à la hausse la transcription de divers gènes. Une sécrétion élevée de TNF- $\alpha$  déclenche une tempête de cytokines qui conduit à la mort cellulaire alors que des niveaux optimaux de TNF- $\alpha$  sont nécessaires pour la réparation des tissus en cas de blessure aiguë (*Hirawat et al., 2021*). Il a été montré que les lésions pulmonaires aiguës médiées par le TNF- $\alpha$  étaient réduites en utilisant un aptamère ciblant le TNF- $\alpha$ . Cette découverte fournit une approche thérapeutique possible pour traiter la tempête de cytokines après l'infection par SRAS-CoV-2 accompagnée d'une lésion pulmonaire (*Jamilloux et al., 2020*).

### 3.4. Les inhibiteurs de l'INF

Le sifalimumab est un anticorps monoclonal humain et inhibiteur des récepteurs d'IFN- $\alpha$ . Des essais cliniques pour l'utilisation de sifalimumab dans la lutte contre les maladies auto-immunes sont actuellement en cours (*Jamilloux et al., 2020*). Un autre anticorps dirigé contre l'IFN- $\gamma$  s'est avéré efficace il s'agit de l'emapalumab il a été cliniquement approuvé pour le traitement des patients pédiatriques et adultes atteints de HLH primaire présentant une maladie réfractaire, récidivante ou évolutive ou une intolérance au traitement conventionnel (*Hirawat et al., 2021*).



## Conclusion

L'hyper-inflammation causée par SRAS-CoV-2 et résultant en une tempête cytokinique semble être la cause majeure des formes graves de CoViD-19. Les personnes qui en sont atteintes développent souvent un SDRA et une défaillance des autres organes : foie, cœur, cerveau...

Des inhibiteurs de cytokines notamment l'anakinra, tocilizumab... ont été utilisés pour cibler l'orage cytokinique et ont montré des résultats prometteurs. Cependant l'idéal serait de penser à un traitement qui viserait à renforcer la réponse antiviral, atténuer la réponse inflammatoire et à maintenir un juste équilibre entre le taux de cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires.

## Références

1. **Robba, C., Battaglini, D., Pelosi, P., & Rocco, P. R.** Multiple organ dysfunction in SARS-CoV-2: MODS-CoV-2. *Expert review of respiratory medicine*. 2020, Vol. 14, 9, pp. 865-868.
2. **Hu, B., Huang, S., & Yin, L.** The cytokine storm and COVID-19. *Journal of medical virology*. 2021, Vol. 93, 1, pp. 250-256.
3. **Bonny, V., Maillard, A., Mousseaux, C., Plaçais, L., & Richier, Q.** COVID-19: physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *La Revue de médecine interne*. 2020, Vol. 41, 6, pp. 375-389.
4. **Nile, S. H., Nile, A., Qiu, J., Li, L., Jia, X., & Kai, G.** COVID-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons. *Cytokine & growth factor reviews*. 2020, Vol. 53, pp. 66-70.
5. **Li, G., Fan, Y., Lai, Y., Han, T., Li, Z., Zhou, P., ... & Wu, J.** Coronavirus infections and immune responses. *Journal of medical virology*. 2020, Vol. 92, 4, pp. 424-432.
6. **Ragab, D., Salah Eldin, H., Taeimah, M., Khattab, R., & Salem, R.** The COVID-19 cytokine storm; what we know so far. *Frontiers in immunology*. 2020, Vol. 11, p. 1446.
7. **Soy, M., Keser, G., Atagündüz, P., Tabak, F., Atagündüz, I., & Kayhan, S.** Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clinical rheumatology*. 2020, Vol. 39, pp. 2085-2094.
8. **Damy, T., Guellich, A., Vermes, E., Deswarte, G., & Hittinger, L.** Physiologie et physiopathologie du système rénine-angiotensine-aldostérone. *mt cardio*. 2007, Vol. 3, 4, pp. 257-262.
9. **Aksoy, H., Karadag, A. S., & Wollina, U.** Angiotensin II receptors: Impact for COVID-19 severity. *Dermatologic Therapy*. 2020, Vol. 33, 6, p. e13989.
10. **Mahmudpour, M., Roozbeh, J., Keshavarz, M., Farrokhi, S., & Nabipour, I.** COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation. *Cytokine*. septembre 2020, Vol. 133, p. 155151.
11. **Meini, S., Zanichelli, A., Sbrojavacca, R., Iuri, F., Roberts, A. T., Suffritti, C., & Tascini, C.** Understanding the pathophysiology of COVID-19: could the contact system be the key?. *Frontiers in Immunology*. Meini, S., Zanichelli, A., Sbrojavacca, R., Iuri, F., Roberts, A. T., Suffritti, C., & Tascini, C., 2020, Vol. 11.
12. **Castelli, V., Cimini, A., & Ferri, C.** Cytokine storm in COVID-19: "when you come out of the storm, you won't be the same person who walked in". *Frontiers in immunology*. 2020, Vol. 11, p. 2132.
13. **Chen, L. D., Zhang, Z. Y., Wei, X. J., Cai, Y. Q., Yao, W. Z., Wang, M. H., ... & Zhang, X. B.** Association between cytokine profiles and lung injury in COVID-19 pneumonia. *Respiratory Research*. 2020, Vol. 21, 1, pp. 1-8.

14. **Gallelli, L., Zhang, L., Wang, T., & Fu, F.** Severe Acute Lung Injury Related to COVID-19 Infection: A Review and the Possible Role for Escin. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2020, Vol. 60, 7, pp. 815-825.
15. **Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., ... & Cao, B.** Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020, Vol. 395, 10223, pp. 497-506.
16. **Unudurthi, S. D., Luthra, P., Bose, R. J., McCarthy, J., & Kontaridis, M. I.** Cardiac inflammation in COVID-19: Lessons from heart failure. *Life Sciences*. 2020, Vol. 260, p. 118482.
17. **Peng, X., Wang, Y., Xi, X., Jia, Y., Tian, J., Yu, B., & Tian, J.** Promising Therapy for Heart Failure in Patients with Severe COVID-19: Calming the Cytokine Storm. *Cardiovascular drugs and therapy*. 2021, Vol. 35, pp. 1-17.
18. **Mustafa, M. I., Abdelmoneim, A. H., Mahmoud, E. M., & Makhawi, A. M.** Cytokine Storm in COVID-19 Patients, Its Impact on Organs and Potential Treatment by QTY Code-Designed Detergent-Free Chemokine Receptors. *Mediators of inflammation*. 2020, Vol. 2020.
19. **Manus, J. M.** Sars-CoV-2 et lésions rénales aiguës. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2020, Vol. 2020, 527, p. 14.
20. **Ahmadian, E., Hosseiniyan Khatibi, S. M., Razi Soofiyan, S., Abediazar, S., Shoja, M. M., Ardalan, M., & Zununi Vahed, S.** Covid-19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms. *Reviews in medical virology*. 2020, Vol. 31, 3, p. e2176.
21. **Gabarre, P., Dumas, G., & Zafrani, L.** Insuffisance rénale aiguë chez les patients COVID-19 en soins intensifs. *Médecine Intensive Réanimation*. 2021, Vol. 30.
22. **Cichoż-Lach, H., & Michalak, A.** Liver injury in the era of COVID-19. *World Journal of Gastroenterology*. 2021, Vol. 27, 5, p. 377.
23. **Marjot, T., Webb, G. J., Barritt, A. S., Moon, A. M., Stamataki, Z., Wong, V. W., & Barnes, E.** COVID-19 and liver disease: mechanistic and clinical perspectives. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2021, Vol. 18, pp. 1-17.
24. **Sharma, A., Jaiswal, P., Kerakhan, Y., Saravanan, L., Murtaza, Z., Zergham, A., ... & Malik, P.** Liver disease and outcomes among COVID-19 hospitalized patients—a systematic review and meta-analysis. *Annals of hepatology*. 2020, Vol. 21.
25. **Mishra, R., & Banerjee, A. C.** Neurological Damage by Coronaviruses: A Catastrophe in the Queue! *Frontiers in immunology*. 2020, Vol. 11, p. 2204.
26. **Isacson, O.** The Consequences of Coronavirus-Induced Cytokine Storm Are Associated With Neurological Diseases, Which May Be Preventable. *Frontiers in Neurology*. 2020, Vol. 11, p. 745.

27. **Pensato, U., Muccioli, L., Cani, I., Janigro, D., Zinzani, P. L., Guarino, M., ... & Bisulli, F.** Brain dysfunction in COVID-19 and CAR-T therapy: cytokine storm-associated encephalopathy. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2021, Vol. 8, 4, pp. 968-9.
28. **Kim, J. S., Lee, J. Y., Yang, J. W., Lee, K. H., Effenberger, M., Szpirt, W., ... & Shin, J. I.** Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics*. 2021, Vol. 11, 1, pp. 316–329.
29. **Hirawat, R., Saifi, M. A., & Godugu, C.** Targeting inflammatory cytokine storm to fight against COVID-19 associated severe complications. *Life sciences*. 2021, Vol. 267, p. 118923.
30. **Jamilloux, Y., Henry, T., Belot, A., Viel, S., Fauter, M., El Jammal, T., ... & Sève, P.** Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. 2020, Vol. 19, 7, p. 102567.
31. **Choudhary, S., Sharma, K., Singh, H., & Silakari, O.** The interplay between inflammatory pathways and COVID-19: A critical review on pathogenesis and therapeutic options. *Microbial pathogenesis*. 2020, Vol. 150, p. 104673.

## ملخص:

العدوى بفيروس كورونا الجديد السارس كوف 2 تتسبب في مخاطر جدية للجسم و هذا يرجع إلى إفراز مبالغ فيها السيتوكين المحدث للالتهابات، وهذا ما يسمى "عاصفة السيتوكين". إذ يسبب السارس كوف 2 اختلال في التوازن داخل نظام رنين- أنجيوتنسين SRAA . يحدث تراكم لـ Ang 2 كما يسبب إنخفاضا في (Ang 1-7). العاصفة الرعدية السيتوكينية هي السبب الرئيسي لحالات ضيق التنفس و فشل الأعضاء الحيوية التي تحدث للمرضى المصابين بفيروس كورونا كوفيد 19. للتحكم في هذه العاصفة السيتوكينية ، يتم استخدام مثبطات السيتوكين.

## الكلمات المفتاحية:

\* سارس كوف 2 \* كوفيد19 \* جهاز المناعة \* الأنجيوتنسين \* ARDS\*

## Résumé :

L'infection par le nouveau coronavirus SRAS-CoV-2 provoque de sérieux problèmes au sein de l'organisme. Cela semble être due à une sécrétion exagérée de cytokines pro-inflammatoires, c'est ce que l'on appelle "l'orage cytokinique". SRAS-CoV-2 en se liant à son récepteur ACE2 provoque un déséquilibre au sein du système SRAA induisant une accumulation en Ang 2 et une baisse en Ang (1-7).

L'orage cytokinique est la cause majeure du syndrome de détresse respiratoire dont souffrent les patients atteints de formes grave de CoViD-19 ainsi que de la défaillance de plusieurs organes.

Pour cibler cet orage cytokinique, des inhibiteurs de cytokinique ont été utilisés.

## Les mots clés :

\* SRAS-CoV-2 \* CoViD-19 \* Infection \* System immunitaire \*Angiotensine \*SDRA

## Abstract:

Infection induced by the new corona virus SARS-CoV-2 causes serious problems within the organism. This appears to be due to an exaggerated secretion of pro-inflammatory cytokines, its known by "the cytokine storm". SARS-CoV-2 by binding to its receptor ACE2 induces an imbalance in the system RAAS inducing an accumulation in Ang 2 and a decrease in Ang (1-7).

The cytokine storm is the major cause of respiratory distress syndrome from which suffers patients with severe forms of CoViD-19 as well as multi organ failure. To target this cytokine storm, cytokine inhibitors have been used.

**The key words:**

**\* SARS-CoV-2 \* CoViD-19 \* Infection \* Immune system \* Angiotensin  
\* ARDS.**