

INFLAMMATION AU COURS DE LA COVID-19

MISSET B (1), PARZIBUT G (1), LAYIOS N (1), CAVALLERI J (1), DELVENNE PH (2), DESMECHT D (3), ROUSSEAU AF (1), LAMBERMONT B (1)

RÉSUMÉ : L'infection par le virus SARS-CoV-2 entraîne des tableaux de gravité variable. La biologie des formes graves comporte des critères d'inflammation et d'activation de la coagulation, ainsi que la circulation des cytokines pro- et anti-inflammatoires en grande quantité. Les formes les plus sévères comportent un syndrome de détresse respiratoire aiguë, voire une défaillance multiviscérale qui ressemble au sepsis d'origine bactérienne. Les essais thérapeutiques effectués dans ces formes graves indiquent que les corticoïdes en réduisent la mortalité, ce qui suggère que l'état hyper-inflammatoire peut être excessif plutôt qu'insuffisant dans notre défense contre l'infection virale. Plusieurs molécules plus sélectives que les corticoïdes sont à l'étude. Celles qui réduisent l'activité de l'interleukine 6 ont une certaine efficacité. L'état hyper-coagulable est peu influencé par les traitements anti-coagulants ou fibrinolytiques. Comme dans le sepsis bactérien, l'évolution se fera vers plus d'individualisation des traitements à partir de certains biomarqueurs, mais cette pratique se heurte encore à un manque de précision dans les outils diagnostiques.

MOTS-CLÉS : Cytokines - Corticoïdes - SDRA - Thrombose - Immunité innée

INFLAMMATION DURING COVID-19

SUMMARY : Infection due to SARS-CoV-2 is associated with clinical features of diverse severity. Severe disease includes biological criteria of both inflammation and coagulation activation, and high circulating levels of pro- and anti-inflammatory cytokines. The most critical patients present with acute respiratory distress syndrome and multiple organ failure, resembling bacterial sepsis. Clinical trials have shown that steroids reduce mortality of severe cases, suggesting that inflammation as a mechanism of defense against viral invasion is excessive rather than insufficient. Several molecules targeting more specific pathways than steroids are under evaluation. Those reducing interleukin 6 activity have a certain degree of effectiveness. Anticoagulants and fibrinolytics have moderate impact on the hypercoagulation state. Like for bacterial sepsis, future trials will attempt therapy "individualization" based on biomarkers, but we still lack precision diagnostic tools.

KEYWORDS : Cytokines - Steroids - ARDS - Thrombosis - Innate immunity

INTRODUCTION

L'inflammation est un syndrome clinique défini par la rougeur, la chaleur, l'œdème et la douleur survenant sur le lieu d'une agression tissulaire. Son pendant biologique est la production de protéines de la phase aiguë telle que la protéine C-réactive (CRP) et l'activation des cellules de défense immunitaire et des médiateurs qui servent à la communication entre ces cellules, notamment les cytokines. Ces mécanismes ont une organisation complexe. Ils sont destinés à protéger le patient, influencent les fonctions de l'homéostasie et organisent la réparation des tissus lésés. Le virus SARS-CoV-2, comme de nombreux pathogènes, est responsable d'une inflammation locale lors de l'invasion des voies aériennes, puis d'une inflammation systémique. L'inflammation systémique est similaire à ce qui a été décrit par les médecins intensivistes sous le terme de sepsis au cours des années 1980 dans le domaine des infections bactériennes.

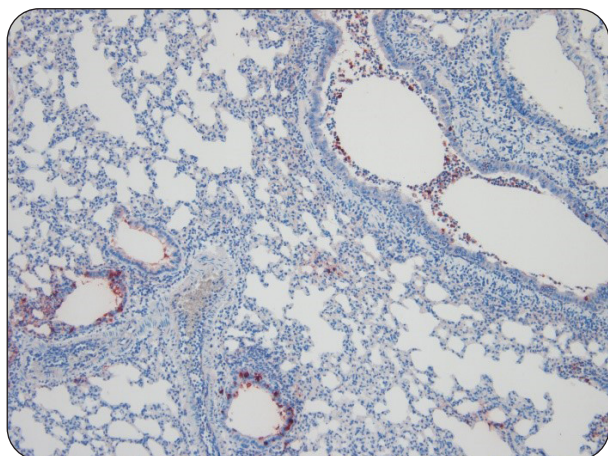
Avant que ne survienne la pandémie de COVID-19, le sepsis avait fait l'objet de plusieurs définitions obtenues par consensus internationaux. La dernière remonte à 2016 et définit le sepsis comme une dysfonction vitale due à une altération de la réponse de l'hôte à une infection (1). Cette définition suppose que le patient présente simultanément une infection, une dysfonction vitale et des caractéristiques biologiques indiquant une réponse immune.

La mortalité du sepsis à court terme, c'est-à-dire à la sortie du service de soins intensifs, est élevée et peut aller jusqu'à 50 % lorsque le patient présente un état de choc hémodynamique. Depuis les années 1990, le rôle d'une réponse immunitaire insuffisante ou, au contraire, excessive dans cette surmortalité reste peu clair. L'absence d'efficacité de nombreux traitements ciblant l'une ou l'autre des voies physiopathologiques du sepsis n'a pas permis, jusqu'à présent, de démontrer le rôle d'un excès d'inflammation, à l'exception de l'hémisuccinate d'hydrocortisone dans le traitement adjuvant du choc septique (2).

La pandémie de COVID-19 a montré que les patients les plus graves présentaient une pneumonie extensive liée à la diffusion du virus par voie aérienne. Ceci est documenté dans les modèles animaux (Figure 1). Cette pneumonie est associée à une réaction inflammatoire locale intense (Figure 2), menant à une insuffisance respiratoire dont le niveau de gravité peut

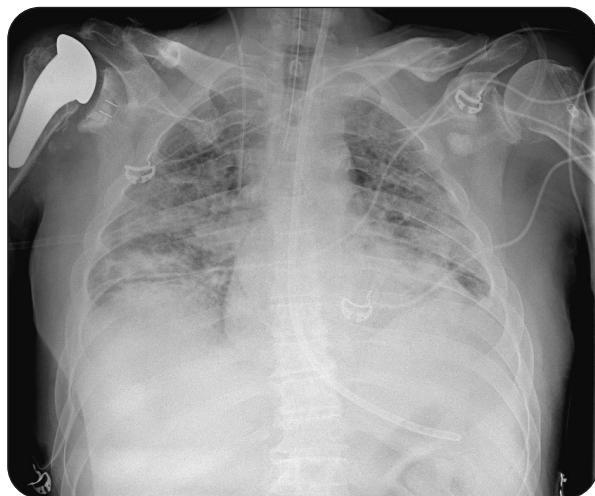
1) Service des Soins Intensifs, CHU Liège, Belgique.
2) Service d'Anatomie Pathologique, CHU Liège, Belgique.
3) Service d'Anatomie Pathologique, Faculté Vétérinaire, ULiège, Belgique.

Figure 1. Coupe pulmonaire de hamster, à 5 jours de l'instillation nasale de SARS-CoV-2



Le marquage des cellules avec un anticorps dirigé contre la protéine du spike de SARS-CoV-2 montre que l'invasion virale est péri-bronchique (source D Desmecht).

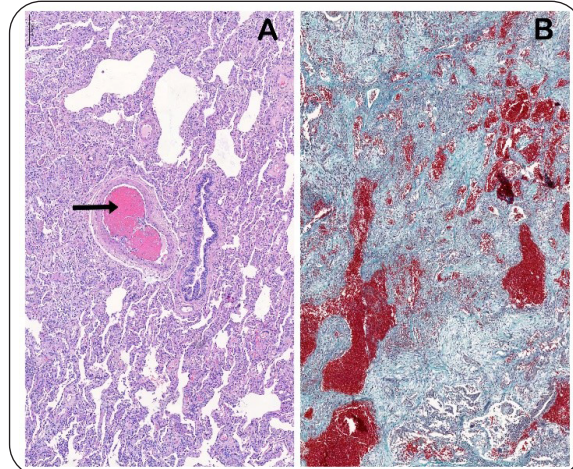
Figure 3. Radiographie pulmonaire au lit chez un patient présentant un SDRA dû à la COVID-19



Intubation trachéale, cathéter veineux jugulaire interne droit, électrodes de surveillance électro- cardioscopique et sonde naso-gastrique. Opacités parenchymateuses bilatérales floues et diffuses et réduction du volume pulmonaire malgré l'utilisation de la ventilation mécanique en pression positive.

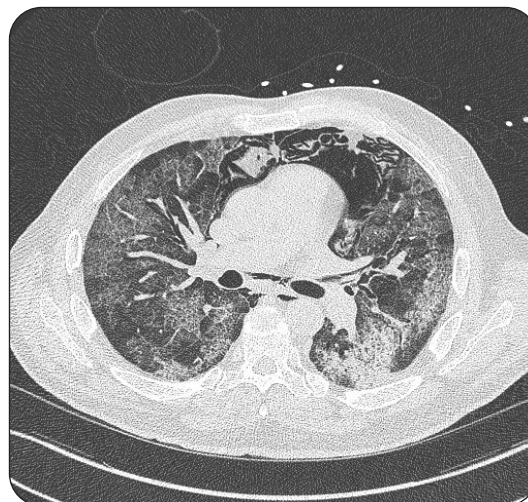
aller jusqu'à remplir les critères du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA, ARDS en anglais) (Figures 3 et 4) (3). Au cours de la COVID-19, le SDRA est associé à une insuffisance rénale aiguë dans environ 20 % des cas (4) et à des micro-thromboses réparties de façon aléatoire dans la circulation pulmonaire (5, 6) ou dans la circulation systémique (7). Le tableau d'atteinte aiguë de plusieurs systèmes est très similaire à celui qui est observé au cours du sep-

Figure 2. Coupe pulmonaire d'un patient décédé de la COVID-19



Domages alvéolaires diffus au stade prolifératif (A) avec présence d'un thrombus intra-artériel (flèche) et au stade fibrosant (B) après coloration à l'hématoxyline éosine (A) et au trichrome de Masson (B) (source Ph. Delvenne).

Figure 4. Scanner thoracique d'un patient présentant un SDRA dû à la COVID-19



Même patient et même date que la figure 3. Coupe effectuée le jour de la mise sous ventilation mécanique. Opacités diffuses bilatérales en verre dépoli (syndrome interstitiel) et images aériques d'emphysème interstitiel et de pneumo-médiastin, en rapport avec le traumatisme alvéolaire lié aux efforts inspiratoires en ventilation spontanée, puis à la ventilation mécanique.

sis d'origine bactérienne, à la réserve près que l'atteinte hémodynamique y est plus rare.

Le seul traitement à avoir réellement fait ses preuves au cours de la COVID-19 associée à un SDRA est une corticothérapie par dexaméthasone (6 mg/jour) pendant 10 jours (8). Ce résultat conforte l'argument selon lequel la gravité de la COVID-19 est liée à une inflammation excessive plutôt qu'insuffisante, au moins

au-delà de la première semaine de la maladie. Suite à l'observation de taux sanguins élevés de cytokines pro- et anti-inflammatoires dans plusieurs séries de patients, le concept d'orage cytokinique a été utilisé pour décrire la réponse excessive au cours de la COVID-19 (9). Nous présentons ci-dessous quelques particularités du tableau biologique, des données pathologiques, de la cinétique de l'inflammation et des essais thérapeutiques qui permettent de confirmer le rôle prépondérant de certaines voies des cascades inflammatoires.

LE TABLEAU BIOLOGIQUE

Depuis le début de la pandémie, nous disposons de descriptions issues de cohortes de très grande taille, notamment chinoises. Celles-ci montrent que les patients les plus sévères ont une élévation des taux circulants de leucocytes et de neutrophiles, une diminution des lymphocytes totaux et de leurs sous-populations, une élévation de la CRP, de la vitesse de sédimentation, de la procalcitonine et de l'interleukine 6 (10, 11). Dans des études spécifiques aux soins intensifs, les taux circulants de ferritine et de D-dimères sont des marqueurs anormalement élevés (4), illustrant à la fois l'intensité de l'inflammation et l'interaction entre inflammation et activation de la coagulation. À la différence du sepsis bactérien, le taux de plaquettes circulantes est normal dans la majorité des cas.

Les patients les plus graves ont des taux plus élevés d'interleukine 6 (IL-6), d'IL-8 ou d'IL-10 (12). L'élévation de l'IL-10 suggère que l'activation des médiateurs anti-inflammatoires et celle des médiateurs pro-inflammatoires surviennent simultanément, pour réaliser un équilibre semblable à ce qui est observé dans le sepsis (13). Le concept d'orage cytokinique a été utilisé, puis controversé, pour décrire la gravité de certains patients. Ce concept avait été préalablement développé avec l'avènement du traitement par des cellules T exprimant un récepteur chimérique contre des cellules portant un antigène cible, les CAR-T cells, dans le traitement de certaines leucoses réfractaires. Dans ces cas, la réponse à l'administration de ces cellules modifiées *ex-vivo* entraîne une libération, à un taux très élevé, de diverses cytokines. Dans cette situation, l'IL-6 paraît jouer un rôle central dans l'orchestration de la réponse car le syndrome est bien atténué par l'administration d'anticorps dirigés contre l'IL-6 (14). L'appellation orage cytokinique a été extrapolée au sepsis bactérien et à la COVID-19 du fait de l'importance de l'inflammation et de la sévérité

de ces pathologies. Mais dans la COVID-19, à l'inverse de l'orage cytokinique induit par les CAR-T cells, les anticorps dirigés contre l'IL-6 ou les corticoïdes sont peu, ou marginalement efficaces pour contrôler le syndrome inflammatoire (9). Certains auteurs ont tenté d'apparier les patients COVID-19 à des patients qui présentaient la même gravité à l'occasion d'un sepsis d'origine bactérienne dans les années précédant la pandémie. Ils ont observé que les taux de TNF α , IL-6 ou IL-8 étaient moins élevés lorsque le pathogène était le SARS-CoV-2 que lorsqu'il s'agissait d'une bactérie (15). Cette observation relativise l'importance qui est accordée au rôle de ces médiateurs de l'inflammation, et peut expliquer l'échec d'un grand nombre d'essais thérapeutiques avec des anticorps monoclonaux dirigés contre certaines cytokines pro-inflammatoires (16).

L'ACTIVATION DE LA COAGULATION

Les différents travaux sur la physiopathologie du sepsis ont montré que l'activation des cellules de l'immunité innée (monocytes, macrophages, neutrophiles,...) est intriquée avec l'adhésion sur l'endothélium et l'activation de la coagulation et de la fibrinolyse (17). La stimulation d'un polynucléaire par un motif microbien comme le SARS-CoV-2 est susceptible d'activer des cytokines telles que le TNF- α et l'IL-1. Ces cytokines favorisent l'adhésion à l'endothélium et l'apoptose ou la nécrose des polynucléaires circulants. Enfin, la nécrose ou l'apoptose des polynucléaires conduit à la libération de longs fragments d'ADN recouverts de protéines très diversifiées qui sont regroupées sous le terme «pièges extracellulaires des neutrophiles» (NETs). Ces derniers contribuent aux processus d'immuno-thrombose, ce qui conduit à la formation de thrombi dans l'arbre vasculaire (18).

Dans le même temps, les monocytes et les cellules endothéliales peuvent sécréter le facteur tissulaire et activer la coagulation. Des micro-thromboses ont été observées au cours de la COVID-19, lors de l'exploration des manifestations cliniques de thromboses pulmonaires ou cérébrales (7). Elles sont aussi associées à une fibrinolyse, comme l'illustre l'élévation des D-dimères (4). En comparaison avec le sepsis d'origine bactérienne, l'activation du facteur tissulaire paraît plus marquée, et la fibrinolyse moins importante (19).

LES ANOMALIES ANATOMO-PATHOLOGIQUES

Les données anatomo-pathologiques qui permettent d'évaluer la réponse de l'hôte à la COVID-19 sont issues d'organes biopsiés du vivant des patients et de séries autopsiques. Des particules virales ont été observées dans tous les tissus, sans que l'on puisse affirmer que la réaction inflammatoire était due à l'action locale du virus ou à la réponse inflammatoire systémique (20). Les lésions associent les manifestations de l'hypercoagulabilité et de l'inflammation. Les anomalies de coagulation sont associées à des embolies et des thromboses artérielles et veineuses dans les territoires systémiques et pulmonaires (Figure 5). Dans plusieurs séries, les thromboses sont survenues malgré une anticoagulation, ce qui suggère que l'inflammation joue un rôle important dans la genèse de l'hypercoagulabilité (21).

Les lésions pulmonaires sont constituées majoritairement de «dommages alvéolaires diffus associés à des membranes hyalines» et desquamation ou hyperplasie des pneumocytes, lésions typiquement aspécifiques, observées dans le SDRA et responsables de l'hypoxémie réfractaire et prolongée de ces patients (Figure 2). C'est la forme la plus aiguë et la plus extensive de l'inflammation pulmonaire. Des micro-thromboses ont été rapportées chez environ 40 % des patients décédés et un

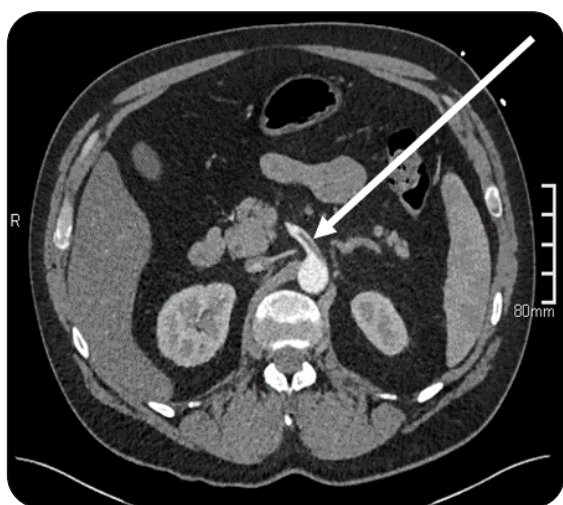
processus de réparation fibrosant dans environ un tiers des cas (22). Une série de 65 patients décédés, autopsiés à des délais variés après les premiers symptômes de la COVID-19, indique que les lésions suggérant l'invasion virale surviennent dans les quinze premiers jours, alors que les lésions inflammatoires et thrombotiques surviennent à partir de la deuxième semaine. Comme il est habituel dans le cadre des infections aiguës, les lésions fibrosantes ne sont observées qu'à partir de la 3^{ème} ou 4^{ème} semaine (22).

D'autres organes sont également atteints. Les lésions cardio-vasculaires incluent des lésions de myocardite ainsi que des micro- et macro-thromboses (23). Les lésions rénales sont majoritairement des lésions de nécrose tubulaire (24). Les lésions neurologiques sont principalement constituées de foyers d'hypoxie tissulaire, d'inflammation et de lésions ischémiques ou hémorragiques secondaires à l'inflammation systémique et à la coagulopathie induite, sans spécificité par rapport aux autres infections systémiques (25). Enfin, l'histologie du foie a documenté l'invasion virale et un effet cytopathogène, ainsi que les mêmes lésions que celles retrouvées au cours du sepsis d'origine bactérienne, illustrant à la fois l'inflammation et l'état pro-coagulant (26).

LE SYNDROME INFLAMMATOIRE À DISTANCE DE L'ÉPISODE AIGU

La récupération des patients qui ont eu une COVID-19 sévère peut prendre plus d'une année à cause de désordres physiques ou psychiques (27). Les études à moyen et long termes indiquent que l'inflammation peut accompagner les symptômes cliniques des dysfonctions persistantes. Le syndrome inflammatoire peut être évalué indirectement par l'élévation du métabolisme de base. Ceci peut se faire en utilisant, par exemple, l'ergospirométrie ou la calorimétrie indirecte, à partir de la consommation totale d'oxygène et de la production de gaz carbonique, mesurés dans les gaz respiratoires. À l'instar de ce qu'on observe dans des situations particulières telles que chez les grands brûlés (28), un hypermétabolisme (29, 30), attesté par une augmentation du stress oxydatif (31), persiste plusieurs mois chez les patients COVID-19 les plus graves. Cet hypermétabolisme pourrait participer au syndrome «post-soins intensifs» observé après la COVID-19 (32).

Figure 5. Scanner abdominal d'un patient présentant une thrombose de l'artère mésentérique supérieure à l'occasion d'une COVID-19



Patient de 35 ans sans antécédent. Coupe effectuée dans les jours suivant les premiers symptômes de COVID-19, au moment de l'hospitalisation pour un infarctus mésentérique étendu, sans autre diagnostic pour expliquer la thrombose. La thrombose est indiquée par la flèche.

LES ENSEIGNEMENTS DES ESSAIS THÉRAPEUTIQUES

Les essais thérapeutiques, en testant un médicament qui cible un mécanisme spécifique de l'inflammation, peuvent confirmer si ce mécanisme est en cause dans la sévérité du syndrome. Seuls des essais interventionnels avec peu de biais, tels que les essais randomisés, permettent de confirmer le lien de cause à effet entre l'inflammation et le devenir des patients. Les critères d'inclusion dans ces essais permettent de repérer les catégories de patients dans lesquelles les traitements sont efficaces ou non. Les résultats de ces essais permettent de répondre à la question de l'efficacité du traitement. Les traitements qui ont été étudiés sont ceux qui étaient disponibles en routine, tels que corticoïdes, anti-inflammatoires non stéroïdiens ou colchicine, anticorps monoclonaux développés et commercialisés depuis une dizaine d'années dans nombre de maladies inflammatoires, essentiellement auto-immunes, tels que les molécules inhibant l'activité de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1 ou l'IL-6, et, enfin, les médicaments anti-coagulants ou fibrinolytiques.

Les principales questions posées sont :

- 1) Y a-t-il un moment dans l'évolution de la maladie ou un niveau de sévérité ou des caractéristiques inflammatoires qui reflètent un excès d'inflammation ?
- 2) Y a-t-il un bénéfice à utiliser un traitement anti-inflammatoire ?
- 3) Les traitements anti-inflammatoires qui ciblent des médiateurs spécifiques de la réponse ont-ils une place à côté des anti-inflammatoires non spécifiques ?

LES ANTI-INFLAMMATOIRES

L'étude qui a confirmé le rôle important de l'excès d'inflammation dans la COVID-19 sévère est l'essai mené par le consortium RECOVERY (8). Le Royaume Uni s'était organisé, depuis plusieurs années, pour faciliter l'inclusion dans les essais à partir de 176 hôpitaux publics, ce qui a permis, dès l'arrivée de la COVID-19, de lancer un essai incluant quasiment tous les patients admis dans 196 centres du pays pour cette pathologie et testant de façon aléatoire tous les médicaments jugés bénéfiques dans la COVID-19. Cette organisation a permis d'inclure des groupes de patients très importants en quelques semaines et d'obtenir des résultats très précoces, dès avril-mai 2020, pour des traitements aussi divers que l'hydroxychloroquine,

le remdésivir ou la dexaméthasone. Lorsque les résultats de l'étude testant la dexaméthasone ont été communiqués, la communauté médicale a été prise de cours. En effet, l'idée d'un traitement anti-inflammatoire d'une maladie infectieuse était encore largement taboue : une maladie infectieuse serait, *a priori*, aggravée par les corticoïdes. Cette étude a inclus plus de 4.000 patients dans le groupe dexaméthasone et 2.000 patients dans le groupe contrôle. Sa méthodologie a pu être critiquée, mais le résultat est tellement favorable qu'il n'est plus remis en question : la dexaméthasone réduit la mortalité au 28^e jour de traitement pour une COVID-19 chez les patients qui ont une atteinte pulmonaire sévère, nécessitant l'utilisation de l'oxygène (la mortalité diminue, en valeurs absolues, de 26 % à 23 %) ou bien la ventilation mécanique (la mortalité diminue alors de 41 % à 29 %). À l'inverse, la dexaméthasone semblait délétère chez les patients ne nécessitant pas d'oxygénothérapie (la mortalité augmente de 14 % à 18 %, mais de façon non significative au plan statistique). Ces résultats sont cohérents avec l'idée que l'inflammation peut devenir délétère au cours de la deuxième phase de la maladie. Depuis deux ans, aucune étude de grande envergure n'est venue contredire ce résultat. Les autres études sur le même sujet ont été interrompues précocement et la méta-analyse de toutes leurs données va dans le sens des résultats de RECOVERY (33).

Parmi les anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'acide acétylsalicylique a aussi été testé dans le cadre d'un essai randomisé par le consortium RECOVERY avec deux groupes de plus 7.000 patients chacun. L'acide acétylsalicylique était administré à faible dose (150 mg/jour), dont l'effet anti-inflammatoire avait été démontré précédemment (34). Il s'est révélé inefficace pour réduire la mortalité à 28 jours (17 % dans les deux groupes) chez les patients atteints de COVID sévère (35).

LES ANTICORPS MONOCLONAUX DIRIGÉS CONTRE DES MÉDIATEURS DE L'IMMUNITÉ INNÉE

Les études qui ont testé l'efficacité de traitements plus ciblés sur un mécanisme spécifique de la réponse immuno-inflammatoire ont été menées avec des anticorps monoclonaux qui étaient disponibles depuis une dizaine d'années dans le traitement de certaines maladies auto-immunes. À ce jour, leurs résultats ont été plutôt décevants. Les molécules les plus étudiées ont été les anticorps dirigés contre l'interleukine 1 (IL-1) - l'anakinra - (36) et l'interleukine 6 (IL-6) - le siltuximab - ou ses récepteurs (16) - le

tocilizumab et le sarilumab - chez des patients en «état critique».

Certaines de ces études ciblent précisément une population avec un état inflammatoire exacerbé d'après les critères biologiques (ferritine, CRP etc.). Seul le tocilizumab (anti IL-6), utilisé simultanément avec un corticoïde, semble dégager un intérêt : la mortalité précoce (au 28^{ème} jour) est réduite dans l'essai RECOVERY (35 % dans le groupe contrôle, 31 % dans le groupe tocilizumab; $p = 0,003$) avec ce traitement (37). À l'inverse, la mortalité plus tardive (au 60^{ème} jour) n'apparaît pas réduite, mais elle n'a été étudiée que sur des effectifs faibles (16). Comme les populations des études étaient hétérogènes, il est vraisemblable que certains sous-groupes en bénéficient plus que d'autres mais, actuellement, ceux-ci n'ont pas été déterminés de façon scientifique. L'utilisation du tocilizumab est autorisée dans beaucoup de pays occidentaux, mais ne fait pas l'objet de recommandations formelles.

La voie de signalisation utilisant les Janus kinases (JAK) pour la transcription d'un grand nombre de cytokines pro- et anti-inflammatoires et d'interférons, a été ciblée par le baricitinib (inhibiteur de JAK 1 et 2) (38, 39) et le tofacitinib (inhibiteur de JAK 1 et 3), anticorps monoclonaux utilisés dans plusieurs maladies auto-immunes dont la polyarthrite rhumatoïde (40). En association au remdésivir (médicament antiviral initialement dirigé contre le virus de la dengue et repositionné dans la COVID-19 (41)), le baricitinib a permis de réduire le délai de guérison (515 et 518 patients dans chaque groupe) de façon significative (42). Utilisé seul et comparé à un placebo (764 et 761 patients dans chaque groupe), il est associé à une réduction de mortalité chez des patients hospitalisés (38) et chez des patients très sévèrement atteints, soumis à la ventilation mécanique et/ou à l'oxygénation extra-corporelle (ECMO) (deux groupes de 50 patients) (39).

AUTRES TRAITEMENTS ANTI-INFLAMMATOIRES

Parmi les traitements innovants, citons l'inactivation des NETs et la modulation de l'inflammation par des cellules souches mésenchymateuses. Inactiver les NETs (18) est une façon de réduire l'amplification de la réponse inflammatoire par les fibres composées d'ADN et de protéines qui sont libérées par la nécrose ou l'apoptose des polynucléaires neutrophiles. L'essai de molécules inhibant la nétose est au stade des études de tolérance, aussi bien dans le sepsis que dans la COVID-19 (43). La modulation de l'inflammation par des cellules souches

mésenchymateuses (44) a été proposée au cours du SDRA (45) et les premières études randomisées ont été initiées dans le SDRA (46, 47) et, récemment, dans la COVID-19 sévère avec des résultats préliminaires intéressants (48).

ANTI-COAGULATION ET FIBRINOLYSE

La coagulation et la fibrinolyse ont été ciblées au travers des essais sur la prévention ou le traitement des thromboses au cours de la COVID-19. La thrombo-prophylaxie avec une dose d'héparine de bas poids moléculaire (énoxaparine) à une dose de 1 mg/kg/jour n'a pas montré de bénéfice par rapport à la prévention conventionnelle avec une dose de 40 mg/jour (49). L'anti-coagulation thérapeutique paraît bénéfique chez les patients présentant une COVID-19 nécessitant l'hospitalisation, mais ne présentant pas de défaillance vitale (50), alors qu'elle semble inutile chez les patients plus graves, nécessitant des suppléances vitales aux soins intensifs (51). Une étude de faisabilité et de tolérance a permis d'observer un effet bénéfique d'un traitement pro-fibrinolytique avec l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA, altéplase) sur l'oxygénation chez les patients présentant un SDRA dans le cadre de la COVID-19 (52). Des études complémentaires sont indispensables pour généraliser cette pratique.

De toutes ces études, on peut conclure que l'inflammation peut être excessive et jouer un rôle délétère chez les patients les plus gravement atteints par la COVID-19, au-delà d'une semaine de maladie. L'utilisation du terme orage cytokinique est excessif pour caractériser la plupart des cas de COVID-19 sévères, mais il est probable que cette appellation sera encore longtemps débattue. Les mécanismes physiopathologiques sont nombreux et intriqués, proches de ceux du sepsis d'origine bactérienne. Ils sont variables selon les individus, pour des raisons génétiques (53), à cause de comorbidités (54) ou d'immunodépression (55), et selon le stade d'évolution de la maladie. L'avenir de la prise en charge thérapeutique repose probablement sur des traitements modulant l'inflammation de façon plus sélective que la corticothérapie. À l'heure actuelle, les traitements ciblés qui sont les plus prometteurs sont les modulateurs des cytokines, soit en ciblant l'IL-6, soit le système de transduction des Janus kinases. Pour l'instant, nous manquons de données permettant de repérer facilement et, en temps réel, des mécanismes spécifiques. Ce type de recherche pourrait s'appuyer sur des techniques d'analyse en clusters (56) permettant de lier certains phé-

notypes cliniques à des endotypes basés sur des associations de biomarqueurs pertinents, à partir de larges cohortes. Des biobanques de grandes cohortes, telles que celles qui ont été développées pour déterminer des facteurs de risque génétiques (53), sont assez largement disponibles mais n'ont pas encore été exploitées en ce sens. Celles-ci permettraient de mieux cibler des catégories de patients chez lesquels tel ou tel traitement spécifique devrait être étudié au moyen d'essais prospectifs contrôlés.

CONCLUSION

La réponse immune dans la COVID-19 entraîne une inflammation importante et prolongée. Cette réponse est excessive chez les patients qui atteignent le stade de SDRA. Le traitement symptomatique du SDRA avec des anti-inflammatoires stéroïdiens permet d'en réduire la mortalité. Cette hyper-inflammation a pu être démontrée du fait de l'homogénéité de cette maladie et de sa survenue à très grande échelle et dans un très court laps de temps dans la population mondiale. De plus, l'inflammation, comme dans le sepsis bactérien, est associée à une activation de la coagulation et de la fibrinolyse. L'hypercoagulabilité qui en résulte est démontrée par les thromboses et embolies cliniques. L'organe qui est le plus souvent impacté par la réponse inflammatoire est le poumon. Les études qui tentent de valider l'efficacité d'un traitement plus ciblé que les corticoïdes, notamment en ciblant les cytokines pro-inflammatoires, ont des résultats positifs dans des cohortes de gravité intermédiaire et en association aux stéroïdes. Une meilleure individualisation du traitement destiné à moduler la réponse inflammatoire est certainement possible. À l'heure actuelle, la catégorisation des patients en groupes dont les mécanismes physiopathologiques sont individualisables et homogènes est encore au stade d'étude. La recherche physiopathologique concernant ce qu'il est convenu d'appeler les COVID «longs» est nécessaire et améliorera certainement notre compréhension du rôle de l'inflammation dans la récupération après les agressions virales majeures.

Remerciements

Les auteurs remercient Madame Séverine Marck pour le travail d'édition et Madame Axelle Bertrand pour le soutien à la recherche clinique qui ont permis la réalisation de cette revue.

BIBLIOGRAPHIE

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;**315**:801-10.
2. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, et al. Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock. *N Engl J Med* 2018;**378**:809-18.
3. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA* 2012;**307**:2526-33.
4. Lambermont B, Ernst M, Demaret P, et al. Predictors of mortality and effect of drug therapies in mechanically ventilated patients with coronavirus disease 2019: a multicenter cohort study. *Crit Care Explor* 2020;**2**:e0305.
5. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020;**191**:145-7.
6. Babkina AS, Ostrova IV, Yadgarov MY, et al. The role of Von Willebrand factor in the pathogenesis of pulmonary vascular thrombosis in COVID-19. *Viruses* 2022;**14**:211.
7. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med* 2020;**382**:2268-70.
8. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 - Preliminary report. *N Engl J Med* 2021;**384**:693-704.
9. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine storm. *N Engl J Med* 2020;**383**:2255-73.
10. Feng X, Li S, Sun Q, et al. Immune-inflammatory parameters in COVID-19 cases: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)* 2020;**7**:301.
11. McElvaney OJ, McEvoy NL, McElvaney OF, et al. Characterization of the inflammatory response to severe COVID-19 illness. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;**202**:812-21.
12. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020;**71**:762-8.
13. Parlato M, Philippart F, Rouquette A, et al. Circulating biomarkers may be unable to detect infection at the early phase of sepsis in ICU patients: the CAPTAIN prospective multicenter cohort study. *Intensive Care Med* 2018;**44**:1061-70.
14. Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;**15**:47-62.
15. Kox M, Waalders NJB, Kooistra EJ, et al. Cytokine levels in critically ill patients with COVID-19 and other conditions. *JAMA* 2020;**324**:1565-7.
16. Ghosn L, Chaimani A, Evrenoglou T, et al. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;**3**:CD013881.
17. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, et al. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers* 2016;**2**:16045.
18. Arcanjo A, Logullo J, Menezes CCB, et al. The emerging role of neutrophil extracellular traps in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (COVID-19). *Sci Rep* 2020;**10**:19630.
19. Dechamps M, De Poortere J, Martin M, et al. Inflammation-induced coagulopathy substantially differs between COVID-19 and septic shock: a prospective observational study. *Front Med (Lausanne)* 2022;**8**:780750.
20. Vincent J-L. COVID-19: it's all about sepsis. *Future Microbiol* 2021;**16**:131-3.
21. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020;**46**:1089-98.

22. Polak SB, Van Gool IC, Cohen D, et al. A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. *Mod Pathol* 2020;**33**:2128-38.
23. Caramaschi S, Kapp ME, Miller SE, et al. Histopathological findings and clinicopathologic correlation in COVID-19: a systematic review. *Mod Pathol* 2021;**34**:1614-33.
24. Bouquegneau A, Huart J, Lutteri L, et al. Survivors of COVID-19 mostly recover from tubular proteinuria and acute kidney injury after hospital discharge. *J Nephrol* 2021;**34**:967-9.
25. Maiese A, Manetti AC, Bosetti C, et al. SARS-CoV-2 and the brain: a review of the current knowledge on neuropathology in COVID-19. *Brain Pathol* 2021;**31**:e13013.
26. Bin Arif T, Khalid S, Siddiqui MS, et al. Incidence, patterns, risk factors, and histopathological findings of liver injury in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a scoping review. *Hong Kong Med J* 2021;**27**:198-209.
27. Heesakkers H, van der Hoeven JG, Corsten S, et al. Clinical outcomes among patients with 1-year survival following intensive care unit treatment for COVID-19. *JAMA* 2022;**327**:559-65.
28. Jeschke MG, Gauglitz GG, Kulp GA, et al. Long-term persistence of the pathophysiological response to severe burn injury. *PLoS One* 2011;**6**:e21245.
29. Niederer LE, Miller H, Haines KL, et al. Prolonged progressive hypermetabolism during COVID-19 hospitalization undetected by common predictive energy equations. *Clin Nutr ESPEN* 2021;**45**:341-50.
30. Joris M, Minguet P, Colson C, et al. Cardiopulmonary exercise testing in critically ill coronavirus disease 2019 survivors: evidence of a sustained exercise intolerance and hypermetabolism. *Crit Care Explor* 2021;**3**:e0491.
31. Pincemail J, Cavalier E, Charlier C, et al. Oxidative stress status in COVID-19 patients hospitalized in intensive care unit for severe pneumonia. A pilot study. *Antioxidants (Basel)* 2021;**10**:257.
32. Rousseau A-F, Minguet P, Colson C, et al. Post-intensive care syndrome after a critical COVID-19: cohort study from a Belgian follow-up clinic. *Ann Intensive Care* 2021;**11**:118.
33. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: A meta-analysis. *JAMA* 2020;**324**:1330-41.
34. Morris T, Stables M, Hobbs A, et al. Effects of low-dose aspirin on acute inflammatory responses in humans. *J Immunol* 2009;**183**:2089-96.
35. RECOVERY Collaborative Group. Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2022;**399**:143-51.
36. Davidson M, Menon S, Chaimani A, et al. Interleukin-1 blocking agents for treating COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;**1**:CD15308.
37. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021;**397**:1637-45.
38. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021;**9**:1407-18.
39. Ely EW, Ramanan AV, Kartman CE, et al. Efficacy and safety of baricitinib plus standard of care for the treatment of critically ill hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: an exploratory, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2022;**10**:327-36.
40. Wang F, Sun L, Wang S, et al. Efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, and upadacitinib for rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2020;**95**:1404-19.
41. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19 - Final report. *N Engl J Med* 2020;**383**:1813-26.
42. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;**384**:795-807.
43. Keane C, Coalter M, Martin-Loeches I. Immune system disequilibrium-neutrophils, their extracellular traps, and COVID-19-induced sepsis. *Front Med (Lausanne)* 2021;**8**:711397.
44. Shi L, Yuan X, Yao W, et al. Human mesenchymal stem cells treatment for severe COVID-19: 1-year follow-up results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *EBioMedicine* 2022;**75**:103789.
45. Matthay MA, Calfee CS, Zhuo H, et al. Treatment with allogeneic mesenchymal stromal cells for moderate to severe acute respiratory distress syndrome (START study): a randomised phase 2a safety trial. *Lancet Respir Med* 2019;**7**:154-62.
46. Wick KD, Leligedwicz A, Zhuo H, et al. Mesenchymal stromal cells reduce evidence of lung injury in patients with ARDS. *JCI Insight* 2021;**6**:e148983.
47. Laterre P-F, Sánchez-García M, van der Poll T, et al. A phase Ib/IIa, randomised, double-blind, multicentre trial to assess the safety and efficacy of expanded Cx611 allogeneic adipose-derived stem cells (eASCs) for the treatment of patients with community-acquired bacterial pneumonia admitted to the intensive care unit. *BMC Pulm Med* 2020;**20**:309.
48. Dilogu IH, Aditiansih D, Sugiarto A, Burhan E, Damayanti T, Sitompul PA, et al. Umbilical cord mesenchymal stromal cells as critical COVID-19 adjuvant therapy: a randomized controlled trial. *Stem Cells Transl Med* 2021;**10**:1279-87.
49. INSPIRATION Investigators, Sadeghipour P, Talasaz AH, et al. Effect of intermediate-dose vs standard-dose prophylactic anticoagulation on thrombotic events, extracorporeal membrane oxygenation treatment, or mortality among patients with COVID-19 admitted to the Intensive Care Unit: the inspiration randomized clinical trial. *JAMA* 2021;**325**:1620-30.
50. ATTACC Investigators, ACTIV-4a Investigators, REMAP-CAP Investigators, Lawler PR, et al. Therapeutic anticoagulation with heparin in noncritically ill patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2021;**385**:790-802.
51. REMAP-CAP Investigators, ACTIV-4a Investigators, ATTACC Investigators, et al. Therapeutic anticoagulation with heparin in critically ill patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2021;**385**:777-89.
52. Barrett CD, Moore HB, Moore EE, et al. Study of alteplase for respiratory failure in SARS-CoV-2 COVID-19: a vanguard multicenter, rapidly adaptive, pragmatic, randomized controlled trial. *Chest* 2022;**161**:710-27.
53. COVID-19 Host Genetics Initiative. Mapping the human genetic architecture of COVID-19. *Nature* 2021;**600**:472-7.
54. Matthey-Mora PP, Begle CA, Owusu CK, et al. Hospitalised versus outpatient COVID-19 patients' background characteristics and comorbidities: a systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol* 2021;**e2306**.
55. Mohammed AH, Blebil A, Dujaili J, Rasool-Hassan BA. The risk and impact of COVID-19 pandemic on immunosuppressed patients: cancer, HIV, and solid organ transplant recipients. *AIDS Rev* 2020;**22**:151-7.
56. DeMerle K, Angus DC, Seymour CW. Precision medicine for COVID-19: phenotype anarchy or promise realized? *JAMA* 2021;**325**:2041-2.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au
Dr Misset B, Service des Soins Intensifs, CHU Liège, Belgique.
Email : Benoit.misset@chuliege.be