

## COMMUNIQUE DE PRESSE

# Plusieurs formes « d'orages cytokiniques » sont associés à la sévérité et la mortalité dans la Covid-19

Paris, le 23 avril 2021

Les formes graves de Covid-19 étant associées à une élévation sérique du taux de nombreuses cytokines inflammatoires, il a été très tôt envisagé de traiter ces patients à l'aide de biothérapies bloquant par exemple l'interleukine-6 ou l'interleukine-1. Une étude récemment publiée par la revue *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, menée par l'équipe du professeur Guy Gorochov, montre qu'il existe au moins deux profils distincts de réponse cytokinique associée à la Covid-19, ce qui impliquerait donc la nécessité d'une prise en charge hautement personnalisée des patients.

Hormis les corticoïdes, les différents traitements testés contre la Covid-19 semblent avoir donné des résultats décevants. L'efficacité du blocage des interleukines (IL)-6 et -1 pour réduire la mortalité n'a pour l'instant pas pu être démontrée. Il a été également proposé d'agir sur la réplication virale en administrant de manière précoce des interférons de type-1<sup>A</sup>, sans pour l'instant pouvoir démontrer l'efficacité de cette approche, toujours en termes de réduction de mortalité.

Il est envisageable que cet apparent manque d'efficacité, et notamment celui des biothérapies visant à moduler les désordres cytokiniques, pourrait s'expliquer par une mauvaise stratification des patients, n'ayant pas forcément reçu un traitement adapté à leur profil cytokinique individuel.

Pour répondre à cette question, l'équipe du Pr Gorochov, (département d'immunologie hôpital La Pitié Salpêtrière AP-HP/CIMI - Centre d'Immunologie et des Maladies Infectieuses - Sorbonne Université/Inserm) associée au groupe Bio-informatique du Pr Neumann du département de Médecine Environnementale à l'Université d'Augsbourg en Allemagne, en collaboration avec plusieurs services cliniques et laboratoires de l'AP-HP. Sorbonne Université et Sorbonne Université, a étudié les taux sériques d'un large éventail de cytokines chez 115 patients atteints de Covid-19 au moment de leur hospitalisation lors de la première phase de la pandémie. Les résultats de cette étude ont été ensuite confirmés par l'analyse d'une cohorte

---

<sup>A</sup> Les interférons de type I (IFN), principalement IFN- $\alpha$  (alpha), IFN- $\beta$  (bêta), sont impliqués dans l'immunité innée contre les infections virales, mais interviennent également dans plusieurs maladies inflammatoires, comme le Lupus. Les interleukines (IL) 1, 6, 18 et le [facteur de nécrose tumorale](#) (TNFalpha) sont des cytokines pro-inflammatoires. L'IL-17 est impliquée dans les réponses anti-microbiennes et induit l'IL-8, chimiokine qui permet le recrutement des [neutrophiles](#).

de réplication comportant 86 patients de la deuxième vague de la pandémie SARS-CoV-2 en région parisienne<sup>1</sup>.

L'analyse des résultats démontre une grande hétérogénéité des réponses cytokiniques à l'échelon individuel. Néanmoins, une analyse combinée des différentes cytokines permet de faire ressortir au moins deux profils de réponses distincts. Les patients ne présentant pas initialement une atteinte respiratoire sévère développent une réponse antivirale dominée par les interférons de type I dans un contexte de forte réplication virale. A l'inverse, les patients présentant à l'admission de graves troubles respiratoires présentent eux des taux élevés de cytokines pro inflammatoires et de faibles niveaux d'interférons de type I. D'une manière inattendue, la charge virale SARS-CoV-2 est moins augmentée dans ce dernier groupe, alors que la réponse anti virale y est moins importante. Ces résultats vont à l'encontre de la notion que la sévérité clinique serait toujours associée à une forte réplication virale.

Il est important de noter que le risque de décès à 30 jours après le début des symptômes est lié dans les deux groupes à l'intensité de chaque signature cytokinique particulière. La sévérité et le risque de décès ne sont donc pas uniquement associés à une réponse typiquement pro-inflammatoire (IL-1, -6, -8, TNFalpha), comme vérifié chez certains patients, mais plutôt à une réponse antivirale exacerbée chez d'autres.

Au total ces résultats suggèrent qu'il serait intéressant de revisiter l'analyse des essais de biothérapies en fonction des profils cytokiniques à l'inclusion. Les résultats publiés indiquent en effet qu'il ne serait pas nécessaire d'administrer des interférons de type I chez des patients présentant des taux déjà fortement élevés en ces cytokines<sup>2</sup>. A l'inverse, le risque de décès n'étant pas toujours associé à une forte élévation des cytokines pro-inflammatoires, leur ciblage thérapeutique devrait être décidé en fonction des dosages.

Ces résultats pourraient suggérer de nouvelles pistes thérapeutiques. Il est en effet observé que le risque de décès à 30 jours des patients les plus sévères, dont la prise en charge a nécessité le recours à une circulation extracorporelle pour oxygéner le sang, est associé à des taux plus faibles d'interleukine-17 et d'interleukine-18 au moment de l'admission en soins intensifs. Une supplémentation en ces cytokines chez ces patients pourrait donc être envisagée comme nouveaux traitements ciblés.

Références :

1. Dorgham K., Quentric P., Gökkaya M., Marot S., Parizot C., Sauce D., Guihot A., Luyt C-E, Schmidt M., Mayaux J., Beurton A., Le Guennec L., Demeret S., Ben Salah E., Mathian A., Yssel H., Combadiere B., Combadiere C., Traidl-Hoffmann C., Burrel S., Marcelin A-G, Amoura Z., Voiriot G., Neumann A. U., and Gorochov G.  
[Distinct cytokine profiles associated with COVID-19 severity and mortality](#)  
*Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2021 – DOI: 10.1016/j.jaci.2021.03.047

2. Dorgham K., Neumann A.U., Decavele M., Luyt C-E., Yssel H., Gorochov G.  
[Considering personalized Interferon- \$\beta\$  therapy for COVID -19](#)  
*Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2021 - DOI: 10.1128/AAC.00065-21

#### **À propos de Sorbonne Université :**

*Sorbonne Université, née de la fusion des universités Paris-Sorbonne et Pierre et Marie Curie, est une université pluridisciplinaire de recherche intensive de rang mondial. Sorbonne Université couvre tout l'éventail disciplinaire des lettres, de la médecine et des sciences. Ancrée au cœur de Paris, présente en région, elle est engagée pour la réussite de ses étudiants et s'attache à répondre aux enjeux scientifiques du 21<sup>e</sup> siècle et à transmettre les connaissances issues de ses laboratoires et de ses équipes de recherche à la société toute entière. Grâce à ses près de 55 000 étudiants, 6 700 enseignants-chercheurs et chercheurs et 4 900 personnels administratifs et techniques qui la font vivre au quotidien, Sorbonne Université se veut diverse, créatrice, innovante et ouverte sur le monde. Avec le Museum National d'Histoire Naturelle, l'Université de Technologie de Compiègne, l'INSEAD, le Pôle Supérieur Paris Boulogne Billancourt et France Education International, elle forme l'Alliance Sorbonne Université. La diversité des membres de l'Alliance Sorbonne Université favorise une approche globale de l'enseignement et de la recherche. Elle promeut l'accès de tous au savoir et développe de nombreux programmes et projets communs en formation initiale, continue et tout au long de la vie dans toutes les disciplines. Sorbonne Université est membre de l'Alliance 4EU+, un nouveau modèle d'université européenne, avec les universités Charles de Prague (République Tchèque), de Heidelberg (Allemagne), de Varsovie (Pologne), de Milan (Italie) et de Copenhague (Danemark). [www.sorbonne-universite.fr](http://www.sorbonne-universite.fr) - @ServicePresseSU*

#### **À propos de l'AP-HP :**

*Premier centre hospitalier et universitaire (CHU) d'Europe, l'AP-HP et ses 39 hôpitaux sont organisés en six groupements hospitalo-universitaires (AP-HP. Centre - Université de Paris ; AP-HP. Sorbonne Université ; AP-HP. Nord - Université de Paris ; AP-HP. Université Paris Saclay ; AP-HP. Hôpitaux Universitaires Henri Mondor et AP-HP. Hôpitaux Universitaires Paris Seine-Saint-Denis) et s'articulent autour de cinq universités franciliennes. Étroitement liée aux grands organismes de recherche, l'AP-HP compte trois instituts hospitalo-universitaires d'envergure mondiale (Institut du Cerveau, ICAN, IMAGINE) et le plus grand entrepôt de données de santé (EDS) français. Acteur majeur de la recherche appliquée et de l'innovation en santé, l'AP-HP détient un portefeuille de 650 brevets actifs, ses cliniciens chercheurs signent chaque année près de 9000 publications scientifiques et plus de 4000 projets de recherche sont aujourd'hui en cours de développement, tous promoteurs confondus. L'AP-HP a obtenu en 2020 le label Institut Carnot, qui récompense la qualité de la recherche partenariale : le Carnot@AP-HP propose aux acteurs industriels des solutions en recherche appliquée et clinique dans le domaine de la santé. L'AP-HP a également créé en 2015 la Fondation de l'AP-HP pour la Recherche afin de soutenir la recherche biomédicale et en santé menée dans l'ensemble de ses hôpitaux. <http://www.aphp.fr>*

#### **À propos de l'Inserm :**

*Créé en 1964, l'Inserm est un établissement public scientifique et technologique. Dédié à la recherche biologique, médicale et à la santé humaine, l'Inserm est présent sur l'ensemble du parcours allant du laboratoire de recherche à la prise en charge du patient. Il est l'une des plus grandes institutions engagées dans les défis et les progrès scientifiques de ces domaines. L'Inserm réunit plus de 15 000 chercheurs, ingénieurs techniciens et personnels administratifs pour améliorer la santé de tous.*

---

### **Contact chercheur**

Pr. Guy Gorochov, département d'Immunologie, Sorbonne Université - Inserm U1135,  
Hôpital La Pitié-Salpêtrière AP-HP, Paris  
[guy.gorochov@sorbonne-universite.fr](mailto:guy.gorochov@sorbonne-universite.fr)

### **Contact presse**

Aurélie Ermont, responsable du service communication de la faculté de Médecine Sorbonne  
Université  
[aurelie.ermont@sorbonne-universite.fr](mailto:aurelie.ermont@sorbonne-universite.fr)

Service presse Inserm : [presse@inserm.fr](mailto:presse@inserm.fr)