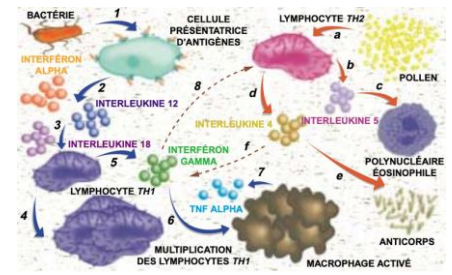


## Comprendre le COVID-19

### Le rôle clé du TNF-alpha

-----



Ce contenu est basé sur un article paru dans le n° 270 de la revue **POUR LA SCIENCE** daté d'avril 2000 (il y a donc 20 ans...), signé de DOMINIQUE EMILIE, MARC HUMBERT et PIERRE GALANAUD, chercheurs et médecins de l'HOPITAL ANTOINE-BECLERE à Clamart et de l'INSTITUT PARIS-SUD sur les cytokines. Cet article a été republié en ligne par les rédacteurs de **POUR LA SCIENCE** de par l'actualité avec la pandémie du Covid-19. Il est disponible sur le site de la revue avec le lien suivant : <https://www.pourlascience.fr/sd/biologie-moleculaire/cytokines-et-sensibilite-aux-maladies-4033.php>

#### I - CAS GRAVES : LE POURQUOI DU COMMENT.

Le Covid-19 tue de façon spectaculairement rapide des individus non-seulement "fragiles" et âgés, mais aussi certains relativement "en bonne santé" et jeunes. Même s'il s'agit d'un faible pourcentage de la population, l'imagination collective est en pleine ébullition avec son lot de fake-news, buzz, et autres emballements médiatiques qui interpellent les responsables politiques et scientifiques des pays.

Comprendre le mécanisme implacable en jeu est très important bien qu'évidemment difficile face à la nouveauté de la maladie. Mais des similitudes troublantes avec les connaissances scientifiques déjà éprouvées laissent une porte entr'ouverte à cette compréhension, avec en particulier le tableau clinique du choc septique terminal.

Les rédacteurs de la revue ne s'y sont pas trompés, en préfaçant ainsi l'article en référence intitulé "**Orage de cytokines : Quand le système immunitaire s'emballe**" :

*"L'une des particularités du Covid-19, dû au coronavirus SARS-CoV-2, est, dans une proportion notable de cas, le déclenchement d'un « orage de cytokines » ..., c'est-à-dire la libération massive de ces molécules impliquées dans l'activation et le contrôle de l'immunité. Il s'agit en quelque sorte d'une hyper-inflammation qui peut être fatale..."*

Quand l'organisme rencontre un virus ou une bactérie, le système immunitaire est engagé pour combattre cette invasion. Des cellules faisant partie de ce système de défense vont alors sonner l'alerte en produisant des molécules appelées Cytokines et déclencher une cascade de signalisation pour mettre en route la réponse immunitaire.

De manière générale, plus la réponse du système immunitaire est forte et plus l'organisme a de chance de vaincre l'infection.

Les principales cytokines inflammatoires sont l'interleukine 6, 1, l'interféron-gamma et le **TNF-alpha** (facteur nécrosant des tumeurs, de la famille des interleukines). Elles sont produites localement sur le site de l'infection, et régulées par un système de contrôle antagoniste qui protège le reste de l'organisme. Cependant dans un certain nombre de cas, lorsque l'infection est grave, le système immunitaire peut répondre de manière disproportionnée et continuer sa réponse inflammatoire même une fois l'infection maîtrisée. Et dans le cas d'une affection non-maîtrisée, lors du choc septique, les substances inflammatoires diffusent dans tout l'organisme, surpassant le système de régulation et entraînant la défaillance de nombreux organes.

En particulier, et en grande partie à cause du TNF- $\alpha$ , on observe alors une vasodilatation aigüe avec fuite de liquide vasculaire, entraînant une baisse de tension artérielle, une diminution de l'oxygénation des reins et du cerveau, et un œdème pulmonaire massif. Il y a aussi production de facteurs de coagulation, ce qui entraîne des thromboses, ainsi qu'une diminution de l'efficacité du muscle cardiaque, ce qui aggrave le manque d'oxygénation et la baisse de tension.

Il est à remarquer que dans les cas graves du Covid-19, il semblerait que les poumons subissent progressivement ce phénomène inflammatoire, un peu avant le déclenchement du choc septique, par une atteinte auto-immune qui s'emballe : production locale de chimiokines initiée par le TNF- $\alpha$ , attirant massivement des leucocytes (leucocytose) eux-mêmes producteurs de chimiokines qui attirent d'autres leucocytes, ceci tant que le SARS-CoV-2 y est toujours présent.

Cet "orage de cytokines" pourrait alors expliquer pourquoi certaines personnes jeunes et en bonne santé peuvent succomber. Dans ces cas, c'est leur propre système immunitaire qui cause plus de mal que le virus lui-même.

Par ailleurs, le TNF- $\alpha$  en excès se retrouve dans certaines maladies graves comme le Paludisme et la Lèpre Tuberculoïde, ou dans des maladies auto-immunes comme la Polyarthrite Rhumatoïde et la Maladie de Crohn (ainsi que celles traitées, bien évidemment, par des anti-TNF- $\alpha$  comme le Lupus érythémateux ou la Lucite allergique).

Ainsi pour le paludisme, *"les globules rouges sont infectés par le micro-organisme Plasmodium falciparum, et le système immunitaire réagit en libérant, notamment, du TNF alpha. William Mc Guire et ses collègues de l'Université d'Oxford ont montré que le paludisme... tue surtout parce que le TNF alpha fait coaguler le sang dans les vaisseaux du cerveau"*.

D'ailleurs cette infection débute également par des symptômes communs au Covid-19 :

- l'incubation lors de la primo-infection dure de 7 jours à plusieurs semaines,
- certains patients sont asymptomatiques
- la fièvre qui peut aller jusqu'à 40° en est le signe principal
- elle s'accompagne d'un syndrome pseudo-grippal, avec maux de tête et courbatures, et des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées).

En conclusion, il est vrai que cette similitude n'est pas suffisante en soi, mais l'action inflammatoire du TNF- $\alpha$  dans les cas graves du Covid-19 débouchant sur un choc septique ne peut pas être ignorée.

## II - L' INEGALITE DEVANT LA MALADIE.

Toujours dans la préface de l'article référencé, la rédaction de la revue note que :

*"La biologie des cytokines explique également, du moins en partie, le fait que nous ne sommes pas tous égaux face aux infections : pour certains, le Covid-19 est bénin, pour d'autres, il prend des formes sévères"*.

Ainsi : *"Les gènes codant les cytokines ou leurs récepteurs sont très variables parmi la population générale. Cette hétérogénéité (ou polymorphisme) ne porte généralement pas sur les séquences de l'ADN qui codent les cytokines, mais sur les séquences qui contrôlent l'expression de ces gènes : face à une situation identique, deux personnes différentes produisent plus ou moins de telle ou telle cytokine, de tel ou tel récepteur de cytokine. Étant donné le grand nombre de cytokines et de récepteurs, deux personnes ne réagissent quasi jamais de la même façon en présence du même agent pathogène"*.

Cette différence de réponse entre individus semble exacerbée aux yeux du grand public et apparaît un peu comme un jeu de hasard macabre. Mais si l'environnement, la pollution, l'alimentation, l'état de santé pour chaque individu jouent un grand rôle, il faut aussi prendre en considération la composante génétique (ou plutôt épigénétique) d'une population soumise aux maladies, générations après générations.

En particulier, la production de TNF- $\alpha$  a pu se diversifier par sélection naturelle chez des populations en fonction de la géographie et de leur l'histoire sanitaire.

Toujours d'après William Mc Guire et ses collègues de l'Université d'Oxford, *"dans les zones intertropicales soumises depuis des siècles au paludisme, qui représente une forte pression de sélection, le profil génétique des populations a vraisemblablement évolué : les faibles producteurs de TNF alpha ont été sélectionnés"*.

Au contraire : *"en Europe du Nord et dans les populations Nord-américaines, l'un des principaux facteurs de sélection a été la tuberculose."* Or dans ce cas : *"le TNF alpha est, avec l'interféron gamma, indispensable à l'activation des macrophages et à la mise en place des mécanismes de défense immunitaire. Ainsi, dans ces pays, la pression de sélection a favorisé les forts producteurs de TNF alpha"*.

De nos jours, après les épisodes passés de colonisation et avec le fort brassage actuel de la population mondiale, ces différences génétiques sont en voie d'atténuation. Mais la résurgence récente de formes graves de tuberculose, pratiquement disparues en Europe, dans des populations originaires d'Afrique, d'Asie du Sud-Est ou d'Amérique latine, est un signe fort de l'expression de cette différence.

En parallèle, si aujourd'hui les cas graves du Covid-19 sont bien liés à un variant génétique de forte production de TNF- $\alpha$ , présent dans les populations d'origines européennes et nord-américaines, on devra alors recenser plus de cas et de décès dans ces pays qu'ailleurs dans le monde, en particulier dans les pays de la zone intertropicale.

Mais il est encore trop tôt pour confirmer cette hypothèse même si, à ce jour de début avril et d'après le CSSE de Johns Hopkins University, l'Europe et l'Amérique du Nord regrouperaient plus de 80% des décès mondiaux (76 000 sur 90 000) !...

### III - TRAITEMENT ET PREVENTION.

Si les recherches d'un traitement efficace se multiplient partout dans le monde, il est certain que malheureusement, en dehors d'un vaccin, il n'y aura pas de remède "miracle". Néanmoins, plusieurs pistes sont suivies, qui correspondent à différents stades de l'infection (prévention, traitement de l'infection proprement-dite, traitement de l'hyper-inflammation) :

- celle bien sûr d'un vaccin, seule solution pérenne de prévention.
- celle des "antiviraux" qui empêchent le virus (le SARS-CoV-2) de pénétrer dans les cellules et de s'y multiplier, comme pour d'autres virus similaires (HIV, Ebola, Herpes, MERS-CoV, SARS-Cov...), tels les inhibiteurs de protéases virales, ou la ribavirine et le remdésivir.
- celle des modulateurs de la réponse inflammatoire, tels les anticorps monoclonaux, les immunosuppresseurs légers, ou les antipaludiques, qui n'arrêtent pas l'infection mais qui l'empêchent d'évoluer vers les cas de détresse respiratoire ou qui les compensent : par exemple le tocilizumab (immunosuppresseur utilisé pour le traitement de l'arthrose rhumatoïde, efficace de manière anecdotique dans des cas de Covid-19, publication à paraître dans "Annals of Oncology"), l'anakinra (également utilisée contre la polyarthrite rhumatoïde), ou l'hydroxychloroquine (utilisée dans le traitement du paludisme) en cours d'essais cliniques, les meilleurs candidats étant les anti-TNF-alpha.
- celle aussi d'un "cocktail" (bi ou trithérapie) de molécules comme ci-dessus, agissant en complément et se renforçant mutuellement, ou d'un traitement élaboré à partir de plasma sanguin de patients guéris.

Et au vu ce qui précède, les traitements à privilégier seront ceux qui minimisent la production du TNF-alpha ou du moins ces effets excessifs.

Il y a cependant un gros point de controverse qui attend un consensus : doit-on réserver ces traitements (qui coûtent souvent très chers...) en priorité aux patients déjà en réanimation, ou donner les traitements anti-TNF-alpha aux personnes contaminées (après les avoir testées...) pour que le plus grand nombre d'entr'elles n'évoluent pas vers la détresse respiratoire, et qu'elles participent ainsi, une fois guéries, à l'immunité collective et à la protection des gens fragiles ?...

Les auteurs de l'article en sont convaincus (depuis donc déjà 20 ans...) car, disaient-ils : *"dans le cas d'un choc septique, on a montré, sur l'animal, que des substances qui neutralisent le TNF alpha préviennent la survenue d'un choc septique à condition d'être administrées dès le début de la libération massive des cytokines. Quelques tentatives sur l'homme n'ont pas eu les résultats escomptés, vraisemblablement en raison d'une administration trop tardive, une fois que les signes cliniques du choc septique étaient déjà manifestes, une fois l'orage cytokinique déjà déclenché"*.

Reste bien sûr à le démontrer pour le Covid-19.

L'intérêt de cette méthode quasi-préventive est qu'elle décharge l'hôpital d'un trop grand nombre de cas graves. Mais pour qu'elle protège réellement l'ensemble d'une population en attendant un hypothétique vaccin, il est nécessaire de traiter un maximum de patients après les avoir testés, et de protéger en parallèle par confinement les individus fragiles.

Actuellement, un traitement associant en bithérapie de l'hydroxychloroquine (un anti-TNF-alpha immunosuppresseur) et de l'azithromycine (un antibiotique) en administration préventive pour des patients testés positifs à l'issue de tests généralisés, est en cours d'évaluation à l'IHU de Marseille. Les résultats semblent prometteurs à ce jour.

Concluons avec les auteurs de l'article : *"Aujourd'hui les cytokines thérapeutiques et leurs antagonistes sont administrés par piqûres et sont coûteuses. On peut espérer, dans un avenir proche, disposer de petites molécules non protéiques moins onéreuses et administrables par voie orale"*.

Aujourd'hui, certaines de ces molécules sont disponibles sur le marché et peuvent être utilisées rapidement par les services hospitaliers et la médecine de ville, vu l'urgence et le nombre de décès, tout en essayant de respecter au maximum les protocoles en vigueur bien qu'ils nécessitent parfois plusieurs années avant d'aboutir...

D'autant plus que, si les hypothèses précédentes se vérifient (c'est l'excès de production de TNF alpha qui déclenche la réponse immunitaire excessive létale au Covid-19, et c'est un "variant épigénétique" dans la population qui cause cet excès), alors les études randomisées qui testent des atténuateurs de la réponse auto-immune et qui n'incluent pas comme caractère de tri le variant "TNF en excès" doivent donner la plupart du temps des résultats contradictoires selon la proportion inconnue de ce variant dans les groupes témoins et testés.

---

08 avril 2020.

Jean-Raymond PEYRE,  
Ancien Professeur de Sciences,  
Diplômé de la Faculté de Sciences de Marseille-St Charles.

Elise PEYRE,  
Docteur en Biologie Moléculaire,  
Diplômée de l'Institut de Biologie du Développement  
de Marseille-Luminy,  
Université de la Méditerranée / Aix-Marseille II.