



**HAL**  
open science

## COVID-19 : encore une place pour le tocilizumab ?

Q. Richier, L. Plaçais, K. Lacombe, O. Hermine

► **To cite this version:**

Q. Richier, L. Plaçais, K. Lacombe, O. Hermine. COVID-19 : encore une place pour le tocilizumab ?. La Revue de Médecine Interne, 2021, 42 (2), pp.73–78. 10.1016/j.revmed.2020.11.016 . hal-03707361

**HAL Id: hal-03707361**

**<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-03707361v1>**

Submitted on 22 Mar 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

**COVID-19 : encore une place pour le tocilizumab ?**

**COVID-19 : still a place for tocilizumab ?**

Quentin Richier<sup>1,2</sup>, Léo Plaçais<sup>3,4</sup>, Karine Lacombe<sup>1,4</sup>, Olivier Hermine<sup>2,3,5</sup>

1 Service de maladies infectieuses, hôpital Saint Antoine, Assistance publique des hôpitaux de Paris, France

2 Université de Paris, France

3 Service d'hématologie, hôpital Necker, Assistance publique des hôpitaux de Paris, France

4 Sorbonne Université, Paris, France

5 Institut Imagine, INSERM U 1163, Paris, France

Auteur correspondant :

Dr. Quentin Richier, MD : [quentin.richier@hotmail.fr](mailto:quentin.richier@hotmail.fr)

## **Introduction**

La COVID-19 est une maladie essentiellement respiratoire qui évolue en plusieurs phases. Après l'infection virale, les premiers symptômes, d'allure pseudo-grippale, apparaissent généralement dans les cinq jours chez 80 % des patients [1, 2]. La charge virale augmente pour atteindre son point culminant peu avant ou au début des premiers symptômes, et diminue progressivement [3].

Chez certains patients, qui présentent des facteurs de risques de gravité, une phase d'aggravation de la symptomatologie débute schématiquement vers le 8<sup>ème</sup> jour des symptômes par une dyspnée, et peut évoluer jusqu'à une détresse respiratoire voire au décès [4,5].

L'association de cette phase d'aggravation à un état d'hyper-inflammation a fait proposer l'utilisation de thérapeutiques immunomodulatrices, thérapeutiques toujours discutées dans la prise en charge du sepsis bactérien [6].

Les corticoïdes sont les premiers immunomodulateurs à avoir été introduit mais leur utilisation a rapidement été débattue. Malgré des premiers résultats encourageants provenant d'une équipe chinoise qui montrait une efficacité des corticoïdes chez les patients atteints de COVID-19 sévères (46 % de décès dans le groupe méthylprednisolone contre 62% dans le groupe témoin, HR 0,38 (IC 95% : 0,20-0,72) ; p=0,003) [5], l'absence d'efficacité de ce médicament chez les patients atteints par le SARS-CoV-1 ou le MERS-CoV, voire son effet délétère, ont poussé à la prudence [7,8].

En effet, rappelons que l'utilisation des glucocorticoïdes chez des patients admis en soins intensifs pour la prise en charge d'une infection par le MERS-CoV, avait significativement rallongé la clairance virale (documentée par RT-PCR sur prélèvements respiratoires), sans apporter un bénéfice en terme de mortalité à 90 jours [9]. De même, l'injection précoce de corticoïdes chez les patients infectés par le SARS-CoV-1 avait majoré le délai de clairance de l'ARNémie [10]. Enfin, une méta analyse récente montre que les corticoïdes pourraient majorer la mortalité chez les patients infectés par la grippe [11].

C'est pourquoi, avant que le rôle bénéfique de la dexaméthasone soit établi dans une large étude randomisée anglaise (RECOVERY) en juillet 2020 [12], plusieurs voies thérapeutiques alternatives ont été suggérées et testées en parallèle, notamment celle des inhibiteurs de la voie de signalisation du récepteur de l'interleukine-6, en particulier le tocilizumab (TCZ).

En effet, le TCZ avait montré son efficacité pour contrôler l'état hyper-inflammatoire du syndrome de relargage cytokinique (CRS) induit par les lymphocytes T à récepteur chimérique antigénique (CAR-T) - où l'IL6 est associée aux formes sévères [13] - pour traiter les cancers, sans diminuer pour autant la réponse immunitaire, ce qui en faisait un candidat crédible dans cette maladie virale COVID-19.

### **Rationnel : un rôle central de l'IL6 dans la pathogenèse des formes sévères de la COVID-19 ?**

Les études observationnelles ayant rapporté une forte association statistique entre une hyper-cytokinémie IL6 et les formes les plus sévères de la maladie [14,15], le rôle centrale de cette cytokine dans la pathogénie de la COVID-19 a largement été discuté.

L'IL6 est une cytokine pléiotrope qui joue un rôle pivot dans la réponse inflammatoire et dans la mise en place de l'immunité adaptative [16]. Elle provoque la synthèse des protéines de la phase aiguë de l'inflammation comme la CRP et l'antitrypsine, aux fonctions antimicrobiennes, permettant, respectivement, l'opsonisation bactérienne et l'activation du complément, et l'inactivation des protéases pathogènes ou libérées par les dégâts cellulaires [17,18]. L'IL6, en présence de TGF- $\beta$  permet la différenciation des lymphocytes T CD4 en lymphocytes T Th17 déséquilibrant la balance Th17/Treg vers un état pro-inflammatoire, et stimule la production d'immunoglobulines par les plasmocytes [16,19].

Cependant une production dérégulée et excessive d'IL6 est impliquée dans la pathogenèse de maladies inflammatoires, notamment rhumatismales [16,19,20], et dans les complications liées à une forte activation des cellules CAR-T dans le traitement des cancers. Dans le cas de la COVID-19, cette hyperactivation de la voie de signalisation de l'IL6 pourrait être induite directement par la protéine virale Spike qui déclenche *in vitro* une sécrétion monocytaire d'IL6 et de TNF- $\alpha$  [21]. De plus, les béta-coronavirus ont la capacité d'induire directement un signal inflammatoire par l'intermédiaire d'une protéine virale NSP10 qui inhibe NKRF, un répresseur de la voie NF- $\kappa$ B, conduisant à la production d'IL8 [22]. Enfin, un retard dans la réponse interféron, causée par les mécanismes d'évasion virale propres au béta-coronavirus, semble associé à une réponse inflammatoire exacerbée [23]. Mais d'autres facteurs, qui appartiennent à l'hôte notamment, devraient expliquer avec plus de précisions les facteurs de risque de gravité déjà bien identifiés. Récemment, la présence de mutations de gènes

important dans la production et la réponse interféron de type 1 ont été retrouvés chez les patients avec une maladie grave. De même, certains patients, également graves, présentent des auto-anticorps anti-interféron démontrant ainsi l'importance de cette cytokine [24,25].

L'hypercytokinémie IL6 pourrait expliquer, en partie, la pathogénèse de la COVID-19 qui repose majoritairement sur une endothélite responsables de thrombo-inflammation et de micro-thrombi, et une réponse immunitaire dérégulée avec infiltration du parenchyme pulmonaire [26,27]. En effet, l'IL6 est capable d'activer les cellules endothéliales, d'induire l'expression de sélectines qui entraînent l'adhérence des plaquettes et des polynucléaires, et possède une activité pro-coagulante via la production du facteur VIIa, de thrombine et de facteurs tissulaires. L'IL6 active aussi les monocytes et neutrophiles responsables d'une infiltration pulmonaire et de dommages tissulaires. Elle peut par ailleurs mener à une réponse immunitaire moins efficace en polarisant la réponse immunitaire vers Th17, en bloquant la maturation des cellules dendritiques et en induisant une granulo-monopoïèse pathologique de cellules avec une activité à la fois inflammatoire et immuno-régulatrice inhibitrice de la réponse T spécifique antivirale [16,18,19,28,29].

### **Efficacité du TCZ dans les études rétrospectives**

Les essais rétrospectifs (ou observationnels) ont apporté des résultats hétérogènes et difficilement comparables, du fait de populations diverses, à la fois sur les critères d'inclusions mais aussi de jugement. Une récente méta-analyse avec la sélection des études de cohorte à risque de biais faible ou modéré, montrait une efficacité du TCZ sur la mortalité avec un rapport de risque (RR) de 0,77 (IC 95% : 0,63-0,95 ;  $I^2 = 41\%$ ), et ce quel que soit le stade de gravité de la maladie [18].

Parmi ces études, citons celles à forts effectifs (>100 patients dans le groupe TCZ). Guaraldi *et al.* avaient montré une diminution significative de la mortalité et du risque composite "ventilation mécanique invasive ou décès" chez les patients hospitalisés en médecine conventionnelle et traités par TCZ, respectivement aHR 0,38 (IC 95% : 0,17–0,83;  $p=0,02$ ) et aHR 0,61 (IC 95% : 0,40–0,92;  $p=0,02$ ) [30]. Cette conclusion n'était pas confirmée par les travaux de Martinez-Sanz *et al.* qui ne mettaient pas en évidence de différence entre ces deux groupes. Toutefois, dans cette dernière étude, la population incluse était particulièrement hétérogène du fait d'une inclusion large, fondée sur le seul critère de RT-PCR positive pour

SARS-CoV-2. Cependant l'analyse en sous-groupe montrait clairement que le TCZ, chez les patients avec une CRP > 150 mg/l, diminuait le risque de mourir HR 0,34 ( IC 95% : 0,16-0,72 ; p=0,005) ou d'être intubé ou mourir HR 0,39 (IC 95% : 0,19-0,80 ; p=0,01) [31].

Concernant les patients de soins intensifs, Biran *et al.* montraient une réduction significative de la mortalité, même dans le sous-groupe des patients déjà sous ventilation mécanique, HR 0,64 (IC 95% : 0,47–0,87; p=0,004) [32], et plus récemment, Gupta *et al.* dans une très grande étude émulée irréprochable méthodologiquement confirmaient les résultats précédents en montrant une diminution de la mortalité dans le groupe traité par TCZ, HR 0,71 (IC 95% : 0,56-0,92). De plus, cette étude montrait que les patients les plus âgés (>60 ans) et qui le recevait précocement étaient ceux qui en bénéficiaient le plus par rapport au contrôle [33].

### **Efficacité du TCZ dans les études randomisées**

La méta-analyse de l'ensemble des résultats issus des études randomisées, dont nous disposons au moment où nous écrivons cet éditorial, ne montre pas de différence en terme de mortalité entre les patients traités par TCZ et les patients des groupes soins courants ou placebo contrôle, RR 1,09 (IC 95% : 0,80-1,49 ;  $I^2 = 0\%$ ). Ce résultat global est à analyser en détail pour éviter toutes erreurs d'interprétation. Il est en effet intéressant de noter que le nombre de sujets nécessaire pour mettre en évidence une différence en terme de mortalité a été estimé, à partir du risque de mortalité dans le groupe contrôle de la méta-analyse (10,3%), à 4506 patients (2253 patients dans chaque bras). Or la méta-analyse actuelle ne compare que 772 patients dans le groupe TCZ à 553 patients dans le groupe contrôle [18]. De plus, il est important de noter que la mortalité dans ces études est évaluée à J14 ou J28, alors qu'une proportion de mort survient après ces deux dates, surtout pour les patients en réanimation sous ventilation mécanique [34–37].

L'étude des données concernant le risque de ventilation, disponible dans quatre des cinq études randomisées, révèle une diminution du risque de ventilation mécanique invasive chez les patients traités par TCZ, RR 0,71 (IC 95% : 0,52-0,96 ;  $I^2 = 0\%$ ) [18].

Enfin, la méta-analyse des données concernant les critères de jugement composites utilisés dans les cinq études randomisées et regroupées sous le terme "évolution défavorable" montre que les patients traités par TCZ présentent moins d'évolution défavorable que les patients du groupe contrôle, RR 0,71 (IC 95% : 0,56-0,89;  $I^2 = 0\%$ ) [18].

L'étude française CORIMUNO (promotion AP-HP) montre une diminution du risque de ventilation (non invasive ou invasive) ou de décès dans le groupe traité par TCZ (HR 0,58 (ICr 90% : 0,33-1,00)), sans différence en terme de mortalité à 28 jours. Cependant, comme souligné plus haut, le HR est de 0,65 à J90, résultat non significatif en raison du relatif faible effectif [38]. L'étude italienne de Salvarani *et al.* ne montre en revanche pas de différence entre les patients traités par TCZ et les patients traités par soins courants, en utilisant le critère de jugement composite principal "ventilation mécanique invasive ou décès ou aggravation clinique, définie par un PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 150 mmHg", RR 1,05 (IC 95% : 0,59-1,86). Il est intéressant de noter dans cette étude que la mortalité est très faible (1,5%) et que la plupart des patients n'étaient pas graves. Il est impossible d'après les données fournies d'établir la fréquence des patients qui recevaient au moins 3l/min d'oxygène. De plus dans cette étude les patients qui s'aggravaient dans le bras contrôle pouvaient recevoir du TCZ. L'équipe américaine de Stone *et al.* ne montre également pas de différence entre le groupe TCZ et le groupe placebo en utilisant le critère de jugement composite principal intubation ou décès, HR 0,83 (IC 95% : 0,38-1,81; p=0,64). Dans cette étude il est également intéressant de noter que 16% des patients ne recevaient pas d'oxygène, avaient pour la plupart une CRP<150mg/L, que la population du bras TCZ était plus âgé, et qu'ici aussi la mortalité globale était faible (5%), rendant impossible de montrer une différence en survie, sans doute lié à la sélection de patients de bons pronostics. Cependant, il est intéressant de noter dans cette étude, que parmi les patients transférés en réanimation, l'intubation a été de plus courte durée chez ceux ayant reçu du TCZ (15 jours) en comparaison de ceux du bras placebo (28 jours). Les résultats préliminaires de l'étude COVACTA, commencée au début de l'épidémie, menée par ROCHE, ne rapportait aucun bénéfice du TCZ en terme de mortalité à 4 semaines (19,7% dans le groupe TCZ *versus* 19,4% dans le groupe placebo, p=0,94), ni en terme de délai d'utilisation de ventilation mécanique (médiane de 22 jours dans le groupe TCZ *versus* 16,5 jours dans le groupe placebo ; p=0,32). Toutefois, la durée d'hospitalisation semblait réduite d'une semaine dans le groupe TCZ (20 [17-27] jours *versus* 28 [20-NE] jours ; p=0,04). Dans cette étude la population n'était pas homogène et il est donc difficile de l'interpréter. Cependant, dans le groupe de patients nécessitant de l'oxygène mais sans assistance ventilatoire (classe 5 de l'OMS [39]), comme ceux de l'étude CORIMUNO, le risque d'être intubé ou mort était aussi significativement réduit (29% *versus* 42%, HR 0,6 ; IC 95% : 0,4-0,9 ; p=0,03) [34]. Basé sur ces résultats d'analyse en sous-groupe et ceux de CORIMUNO, l'étude EMPACTA, qui a inclus des patients homogène de la classe 5, sous oxygène et inflammatoires, menée aussi par le fabricant ROCHE, montre une diminution

significative de 44 % (12,2% *versus* 19,3%) du critère composite "ventilation mécanique ou décès à 28 jours", HR 0,56 (IC 95% : 0,32 - 0,97 ; p=0,035), mais pas de différence sur la mortalité à 28 jours (10,4% dans le groupe TCZ *versus* 8,6% dans le groupe placebo ; p=0,51) [35]. Une analyse à J90, comme pour l'étude de CORIMUNO, sera intéressante pour évaluer son effet sur la mortalité.

### **Tolérance du TCZ dans la COVID-19 : études rétrospectives et randomisées**

La méta-analyse des études randomisées n'a pas montré de différence en termes d'infections secondaires, RR 0,63 (IC 95% : 0,38-1,06) et d'effets secondaires, RR 0,83 (CI 95% : 0,55-1,24). La tolérance n'a, en revanche, pas été étudiée parmi les études de cohortes dans cette méta-analyse [18]. Une autre méta-analyse, moins récente, ne montrait pas de surrisque infectieux chez les patients traités par TCZ, après une sélection de 13 études rétrospectives publiées jusqu'en juin 2020, RR 1,29 (IC 95% : 0,41-4,04 ; p=0,66) mais avec une hétérogénéité importante ( $I^2=88%$ ) [40]. Globalement, dans toutes les études randomisées prospectives, le risque de complications infectieuses bactériennes ou fongiques étaient inférieurs avec le TCZ. Cette diminution est peut-être liée au fait que les patients sous TCZ sont moins souvent intubés et sont moins longtemps hospitalisés. Une autre explication, plus séduisante, serait liée au fait que les taux élevés d'IL6 s'accompagnent d'une granulopoïèse et d'une monocytopenie de stress, inefficace pour se défendre contre les champignons et les bactéries [29].

### **Perspectives**

Les résultats de méta-analyse montrent un rôle bénéfique du TCZ sur la mortalité dans les études rétrospectives et sur la ventilation mécanique invasive dans les études randomisées. Pour autant, s'ils sont analysés de façon superficielle, les essais randomisés publiés sont considérés négatifs pour trois d'entre eux et positifs pour les deux autres, et l'absence d'efficacité du TCZ sur la mortalité à J28 pourrait remettre en question la place du TCZ dans la prise en charge de la COVID-19 [41]. Une analyse plus approfondie, en revanche, suggère que le TCZ a un effet bénéfique, même sur la survie (mais non significatif en raison d'un faible effectif) dans une population sous oxygène mais sans ventilation assistée [34,35,38]. Pour les patients sous ventilation mécanique ou assistée, toutefois, son rôle reste à être démontré dans des études randomisées.



Au début de l'épidémie, nous avons pris l'habitude de séparer, sommairement, les études réalisées chez des patients hospitalisés en médecine conventionnelle de celles effectuées chez des patients de soins intensifs ou de réanimation, mais en réalité ces populations sont sans doute différentes quant à leur pronostic. Par exemple, la classe 5 (COVID-19 modéré) de l'échelle OMS, mis en place pour optimiser la comparabilité des études, regroupe les patients hospitalisés qui bénéficient d'une oxygénothérapie dont le débit peut s'étendre de 1 à 15 L/min [39]. On peut imaginer que ces patients regroupés dans cette même classe n'auront pas la même évolution. De plus, de nombreuses échelles de gravité ont été proposées et utilisées rendant les populations difficilement comparables entre études. Même la définition des formes légères, modérées, sévères ou critiques n'est pas consensuelle dans la littérature.

Ainsi, pour optimiser l'étude du TCZ dans la COVID-19, dans cette deuxième vague épidémique et maintenant que la connaissance et la prise en charge a progressée, il est indispensable d'homogénéiser les populations étudiées, les définitions des formes de la maladie, les échelles de gravité et les critères de réponses.

#### a) Stratification des patients

Dans l'étude de Martinez-Sanz *et al.* le TCZ était bénéfique chez les patients qui présentaient une CRP > 150 mg/L alors qu'il n'était pas efficace chez ceux qui présentaient une CRP < 150 mg/L, suggérant une efficacité du TCZ seulement chez les patients qui présentent un syndrome inflammatoire important [31]. Dans l'étude de Guaraldi *et al.* l'effet bénéfique du TCZ était deux fois plus important chez les patients qui présentaient un rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 150 mmHg [30].

L'utilisation de marqueurs cliniques et biologiques pourrait donc permettre de discriminer les patients éligibles au TCZ et d'optimiser l'efficacité de ce traitement. Par exemple, le TCZ pourrait être utilisé essentiellement chez les patients qui présentent des facteurs de risques de gravité tels que l'âge, le surpoids, le sexe masculin, la présence d'une hypertension artérielle systémique, ou le diabète. D'un point de vue biologique, la CRP, l'IL6, le ratio neutrophiles/lymphocytes, le BNP, les D-dimères ou le ratio plaquettes/D-dimères permettraient de discriminer les patients répondeurs au TCZ des patients non répondeurs [42]. Un score composite fondé sur l'IL6, la numération plaquettaire, SpO<sub>2</sub> et SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, proposé par l'équipe de Guillén *et al.*, aurait une sensibilité de 99% et une spécificité de 83% pour prédire l'évolution des patients à 48h de l'injection de TCZ [42]. Un tel score pourrait possiblement être utilisé avant l'injection de TCZ. Enfin, le dosage d'interféron semble aussi

être prédicteur d'une évolution défavorable, mais il ne s'agit pas d'un examen de routine et, à ce jour, l'évolution de son taux sous TCZ n'a pas été rapporté [43]. En revanche, la charge virale, ne semble pas pouvoir prédire d'une évolution vers une forme grave [3,42].

Enfin, les patients les plus âgés, soumis aux effets secondaires des corticoïdes pourraient être une population d'intérêt pour le TCZ, d'autant qu'ils représentent une part importante des formes graves de la maladie.

#### b) Timing d'injection du TCZ

L'une des explications de l'hétérogénéité des résultats pourrait être une différence dans le timing d'injection. Pour Winthrop et Mariette, une injection trop précoce pourrait être défavorable au patient alors qu'une injection trop tardive serait inefficace [44]. On comprend qu'une utilisation trop rapide du TCZ diminuerait l'efficacité d'une réponse immunitaire adaptative alors que le virus est toujours répliatif. En revanche, une injection trop tardive ne changerait pas l'évolution des dégâts cellulaires liés à l'hyper-inflammation, et pourrait même favoriser la fibrose pulmonaire en altérant la balance inflammation/fibrose. L'utilisation du TCZ nécessiterait donc de trouver la bonne fenêtre d'utilisation.

Théoriquement cette fenêtre pourrait se situer entre le moment où la charge virale est en cours de contrôle (en diminution) mais avant l'apparition de dégâts cellulaires conséquents. Si l'on considère que la COVID-19 est une maladie d'évolution relativement linéaire, comme cela est présenté par Huang et *al.* [4], cette fenêtre d'utilisation pourrait se situer entre le 5<sup>ème</sup> jour après le début des symptômes (début de la clairance virale) et le 8<sup>ème</sup> jour (apparition d'une dyspnée, évocatrice d'une infiltration pulmonaire). Cependant, l'utilisation du TCZ dans cette fenêtre est difficile à évaluer puisque les patients ne sont généralement pas encore hospitalisés.

Notons qu'une équipe espagnole a proposé une injection dite préemptive de TCZ chez 64 patients qui présentaient l'un des critères d'inclusion suivants : score CURB-65 > 2 ; saturation en oxygène < 93% ; fréquence respiratoire > 30 par min ; atteinte bilatérale à la radiographie thoracique ; D-dimère  $\geq 0,7$   $\mu\text{g/L}$  ; IL-6  $\geq 40$   $\text{pg/mL}$ , lymphocytes <  $800 \times 10^9/\text{L}$ , ferritine  $\geq 700$   $\mu\text{g/L}$ , fibrinogène > 700  $\text{mg/dL}$  ou CRP > 25  $\text{mg/L}$  [42]. Ces critères d'inclusion larges ont pu permettre, chez certains patients, de débiter rapidement le TCZ (par rapport aux premiers symptômes), et par exemple 16 % des patients traités par TCZ ne nécessitaient pas d'oxygène à l'inclusion. Toutefois, le délai moyen d'hospitalisation à partir

des premiers symptômes était similaire aux autres études sur le TCZ (10 jours) [7-14]. Enfin, notons qu'aucun décès parmi ces patients n'a été rapporté et que seulement trois patients ont été transféré en soins intensifs [42].

Par ailleurs, l'utilisation dite préemptive du TCZ, dès l'apparition de la fièvre, avait aussi, récemment, été proposée dans le cadre du syndrome de relargage de cytokines et s'avérait efficace dans la prévention des formes sévères [45].

Dans la COVID-19, un timing précoce dans l'injection de TCZ, pourrait prévenir l'apparition de l'état pro-inflammatoire et donc l'évolution vers le syndrome hyper inflammatoire associé à la gravité de la maladie. Toutefois, l'hypothèse d'une injection très précoce semble contradictoire avec les résultats développés plus haut, en faveur d'une utilisation du TCZ chez des patients qui présentent un syndrome inflammatoire important, mais aussi avec les résultats observés dans l'étude de Guaraldi *et al.* et dans RECOVERY, où la dexaméthasone était plus efficace chez les patients déjà sous oxygénothérapie ou intubés [12,30,31]. Cependant, le TCZ et les corticoïdes n'ont pas les mêmes mécanismes d'action et la comparaison doit rester prudente.

#### c) TCZ en association aux corticoïdes

L'équipe de Narain *et al.* a comparé la mortalité parmi six groupes de patients qui recevaient soit des corticoïdes, soit du TCZ soit de l'anakinra, soit l'association corticoïdes et TCZ, ou corticoïdes et anakinra, soit les soins courants. Deux groupes ont montré une survie accrue comparativement au groupe traité par les soins courants : celui traité par corticoïdes HR, 0,7 (IC 95% : 0,51-0,95 ; p=0,01) et celui traité par corticoïdes et TCZ, HR 0,46 (IC 95% : 0,3-0,71 ; p<0,0001). S'il n'y avait pas de différence significative entre ces deux derniers groupes, notons cependant que le groupe corticoïdes et TCZ avait une meilleure survie que le groupe corticoïdes et anakinra, HR 0,61 (IC 95% : 0,39-0,96 ; p=0,02) suggérant un possible effet propre au TCZ [46].

L'équipe hollandaise de Ramiro *et al.* a rapporté, dans une étude rétrospective, une diminution de 65 % de la mortalité dans le groupe de patients traités par méthylprednisolone qui recevaient en plus, en cas d'évolution non favorable, une dose de TCZ, par rapport au groupe contrôle (qui ne recevait ni méthylprednisolone ni TCZ). Quarante-trois pourcents des patients avaient reçu du TCZ [47].

Dans une analyse *post hoc* de l'étude CORIMUNO, aucun des patients qui recevaient de la dexaméthasone en combinaison avec le TCZ ne sont passés en réanimation ou sont décédés. Ces résultats et l'absence de sur risque infectieux sous TCZ, ont poussés le groupe CORIMUNO à tester la combinaison TCZ et dexaméthasone, en comparaison à la dexaméthasone seule. Le protocole comprend un traitement par dexaméthasone IV à 10 mg par jour pendant cinq jours, puis 5 mg pendant cinq jours, puis 2,5 mg pendant quatre jours, puis arrêt, associé à J1 à une injection de TCZ (8 mg/kg), qui peut être répétée à J3 en l'absence d'amélioration (400 mg).

## **Conclusion**

Si les résultats hétérogènes des travaux rétrospectifs n'ont pas permis d'établir clairement le rôle du TCZ dans la prise en charge de la COVID-19, une méta-analyse récente des données rétrospectives qui présentent des risques de biais faibles ou modérés montre une diminution de la mortalité dans le groupe TCZ. D'un autre côté, les premiers essais randomisés n'ont pas montré une meilleure survie chez les patients traités par TCZ en comparaison aux patients traités par les soins courants / placebo. Cependant, il persiste des réserves sur le calcul des effectifs et la date où la mortalité est évaluée. Par exemple, comme discuté plus haut, le nombre de sujet nécessaires pour mettre en évidence une différence de mortalité a été estimé à 4506 patients, alors que l'ensemble des patients des essais randomisés, à l'heure actuelle, ne regroupent que 1325 patients. De plus, la méta-analyse des données issues des essais randomisés montre une diminution du risque de ventilation mécanique invasive chez les patients traités par TCZ, suggérant un possible rôle bénéfique de ce traitement dans la prise en charge de la COVID-19 et, peut-être, une amélioration de la survie à un temps plus tardif. Par ailleurs, rappelons l'absence de sur-risque infectieux chez les patients traités par TCZ.

Il est sans doute clair aujourd'hui, même si l'effet sur la survie n'est pas encore démontré statistiquement, que le TCZ permet la diminution des temps d'hospitalisation, ce qui, en période d'épidémie et de pression sur les lits d'hospitalisation, est un paramètre important. Il est à noter que le remdesivir a eu une AMM sur la diminution du temps d'hospitalisation alors qu'il n'a aucun effet sur la survie et le taux d'utilisation de la ventilation mécanique.

Enfin, l'utilisation du TCZ dans une population âgée, où la mortalité reste la plus importante, et où le rapport bénéfice/risque par rapport aux corticoïdes seraient aussi à analyser.

Pour finir, l'utilisation du TCZ en association aux corticoïdes pourrait optimiser l'efficacité déjà prouvée des corticoïdes.

La place du TCZ nécessite donc, encore, des ajustements et la poursuite des études, notamment randomisées, illustré par la dernière phrase de Winthrop et Mariette : « mettez vos masques et patientez, nous aurons bientôt des réponses ».

## Références

- [1] Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med.* 2020;172(9):577-582.
- [2] Byambasuren O, Cardona M, Bell K, Clark J, McLaws M-L, Glasziou P. Estimating the extent of asymptomatic COVID-19 and its potential for community transmission: systematic review and meta-analysis. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2020 doi: 10.3138/jammi-2020-0030
- [3] He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(5):672-675
- [4] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506
- [5] Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934-943
- [6] Remy KE, Brakenridge SC, Francois B, Daix T, Deutschman CS, Monneret G, et al. Immunotherapies for COVID-19: lessons learned from sepsis. *Lancet Respir Med.* 2020;8(10):946-949
- [7] Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet.* 2020;395(10223):473-475
- [8] Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet.* 2020;395(10225):683-684
- [9] Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA, et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with middle east respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 ;197(6):757-767
- [10] Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, Ng EKO, Wu A, Chiu RWK, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol.* 2004;31(4):304-9
- [11] Ni Y-N, Chen G, Sun J, Liang B-M, Liang Z-A. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2019;23(1):99
- [12] The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2021436
- [13] Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med.* 2014 ;371(16):1507-17

- [14] Liu T, Zhang J, Yang Y, Zhang L, Ma H, Li Z, et al. The potential role of IL-6 in monitoring coronavirus disease 2019. medRxiv 2020.03.01.20029769
- [15] Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):846-848
- [16] Kang S, Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Targeting interleukin-6 signaling in clinic. *Immunity.* 2019;50(4):1007-1023
- [17] Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy.* 2016;8(8):959-70
- [18] Tleyjeh IM, Kashour Z, Damlaj M, Riaz M, Tlayjeh H, Altannir M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: a living systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020 :S1198-743X(20)30690-X
- [19] Murakami M, Kamimura D, Hirano T. Pleiotropy and specificity: insights from the interleukin 6 family of cytokines. *Immunity.* 2019 ;50(4):812-831
- [20] Narazaki M, Kishimoto T. The two-faced cytokine IL-6 in host defense and diseases. *Int J Mol Sci.* 2018 ;19(11):3528
- [21] Wang W, Ye L, Ye L, Li B, Gao B, Zeng Y, et al. Up-regulation of IL-6 and TNF- $\alpha$  induced by SARS-coronavirus spike protein in murine macrophages via NF- $\kappa$ B pathway. *Virus Res.* 2007;128(1-2):1-8
- [22] Li J, Guo M, Tian X, Wang X, Yang X, Wu P, et al. Virus-host interactome and proteomic survey reveal potential virulence factors influencing SARS-CoV-2 pathogenesis. *Med (N Y).* 2020 . doi: 10.1016/j.medj.2020.07.002
- [23] Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz DK, et al. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. *Cell Host Microbe.* 2016 ;19(2):181-93
- [24] Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann H-H, Zhang Y, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020 ;370(6515)
- [25] Zhang Q, Bastard P, Liu Z, Pen JL, Moncada-Velez M, Chen J, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020 ;370(6515)
- [26] Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(7):1017-1032
- [27] Schurink B, Roos E, Radonic T, Barbe E, Bouman CSC, de Boer HH, et al. Viral presence and immunopathology in patients with lethal COVID-19: a prospective autopsy cohort study. *Lancet Microbe.* 2020;1(7):e290-e299
- [28] Park S-J, Nakagawa T, Kitamura H, Atsumi T, Kamon H, Sawa S, et al. IL-6 regulates in vivo dendritic cell differentiation through STAT3 activation. *J Immunol.* 2004 ;173(6):3844-54
- [29] Silvin A, Chapuis N, Dunsmore G, Goubet A-G, Dubuisson A, Derosa L, et al. Elevated calprotectin and abnormal myeloid cell subsets discriminate severe from mild COVID-19. *Cell.* 2020 ;182(6):1401-1418.e18
- [30] Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(8):e474-e484
- [31] Martinez-Sanz J, Muriel A, Ron R, Herrera S, Ron R, Perez-Molina JA, et al. Effects of Tocilizumab on mortality in hospitalized patients with COVID-19: a multicenter cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2020 :S1198-743X(20)30573-5

- [32] Biran N, Ip A, Ahn J, Go RC, Wang S, Mathura S, et al. Tocilizumab among patients with COVID-19 in the intensive care unit: a multicentre observational study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(10):e603-e612
- [33] Gupta S, Wang W, Hayek SS, Chan L, Mathews KS, Melamed ML, et al. Association between early treatment with Tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2020 :e206252
- [34] Roche provides an update on the phase III COVACTA trial of Actemra/RoActemra in hospitalised patients with severe COVID-19 associated pneumonia n.d. <https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-07-29>
- [35] Roche's phase III EMPACTA study showed Actemra/RoActemra reduced the likelihood of needing mechanical ventilation in hospitalised patients with COVID-19 associated pneumonia. <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2020-09-18>
- [36] Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, et al. Effect of Tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2020. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6615
- [37] Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2028836
- [38] Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P, & CORIMUNO-19 Collaborative Group (2020). Effect of Tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2020. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6820
- [39] Marshall JC, Murthy S, Diaz J, Adhikari N, Angus DC, Arabi YM, et al. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(8):e192-e197
- [40] Kotak S, Khatri M, Malik M, Malik M, Hassan W, Amjad A, et al. Use of Tocilizumab in COVID-19: a systematic review and meta-analysis of current evidence. *Cureus.* 2020 ;12(10):e10869
- [41] Parr JB. Time to reassess Tocilizumab's role in COVID-19 pneumonia. *JAMA Intern Med.* 2020. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6557
- [42] Guillén L, Padilla S, Fernández M, Agulló V, García JA, Telenti G, et al. Preemptive interleukin-6 blockade in patients with COVID-19. *Sci Rep.* 2020 Oct 8;10(1):16826
- [43] Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science.* 2020 ;369(6504):718-724
- [44] Winthrop KL, Mariette X. To immunosuppress: whom, when and how? That is the question with COVID-19. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(9):1129-1131
- [45] Gardner RA, Ceppi F, Rivers J, Annesley C, Summers C, Taraseviciute A, et al. Preemptive mitigation of CD19 CAR T-cell cytokine release syndrome without attenuation of antileukemic efficacy. *Blood.* 2019 ;134(24):2149-2158
- [46] Narain S, Stefanov D, Chau AS, Weber AG, Marder GS, Kaplan B, et al. Comparative survival analysis of immunomodulatory therapy for COVID-19 "cytokine storm": a retrospective observational cohort study. *Chest.* 2020 Oct 17:S0012-3692(20)34901-1
- [47] Ramiro S, Mostard RLM, Magro-Checa C, van Dongen CMP, Dormans T, Buijs J, et al. Historically controlled comparison of glucocorticoids with or without tocilizumab versus supportive care only in patients with COVID-19-associated cytokine storm syndrome: results of the CHIC study. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(9):1143-1151