
AVIS

relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques pour la prise en charge du Covid-19 : antagonistes des récepteurs IL1 et IL6

17 juin 2021

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a été saisi par la Direction générale de la santé (DGS) par courriel en date du 14 mai 2021 (annexe 1).

La DGS souhaite une actualisation des recommandations thérapeutiques s'agissant de l'utilisation des anti IL1 (anakinra) et des anti IL6 (tocilizumab et sarilumab) dans la prise en charge du Covid-19 compte tenu des publications disponibles depuis les dernières actualisations thérapeutiques dans le Covid-19 [1-3].

Le HCSP a pris en compte :

1. La situation épidémiologique au 3 juin 2021

Le bulletin épidémiologique de Santé publique France, de la semaine 21 (du 24 au 31 mai 2021), rapporte une poursuite de l'amélioration de l'ensemble des indicateurs (incidence des nouveaux cas de Covid-19 en particulier) et de la diminution de la tension hospitalière.

Les éléments marquants sont les suivants :

- Une diminution des taux d'incidence, d'hospitalisations et d'admissions en soins critiques avec toutefois un nombre de patients en soins critiques encore élevé
- Une mortalité toutes causes semblant revenir vers des valeurs attendues
- Des disparités régionales en métropole, les régions Île-de-France et Hauts-de-France demeurant les plus touchées. En Outre-mer, les indicateurs restent élevés en Guyane
- Variants préoccupants (VOC) : variant 20I/501Y.V1 (Alpha) toujours majoritaire en métropole

Au 3 juin 2021

Au total, 171 758 358 personnes (cas confirmés) ont été infectées par le SARS-CoV-2 dans le monde dont 3 693 432 en sont décédées.

En France, 5 694 076 cas de Covid-19 ont été confirmés depuis le début de l'épidémie dont 109 857 décès. Actuellement 15 341 personnes sont hospitalisées pour Covid-19 dont 2 689 patients en service de soins critiques.

2. Les données disponibles concernant les anti-récepteurs IL1 et IL6

2.1 Rappel des avis du 28 janvier 2021 et du 23 mars 2021 relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutique dans le Covid-19

Le HCSP avait recommandé :

- de ne pas prescrire de tocilizumab en dehors du cadre d'essais cliniques randomisés ;
- de ne pas prescrire de tocilizumab chez les personnes fortement immunodéprimées ;
- de réaliser de nouveaux essais ou d'adapter les essais existants pour identifier les populations cibles du traitement par tocilizumab ;
- toutefois que l'utilisation du tocilizumab soit envisageable sous la responsabilité du prescripteur après discussion collégiale du rapport bénéfice/risque en cas d'aggravation chez les patients présentant un état hyper-inflammatoire persistant (fièvre, CRP élevée, ferritine élevée) en dépit d'un traitement standard (SOC) incluant la dexaméthasone, en l'absence de surinfection bactérienne ou fongique.
- En dehors du tocilizumab : de ne pas utiliser les immunomodulateurs pour le traitement du Covid-19 en dehors d'essais cliniques randomisés.

2.2 Synthèse des publications depuis les avis du 23 mars 2021

2.2.1 Données disponibles concernant les anti-récepteurs IL-6

➤ Tocilizumab

Depuis l'avis du 23 mars 2021 [3], 4 études dont 2 avaient déjà fait l'objet de publications antérieures avec résultats intermédiaires et 2 méta-analyses ont été publiées.

- 1) **L'Etude RECOVERY** [4] dont les résultats préliminaires avaient été présentés dans l'avis du 23 mars 2021 [5] ([https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00676-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00676-0/fulltext)).

Pour rappel, il s'agit d'un essai contrôlé, ouvert non stratifié, adaptatif avec 2 phases de randomisation chez des patients hospitalisés pour Covid-19. Le premier temps de randomisation permettait de comparer plusieurs traitements dans le cadre de trois essais différents. Le premier essai comparait 5 bras : SOC (standard of care) vs dexaméthasone vs lopinavir/ritonavir vs hydroxychloroquine vs azithromycine, vs colchicine. Le deuxième essai comparait 3 bras : SOC vs plasma de convalescents vs REGN-CoV2. Le troisième essai comparait 2 bras: SOC vs aspirine.

A l'issue de cette première randomisation, les patients pouvaient être inclus dans 1, 2 ou 3 nouveaux essais avec une deuxième randomisation. Cette deuxième randomisation permet de comparer l'administration du tocilizumab vs SOC. La répartition des traitements administrés lors de la 1^{ère} randomisation est incomplètement rapportée dans la publication ou ses suppléments mais semble comparable dans les deux groupes tocilizumab et SOC.

La 2^{ème} randomisation 1 :1, 21 jours après la première randomisation qui fait l'objet de la présente publication a pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du tocilizumab à la dose de 400 à 800 mg en perfusion intraveineuse selon le poids de la personne vs SOC chez des patients présentant une évolution clinique sévère

après la 1^{ère} randomisation. Une seconde perfusion de tocilizumab pouvait être réalisée 24 à 48 heures après la 1^{ère} en l'absence d'amélioration clinique.

Les critères d'inclusion étaient une hypoxémie (saturation par oxymétrie de pouls $SpO_2 < 92\%$ ou oxygénothérapie), un profil inflammatoire ($CRP \geq 75$ mg/L) sans limite d'âge. Parmi les 21 550 patients de l'essai RECOVERY, 4 116 furent inclus dans la 2^{ème} randomisation (bras tocilizumab : $N = 2 022$ dont 1647 ont effectivement reçu le traitement par tocilizumab; SOC : $N = 2 094$) dont 77 ont reçu du tocilizumab ou du sarilumab. Par ailleurs, 82 % des patients de chacun des 2 bras avaient reçu des corticoïdes.

Le critère de jugement principal a été la mortalité à 28 jours toutes causes confondues.

Parmi les 97 % des patients du bras tocilizumab et 98 % du bras SOC ayant eu un suivi complet à 28 jours post-randomisation, la mortalité en intention de traiter (ITT) était de 31 % dans le bras tocilizumab et 35 % dans le bras SOC ($RR = 0,85$ (IC95 : 0,76-0,94, $p = 0,0028$). S'agissant du critère secondaire à savoir la sortie de l'hôpital dans les 28 jours après la randomisation, la probabilité était de 57 % dans le bras tocilizumab et 50 % dans le bras SOC ($RR = 1,22$; IC95 : 1,12-1,33, $p < 0,0001$).

Chez les patients non ventilés mécaniquement à l'inclusion, l'utilisation du tocilizumab était associée à une réduction du risque d'aggravation (instauration de la ventilation mécanique ou décès) : 35 % dans le bras tocilizumab vs 42 % dans le bras SOC ($RR = 0,84$, IC95 : 0,84-0,92). En revanche, pour les patients déjà sous ventilation mécanique lors de la randomisation, il n'y n'a pas été observé de différence : 49 % dans le bras tocilizumab vs 51 % dans le bras SOC, $RR = 0,93$; IC95 : 0,74-1,18). L'utilisation du tocilizumab était également associée à une diminution au recours à l'hémodialyse ou l'hémofiltration : 6 % dans le bras tocilizumab vs 8 % dans le bras SOC ($RR = 0,72$; IC95 : 0,58-0,9, $p = 0,0046$). Par ailleurs, parmi les patients vivant à J28, l'interaction non significative avec la prise de corticoïdes pourrait orienter vers une efficacité supérieure sous corticoïdes ou vers une efficacité inférieure sous tocilizumab.

En termes de tolérance, il n'a pas été observé de différence statistiquement significative sur la fréquence d'arythmie cardiaque : 6 % sur 1 931 suivis dans le bras tocilizumab vs 7 % sur 2013 suivis dans le bras SOC. Trois effets indésirables ont été rapportés pendant la période de suivi dans le bras tocilizumab sans plus de précision, tous résolus avec un traitement adapté : septicémie à *Staphylococcus aureus* ($N=1$), abcès pulmonaire ($N= 1$), otite externe ($N=1$).

Forces et faiblesses : Essai randomisé secondaire, niché dans le grand essai pragmatique Recovery, sans insu, avec critère de jugement principal robuste. Pas de randomisation dans les hôpitaux où le tocilizumab n'était pas accessible. Le recrutement exact et les bras d'origine des patients lors de la première randomisation sont difficiles à comprendre. Toutes les étapes sont complexes, en particulier l'allocation des traitements et il est difficile de distinguer le tocilizumab du sarilumab, ainsi que d'identifier les différents corticoïdes utilisés. Il n'est pas indiqué pourquoi 16 % des patients n'ont pas reçu le tocilizumab, et toutes les informations ne sont pas disponibles après 28 jours.

En conclusion, l'analyse rapportée dans ce travail suggère que l'utilisation du tocilizumab, prescrit en seconde intention chez des patients s'aggravant rapidement après la randomisation initiale, serait associée à une diminution modeste de la mortalité à 28 jours. L'interprétation de ces résultats reste difficile, en raison de la complexité du design et du manque de clarté sur les modalités exactes de traitements en évaluation et associés et de la description ambiguë de la chronologie des symptômes et de l'existence de deux phases de randomisation. Le niveau de preuve est jugé intermédiaire.

- 2) **L'étude REMAP-CAP** [6] dont les résultats intermédiaires avaient été présentés dans l'avis du 23 mars 2021 [3]. Il s'agit d'un essai randomisé ouvert dont la méthodologie est complexe, testant différentes stratégies thérapeutiques avec 3 bras : tocilizumab (N=366 dont 350 inclus dans l'analyse finale, à la dose de 8 mg/kg, dont 29 % ont reçu une 2^{ème} dose, 10 à 24 heures après la première injection à la discrétion du clinicien en fonction de l'état clinique), sarilumab (N=48 dont 45 inclus dans l'analyse finale, à la dose de 400 mg), SOC (N=402 dont 397 inclus dans l'analyse finale¹).

Au cours de la période d'inclusion, à la suite des résultats relatifs à l'utilisation de la dexaméthasone dans l'essai RECOVERY, 93 % (610/654) avaient été traités par des corticoïdes lors de la randomisation ou les 24 heures suivant la randomisation. Parmi ces patients, 33 % recevaient également du remdésivir. Les patients inclus étaient âgés de 18 ans et plus, hospitalisés en service de soins intensifs, avec une assistance respiratoire (ventilation mécanique ou non), une assistance cardiaque (vasopresseurs en intraveineux (IV) débutées dans les dernières 24 heures avant la randomisation). Les critères d'exclusion étaient les patients avec un risque de décès imminent ou ayant déjà participé à l'étude REMAP-CAP dans les 90 jours précédents ou en cas de contre-indications aux immunosuppresseurs. Le critère de jugement principal avec un suivi à 21 jours était le nombre de jours sans assistance respiratoire ou cardiaque ou de décès. Le nombre médian de jours sans assistance était de 10 (IQR -1 - 16) dans le bras tocilizumab, de 11 (IQR 0-16) dans le bras sarilumab, de 0 (IQR -1 ; 15) dans le bras SOC (OR médian = 1,64 (ICr 95 % : 1,25 à 2,14) dans le bras tocilizumab vs SOC, et 1,76 (ICr95 % : 1,17 à 2,91) dans le bras sarilumab vs SOC). La probabilité de survie à l'hôpital était supérieure dans le bras tocilizumab (OR médian= 1,64, ICr 95 % : 1,14-2,35) vs SOC et dans le bras sarilumab (OR médian= 2,01, ICr 95 % : 1,18-4,71) vs SOC. A 90 jours, la probabilité de survie était supérieure dans le bras poolé traité par tocilizumab et sarilumab vs SOC (OR = 1,61, IC 95 % : 1,25-2,08).

Forces et faiblesses

Les limites de cet essai sont l'absence d'insu, la méthode d'analyse complexe, liée à la complexité de la constitution de la base qui permet l'inclusion dans différents essais menés simultanément, la difficulté à comprendre les effectifs car les dénominateurs varient, notamment dans les descriptions des très nombreux traitements associés dont la temporalité n'est toujours pas très claire (avant l'entrée en réanimation ?), l'absence de suivi dans le groupe sarilumab pour 3/48

¹ L'analyse est menée avec un modèle bayésien utilisant des distributions de durée a priori incluant l'effet de l'âge, du site et de la période (par 2 semaines) pour le modèle principal avec des critères prédéfinis pour déclarer la supériorité (>99 %), efficacité (>99 %) ou futilité (<5 %). Modèles complexes adaptés au design et qui prennent en compte de possibles effets similaires ou non similaires entre les 2 IL6.

patients, le faible nombre de personnes incluses dans le bras sarilumab (1/10 des patients traités avec cette molécule), l'impact des nombreux autres traitements dont les corticoïdes dans l'évaluation du critère de survie, l'absence de résultats documentant l'intérêt de la 2^{ème} dose de tocilizumab, l'absence de données sur la sécurité (lors de la publication intermédiaire, il avait été noté 9/353 effets secondaires graves dans le bras tocilizumab, 0 dans le bras sarilumab et 11/402 dans le bras SOC).

Les forces de cet essai sont les résultats concordants avec les différents critères pour une étude menée sur une population ciblée avec une forme grave.

En résumé : Cette étude montre chez des patients en réanimation dans les premières 24h de défaillance cardiaque ou pulmonaire un bénéfice clinique des deux traitements anti récepteurs IL6 testés, évalué sur la réduction de mortalité et le délai d'obtention d'une amélioration clinique. Néanmoins, les questions sur les effectifs, le suivi ou les traitements associés n'étant pas complètement clarifiés dans la publication finale, ces résultats restent difficiles à interpréter. Le faible effectif du groupe sarilumab et les différences observées avec le groupe témoin à l'inclusion ne permettent pas de se prononcer sur ce traitement. Le niveau de gradation est jugé de faible à intermédiaire.

- 3) **L'étude de Soin et al [7]** a pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du tocilizumab associé au SOC vs SOC uniquement chez des patients de 18 ans et plus hospitalisés pour une forme de Covid-19 de gravité modérée (fréquence respiratoire de 15 à 30/min, SpO₂ : 90-94 %) à sévère (fréquence respiratoire > 30/min, SpO₂ : < 90 % ou état de choc ou syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA)). Le tocilizumab était administré à la dose de 6 mg/kg (avec une dose maximale de 480 mg). Une dose supplémentaire pouvait être administrée entre 12 heures et 7 jours après la perfusion initiale en l'absence d'amélioration clinique. Le recours aux corticoïdes était autorisé pour des doses équivalentes inférieures à 1 mg/kg/j de méthylprednisolone. Le critère de jugement principal en ITT était la progression du Covid-19 (de modéré à sévère ou de sévère au décès) jusqu'à J14 post-traitement. Au total, 91 patients ont été inclus dans le bras tocilizumab vs 89 dans le bras SOC. La progression du Covid-19 jusqu'à J14 a été observée chez 8 (9 %) des 91 patients du bras tocilizumab et 11 (13 %) des 88 dans le bras SOC (différence non statistiquement significative (- 3,71 [IC 95 : - 18,23 ; 11,19])). Le suivi post-traitement à 28 jours a été effectué chez 75 (82 %) des 91 dans le bras tocilizumab et 68 (76 %) des 89 dans le bras SOC. Aucune différence statistique significative n'a été observée à J28 dans le bras tocilizumab vs SOC vis-à-vis des critères secondaires : nombre de patients présentant une amélioration d'au moins un grade du syndrome de relargage des cytokines, incidence de la ventilation mécanique, nombre de jours sans défaillance d'organe, incidence et durée de séjour en services de soins intensifs. Également le taux de mortalité est équivalent dans les 2 bras à J7 (2 % dans chacun des bras), à J14 (9 % dans le bras tocilizumab, 10 % dans le bras SOC), à J28 (12 % dans le bras tocilizumab, 17 % dans le bras SOC).

En termes de tolérance, 33 (36 %) des 91 patients du bras tocilizumab et 22 (25 %) des 89 patients du bras SOC ont présenté des événements indésirables dont des événements indésirables de grade 3 chez deux (2 %) patients du bras tocilizumab et cinq (6 %) patients du bras SOC.

Forces et faiblesses :

Il s'agit d'un essai ouvert, avec un faible nombre de patients, des critères de jugement subjectifs, un suivi formel limité à 28 jours mais 2 décès dans le groupe

tocilizumab signalés après date de fin de suivi. Il est difficile d'évaluer s'il y a eu une sélection de la population étudiée et la qualité de la randomisation, de plus il est difficile de repérer la date de survenue des décès.

En conclusion : cet essai ouvert ne montre pas d'effet du tocilizumab sur l'évolution clinique des patients hospitalisés.

Le niveau de preuve est jugé intermédiaire.

- 4) L'efficacité et la tolérance du sarilumab ont été évaluées chez les patients hospitalisés pour Covid-19 grave ou critique dans un essai de phase 3 randomisé, en double aveugle, multicentrique, contrôlé par placebo [8].

Le sarilumab a été administré à la dose de 200 mg ou 400 mg (une seconde dose pouvait être administrée) associé au SOC vs placebo et SOC. Le Covid-19 sévère était défini par le recours à l'oxygénothérapie par canule nasale ou masque et le Covid-19 critique par le recours plus important à l'oxygénothérapie (masque anti-refoulement, O₂ haut débit, ventilation mécanique invasive ou non), une assistance extracorporelle, une prise en charge en soins intensifs. Le critère de jugement principal sur un suivi de 29 jours a été l'évolution d'au moins 2 points du score NEWS2 (National Early Warning Score 2), score défini en 7 points (1= décès, 7= sortie). Les 420 patients inclus dans l'étude étaient répartis en 3 bras : sarilumab à la dose de 200 mg (N=159), sarilumab à la dose de 400 mg (N=173), placebo (N=84). Le traitement était administré 3 jours après l'hospitalisation et 6 à 8 % des patients ont reçu 2 doses. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée sur le délai médian d'amélioration d'au moins 2 points du score NEWS2, soit 10 jours dans le bras sarilumab 200 mg (IC95 : 9 à 12), 10 jours dans le bras sarilumab 400 mg (IC95 : 9 à 13) vs 12 jours dans le bras placebo (IC95 : 9 à 15).

A J 29, il n'a pas été observé de bénéfice sur la survie (90 % dans le bras sarilumab 200 mg, 92 % dans le bras sarilumab 400 mg, 92 % dans le bras placebo), ni sur la survie des patients en stade critique (88 % dans le bras sarilumab 400 mg, 79 % dans le bras placebo).

En termes de sécurité, aucun signal de sécurité inattendu n'a été observé. Les taux d'événements indésirables survenus en cours de traitement étaient de 65 % (55 sur 84) dans le bras placebo, 65 % (103 sur 159) dans le bras sarilumab 200 mg et 70 % (121 sur 173) dans le bras sarilumab 400 mg. Parmi ceux qui ont entraîné le décès du patient, 11 % (9 sur 84) étaient dans le bras placebo, 11 % (17 sur 159) dans le bras sarilumab 200 mg et 10 % (18 sur 173) dans le bras sarilumab 400 mg.

Forces et faiblesses : Essai randomisé contre placebo. Le recrutement de faibles effectifs selon les pays peut être à l'origine de prises en charge standard différentes, mais qui ne sont pas décrites. Les analyses de sous-groupes correspondent à la randomisation stratifiée sur la gravité, mais ont une puissance insuffisante, notamment après 29 jours.

En conclusion : Cet essai randomisé n'a pas montré d'efficacité du sarilumab à 200 mg ou 400 mg comparativement au placebo, niveau de preuve fort.

5) Méta- analyses sur le tocilizumab et le sarilumab

a) Etude de Snow T A C [9]

Les auteurs ont inclus les essais contrôlés randomisés (ECR) comportant des patients traités par tocilizumab ; le groupe témoin comportait les patients

recevant le SOC ou un placebo. Les essais comportant d'autres interventions pharmacologiques n'ont pas été exclus. Les auteurs ont recueilli le nombre de patients, les posologies de tocilizumab, l'âge et le nombre de patients sous oxygénothérapie à haut débit, sous ventilation non invasive et sous ventilation invasive à l'inclusion.

Le critère principal de jugement était la mortalité à 28 jours, les critères secondaires comportaient la progression vers une forme grave de la maladie définie comme la nécessité de recourir à la ventilation mécanique, l'admission en unité de soins intensifs (USI), ou un critère composite des critères secondaires précédents.

Des sous-groupes ont été définis *a priori*. Un sous-groupe comportait uniquement des patients admis en USI à l'inclusion ; une méta-régression a été réalisée pour évaluer l'effet chez les patients à risque de décès le plus élevé, et également en fonction du taux de CRP le plus élevé.

Neuf ECR sur 2 175 publications identifiés ont été retenues pour la méta-analyse (Salvarani [10], Stone [11], Salama [12](EMPACTA), Veiga [13], Hermine (CORIMUNO) [14], Soin [7], Rosas (COVACTA) [15], Horby (RECOVERY)[5], Gordon [6](REMAP-CAP), comportant des résultats sur le critère principal d'évaluation (mortalité), ayant inclus 6 493 patients dont 3 358 (52,2 %) traités par tocilizumab. Cinq études comportaient uniquement des patients sous ventilation mécanique invasive, 7 sous ventilation non invasive, et deux sous oxygène seulement. Dans 8 études la posologie initiale était de 8 mg/kg, avec seconde dose à la discrétion du clinicien dans les 24 h pour 7 études et à J3 pour une étude. Une étude comportait une posologie de 6 mg/kg avec seconde dose éventuelle à J7. Toutes les études autorisaient le SOC, et 72 % des patients avaient reçu des corticoïdes.

Résultats

Effet sur le critère principal d'évaluation : Le traitement par tocilizumab n'a pas été associé à une réduction significative de la mortalité vs le SOC (24,4 % vs 29,0 %; OR 0,87 [0,74 à 1,01]; $p = 0,07$; $I^2 = 10$ %; IC ajusté en méta-analyse séquentielle (trial sequential analysis² (TSA)) 0,66 à 1,14). Pour le sous-groupe admis en unité de soins intensifs (USI) à l'inclusion (3 études, 1482 patients), il n'existe pas de réduction significative de la mortalité : (34,7 % vs 39,6 %; OR 0,84 [0,65 à 1,10]; $p = 0,20$; $I^2 = 24$ %).

La méta-régression a suggéré une faible relation entre l'effet du traitement et le risque global de mortalité. Le niveau de preuve d'un bénéfice sur la mortalité pour les niveaux de risque global les plus élevés est faible (log OR vs % de risque $\beta = -0,018$ [-0,037 à -0,002]; $p = 0,07$). Cependant, il n'a pas été mis en évidence de preuve d'une relation avec la CRP de base (log OR vs CRP β à l'inclusion = 0,005 [-0,005 à 0,016]; $p = 0,32$).

Une analyse de sensibilité sur 5 essais avec un faible risque de biais, sur 1314 patients dont 827 ont eu du tocilizumab, n'a pas montré d'efficacité du tocilizumab sur la mortalité (12,3% vs 10,7 %; OR = 1,09 [0,75-1,57]; $p=0,65$; $I^2=0\%$). Une analyse de sensibilité supplémentaire a été réalisée pour évaluer le bénéfice sur la mortalité à l'aide d'un modèle à effets fixes. L'utilisation du tocilizumab a été associée à un avantage sur la mortalité uniquement dans l'analyse conventionnelle mais pas dans l'analyse séquentielle (OR 0,85 [0,76 à 0,96]; $p = 0,006$; $I^2 = 10$ %; IC ajusté TSA 0,70 à 1,04). Cependant,

² Méta analyse séquentielle

une analyse utilisant le risque relatif (RR) avec un modèle à effets aléatoires a montré un bénéfice sur la mortalité (RR 0,89 [0,82 à 0,96]; $p = 0,005$; $I^2 = 10\%$; IC ajusté TSA 0,80 à 0,99), de même avec un modèle d'effets fixes (RR 0,89 [0,83 à 0,97]; $p = 0,006$; $I^2 = 0\%$; IC ajusté TSA 0,81 à 0,99).

Effet sur les critères secondaires :

A partir de 7 essais (3196 patients dont 1742 ayant reçu du tocilizumab), l'utilisation du tocilizumab vs le SOC a été associée à une réduction du recours à la ventilation mécanique sur l'analyse conventionnelle uniquement mais pas dans l'analyse séquentielle (8,7 % vs 10,5 %; OR 0,70 [0,54 à 0,89]; $p = 0,004$; $I^2 = 0\%$; IC ajusté TSA 0,43 ; 1,13).

L'utilisation du tocilizumab vs le SOC n'a pas été associée à une réduction du taux d'admission en service de soins intensifs (à partir de 4 essais et 620 patients : 34,9 % vs 41,5 %; OR 0,73 [0,38 à 1,39]; $p = 0,34$; $I^2 = 60\%$; IC ajusté TSA 0,05 à 10,14).

Enfin, à partir de 7 essais (5346 patients dont 2796 avec tocilizumab), l'utilisation du tocilizumab vs le SOC a été associée à une diminution de la progression vers la maladie sévère (28,9 % vs 36,6 %; OR 0,72 [0,59 à 0,89]; $p = 0,002$; $I^2 = 26\%$; IC ajusté TSA 0,58 à 0,90).

Le tableau 1 résume la tolérance du tocilizumab évaluée au travers de 10 ECR.

Au total, l'étude met en évidence une absence d'efficacité sur le critère principal. Les auteurs suggèrent que, chez les patients hospitalisés pour Covid-19, l'utilisation du tocilizumab pourrait être associée à un bénéfice sur la mortalité à court terme, mais des études supplémentaires de grande qualité sont indispensables. Le tocilizumab pourrait également réduire la nécessité de recourir à la ventilation mécanique. Les résultats de cette méta analyse, menée dans les règles de l'art, sont très fortement influencés par le poids de l'étude Recovery.

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés dans les ECR de la méta-analyse de Snow T A C et al.

Complications	Infection		Événements digestifs et hépatiques		Évènements hémorragiques	
	Intervention	Contrôle	Intervention	Contrôle	Intervention	Contrôle
Gordon (REMAP-CAP)	1/353 (0 %)	0/402	?	?	5/353 (1 %)	4/402 (1 %)
Hermine (CORIMUNO)	2/63 (3 %)	11/67 (16 %)	4/63 (6 %)	4/67 (6 %)	?	?
Horby (RECOVERY)	?	?	?	?	?	?
Lescure (Sarilumab COVID)	40/332 (12 %)	10/84 (12 %)	103/332 (31 %)	16/84 (19 %)	?	?
Rosas (COVACTA)	113/295 (38 %)	58/143 (41 %)	5/295 (2 %)	3/143 (2 %)	45/295 (15 %)	16/143 (11 %)
Soin (COVINTOC)	3/91 (3 %)	0/89	1/91 (1 %)	0/89	1/91 (1 %)	0/89
Salama (EMPACKA)	25/250 (10 %)	16/127 (13 %)	?	?	?	?
Salvarani (RCT-TCZ-COVID-19)	1/60 (2 %)	4/63 (6 %)	1/60 (2 %)	1/63 (2 %)	?	?
Stone (BACC)	13/161 (8 %)	14/82 (17 %)	14/161 (7 %)	7/82 (9 %)	0/161	1/82 (1 %)
Veiga (TOCIBRAS)	10/65 (15 %)	12/64 (19 %)	18/67 (27 %)	7/62 (11 %)	2/67 (3 %)	2/62 (3 %)
Zhao	?	?	?	?	?	?
Total	196/1670 (12 %)	125/1032 (12 %)	146/987 (15 %)	38/590 (6 %)	53/967 (5 %)	23/778 (3 %)

D'après Snow T A C et al. Tocilizumab in COVID-19: a meta-analysis, trial sequential analysis, and meta-regression of randomized-controlled trials.

b) Etude Cochrane [16]

La recherche bibliographique a été réalisée jusqu'à fin février 2021.

Les auteurs ont sélectionné les ECR évaluant les agents bloquant l'IL-6 vs le SOC seul vs placebo chez les personnes atteintes de Covid-19, quel que soit le niveau de gravité.

Deux auteurs de la revue ont indépendamment collecté des données et évalué le risque de biais avec l'outil Cochrane *Risk of Bias 2*. Le niveau de preuve des études incluses a été analysé selon la méthode GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) pour les points critiques suivants :

- l'amélioration clinique (définie comme la sortie de l'hôpital ou l'amélioration sur l'échelle utilisée par les investigateurs pour évaluer la progression clinique ou la récupération) à J 28 / \geq J 60) ;
- le niveau 7 ou supérieur du score de progression clinique de l'OMS (c'est-à-dire la proportion de patients avec ventilation mécanique \pm soutien supplémentaire d'organe OU décès) (J28 / \geq J60) ;
- la mortalité toutes causes (à J28 / \geq J60) ;
- l'incidence de tout événement indésirable et l'incidence des événements indésirables graves.

• Principaux résultats

Dix ECR multicentriques avec des données disponibles ont été identifiés, comparant le tocilizumab et le sarilumab au SOC. Ces essais ont évalué neuf ECR (comportant deux essais sur plateforme; sept articles évalués par des

pairs, deux en pré-publication; 6 428 patients randomisés) pour le tocilizumab; et un article évalué par des pairs, et une pré-publication, totalisant, 880 patients randomisés pour le sarilumab.

Ces essais ont été réalisés au Brésil, en Chine, en France, en Italie, au Royaume-Uni, aux États-Unis et quatre étaient des essais internationaux. L'âge moyen des patients dont 4 572 (66,3 %) étaient de sexe masculin variait de 56 à 65 ans. La gravité de la maladie allait de la maladie bénigne à la maladie grave. La proportion initiale de patients sous oxygène, non intubés, variait de 56 % à 100 % quand elle était rapportée. Cinq essais ont comporté des patients intubés.

Lors de ce travail, 20 autres ECR comparant le tocilizumab au placebo/SOC étaient enregistrés (cinq terminés sans résultats disponibles, cinq arrêtés avant l'échéance sans résultats disponibles, huit en cours, deux sans recrutement), et onze ECR comparant le sarilumab au placebo/SOC (deux terminés sans résultats, trois terminés sans résultats disponibles, six en cours). Un ECR à plusieurs bras a évalué à la fois le tocilizumab et le sarilumab par rapport au SOC, un ECR à trois bras a évalué le tocilizumab et le siltuximab par rapport au traitement standard ; ils apparaissent dans chaque comparaison respective.

o **Tocilizumab versus SOC seul ou avec placebo**

→ Efficacité du tocilizumab chez les patients atteints de Covid-19

L'utilisation du tocilizumab est probablement associée à une amélioration clinique faible ou nulle à J28 (RR 1,06, IC à 95 % 1,00 à 1,13; $I^2 = 40,9$ %; basé sur 7 ECR, 5 585 patients ; niveau de preuve modéré). Cependant, il n'est pas exclu que certains sous-groupes de patients puissent tirer un bénéfice du traitement. Les auteurs n'ont pas obtenu de résultats à plus long terme (\geq J60).

L'effet du tocilizumab sur la proportion de patients ayant un score de progression clinique OMS de niveau 7 ou supérieur est incertain à J28 (RR 0,99, IC à 95 % 0,56 à 1,74; $I^2 = 64,4$ %, basé sur 3 ECR, 712 patients ; niveau de preuve faible). Les auteurs n'ont pas obtenu de résultats à plus long terme (\geq J60).

Le tocilizumab réduit la mortalité toutes causes confondues à J28 versus le SOC seul ou placebo (RR 0,89, IC à 95 % 0,82 à 0,97; $I^2 = 0,0$ %; basé sur 8 ECR, 6363 patients ; niveau de preuve élevé). Il existe une incertitude de l'effet sur la mortalité à \geq J60 (RR 0,86, IC à 95 % 0,53 à 1,40; $I^2 = 0,0$ %; basé sur 2 ECR, 519 patients; avec niveau de preuve faible).

→ Innocuité du tocilizumab chez les patients atteints de Covid-19

Les conséquences de l'utilisation du tocilizumab sur la survenue d'événements indésirables sont très incertaines (RR 1,23, IC à 95 % 0,87 à 1,72; $I^2 = 86,4$ %; basé sur 7 ECR, 1534 patients; niveau de preuve très faible). L'utilisation du tocilizumab entraîne probablement un peu moins d'événements indésirables graves que le SOC seul ou le placebo (RR 0,89, IC 95 % 0,5 to 1,06 ; $I^2 = 0,0$ %; 8 ECR, 2312 patients; avec niveau de preuve modéré).

o **Sarilumab versus SOC seul ou avec placebo**

L'efficacité du sarilumab versus SOC ou placebo sur la mortalité toutes causes est incertain à J28 (RR 0,77, IC à 95 % 0,43 à 1,36; basé sur 2

ECR, 880 participants; niveau de preuve faible), et à \geq J60 (RR 1,00, 95 IC % 0,50 à 2,0; basé sur 1 ECR, 420 participants; niveau de preuve de faible). Il en est de même sur la survenue d'événements indésirables (RR 1,17, IC à 95 % 0,77 à 1,77; basé sur 2 ECR, 880 participants ; niveau de preuve faible). Il est peu probable que l'utilisation du sarilumab soit associée à une augmentation importante des événements indésirables (RR 1,05, IC à 95 % 0,88 à 1,25; basé sur 1 ECR, 420 participants; niveau de preuve modéré). Cependant, une augmentation ne peut être exclue.

- **Au total**

Les auteurs de la méta analyse concluent que l'utilisation du tocilizumab vs SOC seul ou placebo est associé à une réduction de la mortalité toutes causes à J28 et entraîne probablement un peu moins d'événements indésirables graves que le SOC ou le placebo.

Il est probable que l'utilisation du tocilizumab ait un impact positif sur le délai d'amélioration clinique, le délai d'intubation ou le risque de décès.

Néanmoins, l'effet du tocilizumab sur l'évolution clinique (définie comme une sortie de l'hôpital ou une amélioration mesurée par des échelles définies par les essais) à J28 est probablement faible ou nul. L'impact du tocilizumab sur les autres résultats est incertain ou très incertain.

Des méta-analyses des données individuelles des patients sont nécessaires pour être en mesure d'identifier les patients les plus susceptibles de bénéficier de ce traitement.

Les preuves d'un effet du sarilumab sont incertaines.

- **Sarilumab [8]**

L'objectif principal de cette étude était l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du sarilumab (inhibiteur du récepteur alpha de l'interleukine-6), à la posologie de 400 mg ou 200 mg en IV unique (éventuellement suivie d'une 2^{ème} injection), associé au soins courants (SOC), comparé au placebo et SOC, chez les patients hospitalisés pour Covid-19 grave ou critique dans 45 hôpitaux d'Amérique du Sud (Brésil, Argentine, Chili) du Canada, d'Europe (France, Italie, Espagne, Allemagne, Russie), Japon et Israël, la période d'inclusion allant du 28 mars au 3 juin 2020, avec un suivi de 60 jours (publié très tardivement par rapport à la période d'étude (financement et analyse par Sanofi).

Il s'agit d'un essai prospectif, multicentrique de phase 3, randomisé 2:2:1 en double insu versus placebo, adaptatif avec modifications possibles prévues au protocole sur la taille de l'échantillon, les critères provisoires de jugement et l'abandon d'une dose dans un groupe (amendements des effectifs sur passage de 200 à 400 mg pour un des groupes). La randomisation était centralisée, par bloc de 5, stratifiée selon le niveau de gravité du Covid-19. Préparation des seringues pour IV à partir des ampoules de sarilumab prévues en sous-cutanée, puis masquage

Étaient éligibles à l'inclusion les patients hospitalisés pour Covid-19 grave (oxygène requérence avec oxygénothérapie par sonde nasale, masque ou autre support) ou critique (besoins d'une oxygénation plus importante : masque anti-refoulement ou à haut débit, ventilation mécanique non ou invasive, soit assistance extracorporelle ou prise en charge en soins intensifs), après infection par le Sars-CoV-2 confirmé durant les deux semaines précédant l'hospitalisation et avec anomalies radiologiques (pneumonie au scanner) ou à l'auscultation, sans explication autre que l'infection.

Étaient exclus les patients avec risque de décès ou de sortie dans les 48h ou avec dysfonctionnement de deux organes au moins, nécessité d'une assistance

respiratoire extracorporelle ou dialyse (avant l'inclusion) ; taux de neutrophiles < 2000 / mm³ ; ALAT > 5 fois la normale ; plaquettes < 500 / cm³ ; tuberculose ; autres traitements anti IL-6 ou IL-1 ; autres traitements immunosuppresseurs ; corticoïdes antérieurement (non lié au Covid-19) à des doses > 10 mg/jour d'équivalent prednisone ; suspicion d'infection bactérienne ou fongique.

Efficacité : le critère principal d'évaluation était l'évolution d'au moins deux points du score News 2 en 7 points (1= décès, 7 = sortie). La sortie avant J29 = deux points d'évolution.

Le critère secondaire était le pourcentage de patients en vie à J29 (les patients ont bénéficié d'un suivi jusqu'à J60), la tolérance (examen clinique, recherche d'infection bactérienne ou fongique à J7 et J15).

Principaux résultats :

Parmi 420 patients sélectionnés, 431 ont été randomisés, d'âge médian 59 ans (IQR : 50 et 68) dont 61 % avec une forme grave de Covid-19 et 42 % avec IMC ≥ 30. 84 ont reçu le placebo, 159 le sarilumab (200 mg) et 173 le sarilumab (400 mg), 3 jours après l'hospitalisation (IQR 2-4), et 6 à 8 % ont eu deux doses (pour chacun des 3 groupes). Les groupes sont comparables, y compris sur les comorbidités. Des traitements concomitants ont été administrés et ce, de manière non homogène selon les groupes (différence modérée) : antiviraux, antibiotiques, azithromycine, hydroxychloroquine, corticoïdes et dexaméthasone.

A J29, il n'est pas observé de différence du délai médian d'amélioration d'au moins deux points entre le bras placebo (12,0 jours, IC 95 % : 9,0 à 15,0 j) et les bras sarilumab 400 mg (10 j, IC 95 % : 9 à 15) et sarilumab 200 mg (10,0 j 9,0 à 12,0 ; *hazard ratio* [HR] 1,03 IC 95 % : 0,75 à 1,40) ou le sarilumab 400 mg (10,0 jours 9,0 à 13,0 ; HR 1,14 IC 95 % : 0,84 à 1,54). Il n'est pas noté non plus de différence sur la survie (92 % sous placebo versus 90 % sous sarilumab 200 mg ; 92 % sous sarilumab 400 mg). Analyse en ITT modifiée.

A J 29, il n'est pas observé de différence significative sur la survie des patients en stade critique du Covid-19 dans le groupe sarilumab 400 mg (88 %) versus le groupe placebo (79 %), il en est de même à 60 jours.

Il n'est pas observé de différence sur les effets indésirables (65 % sous placebo ou sarilumab 200 mg ; 70 % si sarilumab 400 mg). Il n'est pas observé de différence non plus sur les décès post traitement (respectivement 11 % ; 11 % et 10 %). Il est noté deux fois plus d'infections sous sarilumab 400 mg que sous placebo ou sarilumab 200 mg (9 % ; 4 % ; 5 %).

La modification des traitements concomitants au cours de la période (diminution d'utilisation de l'hydroxychloroquine ou azithromycine et augmentation de la dexaméthasone) n'influence pas les résultats ; absence d'interaction.

Forces et faiblesses

Essai prospectif randomisé en double insu vs placebo. Le recrutement de faibles effectifs selon les pays peut être à l'origine de prises en charge standard différentes, mais qui ne sont pas décrites. Les analyses de sous-groupes correspondent à la randomisation stratifiée sur la gravité, mais ont une puissance insuffisante, notamment après 29 jours.

Conclusion

Cet essai randomisé de qualité élevée n'a pas montré d'efficacité du sarilumab à 200 mg ou 400 mg comparativement au placebo.

Le niveau de preuve est jugé fort.

6) Conclusions sur les essais vis à vis des anti-récepteurs IL-6

Au total, les anti IL6 ont fait l'objet de plus de 30 essais randomisés contrôlés (ERC) (dont 20 ECR pour le tocilizumab, 11 ECR pour le sarilumab) qui se sont déroulés en moins de 12 mois, montrant un axe de recherche majeur pour ces molécules. Ces ERC présentent des méthodologies hétérogènes, complexes avec de nombreux traitements associés dont les corticoïdes.

L'utilisation du tocilizumab vs SOC est associée à un bénéfice faible sur : (i) la réduction de la mortalité à J28 chez des patients présentant une forme grave de Covid-19 sans ventilation invasive, (ii) la diminution de la progression vers une maladie sévère, (iii) la réduction du taux d'admission en services de soins critiques (réanimation ou USI).

En revanche, aucun bénéfice n'a été démontré chez les patients présentant une forme grave de Covid-19 nécessitant une assistance d'organes. L'intérêt d'une seconde dose n'a pas été documenté.

Concernant le sarilumab, l'étude avec le plus grand nombre de patients et le niveau de preuve le plus élevé suggère l'absence d'efficacité significative [8].

En termes de tolérance, le risque de survenue des effets indésirables (dont en particulier ceux de grade 3 et plus) paraît acceptable pour le tocilizumab et le sarilumab par comparaison avec le SOC ou le placebo. Cependant, comme dans la majorité des études le suivi est limité à J28, le risque d'effets indésirables secondaires survenant au-delà de ce délai peut être sous-estimé.

2.2.2 Données disponibles concernant les anti-récepteurs IL-1

Depuis les derniers avis du HCSP en date du 28 janvier 2021 et du 23 janvier 2021, concernant l'évaluation thérapeutique de l'anti-IL1 Anakinra dans l'infection à SARS-CoV-2, seule l'étude issue de la cohorte CORIMUNO-ANA-1 a été publiée [17]. Il s'agit d'un essai ouvert, randomisé, adaptatif, multicentrique, niché dans la cohorte CORIMUNO-19, concernant des patients présentant des infections à SARS-CoV-2 légères à modérées définies comme suit : oxygénothérapie > 3L/min mais sans assistance ventilatoire, score de 5/10 selon l'échelle de gradation WHO-CPS, avec une CRP > 25 mg/L.

La posologie d'Anakinra utilisée était de 200 mg x 2 de J1 à J3, puis de 100 mg x 2 à J4 et 100 mg à J5 avec possibilité d'augmenter la posologie à 400 mg/j de J4 à J6. Les patients dans le bras SOC pouvaient recevoir des traitements à la discrétion du médecin : antiviraux, corticothérapie, vasopresseurs, antibiotiques, anticoagulants.

Les critères d'évaluation étaient la proportion de patients décédés ou ayant recours à une assistance ventilatoire (non invasive ou mécanique) à J4 et la survie à J14 sans recours à une assistance ventilatoire.

116 patients hospitalisés dans 16 CHU français du 8 au 26 avril 2020 ont été randomisés : 59 dans le bras « Anakinra » et 57 dans le bras SOC. L'étude a été arrêtée prématurément pour futilité suite à la recommandation du comité de surveillance des données et de sécurité. L'âge médian de la population était de 66 ans. 51 % des patients du groupe Anakinra et 53 % des patients de l'autre bras ont reçu des corticoïdes.

A J4, 36 % (21/59) des patients du groupe Anakinra vs 38 % (21/57) des patients du groupe SOC présentaient un score >5 de l'échelle WHO-CPS (différence de risque absolue [ARD] -2,5 %, intervalle de crédibilité à 90 %, CrI -17,1 à 12,0). A J14, 47 % des patients du groupe Anakinra contre 51 % des patients de l'autre groupe ont nécessité le recours à une assistance ventilatoire ou sont décédés (HR 0,97 ; 90 % CrI 0,62 à 1,52). Toujours à J14, 34 % des patients du groupe Anakinra et 35 % des patients du groupe SOC sont décédés ou ont nécessité une ventilation mécanique. Durant les 14 premiers jours de suivi, aucune

différence sur l'évolution de la maladie n'a été mise en évidence entre les deux groupes. A J 90, le taux de décès s'élevait à 27 % dans les deux bras.

113 événements indésirables ont été rapportés dans le groupe Anakinra *versus* 60 dans l'autre bras ($p=0,0004$) ; en revanche, il n'y avait pas de différence dans la survenue d'événements indésirables graves (46 % des patients traités par Anakinra contre 38 % des patients de l'autre bras, $p=0,45$).

Dans cette cohorte de patients avec un score de gradation de 5 sur l'échelle WHO-CPS, les résultats obtenus n'ont pas montré d'efficacité de l'Anakinra à cette posologie, sur les critères de jugement étudiés. Un autre bras de l'essai chez des patients sévères hospitalisés en USI (WHO-CPS >6) (CORIMUNO-ANA-2) est en cours d'analyse.

2.3 Revue des principales recommandations internationales et nationales au 16 mars 2021 (Tableaux 1 et 1 bis)

➤ Tocilizumab :

De manière synthétique, la revue des principales recommandations permet de retenir que :

La SFAR /SRLF (Société française d'Anesthésie-réanimation/Société de Réanimation de langue française) ne se prononcent pas (7 novembre 2020, non actualisé) [18].

L'OMS se prononce contre l'utilisation de médicaments dont l'efficacité n'a pas été prouvée en dehors du contexte d'essais cliniques [19].

Le Gouvernement du Canada indique que tout traitement expérimental ne peut se concevoir que dans le cadre d'essais contrôlés randomisés et éthiquement approuvés [20].

Les recommandations nord-américaines recommandent l'utilisation du tocilizumab en association au SOC incluant la dexaméthasone (ou corticoïde équivalent) chez les patients avec forme grave de Covid-19, oxygène-requérants (bénéficiant d'une oxygénothérapie à haut débit, d'une ventilation non invasive ou invasive) avec dégradation rapide de l'état respiratoire et marqueurs inflammatoires, récemment hospitalisés en unité de médecine (≤ 3 jours) ou en réanimation (≤ 24 heures). Pour le détail voir tableaux 2 et 2bis.

Les recommandations du Québec sont plus détaillées : non indiqué chez les patients non hospitalisés, ou non oxygène-requérants, pouvant être utilisé, en association au SOC et la dexaméthasone, chez les patients hospitalisés dont l'état nécessite une oxygénation à faible débit, uniquement en présence d'une inflammation systémique caractérisée par une CRP supérieure ou égale à 75mg/L, et chez les patients hospitalisés AVEC besoin d'une oxygénation à haut débit ou d'une ventilation mécanique non invasive ou invasive. Pour le détail voir tableaux 2 et 2bis

Les hôpitaux universitaires de Genève recommandent (recommandation de faible niveau de preuve) l'utilisation chez les patients avec Covid-19 sévère oxygène-dépendants, présentant une aggravation (ou absence d'amélioration) des besoins en oxygène après 24-48h de corticothérapie, en particulier en cas de persistance de marqueurs inflammatoires élevés.

L'Australie (recommandation conditionnelle) considère l'utilisation de tocilizumab chez les adultes hospitalisés oxygène-requérants, en particulier en cas d'inflammation systémique, en association à la corticothérapie.

Le Royaume-Uni recommande l'utilisation chez les adultes hospitalisés, traités par dexaméthasone ou corticostéroïde équivalent et avec CRP > 75 mg/L et SaO₂ < 92 %

en air ambiant ou nécessité d'une supplémentation en O₂, **OU** au cours des 24-48h d'une oxygénothérapie à haut débit, d'une CPAP, d'une ventilation mécanique invasive ou non invasive si un inhibiteur de l'IL-6 n'a pas été administré.

➤ **Sarilumab :**

Le NIH indique que les données sont insuffisantes pour recommander l'utilisation du sarilumab chez les patients hospitalisés pour Covid-19, dans les 24 heures après admission en réanimation ET nécessitant une ventilation mécanique invasive ou non invasive, ou une oxygénothérapie à haut débit (>0,4 FiO₂/30 L/min [21])

➤ **Siltuximab :**

Le NIH se prononce contre l'utilisation du siltuximab en dehors d'essais cliniques (BI)

Tableau 2 : principales recommandations pour le traitement de l'infection à SARS-CoV-2 de l'adulte par tocilizumab, sarilumab, siltuximab:

Thérapeutiques	NIH (National Institutes of Health)	IDSA (Infectious Diseases Society of America)	INESSS (Institut national d'excellence en santé et services sociaux)
Date de la mise à jour	21/04/2021	17/02/2021	17/05/2021
Tocilizumab, Sarilumab, Siltuximab	<p>Recommandation d'utilisation du tocilizumab (injection unique de 8 mg/kg, sans dépasser 800 mg) en association à la dexaméthasone (6 mg/j, 10 jours), chez certains patients hospitalisés avec détérioration rapide de la condition respiratoire :</p> <p>Patients récemment hospitalisés, admis en USI dans les 24 heures précédentes, nécessitant une ventilation mécanique invasive ou non invasive, ou une oxygénothérapie à haut débit par canule nasale (> 0,4 FiO₂/30L/mn O₂) (BIIa)</p> <p>Ou patients récemment hospitalisés (≤ 3 j après admission) (non en USI) avec augmentation rapide des besoins en O₂ nécessitant une ventilation mécanique non invasive ou une oxygénothérapie à haut débit par canule nasale ET avec majoration significative des marqueurs inflammatoires (CRP ≥75 mg/L) (BIIa).</p> <p>Pour les patients hospitalisés requérant une oxygénothérapie conventionnelle, les données sont insuffisantes pour préciser lesquels tireraient un bénéfice de la prescription de tocilizumab. Certains experts prescriraient du tocilizumab aux patients présentant une augmentation rapide des besoins en O₂ sous dexaméthasone ET une CRP ≥ 75 mg/L, mais</p>	<p>Chez les patients adultes hospitalisés présentant une forme progressive, grave ou critique de Covid-19, avec marqueurs élevés d'inflammation, l'IDSA suggère le recours au tocilizumab en association au SOC (corticothérapie) plutôt que le SOC isolément. (Recommandation conditionnelle, faible niveau de preuve).</p>	<p>Patients hospitalisés, sans besoin en oxygène : L'usage de biothérapies dirigées contre l'IL-6 ou son récepteur est non recommandé en dehors d'un protocole de recherche, chez les patients hospitalisés qui n'ont pas besoin d'un apport en oxygène.</p> <p>Patients hospitalisés AVEC besoin d'une oxygénation à faible débit :</p> <p>Un traitement avec du tocilizumab, ou du sarilumab comme option alternative, en combinaison au SOC incluant la dexaméthasone ou un corticostéroïde équivalent, devrait être administré aux patients hospitalisés dont l'état nécessite une oxygénation à faible débit, uniquement en présence d'une inflammation systémique caractérisée par une protéine C réactive supérieure ou égale à 75mg/L, à moins d'une contre-indication ou d'une espérance de vie inférieure à 24 heures selon le jugement du clinicien, en raison des avantages cliniques démontrés sur l'évolution clinique, la durée d'hospitalisation, le taux d'admission, les nouveaux besoins en ventilation mécanique invasive et la mortalité ainsi que du faible risque d'apparition d'effets indésirables majeurs.</p> <p>Une vigilance devrait cependant s'exercer pour détecter toute infection secondaire associée à la prise du tocilizumab, ainsi que tout autre effet</p>

	<p>sans nécessiter une ventilation non invasive, ni une oxygénothérapie de haut débit.</p> <p>Gradation des Recommandations : A = forte; B = modérée; C = optionnelle</p> <p>Gradation niveau de preuve: I = une ou plusieurs études randomisées sans limites majeures ; IIa = autres essais randomisés ou analyse en sous-groupes d'essais randomisés; IIb = Essais non randomisés, cohortes observationnelles ; III = Opinion d'experts</p> <p>Remarques :</p> <p>Le tocilizumab doit être évité : chez les patients significativement immunodéprimés, en particulier ceux recevant d'autres immunomodulateurs, et chez les patients avec un taux d'ALAT > 5 x N ; en cas de risque de perforation gastro-intestinale ; en cas d'infection bactérienne, fongique, ou virale autre qu'à SARS-CoV-2 non contrôlée, ; en cas de neutropénie < 500/µL ; de thrombopénie < 50 000/ µL ; en cas d'hypersensibilité connue au tocilizumab.</p> <p>Le tocilizumab ne doit être utilisé qu'en association avec la dexaméthasone.</p> <p>Certains cliniciens testent la réponse à la dexaméthasone avant de décider la mise sous tocilizumab.</p> <p>Les données sont insuffisantes pour déterminer quels patients, dans l'hypothèse où il y en avait, pourraient tirer bénéfice d'une seconde dose.</p>		<p>indésirable potentiellement relié au traitement. Par ailleurs, comme le tocilizumab inhibe la production de la CRP, une réduction de ce marqueur inflammatoire ne devrait pas être utilisée comme un signe d'amélioration clinique.</p> <p>L'usage de siltuximab, est non conseillé en dehors d'un protocole de recherche, chez les patients hospitalisés dont l'état nécessite une oxygénation à faible débit en raison de l'incertitude scientifique quant aux avantages potentiels.</p> <p>Patients hospitalisés AVEC besoin d'une oxygénation à haut débit ou d'une ventilation mécanique non invasive :</p> <p>Un traitement avec du tocilizumab, ou du sarilumab comme option alternative, en association au SOC incluant la dexaméthasone ou un corticostéroïde équivalent, devrait être donné aux patients hospitalisés dont l'état nécessite une oxygénation à haut débit ou une ventilation mécanique non invasive, idéalement lorsqu'ils sont hospitalisés depuis moins de 14 jours et qu'environ 24 heures ou moins séparent le début du traitement et la mise en place du support respiratoire, à moins d'une contre-indication ou d'une espérance de vie inférieure à 24 heures selon le jugement du clinicien, en raison des avantages cliniques démontrés sur l'évolution clinique, la durée d'hospitalisation, le taux d'admission, les nouveaux besoins en ventilation mécanique invasive et la mortalité ainsi que du faible risque d'apparition d'effets indésirables majeurs.</p> <p>L'usage de siltuximab, est non conseillé en dehors d'un protocole de recherche, chez les patients hospitalisés dont l'état nécessite une oxygénation à haut ou une ventilation mécanique non invasive en</p>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>Une prophylaxie par ivermectine est indiquée dans les zones d'endémicité pour la strongyloïdose.</p>		<p>raison de l'incertitude scientifique quant aux avantages potentiels.</p> <p>Patients hospitalisés AVEC besoin d'une ventilation mécanique invasive :</p> <p>Un traitement avec du tocilizumab, ou du sarilumab comme option alternative, en association au SOC incluant la dexaméthasone ou un corticostéroïde équivalent, devrait être donné aux patients hospitalisés dont l'état nécessite une ventilation mécanique invasive, idéalement lorsqu'ils sont hospitalisés depuis moins de 14 jours et qu'environ 24 heures ou moins séparent le début du traitement et la mise en place du support respiratoire ou cardiovasculaire, à moins d'une contre-indication ou d'une espérance de vie inférieure à 24 heures selon le jugement du clinicien, en raison des avantages cliniques démontrés sur l'évolution clinique, la durée d'hospitalisation, le taux d'admission et la durée de séjour aux soins intensifs et la mortalité ainsi que du faible risque d'apparition d'effets indésirables majeurs.</p> <p>L'usage de siltuximab, est non conseillé en dehors d'un protocole de recherche, chez les patients hospitalisés dont l'état nécessite une ventilation mécanique invasive en raison de l'incertitude scientifique quant aux avantages potentiels</p> <p>Population particulière (enfant, femme enceinte) hospitalisée :</p> <p>Populations exclues des études. Si les avantages potentiels surpassent les risques, le tocilizumab ou le sarilumab comme option alternative, en association au SOC, pourrait être considéré au cas par cas chez les enfants atteints de Covid-19 et dont l'état nécessite</p>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

			<p>une hospitalisation et une oxygénation à haut débit ou une oxygénothérapie invasive ou non. Idéalement ces thérapies devraient être administrées environ 24h ou moins après l'initiation du support respiratoire ou cardiovasculaire à des patients hospitalisés depuis moins de 14 jours. Elles peuvent également être envisagées chez ceux dont l'état nécessite une oxygénation à faible débit en présence d'une élévation des marqueurs inflammatoires laissant présager un risque élevé de complications.</p> <p>L'usage de siltuximab est non conseillé en dehors d'un protocole de recherche, chez les enfants et femmes enceintes hospitalisés dus à la COVID-19 en raison de l'incertitude scientifique quant aux avantages potentiels</p>
--	--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

NIH : <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immunomodulators/interleukin-6-inhibitors/>

IDSA : <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>

INESS : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19_Anti-IL-6.pdf

Tableau 2 bis : principales recommandations pour le traitement de l'infection à SARS-CoV-2 de l'adulte par tocilizumab

Thérapeutiques	HUG (Hôpitaux Universitaires de Genève)	Australie	Royaume Uni
Date de mise à jour	19/03/2021 & 18/05/2021	Accédé le 21/05/2021	
Tocilizumab	<p>Le rapport bénéfice/risque semble favorable chez les patients avec Covid-19 sévères oxygène-dépendants, déjà sous traitement par stéroïdes, dont l'évolution n'est pas favorable dans les 24-48 heures après l'initiation de ce traitement, en particulier en présence de marqueurs inflammatoires élevé et en ayant exclu un foyer infectieux</p> <p>Recommandations HUG (recommandation faible) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infection SARS-CoV-2 confirmée - Age ≥ 18 ans - Patients avec Covid-19 sévère oxygène-dépendants, présentant une aggravation (ou absence d'amélioration) des besoins en oxygène après 24-48h de de corticothérapie, en particulier en cas de persistance de marqueurs inflammatoires élevés. <p>Contre-indications et précautions :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infection bactérienne non contrôlée - ALAT/ASAT $> 5x$ la norme 	<p>Recommandation conditionnelle à la fois dans le cadre et en dehors du contexte d'un essai randomisé, sauf contre-indication (par exemple, chez les patients souffrant d'autres infections actives et sévères) :</p> <p>Considérer l'utilisation de tocilizumab chez les adultes hospitalisés oxygène requérant, en particulier en cas d'inflammation systémique.</p> <p>Le tocilizumab doit être administré en une seule perfusion intraveineuse de 60 minutes, avec la possibilité d'administrer une seconde dose 12 ou 24 heures plus tard si l'état du patient ne s'est pas amélioré.</p> <p>L'utilisation combinée du tocilizumab et des corticostéroïdes doit être envisagée chez les patients hospitalisés oxygène requérants. La chronologie optimale de l'utilisation du tocilizumab et des corticostéroïdes n'est pas clair. Comme le tocilizumab inhibe la production de la protéine C-réactive (CRP), une réduction de la CRP ne</p>	<p>22/02/2021</p> <p>Adultes hospitalisés</p> <p>Traité par dexaméthasone ou corticostéroïde équivalent et CRP > 75 mg/L et SaO₂ < 92 % en air ambiant ou nécessité d'une supplémentation en O₂</p> <p>Ou au cours des 24-48h d'une oxygénothérapie à haut débit, d'une CPAP, d'une ventilation mécanique invasive ou non invasive si un inhibiteur de l'IL-6 n'a pas été administré.</p> <p>Précautions : risque d'aggravation d'une co-infection, transaminases hépatiques $> 5 \times N$, immunodépression antérieure.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - Si traitement par anti TNFα ou autre agent biologique (ou ATCD de TTT < 1 mois) - Neutropénie < 0.5G/l - Plaquettes < 50 G/L - Ulcère gastro-intestinal actif, diverticulite active ou antécédents - Grossesse (à discuter de cas en cas avec la patiente selon le bénéfice/risque) 	doit pas être considérée comme un marqueur d'amélioration clinique	
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------	--

* Absence de recommandation d'utilisation

Recommandations d'experts portant sur la prise en charge en réanimation des patients infectés à SARS-CoV2 Version 5 du 07/11/2020 SRLF-SFAR -GFRUP-SPILF-SPLF-SFMU Mise en œuvre avec la mission COREB nationale.

<http://www.ce-mir.fr/UserFiles/File/national/covid/rfe-covid-v5-vdef-nov-2020.pdf>

Hôpitaux Universitaires de Genève Traitements Covid-19.

<https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/coronavirus/documents/anti-il6r-et-covid-19.pdf>

<https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/coronavirus/documents/tocilizumab-recommandations-et-considerations-pratiques.pdf>

<https://www.hug.ch/coronavirus/recommandations-pour-professionnels-sante>

Australie : Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19

<https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An/section/LOOPkj>

UK Interim Clinical Commissioning Policy: Tocilizumab for hospitalized patients with COVID-19 pneumonia (adults)

<https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2021/02/C1143-interim-clinical-commissioning-policy-tocilizumab-rps-v2.pdf>

Nice Guidance COVID 19 rapid evidence summary: Anakinra for COVID-19 associated secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis.

<https://www.nice.org.uk/advice/es26/chapter/Key-messages>

Le HCSP souligne :

Le niveau d'incertitude persistant concernant l'évaluation de l'efficacité des inhibiteurs de l'IL6 et de l'IL1 ; le tocilizumab ayant fait l'objet d'un plus grand nombre d'études, ce traitement est le plus concerné par ces recommandations.

L'hétérogénéité des études dont les résultats sont actuellement disponibles et leur niveau de preuve jugé de faible à intermédiaire.

La difficulté d'attribuer les effets observés au seul tocilizumab, la dexaméthasone faisant partie du SOC.

L'impossibilité de définir précisément la population cible qui pourrait tirer bénéfice d'un tel traitement, et le moment optimal de l'instauration du traitement par rapport à l'admission en médecine ou en réanimation.

La nature des différents facteurs à prendre en compte en faveur de l'utilisation du tocilizumab :

(i) La situation clinique (niveau de gravité, besoin et niveau du besoin en oxygène, modalité d'administration, ventilation mécanique ou non, vitesse de détérioration de la condition respiratoire, intensité du syndrome inflammatoire), (ii) le lieu d'hospitalisation et les modalités de prise en charge (délai d'hospitalisation, délai par rapport à l'admission en réanimation, délai par rapport au début de la ventilation invasive ou non, effet de la dexaméthasone), (iii) le type de population (âge, comorbidités..).

Les situations dans lesquelles l'utilisation du tocilizumab doit être évitée : (i) chez les patients fortement immunodéprimés, en particulier ceux recevant d'autres immunomodulateurs, (ii) chez les patients avec un taux d'ALAT > 5 x N, (iii) en cas de risque de perforation gastro-intestinale, (iv) en cas d'infection bactérienne, fongique, ou virale autre qu'à SARS-CoV-2 non contrôlée, (v) en cas de neutropénie < 500/μL, (vi) en cas de thrombopénie < 50 000/ μL, (vii) en cas d'hypersensibilité connue au tocilizumab.

Une absence de bénéfice démontré de l'administration d'une deuxième dose.

Une absence de bénéfice démontré chez les patients sous ventilation mécanique invasive ou présentant d'autres défaillance d'organes.

Une absence de niveau de preuve fort en faveur de l'utilisation de tocilizumab, avec toutefois un effet modeste observé au niveau de certaines études dont le niveau de preuve est jugé modéré.

Une absence d'efficacité démontrée du sarilumab.

Les pratiques des représentants des sociétés savantes (SPILF, SRLF, SFAR) auditionnées, basées sur un effet modeste.

Le caractère strictement conditionnel des recommandations, dans l'attente d'analyse et/ou d'études complémentaires.

Le HCSP recommande (recommandation temporaire dans l'attente de nouveaux éléments)**➤ S'agissant du tocilizumab :****dans toutes les situations :**

- de poursuivre la démarche d'évaluation en privilégiant très fortement l'inclusion des patients dans les études cliniques randomisées existantes prévoyant un suivi prolongé jusqu'à J60 au minimum ;
- de réaliser de nouveaux essais ou d'adapter les essais existants pour identifier les populations cibles du traitement par tocilizumab et les conditions dans lesquelles son utilisation pourrait être bénéfique ;
- de ne pas utiliser le tocilizumab de manière systématique ;

- de ne pas utiliser le tocilizumab en cas de coinfection bactérienne ou fongique prouvée ou suspectée et/ou chez les malades fortement immunodéprimés ;
- de ne pas prescrire le tocilizumab en ambulatoire ;
- de ne pas prescrire de deuxième dose.

En unité de médecine :

- de conditionner l'utilisation du tocilizumab à une décision collégiale comportant l'évaluation du rapport bénéfice/risque de son utilisation uniquement chez les patients nécessitant une oxygénothérapie à haut débit **et** ayant un état inflammatoire marqué (CRP \geq 75 mg/L) **et** en absence d'amélioration après 48 h de SOC incluant la dexaméthasone (ou corticoïde équivalent).

En unité de soins critiques (réanimation, USI)

- de ne pas utiliser le tocilizumab chez les patients sous ventilation mécanique invasive ;
- de conditionner l'utilisation du tocilizumab à une décision collégiale comportant l'évaluation du rapport bénéfice/risque de son utilisation chez les patients nécessitant une oxygénothérapie à haut débit ou une ventilation non invasive, en absence d'amélioration après 48 h de SOC incluant la dexaméthasone (ou corticoïde équivalent), dans un délai maximal de 72 heures après l'admission en réanimation.

➤ S'agissant du sarilumab :

de ne pas utiliser le sarilumab, quelle que soit la situation

➤ S'agissant de l'anakinra :

de ne pas utiliser l'anakinra, quelle que soit la situation

Ces recommandations, élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de publication de cet avis, peuvent évoluer en fonction de l'actualisation des connaissances et des données épidémiologiques.

Avis rédigé par un groupe d'experts, membres ou non du Haut Conseil de la santé publique.

Le bureau du Collège du HCSP a tenu sa réunion le 17 juin 2021 : 7 participants présents sur 9 ; 0 conflit d'intérêt, votes pour : 7, abstention : 0 , contre : 0.

Références

1. Haut Conseil de la Santé Publique. Avis du 25 novembre 2020 relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans le Covid-19 [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=954>
2. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 28 janvier 2021 relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du Covid-19 (hors hydroxychloroquine, remdésivir et tocilizumab) [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=980>
3. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 23 mars 2021 relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques pour la prise en charge du Covid-19 (tocilizumab et anticorps monoclonaux) [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=997>
4. Abani O, Abbas A, Abbas F, Abbas M, Abbasi S, Abbass H, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet*. 1 mai 2021;397(10285):1637-45.
5. Group RC, Horby PW, Pessoa-Amorim G, Peto L, Brightling CE, Sarkar R, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv*. 11 févr 2021;2021.02.11.21249258.
6. The REMAP-CAP Investigators. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 25 févr 2021;NEJMoa2100433.
7. Soin AS, Kumar K, Choudhary NS, Sharma P, Mehta Y, Kataria S, et al. Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 1 mai 2021;9(5):511-21.
8. Lescure F-X, Honda H, Fowler RA, Lazar JS, Shi G, Wung P, et al. Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 1 mai 2021;9(5):522-32.
9. Snow TAC, Saleem N, Ambler G, Nastouli E, Singer M, Arulkumaran N. Tocilizumab in COVID-19: a meta-analysis, trial sequential analysis, and meta-regression of randomized-controlled trials. *Intensive Care Med* [Internet]. 21 mai 2021 [cité 31 mai 2021]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06416-z>
10. 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* [Internet]. 20 oct 2020 [cité 13 nov 2020]; Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2772186>
11. 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*. 21 2020;
12. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in nonventilated patients hospitalized with Covid-19 pneumonia [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020 oct [cité 13 nov 2020]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.10.21.20210203>

13. Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC, Rosa RG, Dourado LK, Zampieri FG, et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ*. 20 janv 2021;n84.
14. Hermine O, Mariette X, Tharaux P-L, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P, et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 20 oct 2020;
15. Rosas I, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020 sept [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.08.27.20183442>
16. Ghosn L, Chaimani A, Evrenoglou T, Davidson M, Graña C, Schmucker C, et al. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Emergency and Critical Care Group*, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 18 mars 2021 [cité 31 mai 2021]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013881>
17. CORIMUNO-19 Collaborative group. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. mars 2021;9(3):295-304.
18. SRLF-SFAR -GFRUP-SPILF-SPLF-SFMU. Recommandations d'experts portant sur la prise en charge en réanimation des patients infectés à SARS-CoV-2 [Internet]. Disponible sur: <http://www.ce-mir.fr/UserFiles/File/national/covid/rfe-covid-v5-vdef-nov-2020.pdf>
19. World Health Organisation. COVID-19 Clinical management: living guidance [Internet]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>
20. Gouvernement du Canada. Prise en charge clinique des patients ayant la COVID-19 : Lignes directrices provisoires, deuxième version (mise à jour du 17 août 2020) [Internet]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/2019-nouveau-coronavirus/professionnels-sante/prise-charge-clinique-covid19.html>
21. National Institutes of Health (NIH). Interleukin-6 Inhibitors [Internet]. Disponible sur: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immunomodulators/interleukin-6-inhibitors/>

Annexe 1 : saisine de la Direction générale de la santé**De :** SALOMON, Jérôme (DGS)**Envoyé :** vendredi 14 mai 2021 15:46**À :** HCSP-SECR-GENERAL; CHAUVIN, Franck**Objet :** Avis HCSP : Actualisation des recommandations concernant la prise en charge des patients atteints par la COVID

Bonjour,

Suite à l'avis du HCSP en date du 23 mars 2021, je vous sollicite pour une actualisation des recommandations sur la place des anti-IL 1 et 6 dans la prise en charge des patients atteints par la COVID, au vu des dernières publications.

Dans le cadre des pratiques partagées par les sociétés savantes et de la progression des commandes en tocilizumab par différents établissements de santé, vous identifierez si les dernières publications sont de nature à faire évoluer les recommandations du HCSP.

Merci par avance de votre part pour une actualisation de cet avis d'ici le 1^{er} juin.

Bien cordialement,

Pr Jérôme SALOMON

Direction générale
de la santé

Annexe 2 : composition du groupe de travail

Membres du groupe de travail

Claire ANDREJAK, CHU Amiens, SPLF

Claudine BERR, INSERM

Agathe BILLETTE DE VILLEMEUR, HCSP, Cs maladies chroniques

France CAZENAVE-ROBLOT, HCSP, Cs MIME

Céline CAZORLA, HCSP, Cs MIME

Christian CHIDIAC, HCSP, Cs MIME, Pilote du groupe de travail

Bruno HOEN, HCSP, Cs MIME

Catherine LEPORT, CHU Bichat

Sophie MATHERON, HCSP, Cs MIME

Elisabeth NICAND, HCSP, Cs MIME

Henri PARTOUCHE, HCSP, Cs MIME

Bruno POZZETTO, HCSP, Cs MIME

Matthieu REVEST, HCSP, Cs MIME

Nadia SAIDANI, CH Cornouaille, groupe SPILF Emergences

Louis-Rachid SALMI, Institut de santé publique, d'épidémiologie et de développement (ISPED), Bordeaux

Sylvie VAN DER WERF, CNR des virus des infections respiratoires (dont la grippe)

Personnes auditionnées

Alexandre BLEIBTREU, SPILF

Jean-Michel CONSTANTIN, SFAR

Michael DARMON, SRLF

Marc LEONE, SFAR

Jean-François TIMSIT, APHP, Bichat

SG HCSP

Sylvie FLOREANI

Remerciements :

Nathan Peiffer Smadja, service de maladies infectieuses et tropicales, Hôpital Bichat, Assistance Publique Hôpitaux de Paris

Pauline Naudion, service de maladies infectieuses et tropicales, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique Hôpitaux de Paris

Gaud Catho, Service de prévention et contrôle de l'infection, Hôpitaux Universitaire de Genève

Kevin Builler, Service de maladies infectieuses - CHU Besançon

Simon Bessis, Service de maladies infectieuses et tropicales, Hôpital Kremlin-Bicêtre, Assistance Publique Hôpitaux de Paris

Annexe 3 : synthèse des auditions des représentants de la SPILF, SFAR et de la SRLF

Chacune des personnes auditionnées indique avoir une expérience dans la prise en charge du Covid-19, en médecine et en réanimation.

SPILF :

La personne auditionnée exerce à la Pitié Salpêtrière (ESR), indique une absence de prescription d'anti IL6 lors de la 1^{ère} vague.

Utilisation du tocilizumab à titre compassionnel à partir de juillet 2020 pour des patients très inflammatoires avec un début de dégradation puis pour des patients s'aggravant sous corticothérapie.

A l'issue des résultats de l'étude REMAP-CAP qui montrent une baisse de la mortalité de 10 % à J28 : augmentation de l'utilisation de Tocilizumab, qualifiée de parcimonieuse chez les

- patients ne répondant pas à la corticothérapie
- patients récusés en réanimation

Limites : infections secondaires sous corticothérapie et tocilizumab avec possible augmentation des abcès purulents pulmonaires).

A noter qu'environ 4/5 patients hospitalisés en réanimation reçoivent du tocilizumab, et qu'une 2^{ème} dose a été souvent administrée, ce qui ne serait plus le cas aujourd'hui.

SRLF

La personne auditionnée indique être impliquée dans l'élaboration des recommandations, et rapporte une expérience uniquement pour les patients de réanimation (patients presque tous en détresse respiratoire, environ 4 % présentant d'autres pathologies), a participé à l'étude CORIMUNO, au cours de laquelle le tocilizumab a été utilisé sans effet secondaire majeur.

Le tocilizumab est quasi systématiquement prescrit pour les malades en réanimation non ventilés même avec un niveau de preuve allant de faible à intermédiaire (effets sur mortalité et recours à la ventilation). Pour les patients sous ventilation mécanique : discussion au cas par cas.

La prescription s'effectue si possible après 48h de dexaméthasone. Il faut noter que les patients initialement en médecine avant leur transfert en réa sont déjà traités par dexaméthasone avant le transfert.

Il existe un probable effet bénéfique du tocilizumab sur la réduction du recours à la ventilation mécanique.

L'étude Cochrane a peu de puissance et nécessite des études complémentaires

Peu de niveau de preuve pour le risque d'infection secondaire ; la corticothérapie à forte dose et la ventilation mécanique sont également à risque d'infection secondaire.

SFAR

La personne auditionnée complète les propos énoncés par les 2 premières personnes auditionnées.

La corticothérapie et le tocilizumab ont été assez vite acceptés dans le SDRA et sont largement prescrits

Utilisation possible d'une 2^{ème} dose en l'absence de réponse à 48h de la première dose.

N'a pas l'impression d'une augmentation des complications infectieuses avec le tocilizumab lors de la 2^e vague.

Eviter le tocilizumab après 48 h de ventilation mécanique et au-delà de 10 jours de l'évolution du Covid-19 (risque surinfection)

Avis produit par le HCSP

Le 17 juin 2021

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr