 Département de Médecine Aiguë Service de Pharmacologie et Toxicologie Cliniques	Date création V 1.0: 28.03.2020 Date version actuelle: 2.11.2020	Version 1.4
	Rédacteur : F. Curtin, J. Terrier	Révisé et validé par : C. Samer, groupe Guidelines COVID
Anakinra et COVID-19 : évaluation pharmacologique		

A retenir :

- A ce jour, nous ne disposons pas de données provenant d'études randomisées contrôlées concernant les anti-IL-1.
- Il existe plusieurs études de niveau d'évidence faible (études rétrospectives et séries de cas) qui pourraient parler en faveur d'une efficacité de l'anakinra sur des issues cliniques et biologiques chez les patient.es atteint.es de pneumonie sévère associée au SARS-CoV-2 et ayant des marqueurs inflammatoires élevés.
- Le 29.10, l'ASNM a annoncé la suspension des inclusions dans l'essai ANACONDA-COVID-19 par le CHRU de Tours, promoteur de l'essai, suite à une revue intermédiaire des données de l'essai montrant une surmortalité précoce dans le groupe anakinra. La suspension des inclusions concerne tous les essais cliniques menés avec l'anakinra en France dans l'indication COVID-19.
- Il existe à ce jour 26 essais cliniques référencés sur clinicaltrial.gov dont 21 études d'intervention évaluant l'anakinra dans le COVID-19.
- Une étude randomisée contrôlée vs placebo n'a pas montré d'efficacité du ruxolitinib dans les pneumonies à SARS-CoV-2 sévères (mais faible nombre de participant.es ne permettant pas de conclure). 21 essais dont 16 d'intervention pour le ruxolitinib et 14 études dont 11 d'intervention pour le baricitinib sont en cours ; 1 RCT en cours concerne l'émapalumab.

L'interleukine-1 (IL-1) est une cytokine pro-inflammatoire typique. Il existe deux ligands distincts (IL-1 α et IL-1 β) qui se lient au récepteur à l'IL-1 de type 1 (IL-1R1). Cette liaison va générer de nombreux médiateurs inflammatoires secondaires (prostaglandines, cytokines et chemokines) (Cavalli et Dinarello 2018). La surexpression de l'IL-1 est impliquée dans de nombreux troubles inflammatoires, notamment la goutte, la polyarthrite rhumatoïde (PR), le diabète de type 2, l'athérosclérose et l'infarctus aigu du myocarde. L'anakinra est la forme recombinante de l'antagoniste du récepteur naturel de l'IL-1 (IL-1Ra) ; l'IL-1Ra empêche la liaison de l'IL-1 α ainsi que de l'IL-1 β à l'IL-1R1. L'anakinra a été développé comme un médicament anti-inflammatoire. En Europe, l'anakinra (Kineret®) est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la maladie de Still et du syndrome périodique associé à la cryopyrine.

En raison de ses propriétés anti-IL1, l'anakinra a été proposé pour le traitement des syndromes à haut taux d'IL1, notamment le syndrome d'activation des macrophages (MAS) qui est observé dans certains cas de PR ainsi qu'au cours de septicémies. Crayne et al (2019) décrivent le MAS comme : « Synonyme de lymphohistiocytose hémophagocytaire secondaire, le syndrome d'activation des macrophages (MAS) est un terme utilisé par les rhumatologues pour décrire une complication potentiellement mortelle des troubles inflammatoires systémiques, le plus souvent l'arthrite idiopathique juvénile systémique et le lupus érythémateux systémique. Les caractéristiques cliniques et de laboratoire du MAS comprennent une fièvre soutenue, une hyperferritinémie, une pancytopénie, une coagulopathie fibrinolytique et une dysfonction hépatique ».

Anakinra et COVID-19 : évaluation pharmacologique

De manière pragmatique, Crayne et al (2019) proposent l'approche suivante pour traiter ce syndrome :

TABLE 2 | MAS therapies directed at cytokine blockade and disruption of cell-cell interactions.

Reported cytokine target	Therapeutic mechanism	Example
IL-1	IL-1 receptor antagonist	Anakinra, canakinumab (35)
IL-6	Anti-IL-6R monoclonal Ab	Tocilizumab (36, 37)
IL-18	IL-18 binding protein	Not commercially available (38)
CD28	CTLA4-Ig	Abatacept (39)
JAK1/2	JAK inhibitor	Tofacitinib (40)
Theoretical cytokine target	Proposed mechanism	Example
IL-10	Recombinant IL-10 protein	None available (41)
IL-33	Anti-IL-33R monoclonal Ab	None available (42)
IFN γ	Anti-IFN γ monoclonal Ab	None available (34, 43)

TNF, tumor necrosis factor; Ab, antibody; IL, interleukin; R, receptor; CTLA, cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; Ig, immunoglobulin; JAK, Janus kinase; IFN γ , interferon-gamma.


Plus précisément, un bénéfice de l'anakinra a été mis en avant dans un case report de MAS dans la PR (Schulert et Grom 2014).

Ce syndrome a également été identifié comme la cause de décès précoce dans les cas de septicémie bactérienne (Karakike et al 2019). En particulier, en cas de septicémie, le blocage du récepteur IL1 par l'anakinra a été associé à une augmentation de la survie (Shakoory et al 2016).

L'anakinra est actuellement testé dans le cadre d'un essai chez des patient.es atteint.es de septicémie: l'étude PROVIDE (personalized randomized trial of validation and restoration of immune dysfunction in severe infections and sepsis; EudraCT 2017-002171-26; ClinicalTrials.gov identifier NCT03332225). (Karakike 2019). L'essai est en cours.


Données publiées et revues par des pairs

- Une étude rétrospective observationnelle italienne monocentrique (Cavalli G et al) publiée dans le Lancet Rheumatology a évalué l'apport de l'anakinra à haute dose chez des patient.es présentant un ARDS modéré à sévère associé au SARS-Cov2 et une hyperinflammation (CRP \geq 100 mg / L, ferritine \geq 900 ng / mL, ou les deux) pris en charge par une ventilation non-invasive hors des soins intensifs et qui ont reçu un traitement standard (200 mg d'hydroxychloroquine deux fois par jour par voie orale et 400 mg de lopinavir avec 100 mg de ritonavir deux fois par jour par voie orale). 29 patient.es ont reçu une dose forte

 Département de Médecine Aiguë Service de Pharmacologie et Toxicologie Cliniques	Date création V 1.0: 28.03.2020 Date version actuelle: 2.11.2020	Version 1.4
	Rédacteur : F. Curtin, J. Terrier	Révisé et validé par : C. Samer, groupe Guidelines COVID
Anakinra et COVID-19 : évaluation pharmacologique		

d'anakinra (5mg/kg 2x/j IV) jusqu'à amélioration clinico-biologique (paramètres inflammatoires, rapports pO₂/FiO₂) puis une dose plus basse (100 mg 2x/j sc) pendant 3 jours pour éviter les rechutes. Le groupe contrôle (n=16) était composé de patient.es admis.es à l'hôpital avant l'utilisation de l'anakinra, qui remplissaient rétrospectivement les critères d'éligibilité à l'anakinra et qui ont reçu les mêmes traitements standards. 7 patient.es ont par ailleurs reçu une dose faible d'anakinra 100 mg 2x/j qui a été stoppée prématurément à 7 jours en raison de l'absence d'amélioration clinico-biologique. L'anakinra à haute dose a été associé à une diminution de la mortalité à 21 jours comparé au groupe contrôle (HR non ajusté 0·20, 95% CI 0·04–0·63, p=0·009) mais n'a pas été associé à une différence sur la nécessité du recours à la ventilation mécanique (HR non ajusté 0·5, 95% CI 0·16–1·30, p=0·15). Cependant, le traitement a été interrompu en raison d'événements indésirables chez sept (24%) patient.es après une durée médiane de traitement de 9 jours (IQR 8-10). Plus précisément, quatre (14%) patient.es ont développé une bactériémie à *Staphylococcus epidermidis*, alors que trois patient.es (10%) ont présenté une élévation des tests hépatiques. A noter qu'une bactériémie et une élévation des tests hépatiques sont également survenues chez deux (13%) et cinq (31%) patient.es du groupe contrôle. Les limitations de l'étude sont principalement liées à son design rétrospectif, l'absence d'ajustement sur les co-morbidités du groupe contrôle et le fait que les deux groupes ont été traités à des périodes différentes.

- Une étude française monocentrique (Huet T et al ; Groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph) a inclus de manière prospective 52 patient.es avec une pneumonie au SARS-Cov2 ayant reçu de l'anakinra en sc (100 mg 2x/j pour 72 h, puis 100 mg 1x/j pour 7 jours ; en plus du traitement standard of care) et a étudié son effet sur une issue principale composite comprenant l'admission aux soins intensifs, le recours à la ventilation mécanique invasive ou le décès. Le groupe contrôle comprend 44 patient.es inclus.es rétrospectivement selon les mêmes critères d'inclusion et ayant reçu les traitements standard of care de l'époque. Les auteurs ont observé que l'issue principale est survenue chez 13 (25%) patient.es du groupe anakinra et 32 (73%) patient.es du groupe contrôle (risque relatif [HR] 0·22 [IC 95% 0·11–0·41; p <0,0001]. L'effet de traitement de l'anakinra est resté significatif dans l'analyse multivariée (HR 0,22 [IC 95% 0,10-0,09]; p = 0 0002). Comme on pouvait s'y attendre il existe de différences importantes entre les caractéristiques des patient.es de chaque groupe telles que le BMI (plus petit dans le groupe anakinra) et l'utilisation d'hydroxychloroquine et azythromycine chez un plus grand nombre de patient.es sous anakinra. Même si ces facteurs ont été pris en compte dans l'analyse multivariée, on ne peut exclure d'autres biais non pris en compte lié au fait que le groupe anakinra et contrôle n'ont pas été traités au même moment. Au niveau du profil de sécurité, sept (13%) patient.es du groupe anakinra et quatre (9%) patient.es du groupe contrôle ont présenté une élévation des aminotransférases (plus de trois fois la limite supérieure de la normale). Dix (19 %) des patient.es dans le groupe anakinra et cinq (11%) dans le groupe historique a développé un événement thromboembolique pendant son séjour à l'hôpital. Aucun.es des patient.es du groupe anakinra n'a présenté d'infection bactérienne documentée pendant le séjour à l'hôpital.

 Département de Médecine Aiguë Service de Pharmacologie et Toxicologie Cliniques	Date création V 1.0: 28.03.2020 Date version actuelle: 2.11.2020	Version 1.4
	Rédacteur : F. Curtin, J. Terrier	Révisé et validé par : C. Samer, groupe Guidelines COVID
Anakinra et COVID-19 : évaluation pharmacologique		

- Les autres publications concernent des séries de cas. Elles sont limitées par leur taille, l'absence de contrôle sur les co-médications et l'absence de groupe contrôle.

Une série de cas (n=8) (Dimopoulos G et al) rapporte les effets de l'anakinra (200mg IV 3x/j pendant 1 semaine) administré chez des patient.es diagnostiqué.es pour un syndrome hémophagocytaire réactionnel (ou syndrome d'activation macrophagique, SHR) associé au SARS-Cov2 provenant de 3 centres de soins intensifs grecs et 1 centre de soins intensifs néerlandais. Ces patient.es présentaient tous des comorbidités sévères, tous ont reçu un traitement concomitant d'hydroxychloroquine et certains des stéroïdes (3). Tous étaient sous ventilation mécanique (rapports pO₂/FiO₂ à <100mmHg). A 28 jours, trois patient.es sont décédé.es. Le reste des patient.es a vu ses paramètres inflammatoires, HScore et besoin en oxygène s'améliorer.


Aouba A et al (CHU Caen, France) rapportent leur expérience chez neuf patient.es atteint.es de pneumonie COVID-19 modérée à sévère (taux de CRP élevés) traités avec une dose faible d'anakinra sous-cutané (100 mg deux fois par jour les jours 1 à 3, puis 100 mg/jour à partir des jours 4 à 10). On constate une amélioration sur les paramètres inflammatoires (CRP, ferritine) et les besoins en oxygène chez 8 patient.es, tandis que le neuvième a présenté une insuffisance respiratoire aiguë après la première dose d'anakinra, entraînant un arrêt prématuré et une admission en unité de soins intensifs. Ce résultat n'a pas été considéré comme lié au traitement d'anakinra. Les neuf patient.es étaient en vie au cours du suivi de 11 jours. Il n'y a pas eu d'effets indésirables significatifs.

Pontali et al rapportent une série de 5 cas présentant une pneumonie modérée à sévère SARS-Cov2 ayant reçu des hautes doses d'anakinra (100 mg 3x/j IV pendant 24 à 48 heures, suivi d'une réduction progressive, selon la réponse clinique) en plus du traitement standard (hydroxychloroquine, azythromycine, lopinavir/ritonavir, oxygénothérapie et CPAP). Tou.tes ont montré une amélioration rapide des paramètres inflammatoires et des besoins en O₂ et ont pu regagner leur domicile entre 6 et 13 jours après le début du traitement d'anakinra. A noter que 3/5 patient.es ne présentaient pas de comorbidités et que l'âge des patient.es étaient plutôt jeunes (40 à 62 ans).

Day JW et al rapportent une série de 3 patient.es connus pour une leucémie aiguë (2 myéloïdes, 1 lymphoblastique) en cours de chimiothérapie d'induction et ayant développé un syndrome d'activation macrophagique associé à une pneumonie à SARS-Cov2, ayant reçu de l'anakinra 100-200mg 3x/j avec une évolution favorable tant sur le plan biologique que clinique. A noter que les trois patient.es ont reçu également des IVIG et des corticostéroïdes et qu'ils n'ont pas nécessité de ventilation invasive.

Etudes cliniques en cours

Au 20.10.2020, 26 essais cliniques impliquant l'anakinra dans COVID-19 sont en cours dont 21 d'intervention (<https://clinicaltrials.gov>). Plusieurs essais portent sur des patient.es atteint.es d'une

 Département de Médecine Aiguë Service de Pharmacologie et Toxicologie Cliniques	Date création V 1.0: 28.03.2020 Date version actuelle: 2.11.2020	Version 1.4
	Rédacteur : F. Curtin, J. Terrier	Révisé et validé par : C. Samer, groupe Guidelines COVID
Anakinra et COVID-19 : évaluation pharmacologique		

maladie grave. Ces essais sont dominés par l'essai REMAP-CAP (NCT02735707), dont le recrutement est ouvert et cible 7100 patient.es. Les cinq autres essais totalisent moins de 400 participant.es recevant de l'anakinra et ont des issues d'efficacité qui diffèrent entre eux. Certains essais portent sur l'efficacité clinique et d'autres sur l'efficacité biologique. Les quatre autres essais comprennent des patient.es atteint.es d'une maladie moins grave mais hospitalisés, avec un recrutement total d'environ 250 participant.es. Ces essais ont le plus souvent la mortalité comme critère d'efficacité. Seuls cinq essais mentionnent explicitement la ferritine comme issue d'efficacité, qui est considéré comme un paramètre important pour évaluer l'hyperinflammation. Au vu des différences constatées entre les études sur le design et les critères d'efficacité, la réalisation d'une méta-analyse sera rendue plus difficile.

Annnonce de l'ANSM le 29.10

L'ANSM a annoncé la suspension des inclusions dans l'essai ANACONDA-COVID-19 par le CHRU de Tours, promoteur de l'essai, suite à une revue intermédiaire des données de l'essai montrant une surmortalité précoce dans le groupe anakinra + SOC. La suspension des inclusions concerne maintenant en France tous les essais cliniques menés avec l'anakinra dans l'indication COVID-19.

<https://www.anism.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Suspension-des-inclusions-en-France-dans-les-essais-clinique-évaluant-l-anakinra-dans-la-prise-en-charge-de-la-COVID-19-Point-d-information>


Emapalumab

L'émapalumab (Gamifant® approuvé aux États-Unis, mais pas en CH) est un anticorps monoclonal qui est antagoniste de l'interféron gamma (IFN γ). Il est indiqué pour le traitement des patient.es pédiatriques et adultes atteint.es de lymphohistiocytose hémophagocytaire primaire (HLH).

Nous avons retrouvé 1 étude en cours concernant l'émapalumab (NCT04324021). Il s'agit d'une étude randomisée, contrôlée, open label à 3 bras (emapalumab, anakinra, standard of care) qui compte enrôler 54 participant.es avec une détresse respiratoire et dont l'issue principale d'efficacité est la proportion de patient.es n'ayant pas nécessité de ventilation mécanique ou d'ECMO

JAK Inhibitors

Comme le mentionne un article récent de Stebbing et al (2020), certains inhibiteurs de la janus-kinase pourraient jouer un rôle dans le traitement des cas graves de COVID-19, lorsqu'une réponse inflammatoire exacerbée provoque des lésions pulmonaires et la mortalité qui s'ensuit. Les auteur.es mentionnent en

 Département de Médecine Aiguë Service de Pharmacologie et Toxicologie Cliniques	Date création V 1.0: 28.03.2020 Date version actuelle: 2.11.2020	Version 1.4
	Rédacteur : F. Curtin, J. Terrier	Révisé et validé par : C. Samer, groupe Guidelines COVID
Anakinra et COVID-19 : évaluation pharmacologique		

particulier le baricitinib (Olumiant® approuvé en CH pour la polyarthrite rhumatoïde), le fedratinib (approuvé aux États-Unis pour la myélofibrose, pas encore en CH), et le ruxolitinib (Jakavi®, approuvé en CH pour la myélofibrose et la polycythémie) qui sont de puissants anti-inflammatoires dotés de mécanismes d'inhibiteurs de signalisation JAK-STAT et sont considérés comme susceptibles d'être efficaces contre les conséquences des taux élevés de cytokines (y compris l'interféron- γ) observés chez les patient.es infecté.es par le SARS-CoV-2. Les auteur.es suggèrent que le baricitinib, en raison de sa grande affinité pour la protéine kinase 1 associée aux adaptateurs (AAK1), serait la meilleure molécule. Ces molécules ont toutes un effet immunomodulateur avec une augmentation du risque d'infections mais, selon les auteur.es, il est probable que le risque est acceptable pour une administration à court terme.


Une récente étude randomisée contrôlée chinoise (Cao Y et al 2020) a évalué l'efficacité du ruxolitinib (n=20 patients) vs placebo chez des patient.es avec pneumonie sévère à SARS-Cov2. Les auteur.es ont observé une tendance à l'amélioration clinique radiologique plus rapide dans le groupe ruxolitinib sans être significatif. Le traitement a été bien toléré.

Nous avons retrouvé 14 études en cours impliquant le baricitinib (dont 11 interventionnelles) et 21 dont 16 d'intervention pour le ruxolitinib. Parmi les plus grandes études on peut citer celle coordonnée par l'université de Cambridge (n=1167 prévus ; NCT04390464), randomisée, open label à 3 bras (ravulizumab, baricitinib vs standard of care), outcome composite (mortalité, ventilation mécanique, ECMO, soutien des organes cardiovasculaires ou insuffisance rénale) ; celle coordonnée par la National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) aux Etats-Unis (n=1032 prévus ; NCT04401579), randomisée en double aveugle à 3 bras (placebo, remdesivir, baricitinib), issue principale : temps de récupération (issue composite : RAD sans limitation dans l'activité, hospitalisé mais sans nécessité d'O₂ ou de soins médicaux) ; celle coordonnée par l'institut de santé de la Nouvelle-Ecosse au Canada (n=1000 prévus ; NCT04321993), 3 bras non randomisée en open label (lopinavir/ritonavir, hydroxychloroquine, baricitinib), issue principale : état clinique en 7 points à J15 ; et une étude nationale danoise (n=1500, NCT04345289) en double aveugle, contrôlée contre placebo, avec six bras de traitement parallèles consistant en du plasma convalescent, sarilumab, hydroxychloroquine, baricitinib, placebo intraveineux et sous-cutané, ou placebo oral. Le reste des études sont de plus petites tailles et se concentrent sur les issues de sécurité. Pour le ruxolitinib on peut citer l'étude sponsorisée de phase III randomisée par Novartis (NCT04362137) et l'étude multicentrique américaine (RUXCOVID-DEVENT) (NCT04377620) qui prévoient toutes deux l'inclusion de 500 patients.

References

Andrew King et al (2020) Anakinra in COVID-19: important considerations for clinical trials. The lancet rheumatology. Published: May 21, 2020 DOI: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30160-0](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30160-0)

[https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913\(20\)30160-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913(20)30160-0/fulltext)

 Département de Médecine Aiguë Service de Pharmacologie et Toxicologie Cliniques	Date création V 1.0: 28.03.2020 Date version actuelle: 2.11.2020	Version 1.4
	Rédacteur : F. Curtin, J. Terrier	Révisé et validé par : C. Samer, groupe Guidelines COVID
Anakinra et COVID-19 : évaluation pharmacologique		

Aouba A, Baldolli A, Geffray L, et al. Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: case series [published online ahead of print, 2020 May 6]. *Ann Rheum Dis.* 2020;annrheumdis-2020-217706. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217706

<https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/early/2020/05/05/annrheumdis-2020-217706.full.pdf>

Cao Y, Wei J, Zou L, Jiang T, Wang G, Chen L, Huang L, Meng F, Huang L, Wang N, Zhou X, Luo H, Mao Z, Chen X, Xie J, Liu J, Cheng H, Zhao J, Huang G, Wang W, Zhou J. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Jul;146(1):137-146.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.019. Epub 2020 May 26. PMID: 32470486; PMCID: PMC7250105.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32470486/>

Cavalli G, Dinarello C Anakinra Therapy for Non-cancer Inflammatory Diseases. *Front Pharmacol.* 2018 Nov 6;9:1157. doi: 10.3389/fphar.2018.01157. eCollection 2018.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6232613/>

Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *The Lancet Rheumatology.* May 2020. doi:10.1016/s2665-9913(20)30127-2

[https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913\(20\)30127-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913(20)30127-2/fulltext)

Crayne CB1, Albeituni S2, Nichols KE2, Cron RQ1 The Immunology of Macrophage Activation Syndrome. *Front Immunol.* 2019 Feb 1;10:119. doi: 10.3389/fimmu.2019.00119. eCollection 2019.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6367262/pdf/fimmu-10-00119.pdf>


Day JW, Fox TA, Halsey R, Carpenter B, Kottaridis PD. IL-1 blockade with anakinra in acute leukaemia patients with severe COVID-19 pneumonia appears safe and may result in clinical improvement [published online ahead of print, 2020 May 21]. *Br J Haematol.* 2020;10.1111/bjh.16873. doi:10.1111/bjh.16873

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.16873>

Dimopoulos G, de Mast Q, Markou N, et al. FAVORABLE ANAKINRA RESPONSES IN SEVERE COVID-19 PATIENTS WITH SECONDARY HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS [published online ahead of print, 2020 May 14]. *Cell Host Microbe.* 2020;10.1016/j.chom.2020.05.007. doi:10.1016/j.chom.2020.05.007

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1931312820302894>

Thomas Huet, MD et al (2020). Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *The lancet rheumatology.* Published: May 29, 2020 DOI: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30164-8](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30164-8)

 Département de Médecine Aiguë Service de Pharmacologie et Toxicologie Cliniques	Date création V 1.0: 28.03.2020 Date version actuelle: 2.11.2020	Version 1.4
	Rédacteur : F. Curtin, J. Terrier	Révisé et validé par : C. Samer, groupe Guidelines COVID
Anakinra et COVID-19 : évaluation pharmacologique		

[https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913\(20\)30164-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913(20)30164-8/fulltext)

Karakike E1, Giamarellos-Bourboulis EJ1. Macrophage Activation-Like Syndrome: A Distinct Entity Leading to Early Death in Sepsis. Front Immunol. 2019 Jan 31;10:55. doi: 10.3389/fimmu.2019.00055. eCollection 2019.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6365431/>

Mehta P, McAuley D, Brown M et al COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression The Lancet Published on line 12 March

<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2930628-0>

Pontali E, Volpi S, Antonucci G, et al. Safety and efficacy of early high-dose IV anakinra in severe COVID-19 lung disease [published online ahead of print, 2020 May 10]. J Allergy Clin Immunol. 2020;S0091-6749(20)30634-5. doi:10.1016/j.jaci.2020.05.002

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674920306345>

Schulert GS1, Grom AA. Pathogenesis of macrophage activation syndrome and potential for cytokine-directed therapies. Annu Rev Med. 2015;66:145-59. doi: 10.1146/annurev-med-061813-012806. Epub 2014 Nov 5

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5846123/>

Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, et al. Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of macrophage activation syndrome: reanalysis of a prior phase iii trial. Crit Care Med 2016; 44: 275–81.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5378312/>

Stebbing J, Phelan A, Griffin I et al COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments Lancet Infectious Disease .Volume 20, ISSUE 4, P400-402, April 01, 2020

[https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30132-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30132-8/fulltext)