

Anti-IL6R et COVID-19 : évaluation pharmacologique

A retenir :

- Huit études randomisées contrôlées sont publiées et revues par des pairs (l'étude RCT en double aveugle contre placebo de Stone JH et al 2020; les RCT ouvertes REMAP-CAP, RCT-TCZ-COVID-191, CORIMUNO-192 et Veiga et al 2021 ; la RCT vs favipiravir de Hong Zhao et al 2020 ; les deux études EMPACTA et COVACTA, RCTs de phase III en double aveugle sponsorisées par Roche), et deux sont disponibles sous formes de pré-print (RCT ouverte RECOVERY et petite RCT ouverte de Dongsheng W et al 2020 et)
- Trois études ont atteints leurs objectifs principaux et ont montré que les patients souffrant de pneumonie à COVID-19 qui ont reçu du tocilizumab plus les soins standards avaient:
 - o EMPACTA (pneumonie modérée à sévère, à l'exclusion de patients aux soins intensifs ; petit collectif de 389 patients, 55.4% seulement des patients dans le bras TCZ reçoivent de la dexaméthasone): 44% moins de chance de progresser vers la ventilation mécanique ou le décès que les patients ayant reçu un placebo plus les soins standards (TCZ 12.0%; 95% IC95% 8.5-16.9 vs placebo 19.3% IC95% 13.3-27.4 ; hazard ratio, 0.56; IC95% 0.33-0.97; P=0.04), mais sans amélioration sur les décès toutes causes à 28j (10,4% groupe tocilizumab vs 8,6% groupe placebo; IC à 95%, - 5,2 à 7,8)
 - o RECOVERY (population inclue hétérogène, mais très grand collectif représentatif de 4116 adultes, 82% sous dexaméthasone, CRP>75 mg/L) : une diminution de 14% des décès dans les 28 jours par rapport aux patients ayant reçu un placebo plus les soins standards (29% sous tocilizumab vs 33% sous SOC, rate ratio 0,86; IC95% 0,77 – 0,96 ; p = 0,007).
 - o REMAP-CAP (population inclue : Soins Intensifs - nécessite un support d'organe, 93% de ceux inclus après juin 2020 reçoivent de la dexaméthasone ; petit collectif de 353 patients) : une diminution de 30% des décès (27,0% sous anti-IL6 vs 35,8% sous SOC, OR ajusté moyen pour le tocilizumab 1.64 ; IC95% 1.14 à 2.35) et une augmentation de 64% de l'amélioration clinique par rapport aux patients ayant reçu un placebo + soins standards (nombre de jours médians sans support d'organe sous TCZ = 10 (intervalle interquartile [IQR] -1 à 16) vs 0 (IQR -1 à 15) dans le groupe contrôle ; OR médian ajusté 1.64 ; IC95% 1.25-2.14).
- L'amélioration de la survie sans nécessité de ventilation non invasive ou mécanique à J14 (étude CORIMUNO-192) et l'amélioration de l'issue principale sur des critères radiologiques (Hong Zhao et al 2020) sont discutables compte tenu des nombreuses limites de ces études.
- Les 5 autres RCT sont négatives, n'ayant pas atteint leur outcome principal (intubation ou décès pour Stone JH et al ; amélioration clinique pour COVACTA et Dongsheng W et al 2020 ; amélioration de la survie à jour 28 pour Veiga et al 2021 ; amélioration du rapport PaO2/FiO2, admission aux soins intensifs et décès pour RCT-TCZ-COVID-191).
- Au final, 3 RCTs (EMPACTA, RECOVERY, et REMAP-CAP) ont démontré un bénéfice et 7 autres RCT sont considérées comme négatives. En raison de la grande diversité des outcomes principaux, des populations incluses et de leurs résultats contrastés, il est difficile à l'heure actuelle d'établir la place du tocilizumab dans la prise en charge thérapeutique.
- Le très grand nombre de patients inclus dans l'étude RECOVERY permet d'affiner notre position : dans cette étude, les patients qui bénéficient du tocilizumab sont en grande majorité sous dexaméthasone (ce qui, par exemple, n'est pas le cas dans l'essai COVACTA puisque seuls 19% des patients dans le bras TCZ recevaient de la dexaméthasone), ce qui

pourrait indiquer un effet additif, voire synergique de la double association anti-inflammatoire. Comme lors de tous les essais COVID-19, le timing de l'intervention est crucial et ces différences sont expliquent en partie sans doute les différences d'efficacité du blocage IL-6 dans les différents essais. Il est à noter que dans RECOVERY, les patients étaient randomisés si leur CRP était supérieure à 75 mg/l, sans autres critères restrictifs. Enfin, le tocilizumab était utilisé à dose de 8mg/kg, mais pouvait être répété à 12-24h (chez environ 1/3 des patients) selon l'appréciation des cliniciens.

- En résumé (évaluation GRADE d'une méta-analyse en réseau de ces résultats), les inhibiteurs de l'Interleukin-6 réduisent probablement le risque de ventilation mécanique (30 événement de moins sur 1000, IC 95% : 46 de moins à 10 de moins, certitude modérée) ainsi que la durée de séjour hospitalier (4.3 jours de moins, de 8.1 à 0.5 de moins, certitude basse). Toutefois, la réduction éventuelle de mortalité reste incertaine (15 décès de moins sur 1000, de 30 de moins à 6 de plus, certitude basse).
- Les essais cliniques n'ont pas mis en évidence de signal de sécurité suite à l'utilisation de TCZ.
- Il n'y a pas d'essai en cours actuellement en Suisse incluant un bras de traitement de tocilizumab et l'inclusion de patients dans un large essai clinique n'est donc pas possible.
- L'utilisation off label du TCZ est possible en Suisse.
- ***Dans ce contexte, le rapport bénéfice/risque semble favorable chez les patients avec covid sévères oxygène-dépendants, déjà sous traitement de stéroïdes, dont l'évolution est 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.***

→ Pour les **recommandations** aux HUG, se référer au document intitulé :
« *Tocilizumab – recommandations et considérations pratiques* »

Tableau 1 : Résumé des dernières grandes études (RCTs) publiées sur le tocilizumab (d'après metaevidence.org) à l'exception de (Hong Zhao et al 2020) et (Dongsheng W et al 2020)

Study	Ref.	studied treatment	control treatment	patients	study risk of bias	sample sizes
COVID 19 hospitalized meta-analysis						
RCT-TCZ-COVID-19, 2021 NCT04346355	🔗	RCT tocilizumab	standard of care	COVID 19 hospitalized	some concern ●●●●○	60/66
RECOVERY, 2021 NCT04381936	🔗	RCT tocilizumab	standard of care	COVID 19 hospitalized	some concern ●●●●○	2022/2094
COVID-19 mild to moderate meta-analysis						
CORIMUNO-19, 2020 NCT04331808	🔗	RCT tocilizumab	standard of care	COVID-19 mild to moderate	some concern ●●●●○	64/67
EMFACTA, 2020 NCT04372186	🔗	RCT tocilizumab	placebo	COVID-19 mild to moderate	some concern ●●●●○	259/129
COVID-19 severe or critically meta-analysis						
REMAP-CAP tocilizumab, 2021 NCT02735707	🔗	RCT tocilizumab	standard of care	COVID-19 severe or critically	some concern ●●●●○	353/402
Veiga, 2021 NCT04403885	🔗	RCT tocilizumab	control	COVID-19 severe or critically	some concern ●●●●○	65/64
BACC Bay Tocilizumab Trial, 2020 NCT04356937	🔗	RCT tocilizumab	placebo	COVID-19 severe or critically	low ●●●●○	161/81
COVACTA (Rosas), 2020 NCT04320615	🔗	RCT tocilizumab	placebo	COVID-19 severe or critically	some concern ●●●●○	294/144

1) Médicaments anti-récepteurs IL-6 enregistrés: généralités

Le rationnel derrière l'utilisation des molécules bloquant les récepteurs à l'interleukine 6 (IL-6) repose sur une accumulation de données montrant l'implication de l'IL6 dans le COVID-19. L'IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire produite par divers types de cellules, notamment les lymphocytes, les monocytes et les fibroblastes (Zhang C et al, 2020). L'infection par le SARS-CoV induit une production dose-dépendante d'IL-6 à partir des cellules épithéliales bronchiques (Yoshikawa T et al 2009). Les élévations des taux d'IL-6 peuvent être un médiateur important lorsque des réponses inflammatoires systémiques sévères se produisent chez les patients infectés par le SARS-CoV-2. Ainsi, les premières données pathologiques portant sur l'analyse de cytométrie de flux périphérique d'un patient décédé d'un ARDS associé au COVID a révélé une diminution des cellules CD4 et CD8, mais une augmentation de la proportion de cellules Th17 (Xu Z et al, 2020). Les cellules Th17 sont des cellules T auxiliaires différenciées des cellules Th0 qui sont principalement stimulées par l'IL-6 et IL-23 (Zhang C et al, 2020). L'inflammation systémique associée au COVID-19 est associée à une libération accrue de cytokines, comme l'indiquent les taux sanguins élevés d'IL-6, de protéine C réactive (CRP), de D-dimères et de ferritine (Zhou F et al, 2020, Huang C et al, 2020 ; Wang Z et al 2020). Une étude non publiée et ayant inclus 40 patients atteints de COVID-19 (dont 13 graves) suggère que les cas graves ont une augmentation des cytokines inflammatoires (IL-6, IL-10, IL-2 et IFN- γ) dans le sang périphérique (Jing Liu et al., postée le 22.02 sur medrxiv.org)

Trois anticorps monoclonaux (mAb) enregistrés bloquent les récepteurs IL6 (IL6R) :

- **Le tocilizumab (Actemra®, Roche)** est une immunoglobuline IgG1 humanisée qui se lie à l'IL6R soluble et lié à la membrane, inhibant la signalisation pro-inflammatoire de l'IL6. Ses principales indications enregistrées sont : la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite juvénile idiopathique systémique et l'artérite à cellules géantes. Il y a deux ans, la formulation IV du tocilizumab a été enregistrée (États-Unis, UE, Suisse) pour le traitement du syndrome de relargage de cytokines (SRC) sévère induit par les lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR) chez les adultes et les enfants (> 2 ans). Dans cette indication, le tocilizumab doit être administré par perfusion IV de 60 minutes à 8 mg/kg pour les patients > 30 kg, ou 12 mg/kg pour les patients < 30 kg. L'administration peut se faire seule ou en combinaison avec des corticostéroïdes. En cas de non-réponse, 3 administrations supplémentaires peuvent être effectuées avec un intervalle d'au moins 8 heures. Il est recommandé de ne pas dépasser la dose de 800 mg par perfusion. De manière intéressante, l'approbation de cette indication a été faite sur la base d'analyses rétrospectives de deux cohortes comprenant un total de 66 patients atteints de SRC induit par les lymphocytes T CAR, avec un taux de réponse de 76,5 % dans une cohorte et de 53 % dans l'autre, la réponse a été évaluée 14 jours après le début du traitement et a été définie comme une absence de fièvre et un arrêt du vasopresseur pendant au moins 24 heures.

Des rapports de cas isolés sont publiés sur l'efficacité du traitement des SRC non induit par les lymphocytes T CAR, comme les SRC suite à une transplantation de moelle osseuse. Le tocilizumab est aussi étudié pour ses effets protecteurs anti-IL6 dans l'infarctus du myocarde.

Il faut noter qu'en raison de son action immunomodulatrice, le tocilizumab est contre-indiqué dans les infections graves actives selon la notice d'emballage.

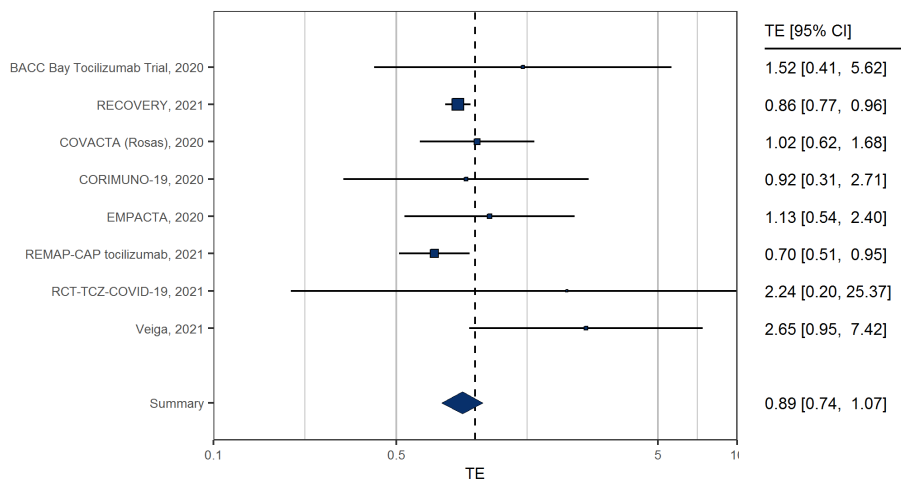
- **Le sarilumab (Kevzara®, Sanofi/Regeneron)** est une immunoglobuline IgG1 entièrement humaine qui se lie à l'IL6R soluble et lié à la membrane. Il est actuellement enregistré (États-Unis, UE, Suisse) pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Jusqu'à présent, aucun essai clinique ou rapport de cas n'a été publié sur l'utilisation du sarilumab dans le SRC. En raison de son action immunomodulatrice, le sarilumab est également contre-indiqué dans les infections graves actives selon la notice d'emballage.

- **Le siltuximab (Sylvant®, Janssen-Cilag)** est une immunoglobuline IgG1k chimérique empêchant la liaison de l'IL-6 humaine aux récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6 (IL-6R). Il est indiqué (États-Unis, UE, Suisse) pour le traitement des patients adultes atteints de la maladie de Castleman (MC) multicentrique, non-infectés par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) et le HHV-8

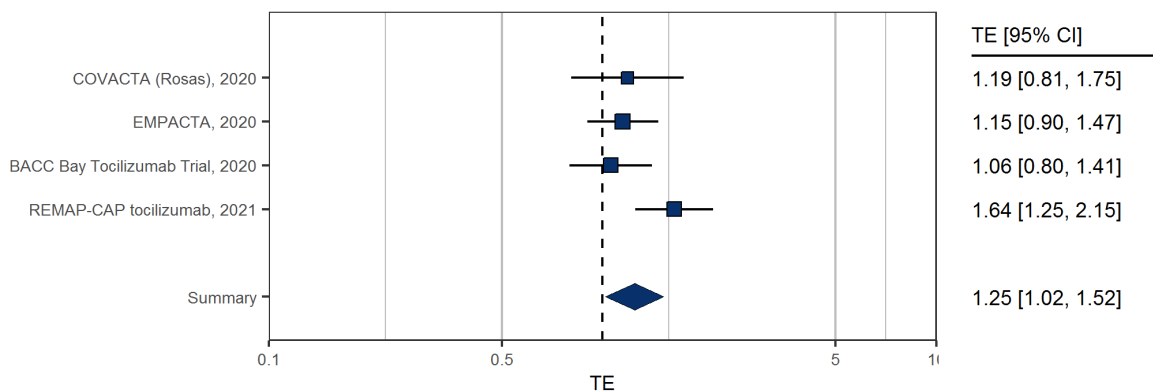
(virus d'herpès humain 8). Il est parfois utilisé pour le traitement du SRC induit par les lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR) en seconde ligne et hors indication (Maude SL et al, 2014).

Les agents anti-IL-6 sont des médicaments relativement bien tolérés (Sheppard M et al, 2017 ; swissmedicinfo.ch). Parmi les effets indésirables les plus courants on note les infections (principalement de la peau et des tissus mous) et les symptômes gastro-intestinaux (nausées, douleurs abdominales, gastrite, ulcération buccale, perforations intestinales chez les patients connus pour diverticulose). On note également des neutropénies transitoires, des perturbations des tests hépatiques, une hypercholestérolémie et des anaphylaxies.

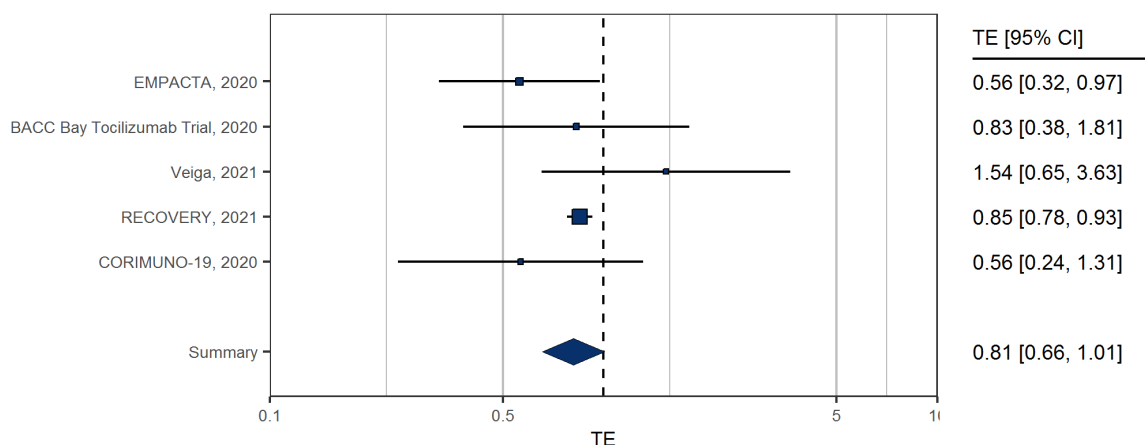
2) Anti-IL6R dans les infections à SARS-CoV-2 : informations disponibles en date du 26.02.2020



Effet du tocilizumab (vs placebo/soins standard) sur la mortalité dans les RCTs publiées (d'après metaevidence.org).



Effet du tocilizumab (vs placebo/soins standard) sur l'amélioration clinique dans les RCTs publiées (d'après metaevidence.org)



Effet du tocilizumab (vs placebo/soins standard) sur la mortalité et l'utilisation continue de la ventilation mécanique dans les RCTs publiées (d'après metaevidence.org).

2.1 Données publiées et revues par des pairs:

- Etudes randomisées:

- Etudes n'incluant pas de patients en soins intensifs :

- **L'étude EMPACTA** est une RCT de phase III en double aveugle contre placebo (Salama C et al 2020) parue le 17.12.2020 dans le NEJM (n=389 multicentriques dans les pays suivants : Brésil, Kenya, Mexique, Pérou, Afrique du Sud, États-Unis d'Amérique ; 223 de patients sont males ; gravité de pneumonie à SARS-CoV-2 : 35 cas légers, 242 cas modérés, 100 cas sévères, et pas de cas critique). Elle a montré une réduction de 44% de progression vers une ventilation mécanique ou le décès par rapport au placebo + soins standards (HR 0,56 ; 95% IC, 0,33 à 0,97 ; p=0.04). Concernant les outcomes secondaires, l'échec clinique, tel qu'évalué dans une analyse du délai d'événement, a favorisé le tocilizumab par rapport au placebo (HR 0,55; IC à 95%, de 0,33 à 0,93). Un décès quelle qu'en soit la cause au jour 28 est survenu chez 10,4% des patients du groupe tocilizumab et 8,6% du groupe placebo (différence 2,0 points de pourcentage; IC à 95%, - 5,2 à 7,8) ; des événements indésirables graves sont survenus chez 38 des 250 patients (15,2%) dans le groupe tocilizumab et 25 des 127 patients (19,7%) dans le groupe placebo. Même avec l'atteinte de l'outcome principal, l'étude a conclu qu'il n'y a pas une d'amélioration de la survie statistiquement significative.

Bon niveau d'évidence.

- Etudes incluant des patients de soins intensifs :

-**L'étude REMAP-CAP** est une RCT ouverte parue le 25.02.2021 dans le NEJM qui a évalué le tocilizumab et le sarilumab dans le cadre d'un essai international de plateforme adaptative multifactorielle chez des patients adultes atteints de Covid-19 sévère (unité de soins intensifs). Les patients ont été randomisés pour recevoir soit du tocilizumab (8 mg / kg) ou du sarilumab (400 mg) ou des soins standard (contrôle). Le critère de jugement principal était une échelle ordinaire combinant la mortalité à l'hôpital et les jours sans support d'organe (respiratoire ou cardiovasculaire) jusqu'au jour 21. L'essai utilise un modèle statistique bayésien avec des déclencheurs prédéfinis pour déclarer la supériorité, l'efficacité, l'équivalence ou la futilité. Au moment de l'analyse complète, 353 patients ont été randomisés au tocilizumab, 48 au sarilumab et 402 dans le groupe contrôle. Le tocilizumab et le sarilumab ont tous deux satisfait aux déclencheurs prédéfinis d'efficacité. Les jours médians sans support d'organe étaient de 10 (intervalle interquartile [IQR] -1, 16), 11 (IQR 0, 16) et 0 (IQR -1, 15) pour le tocilizumab, le sarilumab et le contrôle, respectivement. Par rapport au groupe contrôle, les « median adjusted odds ratios » étaient de 1,64 (IC à 95% 1,25 - 2,14) pour le

tocilizumab et 1,76 (95% IC, 1,17 - 2,91) pour le sarilumab, soit > 99,9% et 99,5% de probabilité de supériorité par rapport au contrôle. La mortalité hospitalière était de 27,0% (108/395) pour les anti-IL6 et 35,8% (142/397) pour le contrôle. Toutes les analyses secondaires soutiennent l'efficacité des antagonistes des récepteurs de l'IL-6.

Niveau d'évidence modéré : étude ouverte, co-médications non détaillées (corticostéroïdes, remdesivir), petite taille d'échantillon du sous-groupe sarilumab.

- **L'étude COVACTA** est une RCT en double aveugle et contrôlée par placebo sponsorisée par Roche (Rosas et al 2021) qui est parue le 25.02.2021 dans le NEJM. Au total, 452 patients hospitalisés souffrant de pneumonie grave à COVID-19 ont été recrutés dans 9 pays et 62 hôpitaux. Les patients ont reçu les soins standards avec tocilizumab Actemra/RoActemra® ou un placebo. Sur les 452 patients ayant subi une randomisation, 438 (294 dans le groupe tocilizumab et 144 dans le groupe placebo) ont été inclus dans les analyses primaires et secondaires. La valeur médiane de l'état clinique sur l'échelle ordinale au jour 28 (outcome primaire) était de 1,0 ([IC] à 95%, de 1,0 à 1,0) dans le groupe tocilizumab et de 2,0 (IC à 95%, de 1,0 à 4,0) dans le groupe placebo (différence entre les groupes, -1,0; IC à 95%, -2,5 à 0; P = 0,31 par le test de van Elteren). Concernant les outcomes secondaires : au jour 14, la valeur médiane de l'état clinique sur l'échelle ordinale à sept catégories était de 3,0 (IC à 95%, 2,0 à 4,0) dans le groupe tocilizumab et de 4,0 (IC à 95%, 3,0 à 5,0) dans le groupe placebo, pour une différence entre les groupes de -1,0 (IC à 95%, -2,0 à 0,5). Les décès rapportés à J 28 étaient au nombre de 58 patients (19,7%) dans le groupe tocilizumab et 28 (19,4%) dans le groupe placebo, pour une différence ajustée de 0,3 point de pourcentage (IC à 95%, -7,6 à 8,2; p = 0,94). Le nombre de jour médian sans ventilateur était de 22,0 (IC à 95%, 18,0 à 28,0) sous tocilizumab et de 16,5 (IC à 95%, 11,0 à 26,0) sous placebo, pour une différence de 5,5 jours (IC à 95%, -2,8 à 13,0). Le délai médian entre le départ et l'amélioration d'au moins deux catégories sur l'échelle ordinale à sept catégories était de 14 jours (IC à 95%, 12 à 17) dans le groupe tocilizumab et de 18 jours (IC à 95%, 15 à 28) dans le groupe placebo (Cox proportional-hazards ratio, 1,26; IC à 95%, 0,97 à 1,64). Le délai médian jusqu'à ce que les patients quittant ou prêts à quitter l'hôpital était de 20 jours (IC à 95%, 17 à 27) dans le groupe tocilizumab et de 28 jours (IC à 95%, 20 à non évaluable) dans le groupe placebo (Cox proportional-hazards ratio, 1,35; IC à 95%, 1,02 à 1,79). La durée médiane de séjour en soins intensifs était de 9,8 jours dans le groupe tocilizumab et de 15,5 jours dans le groupe placebo, pour une différence de 5,8 jours (IC à 95%, -15,0 à 2,9). Des événements indésirables graves sont survenus chez 103 patients sur 295 (34,9%) dans le groupe tocilizumab et chez 55 patients sur 143 (38,5%) dans le groupe placebo. L'essai COVACTA n'a pas atteint son objectif principal, à savoir l'amélioration de l'état clinique (échelle de 7 catégories allant de la sortie d'hôpital au décès), ni ses objectifs secondaires, à savoir la réduction de la mortalité des patients atteints de pneumonie associée à COVID-19.

- Une éditorial du NEJM évoque les résultats non concordants des études REMAP-CAP et COVACTA parues dans le même numéro du NEJM du 25.02.2021, ainsi que RECOVERY. Les différences entre les deux essais comprennent : les critères d'inclusion, le moment où le traitement par anti-IL6 est initié (moment de l'infection et gravité de l'inflammation), l'outcome principal et les SOC administrés. Les auteurs mettent en avant des différences liées à la période pendant laquelle les essais ont été menés, et la baisse de la mortalité liée à l'usage maintenant systématique des glucocorticoïdes. Ainsi seule une minorité des patients de l'essai COVACTA ont été traités par glucocorticoïdes (19,4% dans le groupe tocilizumab vs 28,5% dans le groupe SOC). En revanche, 93% et 82% de tous les patients de REMAP-CAP et RECOVERY, ont respectivement reçu des glucocorticoïdes. Le blocage de l'IL-6 associé aux glucocorticoïdes, pourrait être additif ou synergique. Les auteurs concluent à des preuves du bénéfice des inhibiteurs de l'IL-6, du moins dans certaines circonstances, mais que la meilleure façon de les utiliser reste incertaine.

- L'étude RCT ouverte contre soins standard de Veiga et al est parue le 11.01.2021 dans le BMJ. Il s'agit d'une étude multicentrique brésilienne. La gravité de la pneumonie à SARS-CoV-2 était la suivante: 0 cas légers, 67 cas modérés, 41 cas sévères, et 21 cas critiques. 129 patients ont été recrutés (âge moyen 57 ans; 68% d'hommes) et tous ont reçu des soins standards. 65 patients ont reçu du tocilizumab dans le groupe tocilizumab et deux du groupe contrôle ont reçu du tocilizumab. 18 des 65 (28%) patients du groupe tocilizumab et 13 des 64 (20%) du groupe de soins standard ont reçu une ventilation mécanique ou sont décédés à J 15 (odds ratio 1,54; IC à 95% 0,66 - 3,66; p = 0,32). Le décès à J15 est survenu chez 11 (17%) patients du groupe tocilizumab contre 2 (3%) dans le groupe de soins standard (odds ratio 6,42, intervalle de confiance à 95% 1,59 à 43,2). Des événements indésirables ont été rapportés chez 29 des 67 (43%) patients ayant reçu du tocilizumab et 21 des 62 (34%) qui n'ont pas reçu le tocilizumab. Les auteurs ont conclu que le tocilizumab en plus des soins standards n'était pas supérieur aux soins standards seuls pour améliorer les issues cliniques à J15, et pourrait même augmenter la mortalité. *Niveau d'évidence modéré –patients randomisés dans le groupe contrôle ayant reçu du tocilizumab, biais dans la mesure des résultats/outcome primaire.*

- L'étude RCT double aveugle contre placebo de Stone JH et al parue le 22.10.2020 dans le NEJM (n=243, multicentriques dans la région de Boston, 45% de patients hispaniques ou latinos, patients avec pneumonie sévère à SARS-CoV-2) n'a pas montré de bénéfice du tocilizumab vs placebo sur l'intubation ou la mort (HR : 0,83 (intervalle de confiance [IC] de 95%, 0,38 à 1,81 ; P=0,64) ni sur aucune des issues secondaires (amélioration clinique, sevrage oxygénothérapie) chez des patients . Pas de signal négatif de sécurité.

Deux essais viennent ont été dans JAMA le 20 octobre 2020: l'étude RCT-TCZ-COVID-191 (Salvarani C et al 2020) et CORIMUNO-192 (Hermine O et al 2020). Les deux études sont de tailles similaires (n=126 et 130 respectivement), multicentriques, ont recruté des patients avec une atteinte modérée et n'étaient ni en aveugles ni contrôlées par placebo.

- Les patients inclus dans l'étude RCT-TCZ-COVID-191 étaient oxygéo-dépendants mais non pris en charge aux soins intensifs. L'objectif était d'étudier l'administration précoce de tocilizumab (≤ 8 heures après randomisation). L'essai a été interrompu prématurément par le comité pour futilité en raison d'une analyse intermédiaire ayant montré une absence d'effet sur les issues primaires (amélioration du rapport PaO₂/FiO₂, admission aux soins intensifs, décès). Les effets indésirables étaient comparables entre les deux groupes. Parmi les limitations de l'étude, on observe un taux de mortalité bas de 2,4 % à 30 jours après randomisation dans l'analyse en intention de traiter. De plus, 14 des 60 patients affectés au groupe de soins standards ont finalement reçu du tocilizumab en raison d'une aggravation clinique. Cela était autorisé par le protocole de l'étude mais complique l'interprétation des résultats. *Niveau d'évidence modéré – RCT mais non aveugle, pas de placebo, petite taille d'échantillon et patients contrôles traités par tocilizumab au final, population pas forcément représentative avec mortalité basse.*

- L'essai CORIMUNO-192, a recruté en France des patients hospitalisés souffrant d'une pneumonie COVID-19 modérée ou sévère et ayant besoin d'oxygène, mais qui n'avaient pas besoin d'oxygène à haut débit par canule nasale, de ventilation non invasive ou de ventilation mécanique. L'essai parent CORIMUNO a également recruté des patients souffrant de maladies plus graves, mais ces patients n'ont pas été inclus dans la présente étude. Le taux de mortalité de l'étude était de 11.5%. Contrairement aux autres essais randomisés, les chercheurs ont utilisé des méthodes statistiques bayésiennes pour évaluer l'efficacité du tocilizumab. Seul un des deux seuils prédéfinis comme endpoint primaire (efficacité du traitement) a été atteint. Ainsi la probabilité postérieure d'une amélioration de la survie sans nécessité de ventilation non invasive ou mécanique à J14 dans le groupe de traitement était de 36% vs 24% dans le groupe contrôle (ratio médian des risques postérieurs [HR] 0,58 ; 90% CI, 0,33-1,00) et la probabilité postérieure de HR de 95,0% a atteint le

seuil d'efficacité prédéfini. Les auteurs n'ont par contre pas observé d'amélioration clinique sur le score OMS-CPS (amélioration clinique) supérieur à 5 à J4 (deuxième outcome primaire) ni sur les issues secondaires telles que la mortalité ou la sortie d'hôpital. Cette étude n'a pas montré de signaux d'alerte en termes de sécurité. *Niveau d'évidence faible/modéré – RCT mais non aveugle, pas de placebo, petite taille d'échantillon, biais dans la mesure des résultats/outcome primaire.*

- Un essai multicentrique chinois randomisé (Hong Zhao et al 2020) (3:1:1 combinaison de 14 jours de favipiravir et de tocilizumab (groupe combiné), de favipiravir, et de tocilizumab ; petit collectif de 26 patients) a comparé l'effet de ces trois traitements sur le taux de rémission des lésions pulmonaires au niveau radiologique (CT). A J14, les auteurs ont observé une supériorité du groupe combiné vs groupe favipiravir (P = 0,019, HR 2,66 IC 95% [1,08 à 6,53]). Et il y avait également une différence significative entre le tocilizumab et le favipiravir (P = 0,034, HR 3,16, 95% CI 0,62 à 16,10) mais pas d'effet noté entre le tocilizumab et le traitement combiné. *Niveau d'évidence faible - Cette étude souffrait de biais majeurs : mauvaise randomisation avec des caractéristiques cliniques des patients hautement variables entre les groupes, absence d'analyse multivariée.*

- Etudes observationnelles

Etudes en faveur du tocilizumab

- La plus grosse étude observationnelle rétrospective (n=3924) à ce jour est l'étude STOP-COVID (Gupta S et al 2020) publiée le 20 octobre 2020 dans JAMA, qui a évalué les patients admis dans les unités de soins intensifs des principaux centres universitaires des États-Unis. Les auteurs ont utilisé un modèle de risques proportionnels de Cox ajusté par une pondération inverse des probabilités. Une réduction du délai avant le décès (Time to death: HR, 0.71 (95% CI, 0.56-0.92) et du risque de décès à 30 jours (RD, 9.6% (95% CI, 3.1%-16.0%)) ont été observés chez les patients traités par le tocilizumab.

Limitations : différences potentiellement importantes entre les groupes de traitement au départ (patients sous tocilizumab plus jeunes et présentant moins de comorbidités, mais plus susceptibles d'avoir une hypoxémie et des niveaux élevés de marqueurs inflammatoires), étude rétrospective

- Une petite étude observationnelle, rétrospective, non contrôlée chinoise (Xu X, Han M, Li T, et al. 2020) rapporte l'utilisation de tocilizumab à 4-8 mg/kg IV (dose maximum 800mg, max 2 doses) chez 21 patients (âge moyen 56.8 ans) remplissant les critères de COVID-19 sévères ou critiques (sévère : 1 des critères suivants : FR>30/min, SpO2 < 93% à l'AA, PaO2/FiO2 ≤ 300 mm Hg ; critique : 1 des critères suivants : ventilation mécanique, choc, défaillance d'organe menant à une admission aux soins intensifs, critères de la National Health Commission of China) dans deux centres hospitaliers universitaires. Tous les patients ont reçu une supplémentation en oxygène et 2 patients étaient ventilés. Les auteurs rapportent une amélioration clinique sur la fièvre chez tous les patients après 1 jour de traitement, une réduction des besoins en O2 à 5j (15/20 patients) ainsi qu'une amélioration radiologique au CT chez 19/21 patients à 5 jours. On relève également une amélioration des paramètres biologiques dont la CRP et l'IL-6. Aucun décès ou effets indésirables significatifs n'ont été constatés dans cette étude. Les deux patients ventilés ont été sevrés. Notons que tous les patients ont reçu d'autres traitements de manière non contrôlée notamment le lopinavir/ritonavir l'IFN-α, la ribavirine et de la méthylprednisolone, et l'absence de groupe contrôle. *Niveau d'évidence très faible.*

- Une autre étude rétrospective observationnelles non contrôlée chinoise (Luo P, Liu Y, Qiu L et al 2020) rapporte l'utilisation de tocilizumab (dose entre 80 et 600mg avec 2^{ème} et 3^{ème} doses optionnelles) chez des patients avec une atteinte liée au SARS-CoV-2 modérée (n=2), sévères (n=6) et critiques (7) (modéré : légers symptômes sans signes clinico-radiologiques pour une pneumonie, sévère et critiques selon les mêmes critères que l'étude ci-dessus) selon la National Health Commission of China) dans un centre hospitalier (n=15, âge médian 73 ans). Huit patients sur 15 ont

Groupe Guidelines COVID: Thomas AGORITSAS, Filippo BOROLI, Alexandra CALMY, Birgit GARTNER, Angèle GAYET-AGERON, Idris GUESSOUS, Philippe HUBER, Benedikt HUTTNER, Anne ITEN, Frédérique JACQUERIOZ BAUSCH, Laurent KAISER, Christophe MARTI, Steve PRIMMAZ, Caroline SAMER, Manuel SCHIBLER, Hervé SPECHBACH, Pauline VETTER, Diem-Lan VU CANTERO, Marie-Céline ZANELLA TERRIER

par ailleurs reçu de la méthylprednisolone. Les auteurs rapportent 3 décès et 1 seul patient avec une amélioration clinique sur les 15 participants, mais les critères d'évolution clinique ne sont pas rapportés. Les issues biologiques montrent une diminution de la CRP et l'IL-6 chez 10 patients sur 15. Enfin il n'est pas fait mention du nombre de patients sous ventilation mécanique. *Niveau d'évidence très faible.*

- Une étude italienne (Toniati P et al, 2020) rapporte rétrospectivement l'utilisation de tocilizumab à 8mg/kg (2 injections à 12h d'intervalle, la 3^{ème} est optionnelle) chez 100 patients (âge médian 62 ans) présentant une pneumonie COVID-19 associée à un ARDS. Tous les patients avaient une insuffisance respiratoire nécessitant une aide ventilatoire. Faute de place aux soins intensifs, seuls 43 patients ont reçu une ventilation invasive et 57 patients ont reçu une ventilation non-invasive à l'étage. A 72h les auteurs ont noté une amélioration rapide clinique chez 58% des patients. A 10 jours, les auteurs ont noté une stabilisation ou amélioration sur le plan respiratoire chez 77% (77/100 patients) des patients (échelle de Brescia COVID Respiratory Severity Score), parmi lesquels 61 ont eu une amélioration sur le plan radiologique et 15 ont pu rentrer à domicile. 20 patients sont décédés. 37/57 et 17/43 patients ont pu être sevrés de la VNI et de la ventilation invasive respectivement. On note également une amélioration sur les critères biologiques concomitants à l'amélioration clinique excepté pour les D-dimères et l'IL-6 qui ont baissé dans tous les cas. A noter que deux patients ont développé un choc septique et sont décédés et un patient a présenté une perforation gastro-intestinale. A nouveau parmi les faiblesses de l'étude on note l'absence de groupe contrôle et de description des autres traitements pris par les patients. *Niveau d'évidence très faible.*

- Une étude qatarie (Rand et al 2020) revient rétrospectivement sur l'utilisation du tocilizumab (dose totale médiane 5.7 mg/kg) chez 25 patients (âge médian 58 ans) avec une maladie COVID-19 sévère (FR>30min, SpO2 ≤ 93% à température ambiante, PaO2/FiO2 ≤ 300 mm Hg, hypotension ou défaillance d'organe). L'étude ne mentionne pas où les patients ont été traités. Tous les patients ont reçu au moins deux autres traitements avec une action supposée contre le SARS-Cov-2 (hydroxychloroquine, azithromycine, lopinavir/ritonavir, ribavirine et /ou interféron alpha 2a). Le tocilizumab a été débuté 1 j (médiane) après admission aux soins intensifs. On observe que 9 patients (36%) sont sortis vivants des soins intensifs (outcome primaire) pendant que les patients sous ventilation mécanique ont baissé de 84 à 28 % à J14 (P = .001). Les critères biologiques (hormis l'IL-6 non mesurée) et radiologiques se sont également améliorés. 92% des patients ont présenté un effet indésirable (parmi les plus fréquents : anémie, cytolyse, prolongement du QT), pour lesquels l'imputabilité du tocilizumab n'est pas établie. *Niveau d'évidence très faible.*

- Une étude prospective à bras unique dans 4 centres hospitaliers turinois (Sciascia S et al) a étudié l'utilisation du tocilizumab (8mg/kg avec 2^{ème} dose optionnelle) chez 63 patients adultes hospitalisés pour une pneumonie COVID19 sévère (SpO2 < 93% à l'AA, PaO2/FiO2 ≤ 300 mm Hg et critères biologiques montrant une inflammation ou un état prothrombotique). L'issue primaire qui était la sécurité du tocilizumab est à peine mentionnée dans les résultats : il est indiqué qu'aucun patient n'a eu d'effets indésirables modérés ou graves liés à la prise de tocilizumab. On observe une mortalité à 14 jours de 11% (7/63 patients). 2/5 patients ont pu être sevrés d'une ventilation mécanique à J14. Les auteurs relèvent une amélioration des critères biologiques (CRP, d-dimères, lymphocytes, ferritine) et clinique (rapport PaO2/FiO2) mais contrairement aux autres études une augmentation de l'IL-6. A nouveau aucun détail n'est donné sur les autres traitements reçus. *Niveau d'évidence très faible.*

- Une étude française (Klopfenstein T et al) rétrospective cas-contrôle monocentrique a comparé un traitement standard + tocilizumab (n=20) vs un traitement standard seul (n=25). Le traitement standard consistait en hydroxychloroquine ou lopinavir/ritonavir, antibiothérapie +/- stéroïdes. Les patients ont reçu le tocilizumab si échec du traitement standard, début des symptômes > 7 j, besoin

en O₂ >5L/min, plus de 25% d'atteinte pulmonaire au CT, et au moins 2 paramètres inflammatoires/gravité élevés (CRP, ferritine, D-dimères, LDH, lymphopénie). Les auteurs rapportent 72% d'admissions aux soins intensifs et/ou décès dans le groupe traitement standard seul vs 25% dans le groupe avec tocilizumab (p=0.002), ainsi que 32% de ventilation mécanique invasive vs 0% (p=0.006). Trend pour réduction de mortalité (non significatif). On note l'absence de comparaison entre les groupes en termes de traitement standard reçu et que les patients des deux groupes ne sont pas comparables en terme de âge, tabac, co-morbidités (HTA, COPD, cancer), et l'absence d'ajustement (p.ex. score de propension). Les patients sous TCZ semblent toutefois plus sévèrement atteints.

Niveau d'évidence faible.

- Une étude italienne (Capra A et al) monocentrique retrospective observationnelle incluant des patients atteints d'une pneumonie COVID-19 avec insuffisance respiratoire sans recours à une ventilation mécanique (n=85) a montré une supériorité du tocilizumab (400-800mg IV OU) sur la mortalité (HR de décès, 0,035 ; intervalle de confiance [IC] de 95%, 0,004 à 0,347 ; p = 0,004), comparé au groupe contrôle. Au niveau de la sécurité : pas d'augmentation des surinfections pour le groupe tocilizumab. Les limitations concernent l'ajustement du groupe contrôle uniquement sur un nombre limité de covariables et de nombreuses comédications reçues dans les deux groupes. *Niveau d'évidence faible.*

- Une étude monocentrique italienne (Morena V et al) a étudié prospectivement l'effet d'un traitement de tocilizumab (400mg 2x à 12h d'intervalle) chez 51 patients avec insuffisance respiratoire hypoxémique et un taux d'IL-6 élevé. On observe une amélioration sur les paramètres inflammatoires à 7j. 67% des patients ont vu leur état clinique s'améliorer. Les effets secondaires les plus fréquents étaient une augmentation des enzymes hépatiques (29 %), une thrombocytopénie (14 %) et des infections bactériennes et fongiques graves (27 %). La limitation majeure de cette étude est l'absence de groupe contrôle et la présence de nombreuses comédications. *Niveau d'évidence très faible.*

- Une étude monocentrique américaine (Price CC et al) retrospective observationnelle paru dans la revue CHEST a étudié l'effet du tocilizumab (8mg/kg, max 800mg, IV avec 2^{ème} dose optionnelle pour les patients avec BMI élevés) sur la survie et la nécessité d'une ventilation mécanique. Les critères pour recevoir le traitement étaient larges et ont évolué dans le temps : pour tous les patients hypoxémiques puis également les patients sans critères de sévérités mais avec des marqueurs de l'inflammation élevé. Les taux de survie à 21 jours étaient similaires entre les deux groupes mais leur survie était semblable à celle des non sévères (83% vs 91%; P = 0.11). Parmi les patients nécessitant une ventilation mécanique, un taux de survie de 75% (95% CI, 64-89) à 21 jours était noté. Une amélioration des paramètres biologiques IL-6 et CRP ont été observés tandis que l'IL-2 et les D-dimères ont augmenté significativement. On note une absence de groupe contrôle et de nombreuses co-médications ont été données aux patients. *Niveau d'évidence très faible.*

- Une étude retrospective américaine monocentrique observationnelle (Rojas-Martel GR et al) a étudié l'effet du tocilizumab sur des patients hospitalisés avec un COVID-19 sévère à critique (n=193 patients, âge moyen 60 ans, dose du tocilizumab non rapporté). On observe une mortalité inférieure non significative dans le groupe tocilizumab (52 % contre 62,1 %, P= 0,09). En excluant les patients intubés,

la mortalité était statistiquement plus faible chez les patients traités par le tocilizumab (6 % contre 27 %, P= 0,024). La bactériémie était de plus fréquente dans le groupe de contrôle (24 % contre 13 %, P= 0,43). Cependant le biais majeur est l'absence de pondération dans le groupe contrôle ou d'analyse multivariée. Les participants ont reçu également de nombreuses co-médications. *Niveau d'évidence faible.*

- Une étude rétrospective américaine monocentrique observationnelle (Jordan SC et al) rapporte l'effet du tocilizumab (400mg OU IV) chez des patients hospitalisés pour une pneumonie SARS-CoV-2 (n=27, âge médian 63 ans). Des réductions significatives de la température et de la CRP ont été observées après le traitement au tocilizumab sauf chez 4 patients. 22 patients ont eu besoin d'une ventilation mécanique et 16 ont été extubés. Les effets indésirables et les effets indésirables graves ont été minimes, mais deux décès (7,4 %) sont survenus, qui n'ont pas été jugés liés au tocilizumab. Importantes limitations liées à l'absence de groupe contrôle et l'utilisation de nombreuses comédications. *Niveau d'évidence très faible.*

- Une étude rétrospective espagnole monocentrique observationnelle (Garcia P et al) a montré que l'apport de la méthylprednisolone (250 mg IV le premier jour, puis 40 mg toutes les 12 heures pendant 4 jours supplémentaires) au tocilizumab (400mg en OU IV) chez des patients avec une pneumonie SARS-Cov-2 avec insuffisance respiratoire (72 patients, pas d'âge moyen rapporté) était favorable par rapport au tocilizumab seul sur la mortalité (risk ratio ajusté 0.20, 95% CI 0.08-0.47, p <0.01). Pas de durée de suivi disponible. Le biais majeur provient du fait que les patients avec tocilizumab seul ont été traités plus tôt dans la pandémie et les protocoles de soins ont évolué au cours du temps. Aucune information démographique entre les deux groupes et les comédications. *Niveau d'évidence faible.*

Etudes en défaveur du tocilizumab

- Une étude italienne monocentrique (Colaneri M et al) retrospective observationnelle incluant 21 patients traités (âge moyen = 62.33 ans) par tocilizumab (8 mg/kg maximum 800mg, 2 doses reçues à intervalle de 12h) avec une pneumonie COVID-19 sévère n'a pas montré d'effets sur le taux d'admission (OR 0.11; 95% CI between 0.00 and 3.38; p = 0.22) ou la mortalité à 7 jours (OR 0.78; 95% CI between 0.06 and 9.34; p = 0.84) comparé à un groupe contrôle pondéré par score de propension. Amélioration des valeurs biologiques inflammatoires (IL-6 et CRP) avec le tocilizumab. Pas d'effets indésirables notés. Les limitations principales de l'étude sont la taille d'échantillon, l'absence de randomisation et les patients ont reçu de nombreuses co-médications dont des stéroïdes. *Niveau d'évidence faible.*

- Une étude monocentrique italienne (Campochiaro C et al) retrospective observationnelle incluant des patients atteints de COVID-19 sévère admis hors soins intensifs (n=65, âge median 64 ans pour le groupe tocilizumab) n'a pas montré de différences significatives sur la mortalité et l'amélioration clinique à 28 jours du tocilizumab (400mg 1 à 2x IV) par rapport au groupe contrôle (traitement standard incluant de nombreuses co-médications). Même si les deux groupes avaient des caractéristiques similaires aucune pondération ou analyse multivariée sur l'issue primaire ne semble pas avoir été effectuée, ce qui limite fortement l'interprétation des résultats. Pas de différences significatives en termes de sécurité. *Niveau d'évidence faible.*

Etude en défaveur du sarilumab

Une étude prospective open-label, a comparé le sarilumab vs standard of care (n=28) n'a pas observé de bénéfice sur l'amélioration clinique ou la mortalité (Della-Torre et al 2020). *Niveau d'évidence faible.*

2.2 Etudes non revues par des pairs (consultation www.medrxiv.org au 26.02.2021)

- Etudes randomisée contrôlées:

Groupe Guidelines COVID: Thomas AGORITSAS, Filippo BOROLI, Alexandra CALMY, Birgit GARTNER, Angèle GAYET-AGERON, Idris GUESSOUS, Philippe HUBER, Benedikt HUTTNER, Anne ITEN, Frédérique JACQUERIOZ BAUSCH, Laurent KAISER, Christophe MARTI, Steve PRIMMAZ, Caroline SAMER, Manuel SCHIBLER, Hervé SPECHBACH, Pauline VETTER, Diem-Lan VU CANTERO, Marie-Céline ZANELLA TERRIER

-L'étude RECOVERY, RCT ouverte, évalue plusieurs traitements possibles chez des patients hospitalisés avec COVID-19 au Royaume-Uni. Les participants à l'essai (Horby et al 2021) présentant une hypoxie (saturation en oxygène <92% à l'air ou nécessitant une oxygénothérapie) et des signes d'inflammation systémique (protéine C-réactive [CRP] ≥ 75 mg / L) étaient éligibles pour la randomisation : SOC vs SOC plus tocilizumab à une dose de 400 mg à 800 mg (selon le poids) administré par voie intraveineuse. Une deuxième dose pouvait être administrée 12 à 24 heures plus tard si l'état du patient ne s'améliorait pas. Le critère de jugement principal était la mortalité à 28 jours, évaluée dans la population en intention de traiter. 4116 adultes ont été inclus dans l'évaluation du tocilizumab, dont 562 (14%) patients recevant une ventilation mécanique invasive, 1686 (41%) recevant une assistance respiratoire non invasive et 1868 (45%) ne recevant aucune assistance respiratoire que l'oxygène. 3385 (82%) patients recevaient des corticostéroïdes systémiques lors de la randomisation. Dans l'ensemble, 596 (29%) des 2022 patients alloués au tocilizumab et 694 (33%) des 2094 patients alloués aux soins habituels sont décédés dans les 28 jours (rate ratio 0,86; IC à 95% [IC] 0,77 – 0,96 ; p = 0,007). Des résultats cohérents ont été observés dans tous les sous-groupes de patients prédéfinis. En particulier, un bénéfice net de mortalité a été observé chez les patients recevant des corticostéroïdes systémiques. La survie à 28 jours à la sortie de l'hôpital était supérieure sous tocilizumab que sous placebo (54% contre 47%; rate ratio 1,22; IC à 95% 1,12 – 1,34; p <0,0001). Parmi les patients ne recevant pas de ventilation mécanique invasive à l'admission, les patients recevant du tocilizumab étaient moins susceptibles d'atteindre le critère composite de ventilation mécanique invasive ou de décès (33% vs 38%; risk ratio 0,85; IC à 95% 0,78 – 0,93; p = 0,0005). *RCT ouverte non revue par les pairs.*

-Un autre essai randomisé, contrôlé, ouvert et multicentrique chinois (n=65) a été publié en pré-print sur le site du Lancet le 29 août 2020 (Dongsheng W et al 2020)

https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3667681

33 patients ont reçu le tocilizumab + SOC et 32 contrôles les SOC seuls, selon une randomisation 1:1. L'issue primaire qui était la guérison dans le groupe tocilizumab était plus élevée que chez les contrôles, mais de manière non significative (94,12% contre 87,10%, P=0,4133, patients inclus : pneumonies SARS-CoV-2 modérées à sévère). Les événements indésirables ont été plus nombreux chez 20 (58,82 %) des 34 bénéficiaires du tocilizumab contre 4 (12,90 %) des 31 témoins (fonction hépatique perturbée, leucopénie, neutropénie). A noter que les auteurs ont observés une amélioration de l'hypoxémie plus rapide chez les patients atteints d'une pneumonie modérée (significatif à J14) mais pas chez les patients avec pneumonie sévère.

- Etudes observationnelles

- Une étude observationnelle non-contrôlée espagnole monocentrique (Sanchez-Montalva et al, postée le 12.05.20), de patients avec une maladie COVID-19 a étudié rétrospectivement puis prospectivement les issues cliniques chez les patients (n=82, âge moyen 59.1 ans) ayant reçu un traitement de tocilizumab (400-600mg en dose unique, seconde dose permise). Les auteurs relatent une mortalité à 7 jours de 26.8%, la progression vers une insuffisance respiratoire et un ARDS selon des critères prédéfinis dans 75.6% et 54.9% des cas respectivement. Les auteurs ne relèvent pas d'effets indésirables liés au tocilizumab. A nouveau on note un biais inhérent à la comédication (98.9% des patients recevaient un autre médicament) et l'absence de groupe contrôle.

- Une étude rétrospective française (Roumier M et al, posté le 22.04.20) rapporte les effets du tocilizumab (8mg/kg en dose unique, seconde dose permise) chez 30 patients atteints d'une pneumonie sévère (âge médian 50 ans), comparés à un groupe contrôle pondéré pour l'âge, le genre et la sévérité de la maladie (pondération de probabilité inverse) avec traitement standard. Les auteurs montrent une réduction du besoin en ventilation mécanique (OR pondéré: 0.42; 95% IC [0,20-0,89]; p=0,025) sans effet sur la mortalité. 2 cas d'hépatites et 1 cas de VAP sont décrits dans le

Groupe Guidelines COVID: Thomas AGORITSAS, Filippo BOROLI, Alexandra CALMY, Birgit GARTNER, Angèle GAYET-AGERON, Idris GUESSOUS, Philippe HUBER, Benedikt HUTTNER, Anne ITEN, Frédérique JACQUERIOZ BAUSCH, Laurent KAISER, Christophe MARTI, Steve PRIMMAZ, Caroline SAMER, Manuel SCHIBLER, Hervé SPECHBACH, Pauline VETTER, Diem-Lan VU CANTERO, Marie-Céline ZANELLA TERRIER

groupe tocilizumab. Cependant les auteurs restent très évasifs sur les caractéristiques de chaque groupe et les autres traitements reçus.

- Une étude observationnelle non-contrôlée (Gritti G et al 2020, posté le 15.04.2020) rapporte 21 patients (âge médian 64 ans) atteints d'un ARDS associé au SARS-CoV-2 dans un centre hospitalo-universitaire en Italie ayant reçu le **siltuximab** à titre compassionnel (dose unique de 700 à 1200 mg, seconde dose optionnelle). Tous les patients nécessitaient de la CPAP ou de la VNI. Les auteurs rapportent une amélioration de la CRP chez tous les patients à 7 jours. On observe un sevrage de la CPAP/VNI chez 33% (7/21) des patients à 7 jours, une stabilité chez 43% (9/21) des patients et 24% (5/21) des patients se sont dégradés (intubation). A nouveau, nous n'avons pas de précisions sur les autres traitements reçus.

-Une étude rétrospective observationnelle américaine (Andrew Ip et al, posté le 25.05.2020) portant sur 2512 patients provenant de 13 centres hospitaliers dans le New Jersey (n=2512) a étudié l'effet de l'hydroxychloroquine ou du tocilizumab sur la mortalité. 134 patients des soins intensifs ont reçu un traitement de tocilizumab (majoritairement 400mg en OU, pas de détails concernant des doses supplémentaires optionnelles). Les auteurs rapportent une tendance vers une meilleure survie à 30 jours (HR non ajusté : 0.76 [95% IC, 0.57-1.00], p=0.053) comparé au groupe contrôle (n= 413, patients avec traitement standard, aux soins intensifs, estimateurs pondérés par l'inverse de la probabilité de traitement). Les données sont très lacunaires concernant les caractéristiques des patients aux soins intensifs et les co-médications reçues.

- Une étude prospective de phase II à bras unique (Perrone et al, publié le 2.7.20, EudraCT (2020-001110-38) étudiant l'effet du tocilizumab (800mg OU IV avec option pour une 2^{ème} dose selon évolution clinique) chez des patients avec une pneumonie COVID-19 hypoxémiante (avec ou sans ventilation mécanique) (n=301 en intention de traiter, n=180 qui ont effectivement reçu le traitement). En intention de traité, le taux de létalité était de 18,4 % (97,5 % IC : 13,6-24,0) à 14 jours et 22,4 % (97,5 % IC : 17,2-28,3) à 30 jours. L'hypothèse nulle (mortalité attendue de 20% à 14j et de 35% à 30j) a été rejetée à 30 jours mais pas à 14 jours (P<0,001et P=0,52, respectivement). L'analyse multivariée a montré un effet significatif de l'âge, du rapport PO2/FiO2 de base et un effet favorable de l'utilisation de corticostéroïdes. Les effets secondaires rapportés sont des réactions allergiques (3 cas) et une augmentation de l'ALT ou de l'AST (signalée dans 10,5 % et 9,1 % des cas respectivement). La limitation majeure de cette étude est l'absence de groupe contrôle. De plus nous n'avons aucune information concernant les traitements concomitants.

De nombreuses autres études ont été postées sur medrxiv à ce jour concernant le tocilizumab principalement mais restent observationnelles.

Nous n'avons pas trouvé d'études sur medrxiv concernant le sarilumab.

2.3 Essais en cours ou prévus :

75 études (dont 63 interventionnelles) sont répertoriées sur le site clinicaltrials.gov au 26.02.2020 concernant le tocilizumab.

17 études (dont 14 interventionnelles) sont répertoriées sur le site clinicaltrials.gov au 26.02.2020 concernant le sarilumab.

4 études (dont 2 interventionnelles) sont répertoriées sur le site clinicaltrials.gov au 26.02.2020 concernant le siltuximab.

-La compagnie pharmaceutique Roche a publié un communiqué de presse le 18.09 dernier (<https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2020-09-18.htm>) annonçant que l'étude de phase

III EMPACTA a atteint son objectif principal, montrant que les patients souffrant de pneumonie à COVID-19 qui ont reçu l'Actemra®/RoActemra® (tocilizumab) plus les soins standards avaient 44% moins de chances de progresser vers la ventilation mécanique ou la mort que les patients ayant reçu un placebo plus les soins standards (valeur p log-rank = 0,0348 ; HR [95% CI] = 0,56 [0,32, 0,97]). La proportion cumulée de patients ayant progressé vers la ventilation mécanique ou le décès au jour 28 était de 12,2 % dans le groupe Actemra/RoActemra contre 19,3 % dans le groupe placebo. L'étude EMPACTA n'a pas identifié de nouveaux signaux de sécurité pour Actemra/RoActemra. La particularité d'EMPACTA est d'avoir inclus 85% (n=389) de patients issus de groupes raciaux et ethniques minoritaires. La majorité des patients étaient hispaniques, avec une représentation significative des populations amérindiennes et noires. L'essai a été mené aux États-Unis, en Afrique du Sud, au Kenya, au Brésil, au Mexique et au Pérou. Toujours selon le communiqué de presse, les auteurs n'ont pas observé de différences significatives sur la mortalité, l'amélioration clinique, la durée jusqu'à la sortie de l'hôpital.

-Une autre étude sponsorisée par Roche (REMDACTA) est toujours en cours. REMDACTA est une étude mondiale de phase III, randomisée, en double aveugle et multicentrique (REMDACTA, NCT04409262), à deux bras, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'Actemra/RoActemra plus le remdesivir, par rapport à un placebo plus le remdesivir chez des patients hospitalisés souffrant de pneumonie grave associée à COVID-19 et recevant des soins standard. Le principal critère d'évaluation de l'étude est l'état clinique, mesuré par une échelle ordinale à 7 catégories au 28e jour. Les principaux paramètres secondaires comprennent la mortalité, la ventilation mécanique et les variables des soins intensifs. Les patients seront suivis pendant 60 jours après la randomisation.

- La compagnie pharmaceutique Regeneron a publié sur son site internet un résumé des résultats de son étude de phase 3 comparant le **sarilumab** à 400 mg vs placebo chez des patients COVID-19 nécessitant une ventilation mécanique (n=194 patients) (<https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/regeneron-and-sanofi-provide-update-kevzarar-sarilumab-phase-3/>). Aucune différence significative n'a été observée sur l'issue principale, qui évaluait le pourcentage de patients qui avaient obtenu un changement d'au moins 1 point par rapport au niveau de référence sur une échelle clinique de 7 points (allant du décès à la sortie de l'hôpital). Des événements indésirables graves sont survenus chez au moins 3 % des patients et plus fréquemment chez les patients sous sarilumab dont le syndrome de dysfonctionnement multi-organique (6 % sous sarilumab, 5 % sous placebo) et l'hypotension (4 % sous sarilumab, 3 % sous placebo). En revanche il n'est pas indiqué si la différence était significative. Sur la base de ces résultats, l'essai a été interrompu, y compris dans une deuxième cohorte de patients ayant reçu une dose plus élevée de sarilumab (800 mg). Récemment Sanofi a annoncé que le bras hors des Etats-Unis qui s'était poursuivi n'a pas non plus montré un résultat significatif sur l'issue primaire (<https://www.sanofi.com/fr/media-room/communiques-de-presse/2020/2020-09-01-07-00-00>). Des infections graves (en particulier des pneumonies liées au COVID-19) ont été observées chez 11 % à 13 % des patients traités par Kevzara et chez 12 % des patients traités par placebo. Les résultats détaillés seront soumis à une publication dans le courant de l'année.

-Une étude belge (NCT04330638) multicentrique postée le 1^{er} avril, prospective, randomisée et factorielle va notamment comparer la sécurité et l'efficacité du tocilizumab vs anakinra vs siltuximab vs anakinra + tolizumab vs siltuximab + anakinra vs standard of care chez les patients atteints d'insuffisance respiratoire hypoxique aiguë et de syndrome systémique de libération de cytokines (n= 342 patients). Endpoint primaire : temps jusqu'à l'amélioration clinique

2.4 Recommandations officielles selon les pays

- **USA** : mise à jour 5 mars 2021 : « Sur la base des preuves collectives issues des essais REMAP-CAP et RECOVERY, le COVID-19 Treatment Guidelines Panel recommande l'utilisation du tocilizumab

Groupe Guidelines COVID: Thomas AGORITSAS, Filippo BOROLI, Alexandra CALMY, Birgit GARTNER, Angèle GAYET-AGERON, Idris GUESSOUS, Philippe HUBER, Benedikt HUTTNER, Anne ITEN, Frédérique JACQUERIOZ BAUSCH, Laurent KAISER, Christophe MARTI, Steve PRIMMAZ, Caroline SAMER, Manuel SCHIBLER, Hervé SPECHBACH, Pauline VETTER, Diem-Lan VU CANTERO, Marie-Céline ZANELLA TERRIER

(dose intraveineuse unique de 8 mg/kg de poids corporel réel, jusqu'à 800 mg) en association avec la dexaméthasone (6 mg par jour pendant un maximum de 10 jours) **chez certains patients hospitalisés qui présentent une décompensation respiratoire rapide due au COVID-19**. Les patients inclus dans cette population sont :

- Les patients récemment hospitalisés qui ont été admis dans l'unité de soins intensifs dans les 24 heures précédentes et qui nécessitent une ventilation mécanique invasive, une ventilation mécanique non invasive (VNI) ou de l'oxygène par canule nasale à haut débit (HFNC) (>0,4 FiO₂/30 L/min de débit d'oxygène) (BIIa) ; ou.

- Patients récemment hospitalisés (pas en soins intensifs) dont les besoins en oxygène augmentent rapidement, qui ont besoin d'une VNI ou d'une canule nasale à haut débit (HFNC) et qui présentent une augmentation significative des marqueurs de l'inflammation (BIIa) (Remarque : le critère d'inclusion de l'inflammation de l'essai RECOVERY était la protéine C-réactive [CRP] ≥75 mg/L).

Pour les patients hospitalisés présentant une hypoxémie et nécessitant une supplémentation conventionnelle en oxygène, le groupe d'experts recommande d'utiliser l'une des options suivantes : remdesivir (BIIa), dexaméthasone plus remdesivir (BIII), ou dexaméthasone seule (BI) (voir Prise en charge thérapeutique des adultes atteints de COVID-19).

Les preuves sont insuffisantes pour préciser lesquels de ces patients bénéficieraient de l'ajout du tocilizumab. Certains membres du groupe d'experts donneraient également du tocilizumab aux patients qui présentent une augmentation rapide des besoins en oxygène alors qu'ils sont sous dexaméthasone et ont une CRP ≥75 mg/L mais qui ne nécessitent pas encore de VNI ou de HFNC, comme décrit ci-dessus. »

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/statement-on-tocilizumab/>

- **Australie** : Recommandation conditionnelle : « Envisager l'utilisation du tocilizumab pour le traitement du COVID-19 chez les adultes qui ont besoin d'oxygène supplémentaire, en particulier lorsqu'il existe des preuves d'inflammation systémique. Chez les patients hospitalisés pour le COVID-19 qui ont besoin d'oxygène supplémentaire, le tocilizumab réduit probablement le risque de décès. Pour cette raison, le groupe de travail émet une recommandation conditionnelle pour le tocilizumab, 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). Conformément à l'essai RECOVERY, 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. La dose suggérée dépend du poids corporel :

Patients > 90 kg : 800 mg de tocilizumab

Patients de 66 à 90 kg : 600 mg de tocilizumab

Patients de 41 à 65 kg : 400 mg de tocilizumab

Patients ≤ 40 kg : 8 mg/kg de tocilizumab

En outre, les essais RECOVERY et REMAP-CAP ont démontré un bénéfice significatif lors de l'utilisation de corticostéroïdes en association avec le tocilizumab. L'utilisation combinée du tocilizumab et des corticostéroïdes doit être envisagée chez les patients hospitalisés pour le COVID-19 qui ont besoin d'oxygène, cependant le séquençage optimal 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 doit pas être utilisée comme un marqueur d'amélioration clinique.»

<https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An/section/L0OPkj>

- **UK** : Le Royaume-Uni ne se prononce pas officiellement sur le site du NICE sur l'utilisation du tocilizumab dans le COVID-19, cependant, en attendant la revue par les pairs avec les résultats préliminaires positifs de REMAP-CAP, les inhibiteurs de l'IL-6 pourraient être introduits.

« Les données préliminaires de Horby et al. (2021 ; l'étude RECOVERY) suggèrent que le tocilizumab est bénéfique chez les adultes qui ont été hospitalisés pour un COVID-19 sévère et qui présentent des signes cliniques de maladie progressive (hypoxie et inflammation systémique).

Les données préliminaires de Gordon et al. (2021 ; l'étude REMAP-CAP) suggèrent que le tocilizumab est bénéfique chez les adultes atteints de COVID-19 sévère qui sont dans un état critique et reçoivent une assistance respiratoire ou cardiovasculaire dans un contexte de soins intensifs. Le tocilizumab a été administré dans les 24 heures environ suivant le début de l'assistance aux organes.

Dans ces populations, il est possible que tout bénéfice soit plus probable avec une utilisation plus précoce, lorsque la progression de la maladie et tout dysfonctionnement des organes en développement peuvent être plus réversibles.

Il existe une politique intérimaire de commissionnement clinique du NHS England sur le tocilizumab pour les patients hospitalisés atteints de pneumonie COVID-19 (adultes).»

<https://www.nice.org.uk/covid-19>;

- France : En France, l'utilisation de tocilizumab est réservée aux essais cliniques

(<https://sfar.org/avis-relatif-aux-recommandations-therapeutiques-dans-la-prise-en-charge-du-covid-19/>).

- Belgique : Les directives belges reconnaissent le potentiel du tocilizumab d'après les études observationnelles récentes mais se prononcent en faveur d'une utilisation dans le cadre d'essais cliniques (Consensus de cliniciens belges 09.02.2021, https://epidemiowiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf)

Références :

Articles peer-reviewed

Campochiaro C, Della-Torre E, Cavalli G, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: a single-centre retrospective cohort study. *Eur J Intern Med.* 2020;76:43-49. doi:10.1016/j.ejim.2020.05.021

Capra R, De Rossi N, Mattioli F, et al. Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia. *Eur J Intern Med.* 2020;76:31-35. doi:10.1016/j.ejim.2020.05.009

Colaneri M, Bogliolo L, Valsecchi P, et al. Tocilizumab for Treatment of Severe COVID-19 Patients: Preliminary Results from SMAtteo COvid19 REgistry (SMACORE). *Microorganisms.* 2020;8(5):695. Published 2020 May 9. doi:10.3390/microorganisms8050695

Della-Torre E, Campochiaro C, Cavalli G, et al. *Ann Rheum Dis* 2020;79:1277–1285.

García P, Ferrer Gómez C, Ocete Mochón MD, García Deltoro M. Methylprednisolone added to tocilizumab reduces mortality in SARS-CoV-2 pneumonia: An observational study [published online ahead of print, 2020 Jun 30]. *J Intern Med.* 2020;10.1111/joim.13145. doi:10.1111/joim.13145

Gupta S, Wang W, Hayek SS, et al; for the STOP-COVID Investigators. Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19. *JAMA Intern Med.* Published online October 20, 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.6252
Hermine O, Mariette X, Tharaux P-L, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P; for the CORIMUNO-19 Collaborative Group. Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* Published online October 20, 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.6820

Investigators*, The REMAP-CAP, et al. "Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19: NEJM." *New England Journal of Medicine*, 25 Feb. 2021, www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2100433#article_citing_articles.

Groupe Guidelines COVID: Thomas AGORITSAS, Filippo BOROLI, Alexandra CALMY, Birgit GARTNER, Angèle GAYET-AGERON, Idris GUESSOUS, Philippe HUBER, Benedikt HUTTNER, Anne ITEN, Frédérique JACQUERIOZ BAUSCH, Laurent KAISER, Christophe MARTI, Steve PRIMMAZ, Caroline SAMER, Manuel SCHIBLER, Hervé SPECHBACH, Pauline VETTER, Diem-Lan VU CANTERO, Marie-Céline ZANELLA TERRIER

Hong Zhao Qi ZhuChi ZhangJiawen LiMing WeiYuhong QinGuilin ChenKe WangJunhua YuZhao WuXianxiang ChenGuiqiang Wang Tocilizumab combined with favipiravir in the treatment of COVID-19: A multicenter trial in a small sample size. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110825>

Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31986264>.

Jordan SC, Zakowski P, Tran HP, et al. Compassionate Use of Tocilizumab for Treatment of SARS-CoV-2 Pneumonia [published online ahead of print, 2020 Jun 23]. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa812. doi:10.1093/cid/ciaa812

Klopfenstein T et al. Tocilizumab therapy reduced intensive care unit admissions and/or mortality in COVID-19 patients. *Médecine et Maladies infectieuses*. Accepted May 4 2020. <https://doi.org/doi:10.1016/j.medmal.2020.05.001>

Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience [published online ahead of print, 2020 Apr 6]. *J Med Virol*. 2020;10.1002/jmv.25801. doi:10.1002/jmv.25801

Maude SL, Barrett D, Teachey DT, Grupp SA. Managing cytokine release syndrome associated with novel T cell-engaging therapies. *Cancer J*. 2014;20(2):119-122. doi:10.1097/PPO.0000000000000035

Morena V, Milazzo L, Oreni L, et al. Off-label use of tocilizumab for the treatment of SARS-CoV-2 pneumonia in Milan, Italy. *Eur J Intern Med*. 2020;76:36-42. doi:10.1016/j.ejim.2020.05.011

Price CC, Altice FL, Shyr Y, et al. Tocilizumab Treatment for Cytokine Release Syndrome in Hospitalized COVID-19 Patients: Survival and Clinical Outcomes [published online ahead of print, 2020 Jun 15]. *Chest*. 2020;S0012-3692(20)31670-6. doi:10.1016/j.chest.2020.06.006

Rand A, Ibrahim TBH, Shaar SH, et al. Tocilizumab for the treatment of severe coronavirus disease 2019 [published online ahead of print, 2020 May 5]. *J Med Virol*. 2020;10.1002/jmv.25964. doi:10.1002/jmv.25964

Rojas-Marte GR, Khalid M, Mukhtar O, et al. Outcomes in Patients with Severe COVID-19 Disease Treated with Tocilizumab - A Case- Controlled Study [published online ahead of print, 2020 Jun 22]. *QJM*. 2020;hcaa206. doi:10.1093/qjmed/hcaa206

Rosas, Ivan O., et al. "Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia: NEJM." *New England Journal of Medicine*, 25 Feb. 2021, www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2028700.

Rubin, Eric J., et al. "Interleukin-6 Receptor Inhibition in Covid-19 - Cooling the Inflammatory Soup: NEJM." *New England Journal of Medicine*, 25 Feb. 2021, www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe2103108?query=recirc_top_ribbon_article_1.

Salama, Carlos, et al. (EMPACTA) "Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia: NEJM." *New England Journal of Medicine*, 17 Feb. 2021, www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2030340.

Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al; for the RCT-TCZ-COVID-19 Study Group. Effect of tocilizumab vs standard of care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. Published online October 20, 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.6615

Sciascia S, Aprà F, Baffa A, et al. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 1]. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;

Sheppard M, Laskou F, Stapleton PP, Hadavi S, Dasgupta B. Tocilizumab (Actemra). *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(9):1972-1988. doi:10.1080/21645515.2017.1316909

Toniati P, S. Piva, M. Groupe Guidelines COVID: Thomas AGORITSAS, Filippo BOROLI, Alexandra CALMY, Birgit GARTNER, Angèle GAYET-AGERON, Idris GUESSOUS, Philippe HUBER, Benedikt HUTTNER, Anne ITEN, Frédérique JACQUERIOZ BAUSCH, Laurent KAISER, Christophe MARTI, Steve PRIMMAZ, Caroline SAMER, Manuel SCHIBLER, Hervé SPECHBACH, Pauline VETTER, Diem-Lan VU CANTERO, Marie-Céline ZANELLA TERRIER

Cattalini, et al., Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy, *Autoimmunity. Reviews* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102568>

Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, Horick NK, Healy BC, Shah R, Bensaci AM, Woolley AE, Nikiforow S, Lin N, Sagar M, Schrage H, Huckins DS, Axelrod M, Pincus MD, Fleisher J, Sacks CA, Dougan M, North CM, Halvorsen YD, Thurber TK, Dagher Z, Scherer A, Wallwork RS, Kim AY, Schoenfeld S, Sen P, Neilan TG, Perugino CA, Unizony SH, Collier DS, Matza MA, Vinh JM, Bowman KA, Meyerowitz E, Zafar A, Drobni ZD, Bolster MB, Kohler M, D'Silva KM, Dau J, Lockwood MM, Cubbinson C, Weber BN, Mansour MK; BACC Bay Tocilizumab Trial Investigators. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Oct 21. doi: 10.1056/NEJMoa2028836. Epub ahead of print. PMID: 33085857.

Toniati P, Piva S, Cattalini M, et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun Rev.* 2020;19(7):102568. doi:10.1016/j.autrev.2020.102568

Veiga, Viviane C, et al. "Effect of Tocilizumab on Clinical Outcomes at 15 Days in Patients with Severe or Critical Coronavirus Disease 2019: Randomised Controlled Trial." *The BMJ, British Medical Journal Publishing Group*, 20 Jan. 2021, www.bmj.com/content/372/bmj.n84.

Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in - Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32176772>

Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab [published online ahead of print, 2020 Apr 29]. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;202005615. doi:10.1073/pnas.2005615117

Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [published correction appears in *Lancet Respir Med.* 2020 Feb 25;:]. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420-422. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X

Yoshikawa T, Hill T, Li K, Peters CJ, Tseng CT. Severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus-induced lung epithelial cytokines exacerbate SARS pathogenesis by modulating intrinsic functions of monocyte-derived macrophages and dendritic cells. *J Virol.* 2009;83(7):3039-3048. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19004938>.

Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality [published online ahead of print, 2020 Mar 29]. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;105954. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105954

Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32171076>.

Etudes non revues par des pairs

Jing Liu et al . <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.16.20023671v2>

Sanchez-Montalva et al. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.07.20094599v1>

Roumier M et al. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.20.20061861v1>

Gritti G et al. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.01.20048561v2>

Perrone et al. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.01.20119149v2.full.pdf>

Andrew Ip et al. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.21.20109207v1>

Somers EC et al. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.29.20117358v1>

Rossi B et al. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.06.20122341v1>

Martinez-Sanz J et al. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.08.20125245v1.full.pdf>

Groupe Guidelines COVID: Thomas AGORITSAS, Filippo BOROLI, Alexandra CALMY, Birgit GARTNER, Angèle GAYET-AGERON, Idris GUESSOUS, Philippe HUBER, Benedikt HUTTNER, Anne ITEN, Frédérique JACQUERIOZ BAUSCH, Laurent KAISER, Christophe MARTI, Steve PRIMMAZ, Caroline SAMER, Manuel SCHIBLER, Hervé SPECHBACH, Pauline VETTER, Diem-Lan VU CANTERO, Marie-Céline ZANELLA TERRIER

Dongsheng W et al. https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3667681&download=yes
Horby et al. (RECOVERY) <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.11.21249258v1>