

# Journal Pre-proof

Chez les sujets hospitalisés pour COVID-19 avec hypoxémie et inflammation systémique, est-ce que le tocilizumab diminue la mortalité à 28 jours comparativement au traitement standard tout en étant sécuritaire?



Luc Lanthier MD M.Sc Michaël Mayette MD Marc-Émile Plourde MD  
Michel Cauchon MD

PII: S0248-8663(21)00521-X

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.revmed.2021.06.002>

Reference: REVMED 6111

To appear in: *La revue de médecine interne*

Please cite this article as: Lanthier L, Mayette M, Plourde M-É, Cauchon M, Chez les sujets hospitalisés pour COVID-19 avec hypoxémie et inflammation systémique, est-ce que le tocilizumab diminue la mortalité à 28 jours comparativement au traitement standard tout en étant sécuritaire?, *La revue de médecine interne* (2021), doi: <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2021.06.002>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2020 Published by Elsevier.

## BaladoCritique : club de lecture médical

**Chez les sujets hospitalisés pour COVID-19 avec hypoxémie et inflammation systémique, est-ce que le tocilizumab diminue la mortalité à 28 jours comparativement au traitement standard tout en étant sécuritaire ?**

*In patients hospitalized for COVID-19 with hypoxia and systemic inflammation, does tocilizumab reduce 28-days mortality compared to standard treatment, and is it safe?*

### 1. Mise en contexte

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est maintenant responsable de plus de 3 millions de décès en date de mai 2021 [1]. On sait maintenant que la réponse inflammatoire systémique médiée en partie par les interleukines joue un rôle-clé dans la pathophysiologie des complications pulmonaires et thrombotique de l'hôte [2]. L'essai clinique randomisé factoriel RECOVERY (*Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy*) évalue l'efficacité de différents traitements dans la COVID-19, et a déjà démontré clairement le bénéfice de la dexaméthasone chez les sujets hospitalisés pour la COVID-19, en particulier chez ceux nécessitant une oxygénothérapie [3-4]. Le tocilizumab, un inhibiteur du récepteur de l'interleukine 6, a démontré un potentiel intéressant selon certaines études récentes, mais avec des résultats conflictuels et souvent non concluants du fait du manque de puissance des études [5-7]. Le volet tocilizumab de l'essai RECOVERY visait à évaluer l'efficacité de ce traitement chez des patients hospitalisés avec la COVID-19 avec hypoxie et inflammation systémique [8].

### 2. Que démontre l'étude RECOVERY, volet tocilizumab ?

Dans cet essai clinique randomisé de bonne qualité méthodologique, 4 116 patients hospitalisés en Angleterre en raison de la COVID-19 (suspectée ou confirmée) avec hypoxémie et protéine C réactive (PCR)  $\geq 75$  mg/L, ont été inclus. Les sujets avec allergie au tocilizumab, avec tuberculose active ou infection bactérienne, mycotique ou virale autre que la COVID ont été exclus. Les sujets ont été assignés de façon aléatoire soit dans le groupe tocilizumab en perfusion intraveineuse sur une période d'une heure à dose ajustée selon le poids (et à répéter au besoin à 12-24 heures à la discrétion du clinicien) ( $n = 2 022$ ), soit dans le groupe traitement standard ( $n = 2 094$ ). Le critère de jugement principal d'efficacité était la mortalité à 28 jours de suivi.

Les sujets inclus dans l'essai clinique étaient principalement des hommes (67 %), âgés de 64 ans en moyenne ; 55 % avaient des comorbidités majeures, dont 23 % une maladie cardiaque et 23 % une maladie pulmonaire chronique. La PCR médiane était de 143 mg/L. Les sujets étaient symptomatiques depuis 9 jours et étaient hospitalisés depuis 2 jours en moyenne. Lors de la randomisation, 14 % étaient sous ventilation mécanique, 41 % sous ventilation non-invasive, et 45 % sous oxygène seul. Comme co-intervention, 82 % ont aussi reçu de la dexaméthasone, dont 97 % après juin 2020 (soit après la publication du volet dexaméthasone de RECOVERY).

Après 28 jours de suivi, le décès est survenu chez 31 % des sujets dans le groupe tocilizumab comparativement à 35 % dans le groupe traitement standard, soit un rapport de taux (RT) de 0,85 (IC 95 % : 0,76-0,94 ;  $p = 0,0028$ ). Le nombre de sujets à traiter (NST) afin d'éviter un événement clinique est d'environ 25 (IC 95 % : 14-81).

Comme autres bénéfices du traitement au tocilizumab, la probabilité d'avoir congé de l'hôpital dans les 28 jours était plus grande chez les sujets sous tocilizumab (57 % comparativement à 50 %, RT 1,22, IC 95 % : 1,12-1,33) et le risque de progression vers le besoin d'une ventilation mécanique ou vers le décès chez les patients n'en recevant pas à la base était moindre (RT 0,84, IC 95 % : 0,77-0,92). Il y a aussi eu moins de besoin en hémodialyse/hémofiltration dans le groupe tocilizumab (6 % comparativement à 8 %, RT 0,72, IC 95 % : 0,58-0,90). À noter que le

bénéfice du tocilizumab était similaire chez les sujets avec ou sans traitement concomitant à la dexaméthasone.

Comme effets indésirables du traitement, on mentionne qu'il n'y a pas eu d'augmentation du risque d'infection ni d'arythmie avec le tocilizumab. Trois cas de réactions indésirables graves ont été présumées liées au tocilizumab : une otite externe, une bactériémie à *Staphylococcus aureus* et un abcès pulmonaire, qui se sont tous résolus avec le traitement usuel.

### 3. Critique

Le volet tocilizumab de l'essai clinique RECOVERY voulait répondre à une question clinique très pertinente dans le contexte actuel. La méthodologie de l'essai clinique est solide et démontre clairement que ce médicament réduit la mortalité dans la COVID-19. Et ces résultats sont applicables dès maintenant chez les patients concernés.

Cependant, il s'agit d'un essai clinique pragmatique ouvert, sans stratification pour l'âge ou le milieu de soins. Les résultats sont généralisables seulement aux patients inclus dans l'essai clinique, avec hypoxie et PCR augmentée. Enfin, les résultats à plus long terme seront à suivre.

#### Commentaires

Le tocilizumab représentait un traitement pour le moins controversé dans la COVID-19 à la suite de plusieurs petits essais cliniques discordants. L'essai clinique RECOVERY démontre formellement le bénéfice clinique de ce traitement chez les sujets hypoxémiques et inflammatoires. Avec des résultats semblables rapportés dans un autre essai clinique réalisé aux soins intensifs [9], la place du tocilizumab dans l'arsenal thérapeutique contre la COVID-19 est maintenant claire. D'ailleurs, ce traitement est recommandé par le *National Institutes of Health* entre autres [10]. Reste à savoir si la molécule sera accessible compte tenu de la demande qui se fera certainement importante.

#### Déclaration de liens d'intérêts

Les Pr Lanthier, Mayette, Plourde et Cauchon déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Si vous voulez entendre une description plus détaillée de l'essai clinique, vous pouvez écouter l'épisode 41 de « BaladoCritique : club de lecture médical », sur iTunes, Stitcher ou au [www.baladocritique.com](http://www.baladocritique.com)

#### Annexe A. Flash code

Accédez à la description de l'étude en utilisant le lien (ou le code Flash) suivant :

[https://www.usherbrooke.ca/baladocritique/fileadmin/sites/baladocritique/documents/Infographie\\_RECOVERY\\_toci\\_01.png](https://www.usherbrooke.ca/baladocritique/fileadmin/sites/baladocritique/documents/Infographie_RECOVERY_toci_01.png)



## Références

1. <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
2. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2255-73.
3. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384(8):693-704.
4. Lanthier L, Mayette M, Huard G, Plourde MÉ, Cauchon M. Chez les sujets hospitalisés pour COVID-19, est-ce que la dexaméthasone diminue la mortalité à 28 jours comparativement au traitement standard ? *Rev Med Interne*. 2020;41(11):790-791.
5. Rosas I, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with severe Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med* 2021;384(16):1503-16.
6. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, et al. Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with covid-19 and moderate or severe pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2021; 181(1): 32-40.
7. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;384(1):20-30.
8. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397(10285):1637-1645.
9. The REMAP-CAP Investigators. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1491-502.
10. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immunomodulators/interleukin-6-inhibitors/>