

Le baricitinib, un nouvel atout contre les Covid-19 sévères



Le baricitinib est un inhibiteur sélectif de la voie des Janus kinases 1 et 2, doué d'un effet anti-inflammatoire puissant exploité dans des indications validées telles que la polyarthrite rhumatoïde, la rectocolite hémorragique ou encore le rhumatisme psoriasique. Dès février 2020, ce médicament a été pressenti comme une arme potentielle face à l'orage cytokinique responsable d'un état hyperinflammatoire au cours de la Covid-19. Ce dernier favorise la survenue de complications multiples : syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), choc septique ou encore syndrome de défaillance multiviscérale ; il est à l'origine d'une lourde mortalité.

La dexaméthasone et le tocilizumab réduisent quelque peu cette dernière chez les patients hospitalisés, mais il reste une large place pour des médicaments plus efficaces : le baricitinib s'avère hautement prometteur comme en témoignent les résultats d'un essai randomisé multicentrique international de phase 3, publiés le 1^{er} septembre 2021 dans le *Lancet Respiratory Medicine*. Cette étude intitulée COV-BARRIER study s'inscrit dans le droit fil d'études d'observations encourageantes même si non concluantes compte tenu de leurs limites méthodologiques. Par ailleurs, l'essai randomisé étatsunien mené à double insu contre placebo, dit ACCT-2 (*Adaptive COVID-19 Treatment Trial 2*) avait, pour sa part, conclu à une certaine efficacité de l'association baricitinib/ remdesivir chez des patients hospitalisés.

Mortalité globale presque divisée par deux grâce à 14 jours de baricitinib

La COV-BARRIER study a évalué l'efficacité et l'acceptabilité du baricitinib auprès de 1 525 patients hospitalisés en raison d'une forme sévère de la Covid-19, recrutés au sein de 101 établissements hospitaliers répartis dans 12 pays de divers continents : Amérique du nord et du sud, Europe et Asie.

Deux groupes ont été constitués par tirage au sort, le baricitinib (4 mg) ou un placebo étant administrés en prise unique quotidienne durant 14 jours, en plus du traitement standard qui pouvait reposer sur la corticothérapie systémique ou divers antiviraux incluant le remdesivir. Le critère de jugement principal pendant une période d'observation de 28 jours combinait la mortalité et la proportion de patients chez lesquels la maladie s'est aggravée au point de nécessiter le recours aux moyens suivants : oxygénothérapie à haut débit, ventilation non invasive ou encore ventilation assistée. La mortalité globale au 28^e jour était un critère secondaire, celle du 60^e jour n'étant qu'un critère « *conjectural* ». Toutes les analyses de données ont été faites dans l'intention de traiter et cela vaut d'ailleurs pour l'acceptabilité, tous les patients ayant reçu au moins une dose du médicament étant pris en compte.

Entre le 11 juin 2020 et le 15 janvier 2021, 764 patients ont été initialement affectés au groupe baricitinib et 761 au groupe placebo. Dans la grande majorité des cas (79,3 %), une corticothérapie systémique était en cours à l'état basal, le plus souvent sous la forme de dexaméthasone (91,3 %). Il en a été de même pour le remdesivir, cependant prescrit chez moins d'un participant sur cinq (18,9 %).

En ce qui concerne le critère de jugement principal, aucune différence intergroupe significative n'est apparue : dans le groupe baricitinib, il a concerné 27,8 % des patients, versus 30,5% dans le groupe placebo, soit un odds ratio de 0,85 [intervalle de confiance à 95 % ; IC 95 % 0,67 à 1,08], p = 0,18).



Les résultats ont été plus gratifiants pour les autres critères, la mortalité globale au 28e jour étant de 8 % (n = 62) dans le groupe traité, versus 13 % (n=100) dans le groupe placebo, ce qui conduit à un hazard ratio [HR] de 0,57 [IC 95 % 0,41–0,78] ; p nominal =0,0018) et à une réduction du risque relatif de décès de 38,2 %. Un calcul rapide montre qu'il est nécessaire de traiter 20 participants par le baricitinib pour éviter un décès. Au 60e jour, les chiffres correspondant à la mortalité globale ont été respectivement de 10 % (n=79) et de 15 % (n=116) : autrement dit, une différence intergroupe toujours au bénéfice du baricitinib, le HR étant alors de 0,62 [IC 95 % 0,47–0,83]; p=0,0050).

La corticothérapie peut être associée sans risque

La combinaison d'une corticothérapie systémique et de cet inhibiteur des JAK 1 et 2 chez la plupart des participants pouvait faire craindre la survenue d'évènements indésirables particuliers et sérieux dans le contexte d'une maladie infectieuse aiguë et évolutive. Il n'en a rien été, puisque leur incidence globale a été estimée à 15 % dans le groupe baricitinib et à 18 % dans le groupe placebo. Les chiffres correspondants quant au risque d'infections sévères ont été respectivement de 9 % et 10 %, versus 3 % et 3 % pour les complications thrombo-emboliques.

Un traitement de 14 jours avec le baricitinib *per os* réduit donc la mortalité globale de près d'un facteur deux chez les patients hospitalisés en raison d'une forme sévère de la Covid-19. Ce médicament peut être associé apparemment sans risque à la corticothérapie systémique ce qui constitue un plus dans la prise en charge de la maladie : au passage, il ferait mieux que la dexaméthasone qui, en monothérapie, ne réduit la mortalité dans ces conditions que de 17 % si l'on se réfère aux résultats de l'essai RECOVERY publiés en juin 2020. L'absence d'effet sur l'aggravation de la maladie peut sembler paradoxal : en fait, le recours à l'oxygénothérapie ou à la ventilation non invasive (ou assistée) a tout lieu de varier d'un continent à l'autre en fonction des recommandations et des moyens disponibles, de sorte que ce critère d'efficacité est à l'évidence moins robuste que la mortalité.

Le baricitinib est très probablement appelé à jouer à court terme un rôle décisif dans le traitement des formes sévères de la Covid-19 qui imposent l'hospitalisation et exposent à une surmortalité des plus significatives. La démonstration de son efficacité repose par ailleurs sur une méthodologie rigoureuse, une approche qui n'a pas toujours été respectée pendant la pandémie. Ce point qui doit être souligné à l'heure où les progrès thérapeutiques doivent plus que jamais reposer sur des études sinon irréprochables, du moins les plus solides sur le plan scientifique. La médecine pour être souvent un art n'en reste pas moins toujours une science à part entière.

Dr Philippe Tellier

RÉFÉRENCE

Marconi CM et coll. : Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebocontrolled phase 3 trial *Lancet Respir Med* 2021 ; publication avancée en ligne le 1er septembre. doi.org/10.1016/ S2213-2600(21)00331-3.

Copyright © <http://www.jim.fr>

SUR UN THÈME PROCHE

Le baricitinib, un candidat (de plus) pour traiter la Covid-19

COMMUNIQUÉS

- Podcast : La Stratégie Nationale Sport Santé, tout le monde bouge !
- Polyclinique Inkermann (ELSAN) : la conciliation médicamenteuse participe à la sécurisation des soins



- Sevrage tabagique : prise en charge de vos patients
- Facteurs de risque cardio-vasculaires : détecter et évaluer
- L'entretien pharmaceutique : le rôle du pharmacien
- Contraception : comment accompagner vos patientes ?
- Suicide : comment dénouer la crise ?
- Vaccination : comment convaincre vos patients ?

VOS RÉACTIONS

 Réagir

Soyez le premier à réagir !

Les réactions aux articles sont réservées aux professionnels de santé **inscrits**

Elles ne seront publiées sur le site qu'après modération par la rédaction (avec un délai de quelques heures à 48 heures). Sauf exception, les réactions sont publiées avec la signature de leur auteur.

 RÉAGIR À CET ARTICLE

Paramètres des cookies

