



Tocilizumab dans l'infection SARS-CoV-2, y a-t-il un bénéfice clinique?

M.Krifa , S.Kahloun, M.Abid, N.Ben lasfar, F.Bellazreg, W.Hachfi, A.Letaief
Service des Maladies Infectieuses, Farhat Hached, Sousse

31^{ème} Congrès National de la STPI
20-05-2022

Introduction

- La COVID-19 déclenche une tempête cytokinique médiée par les **interleukines (IL)**.
- Le **tocilizumab (TCZ)**, inhibiteur du récepteur de l'IL-6 pourrait être une approche thérapeutique de l'infection à SARS-CoV-2.
- Jusqu'à ce jour, le TCZ ne figure pas dans le traitement standard des pneumopathies à SARS-CoV-2.
- Efficacité ?

Objectifs de notre travail:

- Décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et évolutives des patients traités par TCZ pour une pneumopathie hypoxémiante à SARS-CoV-2.
- Comparer à une population similaire ayant reçu un traitement standard.

Matériels & méthodes

- Etude rétrospective analytique de 2 cohortes.
- Période: 2 Janvier 2021 - 31 Décembre 2021.
- Service des Maladies Infectieuses de l'hôpital Farhat Hached.
- Recueil et analyse des données: Logiciel SPSS version 26.

Matériels & méthodes

- **Critères d'inclusion:**
 - Patients atteints d'une pneumopathie hypoxémiante à SARS-CoV-2 confirmée par RT-PCR ou test antigénique.

- **Critères de non inclusion:**
 - Les patients sous ventilation mécanique invasive.
 - Les patients sous ventilation non invasive.

Matériels & méthodes

Notre population a été divisée en 2 groupes:

Groupe 1

Dexaméthasone (6mg/J)
+
Anticoagulation préventive

Groupe 2

Dexaméthasone (6mg/J)
+
Anticoagulation préventive
+
Tocilizumab (8 mg/kg)

Matériels & méthodes

- Les 2 groupes ont été appariés selon:
 - l'âge
 - Le genre
 - la présence de fièvre et les besoins en O2 à l'admission.
 - L'évolution clinique et biologique durant les 48 premières heures d'admission:

Clinique

- une fièvre persistante et/ou
- une augmentation des besoins en O2

Biologique

- CRP ≥ 75 mg/L
- et/ou fibrinémie ≥ 4.5 g/L
- et/ou ferritinémie ≥ 350 $\mu\text{g/L}$.

en absence d'amélioration après 48 h
de corticothérapie systémique

Matériels & méthodes

La prescription de tocilizumab:

- **Dose:** 8 mg/kg (maximum 800 mg) en 2 perfusions IV à [12h-24h].
- Une **surveillance** clinique: TA, FC, FR, SpO₂, T° au cours de l'administration du TCZ.
- Un **bilan** biologique avant et après administration du TCZ: NFS, transaminases.

Matériels & méthodes

Le critère de jugement principal

- Une aggravation clinique: une augmentation des besoins en O2
polypnée
apparition des signes de lutte
et/ou
- un transfert en une unité de soins intensifs.

Les critères de jugement secondaires

- Une amélioration clinique: un sevrage en O2
- La diminution du syndrome inflammatoire biologique a été évaluée pour le groupe 2.
- L'innocuité du TCZ a été évaluée pour le groupe 2.

Résultats

38 patients

Caractéristiques	Groupe 1 (n=19)	Groupe 2 (n=19)
Age (ans)	57,3	54,5
[20-50[5 (26%)	5 (26%)
[50-70[12 (63%)	12 (63%)
≥70	2 (10%)	2 (10%)
Genre		
Homme	11 (58%)	10 (52,6%)
Femme	8 (42%)	9 (47,4%)
Antécédents	8 (42%)	10 (52,6%)
HTA	3	3
Diabète	5	6
Trouble du rythme	0	1
Asthme	1	1
SAS appareillé	0	1
Obésité	4	6

A l'admission	Groupe 1 (n=19)	Groupe 2 (n=19)
SpO2 %	95% (92-96)	95% (93-98)
Besoins en O2 (L)	5 (2-15)	5 (2-15)
Fièvre	19 (100%)	19 (100%)
Biologie		
CRP (mg/L)	108 (15-154)	109 (92-254)
Ferritinémie (µg/L)	1049 (971-2490)	1367 (111-4303)
Fibrinogène (g/L)	8 (6,3-10)	6,7 (6-9)
D-Dimères (µg/L)	727 (727-5180)	827 (334-1398)
Traitement standard	19 (100%)	19 (100%)
Délai par rapport au début des symptômes	10 (1-15)	8 (5-15)
Délai par rapport au jour d'hospitalisation	1	1

Traitement par TCZ:

Tocilizumab	Groupe 2 (n=19)
Délai par rapport au début des symptômes	10 (8-18)
Délai par rapport au jour d'hospitalisation	3 (3-6)
Nombre de prise	
1	9 (47,4%)
2	10 (52,6%)
Dose (mg)	600 (400-800)

Evolution clinique

Evolution	Groupe 1 (n=19)	Groupe 2 (n=19)	<i>p</i>
Résultat principal			
Aggravation clinique	5 (26,3 %)	6 (31,6%)	0,72
Transfert en réanimation	0	6 (31,6%)	0,02
Décès	0	6 (31,6%)	
Résultats secondaires			-
Sevrage en O2	100%	68,4%	
Sortie de l'hôpital (Jrs)	7	5	
Amélioration du SIB	-	5 (26%)	

Effets indésirables

Effets indésirables du Tocilizumab	Groupe 2 (n=19)
Clinique	0
Neutropénie	1
Nadir (/mm ³)	200/mm ³
Délai par rapport à l'administration (jour)	10
Normalisation	Au bout d'un mois
Cytolyse (3N)	3
Délai par rapport à l'administration (Jour)	2
Normalisation (Jour)	9

Commentaires

- Décès: $\approx 1/3$ des patients du groupe 2 \rightarrow Mortalité importante.
- L'administration du tocilizumab a **réduit la durée** de l'hospitalisation de 2 jours par rapport au traitement standard.

Les limites de notre étude:

- Faible effectif.
- Etude rétrospective.

Commentaires

Essai (COVACTA):

- Il n'y avait **aucun avantage** sur la mortalité avec le traitement au tocilizumab observé au jour 60.
- Le tocilizumab peut réduire la durée du séjour en USI et d'hospitalisation par rapport aux soins standard.

Ivan O.Rosas et al, 2022, The Lancet

COVACTA did not meet its primary endpoint of clinical status assessed on an ordinal scale and did not show improvement in mortality; however, initial results suggested that tocilizumab may reduce the time to discharge/ready for discharge and the duration of ICU stay compared with standard care alone.¹² The data presented here show potential benefits of tocilizumab in time to clinical improvement and supplemental oxygen use to day 28. Post hoc analysis of time to death to day

Commentaires

Etude RECOVERY (2021)

- L'administration du TCZ par rapport aux soins habituels a été associée à une **plus faible mortalité** à 28 jours.

- Le TCZ a pu réduire la durée d'hospitalisation ainsi que le recours à la ventilation mécanique.

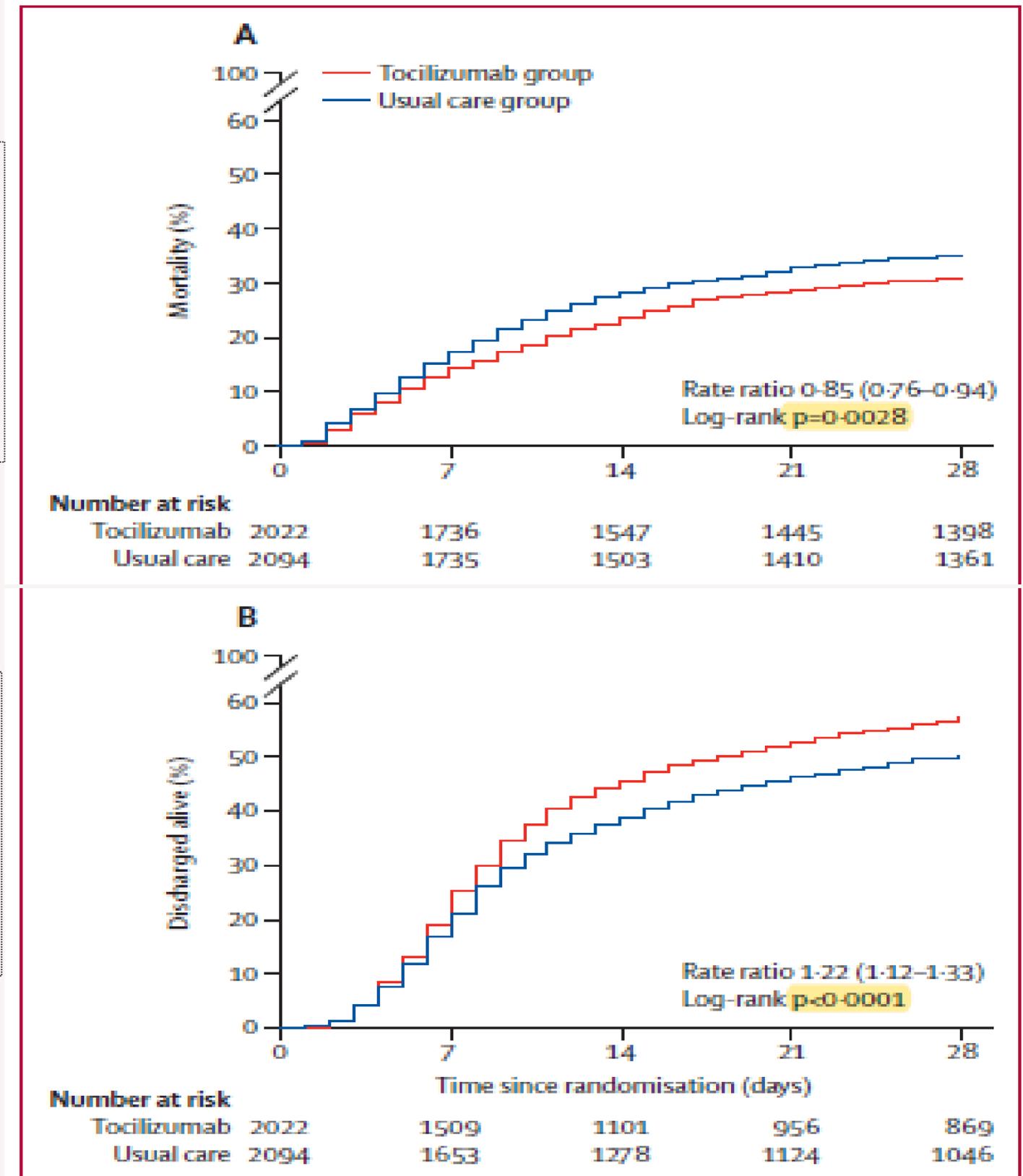


Figure 2: Effect of allocation to tocilizumab on 28-day mortality (A) and discharge from hospital within 28 days of randomisation (B)

Commentaires

- le tocilizumab n'était pas démuné d'effets secondaires hématologique et hépatique
→ Surveillance de la NFS et du bilan hépatique

	Tocilizumab N = 295	Placebo N = 143
Laboratory abnormalities		
Patients with non-missing baseline ALT assessment and ≥ 1 post baseline ALT assessment, n	280	140
ALT level \geq grade 3, n (%)**	17 (6.1)	6 (4.3)
Grade 3	13 (4.6)	5 (3.6)
Grade 4	4 (1.4)	1 (0.7)
Neutrophil count $>$ LLN at baseline, n	245	115
Neutrophil count \geq grade 3, n (%)††	12 (4.9)	1 (0.9)
Grade 3	9 (3.7)	1 (0.9)
Grade 4	3 (1.2)	0
Platelet count $>$ LLN at baseline, n	258	122
Platelet count \geq grade 3, n (%)††	10 (3.9)	1 (0.8)
Grade 3	7 (2.7)	1 (0.8)
Grade 4	3 (1.2)	0
Concurrent elevation of ALT or AST level $>3 \times$ ULN and total bilirubin level $>2 \times$ ULN, n (%)	6 (2.0)	7 (4.9)

Table 2: Adverse events through day 60 (safety population).

Conclusion

L'utilisation du tocilizumab:

- n'est pas dénuée de risque
- n'a pas montré d'efficacité chez les patients de notre étude

Plusieurs références dans la littérature :

- Tocilizumab est une option thérapeutique très intéressante si son indication est bien ciblée.

Merci pour votre attention