



Société Française de
Pharmacologie et de Thérapeutique

Publié dans [Covid19-FAQ](#).

#177 QU'EST-CE QUE LES INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE ? EST-CE EFFICACE POUR TRAITER L'INFECTION AU SARS-COV-2 ?

La réponse à cette question est issue d'un consensus d'experts.

Qu'est-ce que les inhibiteurs de tyrosine kinase ?

Les inhibiteurs de tyrosine kinase sont des molécules bloquant l'action d'enzymes appelées tyrosine kinases, jouant un rôle majeur dans de très nombreuses voies de régulation de la vie cellulaire, comme la régulation de la prolifération et la croissance cellulaire, la survie, l'angiogenèse ou l'invasion métastatique. Il s'agit d'une grande classe pharmacologique regroupant plusieurs sous-types de molécules ciblant les différentes tyrosines kinases altérées dans les cancers.

Ce sont des en thérapie ciblée utilisés en oncologie pour empêcher la croissance d'une tumeur solide et dans le traitement de plusieurs hémopathies malignes (cancer des cellules sanguines) mais également dans le traitement de pathologies auto-immunes (comme la polyarthrite rhumatoïde par exemple).

Pourquoi sont-ils étudiés dans le cadre de l'infection au SARS-CoV-2 ?

Certains inhibiteurs de protéines kinases ont une action inhibitrice de processus inflammatoires par la régulation de molécules pro-inflammatoires comme les cytokines et les chémokines. Les formes graves d'infection au SARS-CoV-2 sont généralement accompagnées d'une réponse inflammatoire majeure avec libération de cytokines pro-inflammatoires. C'est pourquoi l'intérêt de l'utilisation des inhibiteurs de tyrosine kinase pour le traitement de la covid-19 a été suggéré.

De plus, deux articles ont décrit une plus faible proportion de cas d'infection à la covid-19 dans une cohorte italienne de patients traités par inhibiteurs de tyrosine kinase dans le cadre d'hémopathies[1]. En effet, parmi 6883 patients traités par un inhibiteur de tyrosine kinase pour une leucémie myéloïde chronique seulement 12 cas d'infections à la covid-19 ont été développés, et parmi 267 patients atteints d'une leucémie lymphoblastique, 1 seul patient a développé une infection au SARS-CoV-2. De plus, une étude européenne de 175 cas de covid-19 chez des patients porteurs de syndrome myéloprolifératifs a montré que l'arrêt brutal d'un traitement par inhibiteur de tyrosine kinase en cours d'infection était associé à un fort risque de décès[2].

Deux sous types d'inhibiteurs de protéines kinases ont été suggérés comme potentiellement efficace dans le traitement des formes graves d'infection à la covid-19 : les inhibiteurs de protéines kinases Bruton et les inhibiteurs de protéines kinases Janus.

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase Bruton (BTK) : Acalabrutinib, Ibrutinib, Zanubrutinib

Ils sont utilisés dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC), la macroglobulinémie de Waldenström et pour la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) chronique. Des essais cliniques ont déjà été réalisés pour évaluer leur efficacité dans le traitement de la covid-19 :

- Une étude portant sur 19 patients hospitalisés pour une forme grave de covid-19 (11 sous oxygénothérapie et 8 sous ventilation mécanique) a montré une amélioration clinique avec baisse des apports en oxygène de 10 à 14 jours de traitement par Acalabrutinib sans toxicité notable[3,4].
- Un essai clinique, porté par le laboratoire AstraZeneca, visait à comparer l'efficacité de l'ajout d'un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton (acalabrutinib) aux « meilleurs soins de support » chez des patients hospitalisés pour des complications respiratoires de la covid-19 (mais pas sous ventilation artificielle ni soins intensifs) en comparaison à une population traitée par les « meilleurs soins de support ». Dans un communiqué de presse, le laboratoire a fait savoir que cet essai clinique n'a pas atteint le critère d'évaluation d'efficacité principal c'est à dire la proportion de patients en vie et sans insuffisance respiratoire[5].

Inhibiteurs de protéines kinases Janus (JAK) : Baracitinib, Ruxolitinib, Tofacitinib

- Baracitinib : inhibiteur des JAK 1 et 2 impliqué dans la production des cytokines, utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Kalil et al, *NEJM* 2020[6]: Cet essai randomisé, contrôlé, multicentrique en double aveugle comparait les associations remdesivir-baricitinib et remdesivir-placebo. Le critère primaire était le 1^{er} jour d'amélioration clinique au bout de 28 Jour (défini par une amélioration d'un score ordinal au-dessus de 4 correspondant à des patients hospitalisés sans besoin d'oxygène). L'association remdesivir-baricitinib permettait une récupération significative d'un jour plus tôt que le remdesivir associé au placebo. Cet effet était plus marqué dans le sous-groupe des patients ayant de l'oxygénothérapie à haut débit ou une ventilation non invasive. Parmi les critères secondaires, l'amélioration clinique à J15 (basé sur le même score ordinal) était atteint dans le groupe interventionnel (OR : 1,3) de manière non significative ; avec un effet marqué chez les patients ayant de l'oxygénothérapie à haut débit ou une ventilation non invasive. La mortalité était plus faible dans le groupe interventionnel mais de façon non significative. De même, le besoin d'un nouveau recours à de l'oxygénation, une ventilation ou une assistance circulatoire était plus faible dans le groupe interventionnel. Concernant la tolérance, il n'y avait pas de différence dans la survenue des effets indésirables entre les 2 groupes. Au total, il paraît donc que l'association entre le remdesivir et le baricitinib fait mieux que le remdesivir seul. Cependant, en termes de significativité clinique, une amélioration de l'état clinique à un jour peut sembler peu significatif.
- Ruxolitinib : inhibiteur des JAK 1 et 2 utilisé dans le traitement de la myélofibrose, de la polyglobulie primitive et de la réaction du greffon contre l'hôte. Cao et al, *JACI* 2020[7]: un essai randomisé, contrôlé, multicentrique, simple-aveugle, sur 43 patients comparait le traitement par ruxolitinib versus placebo chez des patients hospitalisés pour une forme grave de l'infection à la covid-19 (les patients sous ventilation mécanique à l'admission étaient exclus de l'étude). Le critère d'évaluation principal était le temps d'amélioration clinique et l'étude montre une réduction non significative du temps d'amélioration clinique chez les patients traités par ruxolitinib. Il n'existait pas de différence significative sur le temps d'hospitalisation entre les 2 groupes. Une amélioration radiographique et/ou scannographique thoracique était plus marquée à J14 chez les patients traités par ruxolitinib et également un temps plus court de récupération en cas de lymphopénie. L'utilisation de ruxolitinib n'était pas associée à une augmentation des effets indésirables ou de la mortalité.

👉 **A l'heure actuelle, il n'est donc pas possible d'affirmer l'efficacité de ces molécules sur le traitement de la covid-19 et d'autres essais cliniques sont nécessaires.**

Références :

1. Breccia, M., Abruzzese, E., Bocchia, M. *et al.* Chronic myeloid leukemia management at the time of the COVID-19 pandemic in Italy. A campus CML survey. *Leukemia* 34, 2260–2261 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0904-z>
2. Barbui T, Vannucchi AM, Alvarez-Larran A, et al. High mortality rate in COVID-19 patients with myeloproliferative neoplasms after abrupt withdrawal of ruxolitinib [published online ahead of print, 2021 Jan 7]. *Leukemia*. 2021;1-9. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-01107-y>
3. Roschewski, Mark et al. "Inhibition of Bruton tyrosine kinase in patients with severe COVID-19." *Science immunology* 5,48 (2020): eabd0110. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abd0110>
4. Thibaud, S., Tremblay, D., Bhalla, S., Zimmerman, B., Sigel, K. and Gabrilove, J. (2020), Protective role of Bruton tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic lymphocytic leukaemia and COVID-19. *Br J Haematol*, 190: e73 e76. <https://doi.org/10.1111/bjh.16863>
5. [https://www.astrazeneca.fr/content/dam/az-fr/communiqués-dossiers-presse/20201211%20Prss%20Calquence%20\(acalabrutinib\)%20COVID%20Ph2%20CALAVI%20results%20FINAL-FRWeb.pdf](https://www.astrazeneca.fr/content/dam/az-fr/communiqués-dossiers-presse/20201211%20Prss%20Calquence%20(acalabrutinib)%20COVID%20Ph2%20CALAVI%20results%20FINAL-FRWeb.pdf)
6. Kalil A, Patterson T, Mehta A et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2031994>
7. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial Cao, Yang et al. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Volume 146, Issue 1, 137 - 146.e3 <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.019>

Dernière mise à jour le 25 janvier 2021.

 [Imprimer](#)

Conception Internet Bordeaux



- Webmaster [Vincent RICHARD](#)