



Société Française de
Pharmacologie et de Thérapeutique

Publié dans [Covid19-FAQ](#).

#154 TOCILIZUMAB, SARILUMAB, ECULIZUMAB, ANAKINRA... QU'EST-CE QUE C'EST ? EST-CE QUE CES MÉDICAMENTS SONT EFFICACES CONTRE LA COVID-19 ?

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


Le tocilizumab, le sarilumab, l'eculizumab et l'anakinra sont *des médicaments qui modulent la réponse immune et inflammatoire*, par différents mécanismes.

Le tocilizumab (ROACTEMRA®) et le sarilumab (KEVZARA®) sont *des anticorps monoclonaux ciblant le récepteur de l'interleukine 6 (IL6)*, alors que l'anakinra (KINERET®) agit en *bloquant le récepteur de l'interleukine 1 (IL1)*.

Ils sont notamment utilisés dans **le traitement de plusieurs maladies inflammatoires, comme la polyarthrite rhumatoïde**.

L'eculizumab (SOLIRIS®) agit quant à lui sur la protéine C5 du complément, et est indiqué dans des pathologies telles que l'hémoglobinurie paroxystique nocturne.

Grâce à leurs **propriétés anti-inflammatoires**, l'utilisation de ces médicaments a été envisagée pour traiter les formes sévères de la maladie COVID-19 (1). En effet, lors d'une infection à coronavirus SARS-CoV-2, l'organisme déclenche une réaction de défense en produisant ou en activant des protéines agissant comme *messagers du système immunitaire*.

 Dans certains cas, ces signaux sont trop importants et entraînent *un emballement du système immunitaire* (appelé « **orage cytokinique** »). Cet emballement est délétère et peut notamment perturber le bon fonctionnement des poumons (et donc l'oxygénation du sang), ce qui est à l'origine des formes graves de la maladie. Ainsi, contrairement à de nombreux autres médicaments testés dans la prise en charge de la COVID-19, ces traitements n'ont pas pour but l'élimination du virus SARS-Cov2 mais **la prévention des complications inflammatoires sévères secondaires à l'infection**.

Les anti-interleukine-6

Le tocilizumab : 5 études randomisées et prospectives ont été publiées ce jour (voir les QR [#136](#) et [#162](#) pour les définitions).

- Une première étude (2) a été réalisée chez des patients peu oxygénorequérants mais non admis en

- Une deuxième étude (3) a été réalisée chez des patients plus clairement oxygénorequérants mais là encore n'étant pas en soins intensifs. Cette étude ne retrouvait pas d'effet du tocilizumab en comparaison au placebo, en particulier sur l'admission en soins intensifs avec nécessité de ventilation mécanique à J14 (RR : 1.05; [0.59-1.86]), sur l'aggravation de l'oxygène-requérance ou encore la mort à J14 (1.7% vs 1.6%; RR : 1.05 [0.07-16.4]).
- Une troisième étude (4) a été réalisée chez des patients ayant au moins 2 critères dont de la fièvre, des infiltrats pulmonaires ou une oxygénorequérance avec un objectif de saturation à 92%. Là encore, l'étude ne retrouvait pas de bénéfice du tocilizumab en termes de mortalité ou de prévention de l'intubation chez les patients.
- Une quatrième étude (5) a été réalisée chez des patients oxygénorequérants n'étant pas sous assistance respiratoire et ayant une PCR positive à SARS-COV2 ou une radiographie évocatrice. Les patients recevaient, associés aux soins standards, du tocilizumab (une ou deux injections) ou un placebo. Cette fois, il était montré un bénéfice sur le recours à la ventilation invasive ou la mort à J28 en faveur du tocilizumab (HR 0.56; 95% CI, 0.33-0.97; P = 0.04). Il n'y avait pas d'effet sur le temps médian de sortie d'hospitalisation ou sur le temps médian d'amélioration des symptômes. Il n'y avait pas de différence en termes d'effets indésirables dans les deux groupes (10.4% pour le traitement contre 8.6% pour le placebo).
- Une cinquième étude (6) a été réalisée chez des patients oxygénorequérants sous oxygène ou sous assistance respiratoire invasive. Les patients recevaient, associés aux soins standards, du tocilizumab (une injection) ou un placebo. Le critère principal de l'étude qui était l'amélioration clinique n'a pas pu être atteint. Il y avait 65 patients (28%) du groupe tocilizumab contre 13 patients (20%) dans le groupe contrôle qui étaient sous ventilation mécanique ou mort à J15 (OR 1.54, 95% CI 0.66-3.66). A J15, il y avait 11 patients (17%) morts dans le groupe tocilizumab contre 2 patients (3%) dans le groupe contrôle (OR 6.42, 95% CI 1.59-43.2). Concernant les effets indésirables, il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes en termes de fréquence respectivement 29 patients (43%) dans le groupe tocilizumab et 21 patients (34%) dans le groupe contrôle.
- Une sixième étude (7) a été réalisée chez des patients de soins intensifs sous assistance respiratoire ou ayant une défaillance cardiaque durant les 24 premières heures. Les patients recevaient, associés aux soins standards (comprenant des glucocorticoïdes) du tocilizumab au moins une fois par jour, du sarilumab une fois par jour, une autre immunothérapie (Anakinra, Interféron) ou aucune immunothérapie (groupe contrôle). Les traitements étaient administrés en ouvert. L'analyse des données s'est fait selon une approche bayésienne. Au total, les données de 865 patients ont été analysées. Concernant le critère principal, il y avait un bénéfice en faveur du groupe traitement sur le nombre de jour sans défaillance respiratoire ou cardiaque à J21 : OR médian ajusté 1.64 95% CI [1.25 -2.14] et 1,76 95% CI [1.17-2.91] respectivement pour le tocilizumab et le sarilumab en comparaison au groupe contrôle. Concernant les critères secondaires, il y avait également une plus grande probabilité de survie intra-hospitalière du groupe traitement OR médian ajusté 1.64 95% CI [1.145 -2.35] et 2,01 95% CI [1.18-4.71] respectivement pour le tocilizumab et le sarilumab en comparaison au groupe contrôle, et une sortie plus rapide de la réanimation et de l'hôpital. Les auteurs soulignaient aussi le fait que l'effet des antagonistes des IL-6 en association avec une corticothérapie était plus grand qu'en l'absence de ce traitement et que cet effet pouvait faire discuter une synergie. Les effets indésirables en termes de fréquence étaient respectivement de 2,5% dans le groupe tocilizumab (saignements, infections bactériennes, décompensation cardiaque et altération de vision) et 2,7% dans le groupe contrôle. Cependant, l'état des patients du groupes contrôle étaient légèrement plus sévère que ceux du groupe

traité. Ces patients avaient une mortalité de 36% alors qu'elle était de 22% dans le groupe corticothérapie de l'étude Recovery (8). Ainsi, on peut se demander si le fait que l'étude était conduite en ouvert n'a pas induit un biais dans la prise en charge des patients. Il est aussi à noter que la totalité des patients n'a pas été analysé à la sortie de l'étude.

- Une septième étude (9) de phase 3 randomisée et contrôlée en double aveugle a été réalisée chez des patients ayant une infection à la Covid-19 tous oxygéo-dépendants. Les patients étaient stratifiés en fonction du lieu d'hospitalisation et du statut ventilation ou non. Les patients recevaient en association aux soins standards (corticoïdes, remdesivir ou plasma de patients convalescents) du tocilizumab (une ou deux doses) ou un placebo. Au total, 438 patients ont été analysés. Concernant le critère principal, la différence de valeur médiane du score de récupération clinique de l'OMS à J28 était de -1.0 95% CI, [-2.5 ; 0]. Concernant les critères secondaires, il n'y avait pas de différence sur la mortalité 0,3% de différence 95% CI, [-7.6 ; 8.2] ou le nombre de jours sans ventilation mécanique 5.5 jours de différence 95% CI, [-2.8 to 13.0]. Le tocilizumab ne permettait pas non plus la prévention d'une mise sous assistance respiratoire. Les effets indésirables sont survenus chez 77.3% des patients du groupe tocilizumab et 81.1% du groupe placebo à J28. Il est à noter que l'état des patients de cette étude était moins sévère que dans l'étude de Gordon et al (7). En effet seuls 14,8% des patients étaient sous ventilation mécanique. De même la mortalité dans les 2 groupes était de l'ordre de 20%. Il est aussi à noter que dans cette étude, seuls 22% des patients ont reçu une corticothérapie.

👉 **Le Tocilizumab n'a pas montré d'efficacité chez les patients non ou peu oxygéo-requérants en termes de prévention d'assistance respiratoire ou d'amélioration clinique.**

👉 **Pour les patients oxygéo-requérants, deux études ont montré un bénéfice sur la durée d'assistance respiratoire par ventilation mécanique, la résolution des défaillances d'organes ou la mortalité à J28. Il semblerait donc qu'il y ait une potentielle efficacité du tocilizumab chez les patients les plus graves bénéficiant par ailleurs d'une corticothérapie.**

Concernant le sarilumab, une seule étude monocentrique (10) en ouvert a été réalisée en Italie sur 56 patients ayant une infection à la COVID 19 avec des infiltrats pulmonaires, un état inflammatoire et/ou une oxygéo-requérance. L'étude ne retrouvait pas de bénéfice significatif sur la mortalité à J28 ou l'amélioration clinique. Une étude de phase 3 (8) a par ailleurs été arrêtée aux USA devant les nombreux effets indésirables et un effet thérapeutique limité. Gordon et al (8) retrouvaient un effet du sarilumab dans les infections à la covid-19 de patients admis en réanimation sur la durée des défaillances d'organes, la durée d'hospitalisation en réanimation et la mortalité globale en critères secondaires. Au moins une autre étude est actuellement en cours (NCT04357860) mais a peu de chance d'aboutir.

👉 **Une seule étude a montré une efficacité du sarilumab en termes de défaillance d'organe chez des patients graves en adjonction à une corticothérapie.**

Voir la [méta-analyse dynamique](https://www.meta-evidence.org/) pour les anti-interleukine-6 (site metaevidence.org)

Les anti-interleukine-1

L'anakinra : Son intérêt dans les infections à la Covid-19 a été porté par le résultat d'études rétrospectives. Cavalli et al (11) retrouvaient une mortalité plus faible à J21 chez des patients traités par de fortes doses

#154 Tocilizumab, sarilumab, eculizumab, anakinra... qu'est-ce qu... <https://sfpt-fr.org/covid19-foire-aux-questions/1275-154-tocilizumab...>
d'anakinra associé au traitement standard (Hydroxychloroquine, Lopinavir, Ritonavir) comparé au traitement standard seul ; mais avec des événements infectieux plus fréquents. Huet et al (12) retrouvaient une mortalité plus faible et une diminution du besoin de ventilation mécanique chez les patients traités par anakinra par voie sous-cutanée associé au traitement standard (Hydroxychloroquine et Azithromycine) comparé au traitement standard seul. Aucune étude prospective contrôlée randomisée n'a confirmé ses résultats pour l'instant. Une étude reste en cours actuellement (NCT04324021).

L'étude française ANACONDA a été arrêtée du fait d'une surmortalité précoce dans le groupe de patients traités par Anakinra avec traitement standard comparé au traitement standard seul. Ces résultats ont conduit à la suspension par l'ANSM des études portant sur cette molécule en France. Après l'analyse de données additionnelles dans cet essai clinique, ainsi que des résultats disponibles sur les autres recherches en cours en Europe sur l'Anakinra, ce risque ne semblait pas confirmé. La suspension a donc été levée le 28/12 (voir le [communiqué de l'ANSM](#))

Par ailleurs, Mariette et al (11) ne retrouvaient pas d'efficacité de l'anakinra en termes de mortalité ou de besoin de ventilation mécanique chez les patients oxygénoréquérants n'ayant pas d'assistance respiratoire initialement. Cette étude a été arrêtée pour futilité lors de l'analyse intermédiaire.

 **Au total, l'Anakinra n'a pas montré d'efficacité dans le traitement des infections à la Covid-19.**

[Voir la méta-analyse dynamique pour les anti-interleukine-1 \(site metaevidence.org\)](#)

Références :


1. SARS-CoV-2: A Storm is Raging - Savannah F. Pedersen, Ya-Chi Ho - J Clin Invest. 2020.
<https://www.jci.org/articles/view/137647>
2. Hermine O, Mariette X, Tharaux P-L, et al (2020) Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6820>
3. Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al (2020) Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6615>
4. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al (2020) Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. N Engl J Med. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028836>
5. Carlos Salama, Jian Han, Linda Yau, et al (2021) Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. N Engl J Med. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030340>
6. Viviane C Veiga, João A, Danielle Farias et al (2021) Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n84>
7. Anthony C. Gordon, Paul R. Mouncey, Farah Al-Beidhet al (2021) Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. N Engl J Med. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2100433>.
8. Peter Horby, Wei Shen Lim, Jonathan Emberson et al (2021) Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
9. Ivan O. Rosas, Norbert Bräu, Michael Waters et al (2021) Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. N Engl J Med. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028700>
10. Emanuel Della-Torre E, Campochiaro C, Cavalli G, et al (2020) Interleukin-6 blockade with sarilumab in severe COVID-19 pneumonia with systemic hyperinflammation: an open-label cohort study. Ann Rheum Dis. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218122>.
11. Sanofi, Regeneron . Sanofi and Regeneron provide update on Kevzara® (sarilumab) Phase 3 U.S. trial in

#154 Tocilizumab, sarilumab, eculizumab, anakinra... qu'est-ce qu... <https://sfpt-fr.org/covid19-foire-aux-questions/1275-154-tocilizum...>
COVID-19 patients. [cited 2020 Aug 26]. Available from: <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2020/2020-07-02-22-30-00>

12. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, et al (2020). Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19 acute distress respiratory syndrome and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. [https://doi.org/10.1016/s2665-9913\(20\)30127-2](https://doi.org/10.1016/s2665-9913(20)30127-2) .
13. Huet T, Beaussier H, Voisin O, et al (2020). Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30164-8](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30164-8) .
14. Mariette FX, Hermine O, Tharaux PL et al (2021). Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia. *Lancet Respir Med*. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30556-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30556-7)

Evaluation de nouveaux traitements

Dernière mise à jour le 15 mars 2021.

 Imprimer

Conception Internet Bordeaux



- Webmaster Vincent RICHARD