INESSS
LE SAVOIR PREND FORME

10 août 2020

Réponse rapide

# COVID-19 et biothérapies dirigées contre l'interleukine 6 ou son récepteur

Une production de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

Québec

2020-08-08 10:25

Cette réponse a été préparée par les professionnels scientifiques de la Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement et de la Direction des services de santé de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

## RESPONSABILITÉ

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitif de ce document au moment de sa publication. Les positions qu'il contient ne reflètent pas forcément les opinions des personnes consultées aux fins de son élaboration.

## MISE À JOUR

Suivant l'évolution de la situation, les conclusions de cette réponse mise à jour pourraient être appelées à changer.

**Dépôt légal**

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2020
Bibliothèque et Archives Canada, 2020
ISBN 978-2-550-86479-0 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2020

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). COVID-19 et biothérapies dirigées contre l'interleukine 6 ou son récepteur Québec, Qc : INESSS; 2020. 80 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

# COVID-19 et biothérapies dirigées contre l'interleukine 6 ou son récepteur

*Le présent document ainsi que les constats qu'il énonce ont été rédigés en réponse à une interpellation du ministère de la Santé et des Services sociaux dans le contexte de l'urgence sanitaire liée à la maladie à coronavirus (COVID-19) au Québec. L'objectif est de réaliser une recension sommaire des données publiées et de mobiliser les savoirs clés afin d'informer les décideurs publics et les professionnels de la santé et des services sociaux. Bien que les constats reposent sur un repérage exhaustif des données scientifiques publiées, la sélection et l'évaluation de la qualité méthodologique des études ne reposent pas sur une méthode systématique selon les normes habituelles à l'INESSS. Par ailleurs, les positions ne découlent pas d'un processus de consultation élaboré. Dans les circonstances d'une telle urgence de santé publique, l'INESSS reste à l'affût de toutes nouvelles données susceptibles de lui faire modifier cette réponse.*

**POSITION DE L'INESSS**

Basé sur la documentation scientifique disponible au moment de sa rédaction, et sur les consultations menées, l'INESSS estime que :

TRAITEMENT

COVID-19 confirmée, patients non hospitalisés

- Les biothérapies dirigées contre l'interleukine-6 (siltuximab) ou son récepteur (tocilizumab, sarilumab) ciblent un médiateur clé de la réponse immunitaire antivirale mais aussi du syndrome de libération des cytokines, une complication survenant au cours d'une phase plus tardive de l'infection. Pour ne pas nuire aux mécanismes de défense contre l'infection virale ces biothérapies ne devraient pas être envisagés chez des patients COVID-19 confirmés dont l'état clinique ne justifie pas une hospitalisation.

COVID-19 confirmée, patients hospitalisés dans un état grave ou critique

- L'incertitude des données documentant l'efficacité des thérapies dirigées contre l'interleukine-6 (siltuximab) ou son récepteur (tocilizumab, sarilumab) ne permettent pas de recommander l'usage de ces traitements en dehors d'un protocole de recherche chez les patients ayant un diagnostic confirmé de COVID-19 dont l'état clinique nécessite une hospitalisation avec une élévation des marqueurs inflammatoires ou une évolution s'apparentant à un syndrome de libération des cytokines, d'activation macrophagique ou d'hémophagocytose lympho-histiocytaire.

  *Pour un résumé de l'état actuel des connaissances scientifiques sur différents paramètres d'efficacité et d'innocuité pour les différentes populations se référer au tableau résumé ci-dessous.*

Des essais cliniques sont toujours en cours de réalisation au Canada et à l'international; ils permettront de mieux apprécier les effets de ces biothérapies seules ou en combinaison avec d'autres agents à visée thérapeutique dans l'évolution clinique de la COVID-19, de déterminer les populations qui en bénéficieraient le plus tout en ciblant celles pour lesquelles elles pourraient être délétères, puis d'augmenter le niveau de preuve scientifique.

| RÉSUMÉ DE L'ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SCIENTIFIQUES-PATIENTS HOSPITALISÉS DANS UN ÉTAT GRAVE OU CRITIQUE | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Paramètres d'intérêts** | **Médicaments visés (Comparativement aux soins standards)** | **#études et devis** | **Sens de l'énoncé de preuve scientifique et amplitude de l'effet** | **Niveau de preuve scientifique** |
| **COVID-19 CONFIRMÉE ET PATIENTS HOSPITALISÉS DANS UN ÉTAT GRAVE OU CRITIQUE** | | | | |
| Amélioration clinique | Tocilizumab | 3 études observationnelle comparant deux cohortes | Bénéfices non démontrés | Insuffisant |
| | Sarilumab | 1 étude observationnelle comparant deux cohortes | Bénéfices non démontrés | Insuffisant |
| Besoins en ventilation mécanique | Tocilizumab | 7 études observationnelle comparant deux cohortes | Tendance vers une diminution des besoins en ventilation mécanique en faveur du tocilizumab | Faible |
| | Sarilumab | 1 étude observationnelle comparant deux cohortes | Bénéfices non démontrés | Insuffisant |
| | Siltuximab | 1 étude observationnelle comparant deux cohortes | Bénéfices non démontrés | Insuffisant |
| Transfert aux soins intensifs | Tocilizumab | 5 études observationnelle comparant deux cohortes | Tendance vers une diminution du besoin d'un transfert aux soins intensifs en faveur du tocilizumab | Faible |
| Durée d'hospitalisation | Tocilizumab | 5 études observationnelle comparant deux cohortes | Bénéfices non démontrés | Faible |
| Sortie d'hôpital | Tocilizumab | 3 études observationnelle comparant deux cohortes | Bénéfices non démontrés chez patients non ventilés mécaniquement à l'entrée dans l'étude, mais tendance en faveur du tocilizumab | Faible |
| | | 1 étude observationnelle comparant deux cohortes | Augmentation du taux de sortie des patients ventilés mécaniquement à l'entrée dans l'étude,en faveur du tocilizumab | Insuffisant |
| Survie/mortalité | Tocilizumab | 18 études observationnelle comparant deux cohortes et 1 étude cas-témoins | Diminution de la mortalité en faveur du tocilizumab | Faible à modéré |
| | Sarilumab | 1 étude observationnelle comparant deux cohortes | Bénéfices non démontrés | Insuffisant |
| | Siltuximab | 1 étude observationnelle comparant deux cohortes | Diminution de la mortalité en faveur du siltuximab | Insuffisant |
| Innocuité | Tocilizumab | 23 études de cohortes | Risque d'infections bactériennes secondaires | Insuffisant à faible |
| | Sarilumab | 2 études de cohortes | | |
| | Siltuximab | 1 étude de cohortes | | |

## PRÉSENTATION DE LA DEMANDE

Il a été demandé à l'INESSS d'évaluer la place des thérapies dirigées contre l'interleukine-6 (IL-6) ou son récepteur dans le traitement de la COVID-19, et d'assurer une veille scientifique pour actualiser l'état des connaissances le cas échéant. Actuellement, deux anticorps monoclonaux humanisés dirigés contre le récepteur de l'IL-6 humaine sont disponibles commercialement au Canada soit le tocilizumab (Actemra[MC]) et le sarilumab (Kevzara[MC]) ainsi qu'un anticorps monoclonal dirigé contre la forme soluble bioactive de l'IL-6, le siltuximab (Sylvant[MC])[Santé Canada, 2019].

Compte tenu de la publication de nouvelles études cliniques et de nouvelles prises de position sur l'usage de biothérapies dirigées contre l'IL-6 ou son récepteur comme traitement à visée thérapeutique par d'autres pays, il a été convenu par l'INESSS de mettre à jour cette réponse. Par contre, dans l'avenir, ce document ne sera mis à jour que si des études publiées avaient pour conséquence de changer la prise de position de l'INESSS.

# 1. MÉTHODOLOGIE

### Questions d'évaluation

Comparativement aux standards de soins, est-ce que les biothérapies ciblant l'IL-6 ou son récepteur sont efficace et sécuritaire pour

- traiter les patients (adulte, enfant, femme enceinte) COVID-19 confirmés dont l'état n'exige pas une hospitalisation?
- traiter les patients (adulte, enfant, femme enceinte) COVID-19 confirmés dont l'état exige une hospitalisation avec ou sans oxygénothérapie?

Quelle est la position des sociétés savantes, des agences règlementaires, des agences de santé publique et des agences d'évaluation des technologies en santé sur l'usage des biothérapies ciblant l'IL-6 ou son récepteur dans le traitement de la COVID-19?

**Type de revue de littérature :** revue rapide non systématique

**Repérage des publications :**

La stratégie de recherche et le repérage des documents tirés de la littérature scientifique ont été réalisés par un bibliothécaire en utilisant notamment les mots clés suivants : tocilizumab, sarilumab, siltuximab, anti-IL-6, *COVID-19, severe acute respiratory syndrome coronavirus* 2, SARS-CoV-2. Pour les études cliniques en cours, le repérage a été effectué par un professionnel scientifique en utilisant le nom des médicaments. Pour la physiopathologie de la COVID-19, la biologie de l'IL-6, sa voie de signalisation, ses fonctions et son rôle dans le syndrome de libération des cytokines, un professionnel scientifique a effectué le repérage scientifique en utilisant notamment les mots clés suivants : clinical characteristics, clinical feature, cytokine release syndrome, cytokine storm, *COVID-19, severe acute respiratory syndrome coronavirus* 2, SARS-CoV-2 OU interleukine 6, IL-6, IL-6R, IL-6 receptor, signalisation, function.

Bases de données consultées (à partir du 17 mars 2020, mise à jour 21 juillet 2020): PubMed, EMBASE, EBM Reviews, Tripdatabase, Cochrane, plateforme medRxIV, ClinicalTrials.

Autres sources de données (à partir du 17 mars 2020, mise à jour 21 juillet 2020) : Agences de santé publique (Québec, Canada, France), sites web de ministères de la santé d'autre pays (Royaume-Uni, Australie, Belgique, France), sociétés savantes en microbiologie et infectiologie (p.ex. Infectious disease society of america), Organisation mondiale de la santé (OMS), *Centers for disease control* aux États-Unis (CDC).

Le moteur de recherche Google a aussi été utilisé ainsi que la base de données des médicaments Micromedex[1], Mothertobaby[2], CRAT[3], InfantRiskCenter[4], des ouvrages et

[1] https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch/ssl/true (site consulté en ligne le 21 mars 2020)
[2] https://mothertobaby.org/ (site consulté en ligne le 21 mars 2020)
[3] https://lecrat.fr/ (site consulté en ligne le 21 mars 2020)
[4] https://www.infantrisk.com/ (site consulté en ligne le 21 mars 2020)

ressources de référence en grossesse et allaitement [Ferreira *et al.*, 2013; Briggs *et al.*, 2009], LactMed Drugs and lactation database/UKTIS UK Teratology information service[5]) et des ressources spécialisées en pédiatrie [AAP, 2018]. Uptodate et Vigilance ont aussi été consultés. La monographie du tocilizumab, du sarilumab et du siltuximab ont également été consultées [Hoffmann-La Roche, 2019; Janssen, 2018; Sanofi, 2017].

**Sélection des publications** :

La sélection à partir du titre et du résumé des documents permettant de répondre aux questions d'évaluation a été effectuée par un seul professionnel scientifique. La sélection à partir de la lecture complète des publications scientifiques a été faite par un professionnel scientifique et validées par un second. Les critères de sélection pour inclure ou exclure les documents tirés de la littérature scientifique permettant de répondre aux questions d'évaluation sont présentés au tableau 1 alors que ceux présentant des recommandations ou des informations sur les modalités d'usage des médicaments sont au tableau 2. Quant au processus de mise à jour de la littérature scientifique, un bibliothécaire a été mis à contribution et un professionnel scientifique a validé la pertinence de conserver les études transmises en se basant sur les critères d'inclusion et d'exclusion. Compte tenu de la publication de nouvelles études cliniques sur le tocilizumab avec un meilleur devis, les critères d'inclusion et exclusion ont été modifiés depuis la dernière mise à jour pour ne conserver que les études les plus pertinentes pour apprécier les bénéfices potentiels et le profil d'innocuité de ce médicament dans le contexte de la COVID-19.

Pour les documents portant sur la physiopathologie de la COVID-19, les revues systématiques et narratives publiées en 2020 ont été retenues. Pour ceux portant sur la biologie de l'IL-6, sa voie de signalisation, ses fonctions et son rôle dans le syndrome de libération des cytokines les revues narratives publiées après 2014 ont été retenus. Les bibliographies des revues retenues ont été utilisées pour repérer les sources primaires ou d'autres documents pertinents à la compréhension.

**Extraction des données scientifiques, appréciation de la preuve scientifique et synthèse**

L'extraction des caractéristiques des études cliniques en cours a été réalisée par un seul professionnel scientifique. L'extraction des caractéristiques et des données scientifiques tirées des études cliniques publiées a été faite par un professionnel scientifique et elles ont été validées par un second (annexe B, tableaux B-1 et B-2). L'analyse et l'appréciation du niveau de preuve scientifique sur les paramètres cliniques étudiés reposent sur l'examen de l'ensemble des données scientifiques disponibles selon quatre critères : les limites méthodologiques et scientifiques des études, la cohérence/fiabilité, l'impact clinique et la généralisabilité; ces étapes ont été effectuées par un professionnel scientifique et validées par un deuxième. Un niveau de preuve scientifique global a été

[5] https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1300/J383v04n01_14 (site consulté en ligne le 21 mars 2020)

attribué selon une échelle à quatre niveaux, soit élevé[6], modéré[7], faible[8] et insuffisant[9] (annexe B, tableau B-3). Ce dernier reflète l'intégration des résultats des quatre critères d'appréciation de la preuve scientifique en vue de rapporter la confiance dans les résultats. Pour l'état des connaissances scientifiques, une synthèse narrative textuelle a été réalisée [Lucas *et al.*, 2007].

**Tableau 1 Critères d'inclusion et d'exclusion de la littérature scientifique**

| | |
|---|---|
| **Inclusion** | |
| Population | COVID-19 confirmée, COVID-19 suspectée |
| Intervention | tocilizumab, sarilumab, siltuximab, olokizumab, sirukumab, levilimab +/- soins standards, autres médicaments ciblant l'IL-6 ou l'IL-6R |
| Comparateur | Placebo, soins standards, autre médicament |
| Paramètres d'intérêt | Prophylaxie<br>RT-PCR négatif ; absence de symptômes et signe de la maladie<br>Traitement<br>Délai d'amélioration de la fonction pulmonaire, statut clinique, réduction du besoin de ventilation invasive, délai de normalisation de la saturation en oxygène, arrêt de la détérioration de la fonction respiratoire, hospitalisation, sortie de l'hôpital, mortalité, effets indésirables |
| Langue | Les études publiées dans d'autres langues ont été incluses si un résumé en anglais ou français était disponible et s'il était possible d'y extraire des données pertinentes uniques non disponibles dans d'autres sources. Le cas échéant, les données de ces études ont été extraites du résumé. |
| **Exclusion** | |
| Population | Autres que COVID-19 |
| Devis | Prophylaxie : Série de cas < 20 sujets ; étude descriptive ; résumé d'étude sans l'article complet ; lettre à l'éditeur, éditorial<br>Traitement (efficacité du tocilizumab seulement): Rapport de cas ; série de cas ; étude descriptive ; étude de cohorte sans comparateur, étude de cohorte avec comparateur < 30 sujets ; résumé d'étude sans l'article complet ; lettre à l'éditeur, éditorial |

**Tableau 2 Critères de sélection de la littérature grise**

| | |
|---|---|
| Population | COVID-19<br>(pour les modalités d'usage d'autres indications ont été considérées, p.ex. polyarthrite rhumatoïde, maladie de Castleman multicentrique) |
| Intervention | Prise en charge thérapeutique et suivi |
| Professionnels ciblés | Médecins |
| Paramètres d'intérêt | Recommandations, position sur le tocilizumab, le sarilumab, le siltuximab ou d'autres thérapies dirigées contre l'IL-6 ou son récepteur |

[6] Tous les critères ont obtenu une appréciation positive (limites méthodologiques, cohérence/fiabilité, impact clinique, généralisabilité). Les évaluateurs ont un haut niveau de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est peu probable que la conclusion tirée des données scientifiques sera fortement affectée par les résultats d'études futures.
[7] La plupart des critères ont obtenu une appréciation positive dont les limites méthodologiques. Les évaluateurs ont un niveau de confiance modéré que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est assez probable que la conclusion tirée de ces données soit affectée par les résultats d'études futures.
[8] Tous ou la plupart des critères ont obtenu une appréciation négative. Les évaluateurs ont un faible niveau de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est très probable que la conclusion tirée de ces données soit fortement affectée par les résultats d'études futures.
[9] Les données disponibles sont insuffisantes. Les évaluateurs n'ont aucune confiance à propos du lien entre l'effet estimé et les objectifs de l'intervention.

| | |
|---|---|
| | Modalités d'usage du tocilizumab, du sarilumab, du siltuximab ou des thérapies dirigées contre l'IL-6 ou son récepteur |
| Contexte de soins | Ambulatoire, milieu hospitalier, soins intensifs |
| Type de documents | Guide de pratique clinique, position, opinion d'experts, ouvrage de référence, protocoles cliniques, monographies |
| Langue | Français, anglais, italien, espagnol |

**Extraction des recommandations cliniques publiées, analyse et synthèse**

L'extraction des recommandations cliniques publiées ainsi que celle des modalités d'usage des médicaments ont été faites par un professionnel scientifique et elles ont été validées par un second (Annexe B, tableau B-3). Une synthèse narrative a été effectuée en soulignant les similitudes et les divergences entre les différentes positions et informations recensées.

**Processus de participation**

***Consultations*** : Un groupe de 40 experts (noms et affiliations à l'annexe D), qui proviennent de Montréal, l'Estrie, Québec, Chaudière-Appalaches, Mauricie-Centre-du-Québec, Saguenay-Lac-St-Jean, Bas St-Laurent, incluant

- 17 microbiologistes-infectiologues
- 1 interniste-intensiviste
- 3 pneumologues, dont deux intensivistes
- 2 immunologues
- 3 urgentologues, dont un intensiviste
- 4 pédiatres-infectiologues
- 1 intensiviste-pédiatrique
- 2 gynécologues-obstétriciens
- 7 pharmaciens

Au cours de la semaine du 23 mars dernier, ces cliniciens ont été invités à échanger sur les données actuelles, à partager leur opinion, à discuter des enjeux d'applicabilité et d'acceptabilité pour différentes populations, y compris les femmes enceintes et la population pédiatrique. Ils ont ensuite été appelés à prendre position, par le biais d'un sondage, sur la priorisation de l'enrôlement des patients dans des projets de recherche ainsi que sur l'usage en dehors d'un cadre de recherche de certains médicaments à visée thérapeutique pour lesquels il y a une insuffisance de preuve scientifique en date du 30 mars 2020, et ce, que ce soit en prophylaxie ou chez les patients ayant un diagnostic confirmé dont l'état clinique exige ou non une hospitalisation. Ils ont aussi été invités à se prononcer sur la faisabilité et l'acceptabilité de la mise en place d'un comité d'experts multicentrique regroupant minimalement des expertises en microbiologie-infectiologie, soins critiques et pharmacie pour les prises de décision au cas par cas conditionnellement au recueil d'information pour mieux documenter l'utilisation et les effets cliniques de ces traitements en contexte réel de soins au Québec. Le 15 avril dernier, le groupe d'experts a été réuni et informé des nouvelles données scientifiques portant sur les biothérapies dirigées contre l'IL-6 ou son récepteur, publiées depuis le 23

mars 2020. À cette occasion, il leur a été demandé si ces nouvelles données influencent leur avis quant au besoin de prioriser l'inclusion des patients dans des protocoles de recherche pour recourir à ces molécules. Le 27 mai dernier, le groupe d'experts a été réuni et informé des nouvelles données scientifiques portant sur les biothérapies dirigées contre l'IL-6/R publiées depuis le 16 avril 2020. À cette occasion, il leur a été demandé si ces nouvelles données influençaient leur avis quant au besoin de prioriser l'inclusion des patients dans des protocoles de recherche pour recourir à ces molécules. À l'unanimité les experts ont maintenu leur position des 30 mars et 15 avril 2020. Pour cette 2e mise à jour, les experts n'ont pas été consultés.

Un sous-groupe composé de trois microbiologistes-infectiologues, deux pneumologues, deux urgentologues, un immunologue et une biochimiste du CHUM a aussi été invité le 8 avril dernier à discuter des enjeux et de la pertinence clinique de réaliser différentes analyses de laboratoire, dont l'IL-6, dans le contexte de la COVID-19.

La version finale du document témoigne de ce processus consultatif, mais n'engage pas la responsabilité des personnes consultées. Les conflits d'intérêts et de rôles ont été déclarés et gérés conformément à la politique de l'INESSS sur les conflits d'intérêts.

**Validation et assurance qualité**

Une validation du document a été effectuée par la coordination scientifique et la direction responsable de sa production. Une validation de la cohérence avec le gabarit de réponse rapide et de la transparence des aspects méthodologiques a été réalisée sous la responsabilité de la Vice-présidence scientifique de l'INESSS par le Bureau – Méthodologie et éthique. Une validation finale de la réponse rapide a été effectuée par la Vice-présidence scientifique de l'INESSS.

# 2. SOMMAIRE DES RÉSULTATS

## 2.1. ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SCIENTIFIQUES

### 2.1.1. Présentation clinique de la maladie

La COVID-19 est une maladie causée par le virus SARS-CoV-2 qui infecte préférentiellement les cellules qui expriment à leur surface l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (de l'anglais ACE 2) [Letko *et al.*, 2020; Zhou *et al.*, 2020] présente majoritairement dans le tractus respiratoire, mais aussi le tube digestif, les reins et le cœur [Zou *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2003].Une fois le virus à l'intérieur de la cellule, toute la machinerie cellulaire et le matériel protéique et génomique sont détournés en faveur de la production de protéines virales puis de la réplication de l'ARN qui sont nécessaires à la fabrication de nouvelles copies du virus [Fehr et Perlman, 2015].

Dès les premiers signes d'infection, la réponse immunitaire innée constitue une barrière essentielle contre les dommages liés à la multiplication virale. Déclenchée par la reconnaissance de signatures moléculaires virales ou cellulaires, cette réponse converge vers la production de cytokines et chimiokines pro-inflammatoires ainsi que d'interférons

de type I, une étape qui permet notamment le recrutement d'autres cellules immunitaires puis la mobilisation et la coordination de la réponse nécessaire pour contenir et enrayer l'infection.

Il a été démontré que la forme grave de la COVID-19 est associée à une pneumonie interstitielle puis à des dommages alvéolaires pouvant précipiter un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). La diminution de la perfusion sanguine provoque un dysfonctionnement d'un ou plusieurs organes et parfois un syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV) menant au décès [Yang *et al.*, 2020]. Les données actuellement disponibles indiquent que le développement de cette forme sévère de COVID-19 pourrait être causé par la survenue d'un syndrome de libération de cytokines (SLC) pro-inflammatoires (*cytokine release syndrome,* CRS) [Liu *et al.*, 2020]. Ce dernier est une réponse aberrante du système immunitaire; il a été mis en évidence dans diverses pathologies infectieuses, dont certaines infections respiratoires humaines causées par des coronavirus [Channappanavar et Perlman, 2017]. Cette cascade inflammatoire peut mener à un choc cytokinique lorsque la production de cytokines en excès est auto-entretenue. Ce phénomène d'inflammation massive entraine une augmentation importante de la perméabilité vasculaire; l'entrée de fluides et de cellules sanguines dans les alvéoles mène à l'aggravation de la dyspnée et à la survenue d'une détresse respiratoire.

Plusieurs cytokines dont les taux sériques accrus ont été mesurés chez des patients ayant une présentation clinique sévère de COVID-19 ont été identifiées comme cibles potentielles pour limiter cette cascade inflammatoire massive, dont l'IL-1, l'IL-6, l'IL-18, l'interféron gamma et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNFα) [Cron et Chatham, 2020; Diao *et al.*, 2020]. De plus, une étude rétrospective et multicentrique portant sur 150 cas confirmés de COVID-19 à Wuhan, en Chine, suggérait que des taux élevés de protéine C réactive (acronyme en anglais, CRP), de ferritine ou d'IL-6 étaient prédicteurs de mortalité [Ruan *et al.*, 2020b; Ruan *et al.*, 2020a]. Une atteinte pulmonaire étendue (≥ 50% du champ pulmonaire), une diminution des taux de lymphocytes T CD4 et CD8 (inférieure à 50% de la normale minimale) et une augmentation des taux d'IL-6 ont été identifiés comme les plus grands facteurs de risque de SLC dans une analyse rétrospective portant sur 11 patients infectés par la COVID-19, dans un état critique [Wang *et al.*, 2020]. L'augmentation du taux de ferritine et du taux de sédimentation des érythrocytes ou la diminution du nombre de plaquettes seraient des paramètres supplémentaires potentiellement utiles pour sélectionner les patients nécessitant un traitement ciblant l'IL-6 ou son récepteur [Mehta *et al.*, 2020]. Des complications inflammatoires partageant des similarités avec le syndrome d'activation macrophagique ou l'hémophagocytose lympho-histiocytaire (HLH), secondaires à l'infection, ont aussi été observées chez certains patients [McGonagle *et al.*, 2020]. Pour étayer les connaissances sur cette hypothèse et documenter les cas de HLH, une cohorte prospective a d'ailleurs été mise en place en Allemagne (NCT04347460).

Il a récemment été démontré que l'IL-6 joue un rôle majeur dans les manifestations inflammatoires dont font état des patients ayant développé une forme grave de la COVID-19 [Chen *et al.*, 2020b; Conti *et al.*, 2020; Coomes et Haghbayan, 2020; Herold

III *et al.*, 2020; Mehta *et al.*, 2020; Qin *et al.*, 2020; Ruan *et al.*, 2020a; Wan *et al.*, 2020]. Les résultats d'une méta-analyse ont montré que les patients ayant développé une forme sévère ou critique de la maladie présentent des taux d'IL-6 près de trois fois plus élevés comparés aux patients qui ont une maladie modérée [Coomes et Haghbayan, 2020]. De plus, des taux élevés d'IL-6 sont associés de manière significative, avec des issues cliniques défavorables comme l'admission aux soins intensifs, le SDRA et le décès. Une revue de rapports de cas montre que le risque d'insuffisance respiratoire est 22 fois plus élevé pour les patients dont le taux d'IL-6 est ≥ 80 pg/mL [Herold III *et al.*, 2020]. Il s'agit des raisons pour lesquelles les anticorps dirigés contre l'IL-6 ou ses récepteurs ont été identifiés comme des options thérapeutiques potentielles dans les formes sévères de COVID-19.

### 2.1.2. Plausibilité biologique

Actuellement, deux anticorps monoclonaux humanisés dirigés contre le récepteur soluble de l'IL-6 humaine sont disponibles commercialement au Canada, soit le tocilizumab (Actemra$^{MC}$) et le sarilumab (Kevzara$^{MC}$) ainsi qu'un anticorps monoclonal dirigé contre la forme soluble bioactive de l'IL-6, le siltuximab (Sylvant$^{MC}$)[Santé Canada, 2019].

L'IL-6 est une cytokine produite principalement par la lignée myéloïde (monocytes et granulocytes), ainsi que les fibroblastes, les cellules endothéliales et les myocytes en réponse à des stimuli microbiens ou cellulaires [Jones et Jenkins, 2018; Akira *et al.*, 1993]. Pour exercer ses activités, l'IL-6 doit d'abord se lier à son récepteur (IL-6R). Le complexe IL-6/IL-6R s'associe ensuite à la glycoprotéine (gp) 130 transmembranaire possédant plusieurs motifs de signalisation intracellulaire dans son domaine cytoplasmique. L'homodimérisation de la gp130, induite par la fixation du complexe IL-6/IL-6R, mène à la transduction de signaux via les Janus kinases (JAK), une voie hautement régulée par des mécanismes d'activation et de suppression (revue par [Kang *et al.*, 2019; Narazaki et Kishimoto, 2018]).

Contrairement à la gp130 qui est exprimée sur toutes les cellules, l'IL-6R n'est exprimée qu'à la surface de quelques cellules, notamment les hépatocytes, les neutrophiles, les monocytes, les lymphocytes B et les lymphocytes T CD4+ [Narazaki et Kishimoto, 2018]. L'IL-6R peut aussi se trouver sous forme soluble, soit à la suite du clivage de la forme membranaire par des métalloprotéinases ou par la production d'un isoforme alternatif permettant sa sécrétion (revue par [Kang *et al.*, 2019; Narazaki et Kishimoto, 2018]). La signalisation médiée par l'IL-6 et l'IL-6R membranaire est dite classique alors que celle passant par l'IL-6R soluble est nommée trans-signalisation. Le complexe IL-6/IL-6R soluble se lie à la gp130 de cellules qui n'expriment pas l'IL-6R ce qui explique les effets pléiotropiques de l'IL-6. La neutralisation de l'IL-6, que ce soit par des anticorps dirigés contre l'IL-6 ou son récepteur, bloque à la fois la voie de signalisation classique et la trans-signalisation [Kang *et al.*, 2019].

Cette cytokine, par le biais de la voie de signalisation classique ou trans, joue un rôle important dans la réponse inflammatoire, y compris la production de protéines de phase aigüe telle la protéine C réactive (acronyme anglais CRP) par les hépatocytes, et le

développement de la réponse immunitaire adaptative. Elle joue également un rôle dans l'homéostasie de la moelle osseuse, la régénération hépatique, le maintien de l'équilibre métabolique, dont celui du fer, puis la régulation du système nerveux central (revue par [Kang *et al.*, 2019]).

Malgré des mécanismes de régulation stricts à différentes étapes clés de l'activation de la cascade de signalisation médiée par l'IL-6, des dysfonctionnements peuvent survenir et engendrer des maladies auto-immunes ou inflammatoires chroniques telles que la polyarthrite rhumatoïde (PAR), les maladies inflammatoires de l'intestin, certains cancers ainsi que le syndrome de libération des cytokines (revue par [Zhang *et al.*, 2020; Jones et Jenkins, 2018]).

### 2.1.3. Données cliniques sur l'efficacité

Dans l'état actuel des connaissances scientifiques, une étude qui avait pour objectif d'apprécier les effets du tocilizumab sur l'évolution clinique de patients COVID-19 hospitalisés n'a pas utilisé de groupe comparateur et ont donc été retirée de la présente version pour ce qui a trait à l'efficacité, mais a été conservée dans la section sur l'innocuité [Xu *et al.*, 2020]. Une autre étude qui avait pour objectif d'apprécier les effets du sarilumab sur l'évolution clinique de patients COVID-19 hospitalisés et qui n'a pas utilisé de groupe comparateur a également été conservée dans la section sur l'innocuité [Gremese *et al.*, 2020]. Le sommaire des caractéristiques de ces études est présenté dans le tableau B-1 de l'annexe. Il n'y a aucune donnée en prophylaxie ni sur les patients COVID-19 non hospitalisés. Seuls les paramètres d'intérêts sur l'amélioration ou la résolution des symptômes ou des signes radiologiques, l'évolution clinique, le pronostic ou la survie/mortalité sont présentés. Compte tenu de la disponibilité de devis mieux adaptés avec une qualité méthodologique jugée plus acceptable ni les rapports de cas, les séries de cas, les études de cohorte sans comparateur et celles avec comparateurs mais dont l'échantillon est inférieur à 30 sont décrits.

#### 2.1.3.1. Tocilizumab

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur de l'IL-6 humaine. Ce médicament est aussi indiqué pour le traitement de maladies inflammatoires chroniques d'origine auto-immune, aux manifestations principalement arthritiques. La formulation de tocilizumab pour administration intraveineuse est également indiquée pour le traitement de la forme sévère ou critique du syndrome de libération de cytokines sévère ou potentiellement mortel causé par les lymphocytes T à récepteurs antigéniques chimériques (lymphocytes T-CAR), [Hoffmann-La Roche, 2019], utilisés comme immunothérapie anticancéreuse.

##### Chez des patients non hospitalisés

En date du 21 juillet 2020, aucune étude publiée n'a été retracée par la recherche de la littérature scientifique sur les bénéfices cliniques associés à l'usage du tocilizumab en communauté pour des patients COVID-19 dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation.

**Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet du tocilizumab chez les patients COVID-19 dont l'état ne requiert pas une hospitalisation**

L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'apprécier l'effet du tocilizumab chez des patients COVID-19 dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation.

**Niveau de preuve scientifique** : insuffisant

### Chez des patients hospitalisés

Description des études retenues pour l'efficacité

En date du 21 juillet 2020, dix-huit études observationnelles comparant deux cohortes [Campochiaro *et al.*, 2020; Capra *et al.*, 2020; Carvalho *et al.*, 2020; Colaneri *et al.*, 2020; De Rossi *et al.*, 2020; Ip *et al.*, 2020; Klopfenstein *et al.*, 2020; Martinez-Sanz *et al.*, 2020; Mikulska *et al.*, 2020; Moreno Garcia *et al.*, 2020; Quartuccio *et al.*, 2020; Rojas-Marte *et al.*, 2020; Rossi *et al.*, 2020; Rossotti *et al.*, 2020; Roumier *et al.*, 2020; Somers *et al.*, 2020a; Wadud *et al.*, 2020; Guaraldi *et al.*] et une étude cas-témoins [Ramaswamy *et al.*, 2020] réalisées chez des patients adultes COVID-19 hospitalisés dans un état grave où critique à qui le tocilizumab a été administré ont été répertoriées afin d'en apprécier les bénéfices cliniques. Dix-sept études ont été publiées après la dernière mise à jour. Compte tenu de la publication d'études comparatives, les études sans comparateur n'ont pas été considérées dans l'analyse sur l'efficacité, mais elles ont été considérées dans celle sur l'innocuité [Alattar *et al.*, 2020; Gorgolas *et al.*, 2020; Nasir *et al.*, 2020; Perrone *et al.*, 2020; Price *et al.*, 2020; Sanchez-Montalva *et al.*, 2020; Sciascia *et al.*, 2020; Toniati *et al.*, 2020; Xu *et al.*, 2020]. Un sommaire des caractéristiques des études est présenté dans le tableau B-1 de l'annexe.

Sur les dix-neuf études observationnelles retenues pour l'efficacité, dix sont des prépublications sans révision par les pairs [Ip *et al.*, 2020; Martinez-Sanz *et al.*, 2020; Mikulska *et al.*, 2020; Moreno Garcia *et al.*, 2020; Quartuccio *et al.*, 2020; Ramaswamy *et al.*, 2020; Rossi *et al.*, 2020; Roumier *et al.*, 2020; Somers *et al.*, 2020b; Wadud *et al.*, 2020]. Huit études ont été réalisées en Italie, cinq aux États-Unis, trois en France, deux en Espagne et une au Brésil. Toutes incluaient des patients infectés par le SRAS-CoV 2 dont l'état était sévère ou critique, incluant trois études réalisées uniquement chez des patients ventilés mécaniquement [Somers *et al.*, 2020b; Wadud *et al.*, 2020] ou hospitalisés aux soins intensifs [Ip *et al.*, 2020]. Deux études ont inclus des patients de moins de18 ans [Ip *et al.*, 2020; Somers *et al.*, 2020b] alors que huit études n'ont pas spécifié l'éventuelle exclusion des patients de cette tranche d'âge [Campochiaro *et al.*, 2020; Capra *et al.*, 2020; Colaneri *et al.*, 2020; Moreno Garcia *et al.*, 2020; Quartuccio *et al.*, 2020; Ramaswamy *et al.*, 2020; Rossi *et al.*, 2020; Roumier *et al.*, 2020].

Toutes les études utilisaient des soins standards comme comparateur au tocilizumab et l'étude de Mikulska et coll. a ajouté la méthylprednisolone au tocilizumab dans son groupe intervention [Mikulska *et al.*, 2020]. Les posologies et les durées d'usage du tocilizumab étaient absentes ou peu détaillées dans trois études de cohorte [Klopfenstein

*et al.*, 2020; Rojas-Marte *et al.*, 2020; Wadud *et al.*, 2020]. Pour les études où la posologie et la durée étaient mentionnées, celles-ci étaient variables allant de 400 mg à 800 mg par voie intraveineuse (IV ; 8mg/kg jusqu'à un maximum de 800 mg) ou de 162 à 324 mg par voie sous-cutanée à raison de 1 à 2 doses selon la réponse clinique, à l'exception de Moreno-Garcia et coll. où une dose de 400 à 600 mg IV pouvait être administrée jusqu'à trois fois en cas de réponse partielle [Moreno Garcia *et al.*, 2020]. Par ailleurs, les soins standards reçus et leurs posologies n'étaient pas toujours bien décrits dans les articles et le cas échéant incluaient des antiviraux, des antibiotiques, des anticoagulants et/ou des corticostéroïdes. Les paramètres cliniques d'intérêt étaient aussi variables entre les publications et incluaient majoritairement l'évolution de l'état clinique (symptômes, besoins en oxygénothérapie), le transfert aux soins intensifs, les taux de mortalité ou de survie ainsi que les effets indésirables. Pour l'étude cas-témoins, les cas étant les patients décédés et les témoins ceux qui ont survécu et qui sont sortis de l'hôpital, l'élément étudié était l'association de ces paramètres avec l'exposition ou non au tocilizumab [Ramaswamy *et al.*, 2020].

Outre les limites et biais associés aux devis de ces études, il a été observé que certaines publications présentaient des différences dans des caractéristiques de base des patients, y compris les comorbidités, les soins standards reçus ainsi que la symptomatologie. Les données de plusieurs études de cohorte provenaient de bases de données médico-administratives [Ip *et al.*, 2020; Mikulska *et al.*, 2020; Wadud *et al.*, 2020]. Les tests statistiques utilisés par les auteurs pour comparer les variables quantitatives n'ont pas toujours permis de prendre en compte les facteurs confondants dans les analyses. Pour les variables qualitatives comme la survie, la méthode de Kaplan-Meier avec un modèle de régression multivariée (p.ex. modèle de Cox) permettant de modéliser l'effet simultané de plusieurs variables pour expliquer celle-ci a été utilisée dans neuf études [Campochiaro *et al.*, 2020; Capra *et al.*, 2020; Martinez-Sanz *et al.*, 2020; Mikulska *et al.*, 2020; Ramaswamy *et al.*, 2020; Rossi *et al.*, 2020; Somers *et al.*, 2020b; Guaraldi *et al.*]. Pour d'autres, le test exact de Fisher, un modèle de régression logarithmique ajusté ou de Cox a été utilisé pour tenir compte de certaines covariables [Ip *et al.*, 2020; Moreno Garcia *et al.*, 2020; Rojas-Marte *et al.*, 2020]. Dans l'ensemble, les analyses statistiques ne semblaient pas avoir tenu compte des soins standards reçus, des posologies et du mode d'administration ou encore des interactions médicamenteuses comme variables ayant pu influencer les résultats estimés.

Résultats sur l'amélioration clinique

Trois des dix-neuf études observationnelles sélectionnées ont évalué l'effet du tocilizumab sur l'évolution clinique des patients [Campochiaro *et al.*, 2020; Capra *et al.*, 2020; Quartuccio *et al.*, 2020] avec des résultats très hétérogènes. Une étude a rapporté que parmi les patients dont l'évolution était connue à la fin de la période de suivi, 92% des patients du groupe tocilizumab était complètement rétablis contre 42,1% dans le groupe contrôle [Capra *et al.*, 2020]. Ces résultats encourageants sont toutefois à pondérer compte tenu du fait que 62,9% des patients de la cohorte tocilizumab étaient toujours hospitalisés après la période de suivi, contre 17,4% des patients du groupe contrôle. Dans une seconde étude, Quartuccio et coll., ont rapporté des résultats

défavorables au tocilizumab avec 71,4% des patients rétablis à la fin de la période de suivi, contre 100% dans le groupe contrôle [Quartuccio *et al.*, 2020]. Toutefois, les patients de la cohorte contrôle présentaient un état clinique moins sévère ne justifiant pas le recours à une thérapie destinée à prendre en charge un syndrome hyperinflammatoire. En considérant une diminution de 2 points (sur une échelle qui en compte 6 entre la sortie d'hôpital et la mort) comme critère d'amélioration clinique, Campochiaro et coll. n'ont observé aucune différence statistiquement significative pour ce qui a trait à l'amélioration clinique des patients de la cohorte ayant reçu le tocilizumab comparativement à ceux qui n'ont reçu que les soins standards (69% contre 61%, valeur de p = 0,61) [Campochiaro *et al.*, 2020].

Résultats sur la durée d'hospitalisation et le taux de sortie d'hôpital

Six des dix-neuf études observationnelles sélectionnées ont évalué l'effet du tocilizumab sur la durée d'hospitalisation ou le taux de sortie d'hôpital des patients COVID-19 [Campochiaro *et al.*, 2020; Klopfenstein *et al.*, 2020; Moreno Garcia *et al.*, 2020; Rojas-Marte *et al.*, 2020; Rossotti *et al.*, 2020; Somers *et al.*, 2020b].

Dans quatre des études ayant comparé la durée d'hospitalisation des patients de la cohorte ayant reçu le tocilizumab à celle de la cohorte ayant reçu seulement les soins standards aucune différence statistiquement significative entre les groupes n'a été rapportée (14,5 contre 16,5 jours, valeur de p = 0,329 [Rojas-Marte *et al.*, 2020]; 20,4 contre 22,9 jours [Somers *et al.*, 2020a], valeur de p = 0,31; 13,5 contre 14 jours, valeur de p = 0,99 [Campochiaro *et al.*, 2020]; 13 contre 17 jours, valeur de p = 0,324 [Klopfenstein *et al.*, 2020]). La plus longue durée d'hospitalisation observée dans l'étude de Somers et coll. peut s'expliquer par le fait que tous les patients de l'étude étaient au départ sous ventilation mécanique invasive [Somers *et al.*, 2020a]. Par ailleurs, une étude a rapporté une durée d'hospitalisation plus longue chez les patients de la cohorte tocilizumab que chez ceux de la cohorte des soins standards seuls (rapport de risque instantané (RRI) : 1,658 [IC95 % : 1,088 à 2,524], valeur de p = 0,019 [Rossotti *et al.*, 2020]). Les auteurs ont expliqué ce résultat par les besoins respiratoires supplémentaires et les infections secondaires observées chez les patients suite à l'administration du tocilizumab.

Quatre études ont également comparé le taux de sortie d'hôpital des patients de la cohorte tocilizumab et celle des soins standards seuls. Trois des quatre études n'ont rapporté aucune différence statistiquement significative entre les cohorte malgré une tendance en faveur de l'usage du tocilizumab [Rossotti *et al.*, 2020] (84,4% contre 75,5%, valeur de p = 0,152 [Moreno Garcia *et al.*, 2020]; 63% contre 49%, valeur de p = 0,32 [Campochiaro *et al.*, 2020]; 55% contre 44%, valeur de p = 0,463 [Klopfenstein *et al.*, 2020]).

Dans l'étude de Somers et coll., réalisée sur des patients sous ventilation mécanique invasive, les auteurs ont observé qu'une proportion statistiquement plus grande de patients du groupe tocilizumab étaient sortis d'hôpital, comparativement à celle des patients du groupe soins standards seuls (56% contre 40%, valeur de p = 0,04) [Somers *et al.*, 2020a].

Résultats sur les besoins d'une ventilation mécanique

Huit des dix-neuf études observationnelles sélectionnées ont évalué l'effet du tocilizumab sur les besoins en oxygénothérapie des patients COVID-19 [Campochiaro *et al.*, 2020; Klopfenstein *et al.*, 2020; Mikulska *et al.*, 2020; Moreno Garcia *et al.*, 2020; Rossotti *et al.*, 2020; Roumier *et al.*, 2020; Somers *et al.*, 2020b; Guaraldi *et al.*].

Parmi ces études, trois n'ont rapporté aucune différence statistiquement significative entre les cohortes tocilizumab et les soins standards seuls sur les besoins de ventilation mécanique invasive (18% contre 16%, valeur de p = 0,41 [Guaraldi *et al.*]; 13% contre 6%, valeur de p = 0,43 [Campochiaro *et al.*, 2020]), ni sur la durée de celles-ci chez des patients sous ventilation mécanique invasive dès le début de l'étude (durée médiane de 13,8 jours – écart interquartile (EIQ) : 7,1; 27,5 jours contre 13,0 jours - EIQ : 8,1; 23,5 jours [Somers *et al.*, 2020a]). Trois autres études ont rapporté un effet bénéfique du tocilizumab sur ce paramètre (0% contre 13,8%, valeur de p = 0,001 [Moreno Garcia *et al.*, 2020]; 0% contre 32%, valeur de p = 0,006 [Klopfenstein *et al.*, 2020]; 43,1% contre 64%, RC pondéré : 0,42 [IC95 % : 0,20 à 0,89], valeur de p = 0,025 [Roumier *et al.*, 2020]).

Seule une étude a rapporté que, comparativement aux soins standards, l'usage de tocilizumab a augmenté la nécessité d'intubation des patients atteints de COVID-19 sévère (RRI : 0,218 [IC95 % : 0,087 à 0,548], valeur de p = 0,019). Cependant, les auteurs soulignent que le tocilizumab avait permis d'augmenter le nombre de patients extubés aux soins intensifs, un résultat statistiquement significatif (RRI : 0,271 [IC95 % : 0,097 à 0,763], valeur de p = 0,013 [Rossotti *et al.*, 2020]).

Enfin, dans une autre étude, les auteurs ont rapporté que 10,8% (14/130) des patients du groupe tocilizumab/méthylprednisolone ont été intubés contre 4,5% (3/66) des patients du groupe soins standards. Toutefois, il n'est pas possible d'isoler l'effet du tocilizumab et aucune analyse statistique n'a été rapportée sur ce paramètre du fait que l'étude visait à comparer l'efficacité des traitements sur un paramètre combinant les risques d'intubation et de mortalité des patients [Mikulska *et al.*, 2020].

Résultats sur le besoin de transfert aux soins intensifs

Cinq des dix-neuf études observationnelles sélectionnées ont évalué l'effet du tocilizumab sur les besoins de transfert en soins intensifs des patients COVID-19 [Colaneri *et al.*, 2020; Klopfenstein *et al.*, 2020; Martinez-Sanz *et al.*, 2020; Moreno Garcia *et al.*, 2020; Roumier *et al.*, 2020]. Trois de ces études ont rapporté que le tocilizumab permettait de réduire la proportion de patients transférés ou le risque d'admission aux soins intensifs, comparativement aux soins standards (10,3% contre 27,6%, valeur de p = 0,005 [Moreno Garcia *et al.*, 2020]; 0% contre 44%, valeur de p < 0,001 [Klopfenstein *et al.*, 2020]; rapport de cote (RC) pondéré : 0,17 [IC95 % : 0,06 à 0,48], valeur de p = 0,001) [Roumier *et al.*, 2020].

Dans une étude où les données sur les comorbidités et la sévérité de la maladie étaient manquantes chez la moitié des participants, Colaneri et coll. n'ont observé aucune différence statistiquement significative entre les cohortes tocilizumab et soins standards

seuls sur l'admission aux soins intensifs après 7 jours de traitement (14,3% contre 13,2%, RRI : 0,11 [IC95 % : 0,00 à 3,38], valeur de p = 0,22) [Colaneri *et al.*, 2020].

Dans une dernière étude, Martinez-Sanz et coll. ont observé qu'une plus grande proportion de patients de la cohorte tocilizumab a été admis aux soins intensifs, comparativement à ceux de la cohorte des soins standards seuls (19% contre 3%, valeur de p < 0,001) [Martinez-Sanz *et al.*, 2020]. Les résultats de cette étude pourraient s'expliquer par le stade plus sévère de la maladie au début de l'étude chez les patients de la cohorte tocilizumab, comparativement à ceux de la cohorte des soins standards, bien qu'un déséquilibre similaire était également présent dans deux autres études, lesquelles ont rapporté des effets bénéfiques du tocilizumab sur les besoins de transfert aux soins intensifs [Klopfenstein *et al.*, 2020; Moreno Garcia *et al.*, 2020].

Résultats sur la survie/mortalité

Toutes les études sélectionnées, soit dix-huit études observationnelles comparant deux cohortes et une étude cas-témoins, ont évalué l'effet du tocilizumab sur la survie ou la mortalité des patients COVID-19.

Dans l'étude cas-témoins où les cas étaient les patients décédés et les témoins ceux qui ont survécu et qui sont sortis de l'hôpital, l'association de ces paramètres avec l'exposition ou non au tocilizumab a été étudiée. Les auteurs rapportent une mortalité inférieure chez les patients du groupe tocilizumab (RRI : 0,25 [IC95 % : 0,07 à 0,90], valeur de p = 0,034). Ils ont également observé que l'administration du tocilizumab était associée à une diminution de 53% du risque de mortalité des patients hospitalisés (risque relatif (RR) : 0,47 [IC95 % : 0,45 à 0,50], valeur de p = 0,028) [Ramaswamy *et al.*, 2020].

De même, un effet bénéfique du tocilizumab, comparativement aux soins standards seuls, sur les risques ou le taux de mortalité des patients hospitalisés a été observé au sein de 8 des 18 études comparatives de cohortes (RRI ajusté: 0,41 [IC95 % : 0,19 à 0,89], valeur de p = 0,025 [Mikulska *et al.*, 2020]; RRI ajusté: 0,29 [IC95 % : 0,17 à 0,53], valeur de p < 0,0001 [Rossi *et al.*, 2020] ; RRI ajusté: 0,38 [IC95 % : 0,17 à 0,83], valeur de p = 0,015 [Guaraldi *et al.*]; RRI : 0,55 [IC95 % : 0,33 à 0,90], valeur de p = 0,02 [Somers *et al.*, 2020a]; RRI : 0,035 [IC95 % : 0,04 à 0,347], valeur de p = 0,004 [Capra *et al.*, 2020]; 48% contre 61%, valeur de p < 0,0001 [Wadud *et al.*, 2020] ; RRI: 0,499 [IC95 % : 0,262 à 0,952], valeur de p = 0,035 [Rossotti *et al.*, 2020] ; 7,7% contre 50%, RRI ajusté : 0,057 [IC95 % : 0,017 à 0,187], valeur de p < 0,001 [De Rossi *et al.*, 2020]).

Deux autres études observationnelles comparant deux cohortes ont observé les mêmes effets, mais uniquement suite à une stratification des résultats selon le niveau de CRP au début de l'étude (CRP > 150 mg/L : RRI ajusté: 0,34 [IC95 % : 0,17 à 0,71], valeur de p = 0,005 contre RRI : 1,77 [IC95 % : 1,41 à 2,22], valeur de p < 0,001 en défaveur du tocilizumab pour la mortalité globale [Martinez-Sanz *et al.*, 2020]) ou suite à l'exclusion des patients intubés (6% vs 27%, valeur de p =0,024 contre 44,8% vs 56,7%, valeur de p = 0,09 pour la mortalité globale [Rojas-Marte *et al.*, 2020]). Plusieurs caractéristiques de

ces études doivent être considérés lors de l'analyse des résultats : l'étude de Mikulska et coll. a utilisé une combinaison tocilizumab/méthylprednisolone comparativement aux soins standards [Mikulska *et al.*, 2020], les études de Wadud et coll. [Wadud *et al.*, 2020] et Somers et coll. [Somers *et al.*, 2020a]ont été réalisées sur des patients ventilés mécaniquement, au moment de l'analyse des résultats de l'étude de Capra et coll., 62,9% des patients de la cohorte tocilizumab étaient toujours hospitalisés contre 17,4% des patients de la cohorte contrôle [Capra *et al.*, 2020].

Malgré une tendance en faveur de l'usage du tocilizumab, sept autres études observationnelles comparant deux cohortes n'ont rapporté aucune différence statistiquement significative sur la mortalité des patients de la cohorte tocilizumab, comparativement à ceux de la cohorte des soins standards seuls (10,3% contre 18%, valeur de p = 0,156 [Moreno Garcia *et al.*, 2020]; 16% contre 33%, valeur de p = 0,15 [Campochiaro *et al.*, 2020]; 46% contre 56%, RRI : 0,76 [IC95 % : 0,57 à 1,00], valeur de p = 0,0053 [Ip *et al.*, 2020]; 23,8% contre 20,9% RRI : 0,78 [IC95 % : 0,06 à 9,43], valeur de p = 0,84 [Colaneri *et al.*, 2020]; 25% contre 48%, valeur de p = 0,066 [Klopfenstein *et al.*, 2020]; 17,2% contre 18,7%, valeur de p = 0,837 [Roumier *et al.*, 2020] ; 17% contre 17%, RC : 3,97 [IC95 % : 0,28 à 57,2], valeur de p = 0,3 [Carvalho *et al.*, 2020]). Il est toutefois important de noter que les caractéristiques de base d'environ la moitié des patients sont inconnues dans l'étude de Colaneri, et qu'aucune mesure d'association n'est présentée dans l'étude de Klopfenstein où les patients de la cohorte tocilizumab étaient plus sévèrement atteints et présentaient plus de comorbidités que ceux ayant reçu les soins standards.

Dans l'étude de Quartuccio et coll. les résultats rapportés montrent une mortalité accrue chez les patients de la cohorte tocilizumab, comparativement à ceux de la cohorte des soins standards seuls, avec respectivement 9,5 % (4/42) contre 0 % (0/69) de décès. Cependant, des déséquilibres importants au regard du niveau de sévérité de la maladie entre les deux groupes pourraient expliquer ces résultats [Quartuccio *et al.*, 2020].

Parmi ces études observationnelles comparant deux cohortes, cinq ont utilisé comme paramètre d'évaluation d'efficacité, une combinaison associant la mortalité à l'intubation, la ventilation mécanique ou l'admission aux soins intensifs et ont rapporté des effets bénéfiques du tocilizumab, soit une étude avec le paramètre intubation ou décès (RRI ajusté : 0,48 [IC95 % : 0,23 à 0,99], valeur de p = 0,049 [Mikulska *et al.*, 2020]) , deux études avec le paramètre ventilation mécanique ou décès (RRI ajusté : 0,34 [IC95 % : 0,22 à 0,52], valeur de p < 0,0001 [Rossi *et al.*, 2020]; RRI ajusté : 0,61 [IC95 % : 0,40 à 0,92], valeur de p = 0,02 [Guaraldi *et al.*]) et deux études avec le paramètre soins intensifs ou décès (RC : 0,48 [IC95 % : 0,007 à 0,1], valeur de p = 0,0001 [Moreno Garcia *et al.*, 2020]; 25% contre 72%, valeur de p = 0,002 [Klopfenstein *et al.*, 2020]).

**Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet du tocilizumab chez les patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation**

Amélioration clinique

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur trois études observationnelles comparant deux cohortes, dont les résultats sont incohérents, ne permet pas de déterminer si l'usage du tocilizumab, en complément des soins standards, comparativement aux soins standards seuls, amène des bénéfices sur l'évolution clinique des patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

**Niveau de preuve scientifique** : insuffisant

Durée d'hospitalisation

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur cinq études observationnelles comparant deux cohortes suggère que l'usage du tocilizumab en complément des soins standards ne permet pas de réduire la durée d'hospitalisation des patients COVID-19 comparativement aux soins standards seuls.

**Niveau de preuve scientifique** : faible

Sortie de l'hôpital

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur trois études observationnelles comparant deux cohortes suggère que l'usage du tocilizumab en complément des soins standards ne permet pas d'augmenter le taux de sortie d'hôpital des patients COVID-19 qui ne sont pas ventilés mécaniquement comparativement aux soins standards seuls.

**Niveau de preuve scientifique** : faible

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur une étude observationnelle comparant deux cohortes suggère que l'usage du tocilizumab en complément des soins standards pourrait permettre d'augmenter le taux de sortie d'hôpital des patients COVID-19 ventilés mécaniquement comparativement aux soins standards seuls.

**Niveau de preuve scientifique** : insuffisant

Besoin d'une ventilation mécanique

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur sept études observationnelles comparant deux cohortes, suggère que l'usage du tocilizumab pourrait amener des bénéfices sur les besoins d'une ventilation mécanique invasive des patients COVID-19 hospitalisés comparativement aux soins standards seuls.

**Niveau de preuve scientifique** : faible

Transfert aux soins intensifs

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur cinq études observationnelles comparant deux cohortes, suggère que l'usage du tocilizumab pourrait diminuer le besoin de transfert aux soins intensifs des patients COVID-19 hospitalisés comparativement aux soins standards seuls.

**Niveau de preuve scientifique** : faible

Survie/mortalité

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur dix-huit études observationnelles comparant deux cohortes et une étude cas-témoins, suggère que l'usage du tocilizumab, comparativement aux soins standards pourrait diminuer la mortalité des patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

**Niveau de preuve scientifique** : faible à modéré

#### 2.1.3.2. Sarilumab

Le sarilumab est un anticorps monoclonal entièrement humain inhibant la transmission du signal médié par l'IL-6 en se liant de façon spécifique à ses récepteurs solubles et membranaires [Sanofi, 2017]. Ce médicament est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PAR) modérément ou gravement évolutive qui ont eu une réponse inadéquate à un ou plusieurs antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM), biologiques ou non biologiques, ou qui ne le ou les ont pas tolérés.

Description des études retenues pour l'efficacité

En date du 21 juillet 2020, une étude observationnelles comparant deux cohortes (N=56) réalisée chez des patients adultes COVID-19 hospitalisés dans un état grave ou critique à qui le sarilumab a été administré en complément aux soins standards a été répertoriée afin d'en apprécier les bénéfices cliniques [Della-Torre *et al.*, 2020]. Les caractéristiques de cette étude publiée après la dernière mise à jour sont présentées dans le tableau B-1.

L'étude a été réalisée en Italie auprès de patients adultes hospitalisés avec une pneumonie à COVID-19 sévère accompagnée d'une hyperinflammation systémique. Le sarilumab a été administré à raison de 400 mg IV en une heure. Les soins standards utilisés dans la cohorte sarilumab et la cohorte contrôle comprenaient l'hydroxychloroquine 200 mg BID *per os*, le lopinavir/ritonavir, 400/100 mg BID *per os*, la ceftriaxone 2g IV/jour ou l'azithromycine 500 mg (ceftriaxone arrêtée après 6 jours de thérapie chez les patients dont les cultures étaient négatives et chez qui les marqueurs inflammatoires avaient diminué).

Les paramètres cliniques d'intérêt étaient la mortalité, les besoins en ventilation mécanique ainsi que les effets indésirables. Les deux cohortes de patients étaient comparables en ce qui a trait aux comorbidités et à la sévérité de la maladie. Pour les analyses statistiques, un modèle de régression de Cox a été utilisé pour tenir compte des

covariables et la méthode de Kaplan-Meier avec test de log-rank a été utilisée pour comparer les courbes de survie.

Résultats sur l'amélioration clinique

En considérant une sortie d'hôpital ou une diminution de 2 points (sur une échelle ordinale qui en compte 6 entre l'absence d'hospitalisation et la mort) comme critère d'amélioration clinique, Della-Tore et coll. n'ont observé aucune différence statistiquement significative sur l'amélioration clinique des patients entre les cohortes sarilumab et soins standards seuls (60% contre 64%, valeur de p = 0,99) [Della-Torre *et al.*, 2020].

Résultats sur les besoins d'une ventilation mécanique

Les résultats de l'étude de Della-Torre et coll. ne rapportent aucune différence statistiquement significative entre les patients des cohortes sarilumab et soins standards pour ce qui a trait aux besoins en ventilation mécanique invasive ou non invasive (21% contre 25%, valeur de p = 0,99) à 28 jours [Della-Torre *et al.*, 2020].

Résultats sur la survie/mortalité

Après 28 jours de suivi, Della-Torre et coll. ont rapporté que le taux de survie des patients de la cohorte sarilumab était similaire à celui des patients de la cohorte contrôle (93% contre 82%; RRI : 0,36 [IC95 % : 0,08 à 1,68], valeur de p = 0,21) [Della-Torre *et al.*, 2020].

**Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet du sarilumab chez les patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation**

Amélioration clinique

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur une étude observationnelles comparant deux cohortes, ne permet pas de déterminer si l'usage du sarilumab, comparativement aux soins standards, amène des bénéfices sur l'évolution clinique des patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

**Niveau de preuve scientifique** : insuffisant

Besoins en ventilation mécanique

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur une étude observationnelles comparant deux cohortes, ne permet pas de déterminer si l'usage du sarilumab, comparativement aux soins standards, amène des bénéfices sur les besoins en ventilation mécanique des patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

**Niveau de preuve scientifique** : insuffisant

Survie/Mortalité

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur une étude observationnelles comparant deux cohortes, ne permet pas de déterminer si l'usage du sarilumab, comparativement aux soins standards, amène des bénéfices sur la survie des patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

**Niveau de preuve scientifique** : insuffisant

#### 2.1.3.3. Siltuximab

Le siltuximab est un anticorps monoclonal chimérique humain-murin qui forme des complexes stables de grande affinité avec les formes bioactives solubles de l'IL-6 humaine [Janssen, 2018]. Ce médicament est indiqué pour le traitement de la maladie de Castleman multicentrique (MCM) chez les patients non infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et l'herpès-virus humain 8 (HHV-8).

Description des études retenues pour l'efficacité

En date du 21 juillet 2020, une étude observationnelles comparant deux cohortes réalisée chez des patients adultes COVID-19 hospitalisés dans un état grave ou critique à qui le siltuximab a été administré en complément aux soins standards a été répertoriée afin d'en apprécier les bénéfices cliniques [Gritti *et al.*, 2020].Cette étude, publiée après la dernière mise à jour, n'a pas été révisée par les pairs et ses caractéristiques sont présentés dans le tableau B-1 de l'annexe.

L'étude a été réalisée en Italie sur des patients adultes hospitalisés avec une pneumonie à COVID-19 qui nécessitaient un support ventilatoire (invasif ou non). Le siltuximab a été administré à raison de 11 mg/kg IV sur 1h et une seconde dose était autorisée au besoin (à la discrétion du clinicien) 72h après la première dose. Les soins standards utilisés dans les deux cohortes comparées étaient variables et comprenaient le lopinavir/ritonavir 200/50 mg BID, le darunavir/cobicistat 800/150 mg DIE, remdesivir 200 mg IV au jour 1, puis 100 mg DIE pendant 9 jours et hydroxychloroquine 200 mg BID. À partir du 27 mars la méthylprednisolone 1 mg/kg IV DIE pendant 5 jours ou une dose équivalente de prednisone orale (les deux suivis de doses décroissantes) ainsi qu'une dose prophylactique d'héparine de bas poids moléculaire (4000 UI DIE) ont également été autorisées.

Les paramètres cliniques d'intérêt étaient la mortalité, les besoins en ventilation mécanique invasive ainsi que les effets indésirables. De nombreuses différences dans certaines caractéristiques de base des patients ont été observées (âge, comorbidités, médicaments, ventilation invasive et ratio PaO2/FiO2) et les auteurs ont réalisé des analyses de régression leur permettant d'apparier 30 patients du groupe contrôle aux 30 patients du groupe Siltuximab. Pour les analyses statistiques, un modèle de régression de Cox a ensuite été utilisé pour tenir compte des covariables de la cohorte appariée.

Résultats sur les besoins en ventilation mécanique

Les résultats de l'étude de Gritti et coll. suggèrent une diminution des besoins en ventilation mécanique des patients du groupe siltuximab, mais la différence n'est pas statistiquement significative comparativement à la cohorte contrôle (RRI : 0,615 [IC95 % : 0,362 à 1,044], valeur de p = 0,0717 [Gritti *et al.*, 2020]).

Résultats sur la survie/mortalité

Après 30 jours de suivi, les auteurs ont rapporté que le taux de mortalité des patients de la cohorte siltuximab était significativement plus faible que celui des patients de la cohorte contrôle (33,3% contre 53,3%; RRI : 0,462 [IC95 % : 0,221 à 0,965], valeur de p = 0,0399 [Gritti *et al.*, 2020]).

**Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet du siltuximab chez les patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation**

Besoin en ventilation mécanique

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur une étude observationnelles comparant deux cohortes, ne permet pas de déterminer si l'usage du siltuximab, comparativement aux soins standards, amène des bénéfices sur les besoins en ventilation mécanique des patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

**Niveau de preuve scientifique** : insuffisant

Survie/mortalité

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur une étude observationnelles comparant deux cohortes, suggère que l'usage du siltuximab, comparativement aux soins standards, pourrait amener des bénéfices sur la mortalité des patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

**Niveau de preuve scientifique** : insuffisant

### 2.1.4. Données cliniques sur l'innocuité

**Tocilizumab**

Compte tenu de ses fonctions pléiotropiques, la neutralisation de la voie d'activation médiée par l'IL-6 peut poser des enjeux d'innocuité à différents niveaux. Il a été démontré que l'usage du tocilizumab peut mener à des réactions liées à la perfusion, une élévation des enzymes hépatiques et une augmentation des taux sériques de lipides [Morrison *et al.*, 2020]. Une neutropénie a aussi été observée chez certains usagers sans être associée au développement d'infections sévères (revue par [Kang et al., 2019]). Dans une large cohorte de patients atteints de PAR, tirée de la base de données Medicare aux États-Unis puis IMS & MarketScan, il ressort que l'usage du tocilizumab ne provoque pas plus d'infection sévère nécessitant une hospitalisation que les biothérapies

ciblant le TNF-α. Toutefois, le risque d'infection bactérienne grave, d'infection de la peau et des tissus mous, et de diverticulite était plus élevé chez les usagers de tocilizumab comparativement aux usagers des thérapies contre le TNF-α [Pawar et al., 2019]. Une autre étude de cohorte provenant du Royaume-Unis révèle un risque d'infection sévère plus élevée sous tocilizumab que sous étanercept, un inhibiteur du TNFα (rapport des risques instantanés : 1,22, intervalle de confiance à 95% : 1,02 to 1,47) [Rutherford et al., 2018]. Selon la monographie l'usage du tocilizumab est contre-indiqué en présence d'une infection active et les patients devraient subir un test de dépistage de la tuberculose avant de commencer un tel traitement [Hoffmann-La Roche, 2019]. Quelques rapports de cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés chez des patients ayant reçu une ou plusieurs doses de tocilizumab pour traiter une maladie arthritique [Bennardo et al., 2020].

**Études réalisées sur des patients COVID-19 hospitalisés**

En date du 21 juillet 2020, 23 études de cohorte avec des patients COVID-19 hospitalisés dans lesquelles le tocilizumab, en complément aux soins standards, a été utilisé pour en apprécier le profil d'innocuité ont été répertoriées, dont 10 études comparatives ayant aussi évalué l'efficacité en utilisant les soins standards comme comparateur [Campochiaro *et al.*, 2020; Carvalho *et al.*, 2020; De Rossi *et al.*, 2020; Ip *et al.*, 2020; Mikulska *et al.*, 2020; Quartuccio *et al.*, 2020; Rojas-Marte *et al.*, 2020; Rossotti *et al.*, 2020; Somers *et al.*, 2020b; Guaraldi *et al.*]. 12 études non comparatives [Alattar *et al.*, 2020; Gorgolas *et al.*, 2020; Issa *et al.*, 2020; Kimmig *et al.*, 2020; Morena *et al.*, 2020; Morillas *et al.*, 2020; Nasir *et al.*, 2020; Perrone *et al.*, 2020; Price *et al.*, 2020; Sanchez-Montalva *et al.*, 2020; Sciascia *et al.*, 2020; Toniati *et al.*, 2020; Xu *et al.*, 2020] et 1 étude comparative qui a uniquement évalué l'innocuité du tocilizumab comparativement aux soins standards [Kimmig *et al.*, 2020] ont aussi été analysées.

Les 10 études comparatives sélectionnées ont toutes rapporté des infections bactériennes ou fongiques secondaires dans le groupe tocilizumab, dont 4 avec une incidence plus élevée que dans le groupe des soins standards (9% contre 1,7 % [Mikulska *et al.*, 2020]; 13 % contre 4 %, valeur de $p < 0,0001$ [Guaraldi *et al.*] ; 54 % contre 26 %, valeur de $p < 0,01$ [Somers *et al.*, 2020a]; 42,9 % contre 0 % [Quartuccio *et al.*, 2020]).

Dans quatre autres études une incidence comparable à celle des soins standards a été observée (13 % contre 11 % [Ip *et al.*, 2020]; 12 % contre 12 % [Campochiaro *et al.*, 2020] ; 6,6 % contre 5,9 % [De Rossi *et al.*, 2020] ; 38 % contre 1 7%, valeur de $p = 0,6$ [Carvalho *et al.*, 2020]) alors que dans une cinquième étude une incidence moins élevée dans le groupe tocilizumab que celle du groupe des soins standards a été constatée (12,5 contre 23,7 %, valeur de $p = 0,04$ [Rojas-Marte *et al.*, 2020]). Une autre étude a rapporté des infections secondaires suite à l'usage du tocilizumab chez 32,4 % (24/74) des patients, sans toutefois rapporter les données du groupe de patients ayant reçu les soins standards [Rossotti *et al.*, 2020].

Par ailleurs dans une étude observationnelles comparant deux cohortes visant à comparer l'innocuité du tocilizumab, à celle des soins standards chez des patients

atteints de formes graves de la COVID-19, l'administration de tocilizumab a été associée à une incidence plus élevée d'infections bactériennes secondaires, y compris des pneumonies nosocomiales et des pneumonies acquises sous ventilateur (64,3 % contre 31,3 %; valeur de p = 0,010 [Kimmig *et al.*, 2020]). Parmi les 12 études de cohorte non comparatives, des infections bactériennes ou fongiques secondaires ont été rapportées dans 6 études chez 2,7 % à 40 % des patients ayant reçu du tocilizumab [Gorgolas *et al.*, 2020; Morena *et al.*, 2020; Morillas *et al.*, 2020; Nasir *et al.*, 2020; Perrone *et al.*, 2020; Price *et al.*, 2020].

Des neutropénies ont aussi été rapportées dans deux études observationnelles comparant deux cohortes, dont une avec une incidence plus élevée que dans le groupe des soins standards (16 % contre 0 %, valeur de p = 0,024 [Campochiaro *et al.*, 2020]) et une avec une incidence comparable à celle des soins standards (0,6 % contre 0 % [Guaraldi *et al.*]). Parmi les études de cohorte non comparatives, des neutropénies sous tocilizumab ont été observées dans deux d'entre-elles avec une prévalence de 4 % et 6 % des patients respectivement [Morena *et al.*, 2020; Price *et al.*, 2020].

Concernant les atteintes hépatiques, trois études observationnelles comparant deux cohortes ont rapporté une augmentation du niveau d'enzymes hépatiques, dont une utilisant le tocilizumab conjugué à la méthylprednisolone avec une incidence plus élevée que dans le groupe des soins standards (68 % contre 8 % [Mikulska *et al.*, 2020]) et deux études avec une incidence comparable à celle des soins standards (0 % contre 0,3 % [Guaraldi *et al.*] ; 15 % contre 18 %, valeur de p = 0,99 [Campochiaro *et al.*, 2020]). Parmi les 12 études de cohorte non comparatives, 5 ont rapporté une augmentation du niveau d'enzymes hépatiques chez 2,7 % à 56 % des patients sous tocilizumab [Alattar *et al.*, 2020; Gorgolas *et al.*, 2020; Morena *et al.*, 2020; Perrone *et al.*, 2020; Price *et al.*, 2020].

Enfin, une étude observationnelles comparant deux cohortes a rapporté une réaction au site d'injection chez un patient du groupe tocilizumab [Guaraldi *et al.*], alors qu'une autre a observé que 13,3 % des patients du groupe tocilizumab ont été atteints d'embolie pulmonaire sans rapporter les données de la cohorte contrôle [De Rossi *et al.*, 2020].

Les auteurs d'une étude de cohorte non comparative ont observé un choc septique chez 2 % des patients et une perforation gastro-intestinale chez 1% des patients [Toniati *et al.*, 2020]. Finalement, 4 études réalisées sur des cohortes non comparatives qui comptaient entre 10 et 82 patients n'ont rapporté aucun effet indésirable chez les patients traités avec du tocilizumab [Issa *et al.*, 2020; Sanchez-Montalva *et al.*, 2020; Sciascia *et al.*, 2020; Xu *et al.*, 2020].

Compte tenu de son usage pour d'autres indications, le profil d'innocuité du tocilizumab semble sécuritaire chez les enfants et les femmes enceintes. Par contre, aucune donnée ne permet d'apprécier son efficacité et son innocuité chez ces populations atteintes de la COVID-19. Aucune augmentation des risques d'anomalie congénitale n'a été observée dans les essais cliniques et plusieurs études publiées portant sur plus de 200 grossesses (tirées de la réponse rapide Grossesse et allaitement). Cependant, en raison du manque

de recul et de l'immunosuppression induite par le traitement, une surveillance obstétricale adaptée est donc requise.

**Sarilumab**

Une étude dans laquelle le profil d'innocuité du sarilumab et du tocilizumab a été comparés chez des patients atteints de PAR a rapporté que les effets indésirables le plus fréquemment associés à l'usage du sarilumab étaient la neutropénie, une nasopharyngite et un érythème au site d'injection [Emery *et al.*, 2019]. Dans la monographie, il est rapporté que l'usage du sarilumab est principalement associé à une augmentation des transaminases et de la neutropénie. Le médicament est contre-indiqué en présence d'une infection active et les patients devraient subir un test de dépistage de la tuberculose avant de débuter le traitement [Sanofi, 2017].

En date du 21 juillet 2020, deux études de cohortes avec des patients COVID-19 hospitalisés dans lesquelles le sarilumab a été utilisé pour en apprécier le profil d'innocuité ont été répertoriées, dont une comparative à une cohorte ayant reçu les soins standards seuls [Della-Torre *et al.*, 2020] et une non comparative [Gremese *et al.*, 2020].

Della-Tore et coll. ont rapporté des taux d'infections secondaires (21% contre 18%) et de thromboembolie (7% contre 7%) similaires entre la cohorte ayant reçu le sarilumab en plus des soins standards et celle où seules les soins standards ont été administrés, mais davantage de neutropénie et d'augmentation du niveau des enzymes hépatiques (14% contre 0%, valeur de p = 0,11 pour les deux variables) chez les patients de la cohorte sarilumab [Della-Torre *et al.*, 2020].

Dans l'étude de cohorte non comparative de Gremese et coll., des effets indésirables attribués au sarilumab ont été observés chez 41,5% (22/53) des patients. Les effets rapportés étaient une neutropénie légère (n=5) ou sévère (n=3), une augmentation des enzymes hépatiques (n=6), une thrombocytopénie légère (n=1), une embolie pulmonaire (n-1) et une thrombose veineuse profonde (n=2) ; et tous ont été résolus avant la fin de l'étude [Gremese *et al.*, 2020].

Aucune donnée ne permet d'apprécier l'efficacité et l'innocuité du sarilumab chez les enfants ou les femmes enceintes atteints de la COVID-19. Considérant le manque de données et passage possible de la barrière placentaire par le sarilumab, son administration chez la femme enceinte doit s'accompagner d'un suivi obstétrical étroit.

**Siltuximab**

En ce qui concerne l'innocuité, selon l'expérience acquise dans le contexte de la maladie de Castleman multicentrique, le siltuximab est principalement associé à des infections des voies respiratoires supérieures, à de la diarrhée, à des réactions cutanées, de l'œdème et des réactions liées à la perfusion. Il est de plus contre-indiqué en présence d'une infection active [Janssen, 2018].

Dans l'étude de Gritti et coll. des effets indésirables ont été observés chez 86,7 % (26/30) des patients de la cohorte ayant reçu du siltuximab en plus des soins standards, alors que les données d'innocuité de la cohorte contrôle ayant reçu les soins standards seuls n'étaient pas disponibles. Les infections bactériennes secondaires représentaient

l'effet indésirable le plus fréquemment observé (13/30) alors qu'un effet indésirable grave (accident cérébrovasculaire de grade 3) a également été rapporté [Gritti *et al.*, 2020].

Aucune donnée ne permet d'apprécier l'efficacité et l'innocuité du siltuximab chez les enfants ou les femmes enceintes atteints de la COVID-19.

**Appréciation de la preuve scientifique sur l'innocuité du tocilizumab chez les patients COVID-19 dont l'état requiert une hospitalisation**

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur 23 études de cohortes suggère que le tocilizumab utilisé à raison d'une à deux doses espacées de 12 heures semble sécuritaire chez des sujets adultes atteints de la COVID-19 lorsque ces derniers sont hospitalisés dans un état grave ou critique. Des effets indésirables connus, liés à son mécanisme d'action (surinfections bactériennes notamment) ne peuvent toutefois être exclus.

**Niveau de preuve scientifique** : faible à modéré

**Appréciation de la preuve scientifique sur l'innocuité du sarilumab chez les patients COVID-19 dont l'état requiert une hospitalisation**

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur deux études de cohorte, suggère que le sarilumab semble sécuritaire chez des patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

**Niveau de preuve scientifique** : faible

**Appréciation de la preuve scientifique sur l'innocuité du siltuximab chez les patients COVID-19 dont l'état requiert une hospitalisation**

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur une étude de cohorte dont les résultats du groupe comparateur n'ont pas été rapportés, ne permet pas d'apprécier l'innocuité su siltuximab chez des patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

**Niveau de preuve scientifique** : insuffisant

### 2.1.5. Études cliniques en cours avec les thérapies dirigées contre l'IL-6 ou son récepteur

En date du 23 juillet, 58 études cliniques sont en cours de réalisation pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de thérapies dirigées contre l'IL-6 ou son récepteur chez des patients dont l'état clinique est sévère ou critique (43 avec tocilizumab, 12 avec sarilumab, 3 avec siltuximab). La liste des études cliniques enregistrées sur le site de ClinicalTrials est disponible sur le site web de l'INESSS.

### 2.1.6. Recommandations cliniques publiées

En date du 21 juillet 2020, 34 documents provenant d'agences de santé publique, de sociétés savantes, d'associations professionnelles ou de panels d'expert ont publié des positions ou des recommandations cliniques sur l'usage de médicaments à visée thérapeutique (Annexe C, tableau C-1).

La majorité des guides de pratique clinique mentionnent qu'il n'y a pas actuellement de preuve suffisante pour recommander un traitement spécifique pour les sujets atteints du COVID-19 et mentionne que tout traitement devrait être administré dans le cadre d'un essai comparatif à répartition aléatoire [Alhazzani *et al.*, 2020; Australian and New Zealand Intensive Care Society, 2020; BMJ Best practice, 2020; Center for Disease Control and Prevention, 2020; IDSA, 2020; Jin *et al.*, 2020a; New South Wales Health, 2020; Sanford Guide, 2020; WHO, 2020b; WHO, 2020a]. Le détail des différentes positions est disponible au tableau C-1 de l'annexe C.

### 2.1.7. Perspective des cliniciens

Un sondage avait été envoyé le matin du 30 mars 2020 à 40 experts. À ce moment, seule l'étude observationnelle portant sur 21 sujets ayant reçu le tocilizumab et deux rapports de cas étaient publiés. Sur les 40, 34 ont répondu pour un taux de participation de 85%. Une forte majorité des experts consultés à ce moment étaient d'avis que l'usage du tocilizumab ou du sarilumab (non questionnés spécifiquement sur le siltuximab) ne devraient pas être recommandés, à moins d'un enrôlement dans un protocole de recherche et ce, quelle que soit la population considérée. Pour les cas sévères ou critiques qui ne seraient pas admissibles à un protocole de recherche, la proposition d'une utilisation au cas par cas de ces molécules a mené à des avis divisés. Pour certains, rien ne peut justifier l'administration de ces molécules en dehors d'un protocole de recherche en l'absence de données d'efficacité suffisamment robustes, y compris à un stade critique. Pour d'autres, l'évaluation des cas critiques, selon le jugement de l'équipe de soins est raisonnable dans le contexte. Certains cliniciens ont évoqué qu'il était illusoire d'envisager que tous les patients puissent être enrôlés dans des protocoles de recherche, particulièrement dans les circonstances de la pandémie actuelle.

Le 27 mai dernier, le groupe d'experts a été réuni et informé des nouvelles données scientifiques portant sur les biothérapies dirigées contre l'IL-6 ou son récepteur publiées depuis le 15 avril 2020. À cette occasion, il leur a été demandé si ces nouvelles données influençaient leur avis quant au besoin de prioriser l'inclusion des patients dans des protocoles de recherche pour recourir à ces molécules. À l'unanimité les experts ont maintenu leur position des 30 mars et 15 avril 2020. Pour cette mise à jour, les experts n'ont pas été consultés.

Concernant le dosage de l'IL-6, un sous-comité d'experts dont la discussion avait pour objet de définir les analyses de laboratoire pertinentes chez des patients atteints de la COVID-19 a conclu en avril dernier que le dosage de l'IL-6 en dehors de l'accès à un protocole de recherche n'avait pas de pertinence particulière. Actuellement le dosage de l'IL-6 est une analyse de désignation régionale et se fait exclusivement au Centre

hospitalier de l'université de Montréal (CHUM) sur une base mensuelle et dans un cadre de recherche uniquement. Dans le cadre de protocoles de recherche approuvés, les dosages sont réalisés par un laboratoire d'analyse privé centralisé. Le dosage de l'IL-6 pour stratifier le risque n'a pas été jugé pertinent puisque les marqueurs inflammatoires mesurés en routine, la CRP et la ferritine notamment, qui sont effectués au sein des laboratoires des centres désignés pour la prise en charge des patients souffrant de la COVID-19, suffisent généralement à guider les décisions cliniques. Par ailleurs, ces avis s'inscrivent dans une volonté de réduire la fréquence du recours à certaines analyses dans le contexte de la COVID-19, afin notamment de limiter le risque d'exposition des professionnels effectuant les prélèvements et de rationnaliser l'utilisation des équipements de protection.

# 3. DISCUSSION

L'IL-6 est une cytokine pléiothropique jouant un rôle clé dans la mobilisation et la coordination de la réponse immunitaire pour contenir et enrayer l'infection par le SRAS-CoV-2. Les données actuellement disponibles indiquent que le développement d'une forme sévère ou critique de COVID-19 pourrait être causé par la survenue d'un syndrome de libération de cytokines pro-inflammatoires. L'IL-6 joue un rôle fondamental dans l'apparition de ce syndrome; ainsi, les anticorps dirigés contre cette cytokine ou son récepteur, sous sa forme membranaire ou soluble, ont été identifiés comme des options thérapeutiques potentielles dans les formes sévères de COVID-19. Actuellement, deux anticorps monoclonaux humanisés dirigés contre le récepteur soluble de l'IL-6 humaine sont disponibles commercialement au Canada, soit le tocilizumab (Actemra$^{MC}$) et le sarilumab (Kevzara$^{MC}$) ainsi qu'un anticorps monoclonal dirigé contre la forme soluble bioactive de l'IL-6, le siltuximab (Sylvant$^{MC}$)[Santé Canada, 2019].

Depuis le début de la pandémie plusieurs études cliniques, dont presque exclusivement des études de cohorte rétrospective, ont été publiées sur l'effet de ces immunomodulateurs chez les patients COVID-19 hospitalisés et les résultats ne sont pas toujours cohérents entre eux, bien qu'une tendance vers un effet bénéfique du tocilizumab sur la mortalité des patients a été observé. La plupart des guides de pratique clinique consultés mentionnent qu'il n'y a pas actuellement de preuves suffisantes pour émettre une recommandation sur l'utilisation des immunomodulateurs. Cependant, dans le contexte d'urgence sanitaire, dans un souci de diminuer la mortalité, un certain nombre de juridictions recommande toutefois de recourir à ces molécules dans des conditions bien précises chez les sujets dans la situation clinique est sévère ou critique.

L'INESSS a revu l'ensemble des données scientifiques publiées sur l'efficacité et l'innocuité de ces molécules dans le contexte de la COVID-19. Au terme de l'appréciation de la preuve scientifique par paramètre clinique d'intérêt il ressort de l'état actuel des connaissances scientifiques, concernant les patients COVID-19 dont l'état grave ou critique requiert une hospitalisation, que l'usage de tocilizumab, de sarilumab ou de siltuximab, n'amène aucun bénéfice clinique significatif quant au besoin en oxygénothérapie, la durée d'hospitalisation, ou sur l'évolution clinique des patients COVID-19, comparativement aux soins standards. Concernant la mortalité, les résultats

suggèrent que l'usage du tocilizumab (17 études) et du siltuximab (1 étude) réduirait les risques de mortalité comparativement aux soins standards.

Cette tendance en faveur du tocilizumab a été récemment rapportée dans une revue systématique avec méta-analyses [Gurion Kaye et Siegel, 2020]. Les auteurs ont inclus neuf études comparatives de cohortes dans l'optique d'analyser les données sur la mortalité des patients COVID-19 suite à l'administration du tocilizumab[Campochiaro *et al.*, 2020; Capra *et al.*, 2020; Colaneri *et al.*, 2020; Ip *et al.*, 2020; Klopfenstein *et al.*, 2020; Rojas-Marte *et al.*, 2020; Roumier *et al.*, 2020; Wadud *et al.*, 2020; Guaraldi *et al.*]. Il a été estimé que le risque de mortalité, en utilisant un modèle à effet aléatoire, était réduit de 52% chez les patients ayant reçu du tocilizumab en complément aux soins standards, comparativement aux soins standards seuls (RR : 0,482 [IC95 % : 0,326 à 0,713], valeur de $p < 0,001$ [Gurion Kaye et Siegel, 2020]). Les auteurs concluent que les évidences pointent vers un bénéfice du tocilizumab en ce qui concerne la mortalité et encouragent la poursuite des ECRA pour confirmer les bénéfices de ce médicament dans le traitement des cas sévères de COVID-19.

L'ensemble des résultats de cette réponse rapide est toutefois à considérer avec prudence puisque plusieurs limites et biais sont associés aux études primaires actuellement disponibles, dont le fait que les soins standards reçus et les posologies n'ont pas toujours été considérées dans les analyses faites par les auteurs, mais aussi car le stade clinique des patients COVID-19 inclus est différent selon les études.

Le tocilizumab, le sarilumab et le siltuximab présentent un profil d'innocuité et certaines précautions d'emploi et contre-indications pouvant limiter leur utilisation chez certains patients (infection secondaire à un autre pathogène que celui de la COVID-19, notamment); bien que, l'expérience acquise dans le traitement de maladies inflammatoires chroniques en fait des options acceptables du point de vue de l'innocuité. Toutefois, une étude de pharmacovigilance (réalisée dans un contexte d'usage normal extérieur à la COVID-19) ayant analysé la base de données d'effets indésirables de la FDA sur le tocilizumab a rapporté que l'usage de cette molécule était associé avec un risque significatif de lésion hépatique (RR : 3,77 [IC95 % : 3,07 à 4,64]) ; de pancréatite aigüe (RR : 1,99 [IC95 % : 1,55 à 2,56]); de fibrose pulmonaire (RR : 8,23 [IC95 % : 7,21 à 9,40]); d'hypertension pulmonaire (RR : 1,39 [IC95 % : 1,07 à 1,80]); ou de lésion réanale (RR : 1,15 [IC95 % : 1,01 à 1,30]) [Gatti *et al.*, 2020]. Ces évènements indésirables et imprédictibles doivent donc être pris en considération avant d'initier ce traitement dans le cadre d'un essai clinique. Fondé sur 23 études conduites dans le contexte de la COVID-19 chez des patients hospitalisés, le tocilizumab utilisé à raison d'une à deux doses espacées de 12 heures semble sécuritaire chez des sujets adultes atteints de la COVID-19 lorsque ces derniers sont hospitalisés dans un état grave ou critique. Des effets indésirables connus, liés à son mécanisme d'action (surinfections notamment) ne peuvent toutefois être exclus.

Les résultats d'autres essais cliniques en cours de réalisation au Canada et à l'international sont attendus dans les prochaines semaines voire mois et permettront de mieux apprécier les effets de ces molécules dans l'évolution clinique et le pronostic de la COVID-19 et le cas échéant si les bénéfices surpassent les risques.

Dans ce contexte d'incertitude face à ce nouveau virus, la majorité des experts consultés sont en faveur d'un recours à ces thérapies dirigées contre l'IL-6 dans le cadre de protocoles de recherche compte tenu de l'état actuel des connaissances scientifiques en date du 27 mai 2020. Les avis étaient toutefois divisés quant au caractère approprié de recourir à de tels médicaments en dehors de protocole de recherche pour les patients hospitalisés, en raison de l'absence de données d'efficacité d'un niveau de preuve scientifique acceptable.

Cette réponse, réalisée dans les circonstances d'une urgence sanitaire, comporte certaines limites qui méritent d'être soulignées. D'abord, bien que les constats reposent sur un repérage exhaustif des données scientifiques publiées, la sélection et l'évaluation de la qualité méthodologique des études ne reposent pas sur une méthode systématique selon les normes habituelles à l'INESSS. Les constats sont basés sur des études primaires empreintes de biais et de limites méthodologiques (y compris des déséquilibres dans les caractéristiques des sujets et les soins standards reçus) affectant la confiance envers les résultats d'efficacité actuellement disponibles. Par ailleurs, les positions ne découlent pas d'un processus de consultation élaboré.

En demeurant à l'affût de nouvelles données scientifiques, cette réponse mise à jour permet d'informer les professionnels de la santé et de les soutenir dans leur prise de décision clinique dans le contexte de la pandémie actuelle.

## INFORMATION SUR LES MISES À JOUR

**10 août 2020 :** 2e mise à jour. Ajustement des questions d'évaluation. Les critères de sélection ont été modifiés pour ne conserver, en ce qui concerne l'efficacité du traitement, que les études de cohortes comparatives de plus de 30 sujets et les ECRA. Une synthèse narrative textuelle a remplacé la synthèse descriptive par étude. Le 17 juin, des modifications ont été apportées à la stratégie de recherche systématique de la littérature scientifique utilisée pour la veille des études publiées sur les médicaments à visée thérapeutique pour y exclure les devis et documents ne répondant plus aux critères de sélection, lesquels ont été actualisés en juin 2020. Dans cette mise à jour, pour le tocilizumab, ajout de 17 études comparatives de cohortes et d'une étude cas-témoins pour la dimension efficacité et de 11 études de cohortes non comparatives pour la dimension innocuité. Pour le sarilumab, deux études cohortes (une comparative et une non comparative) ont été ajoutées. Ajouts de 20 documents avec des positions ou non sur l'usage de ces médicaments provenant d'agences de santé publique, d'évaluation des technologies en santé (ETS), de sociétés savantes ou de panels d'expert. Retrait des rapports de cas. Ajout de la section information sur les mises à jour et de l'annexe avec les noms des experts que l'INESSS a consulté.

**4 mai 2020 :** 1ere mise à jour. Les critères de sélection ont été modifiés pour ne conserver que les séries de cas de plus de 20 sujets, les cohortes et les ECRA rapportant des résultats sur des paramètres cliniques d'intérêts comme l'amélioration ou la résolution des symptômes et signes radiologiques, l'évolution clinique, le pronostic ou la mortalité. Ajouts d'une étude comparative de cohortes sur le tocilizumab.

**16 avril 2020 :** Création de la réponse biothérapie contre l'IL-6/R à partir de celle sur le tocilizumab. Une recherche systématique de la littérature scientifique a été instaurée avec la collaboration d'un bibliothécaire. Une méthodologie similaire à une revue systématique rapide a été instaurée avec la validation de la sélection et l'extraction des caractéristiques et des résultats des études cliniques par un deuxième professionnel scientifique. Ajout d'une étape d'appréciation de la preuve scientifique par paramètre d'intérêt, laquelle tient compte de la qualité méthodologique, la cohérence, l'impact clinique et la généralisabilité. Ajout de deux études de cohorte (non comparative), de deux rapports de cas sur le tocilizumab, ainsi qu'une étude de cohorte (non comparative) sur le siltuximab ont été ajoutés. De même, la perspective de cliniciens consultés a été intégrée. Les résultats d'un sondage auprès de 40 experts ont été ajoutés.

**24 mars 2020 :** Création de la réponse rapide spécifique au tocilizumab. Aucune étude clinique identifiée à ce moment. Six documents avec des positions sur l'usage de ces médicaments provenant d'agences de santé publique, d'ETS, de sociétés savantes ou de panels d'expert ont été ajoutés.

**18 mars 2020** : Création de la réponse rapide sur les traitements spécifiques à la COVID-19. Aucune étude clinique identifiée à ce moment. Cinq documents avec des positions sur l'usage de ces médicaments provenant d'agences de santé publique, d'ETS, de sociétés savantes ou de panels d'expert.

## RÉFÉRENCES


AAP. Summaries of Infectious Diseases;Coronaviruses, Including SARS and MERS. Dans : Red Book 2018.

Akira S, Taga T, Kishimoto T. Interleukin-6 in biology and medicine. Adv Immunol 1993;54:1-78.

Alattar R, Ibrahim TBH, Shaar SH, Abdalla S, Shukri K, Daghfal JN, et al. Tocilizumab for the Treatment of Severe COVID-19. J Med Virol 2020;

Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Intensive Care Med 2020;

ASHP. Assessment of Evidence for COVID-19-Related Treatments. 2020(05-06-2020).

Australian and New Zealand Intensive Care Society. ANZICS COVID-19 Guidelines. Melbourne : ANZICS; 2020.

Bassetti M, Giacobbe DR, Aliberti S, Barisione E, Centanni S, De Rosa FG, et al. Balancing evidence and frontline experience in the early phases of the COVID-19 pandemic: current position of the Italian Society of anti-infective therapy (SITA) and the Italian Society of Pulmonology (SIP). Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2020;

Bennardo F, Buffone C, Giudice A. New therapeutic opportunities for COVID-19 patients with Tocilizumab: Possible correlation of interleukin-6 receptor inhibitors with osteonecrosis of the jaws. Oral oncology 2020:104659.

BMJ Best practice. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). London : BMJ; 2020.

Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation 8th Edition: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk. 2009.

Campochiaro C, Della-Torre E, Cavalli G, De Luca G, Ripa M, Boffini N, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: a single-centre retrospective cohort study. Eur 2020;22:22.

Capra R, De Rossi N, Mattioli F, Romanelli G, Scarpazza C, Sormani MP, Cossi S. Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia. Eur J Intern Med 2020;

Carvalho V, Turon R, Goncalves B, Ceotto V, Kurtz P, Righy C. Effects of Tocilizumab in Critically Ill Patients With COVID-19: A Quasi-Experimental Study. medRxiv 2020:2020.07.13.20149328.

CDC. Clinical Care Guidance for Healthcare Professionals about Coronavirus (COVID-19). 2020. Disponible à : https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care.html.

Center for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). CDC; 2020. Disponible à : https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html (consulté le 7 avril 2020).

Channappanavar R et Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. Semin Immunopathol 2017;39(5):529-39.

Chen Q, Wang L, Yu W, Xi H, Zhang Q, Chen X, et al. Recommendations for the prevention and treatment of the novel coronavirus pneumonia in the elderly in China. Aging Medicine 2020a;

Chen X, Zhao B, Qu Y, Chen Y, Xiong J, Feng Y, et al. Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAaemia) is closely associated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients. medRxiv 2020b;(March 03, 2020)

China National Health Commission. Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment (7th edition). China : CNHC; 2020.

Chiotos K, Hayes M, Kimberlin DW, Jones SB, James SH, Pinninti SG, et al. Multicenter initial guidance on use of antivirals for children with COVID-19/SARS-CoV-2. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society 2020;

Colaneri M, Bogliolo L, Valsecchi P, Sacchi P, Zuccaro V, Brandolino F, et al. Tocilizumab for Treatment of Severe COVID-19 Patients: Preliminary Results from SMAtteo COvid19 REgistry (SMACORE). Microorganisms 2020;8(5)

Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Frydas I, Kritas SK. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. J Biol Regul Homeost Agents 2020;34(2)

Coomes EA et Haghbayan H. Interleukin-6 in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. medRxiv 2020;(April 03, 2020)

Correa TD, Matos GFJ, Bravim BA, Cordioli RL, Garrido A, Assuncao MSC, et al. Intensive support recommendations for critically-ill patients with suspected or confirmed COVID-19 infection. Einstein (Sao Paulo) 2020;18:eAE5793.

Cron RQ et Chatham WW. The Rheumatologist's Role in Covid-19. J Rheumatol 2020;

De Rossi N, Scarpazza C, Filippini C, Cordioli C, Rasia S, Mancinelli CR, et al. Early use of low dose tocilizumab in patients with COVID-19: A retrospective cohort study with a complete follow-up. EClinicalMedicine 2020:100459.

Della-Torre E, Campochiaro C, Cavalli G, De Luca G, Napolitano A, La Marca S, et al. Interleukin-6 blockade with sarilumab in severe COVID-19 pneumonia with systemic hyperinflammation: an open-label cohort study. Annals of the rheumatic diseases 2020;

Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). medRxiv 2020;(February 20, 2020)

Dirección General de Salud Pública. Manejo clínico del COVID-19: tratamiento médico. Gestión de medicamentos en situaciones especiales (MSE) de la AEMPS,; 2020.

Emery P, Rondon J, Parrino J, Lin Y, Pena-Rossi C, van Hoogstraten H, et al. Safety and tolerability of subcutaneous sarilumab and intravenous tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2019;58(5):849-58.

Falavigna M, Colpani V, Stein C, Azevedo LCP, Bagattini AM, Brito GV, et al. Guidelines for the pharmacological treatment of COVID-19. The task-force/consensus guideline of the Brazilian Association of Intensive Care Medicine, the Brazilian Society of Infectious Diseases and the Brazilian Society of Pulmonology and Tisiology. Rev Bras Ter Intensiva 2020;32(2):166-96.

Fehr AR et Perlman S. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. Methods Mol Biol 2015;1282:1-23.

Ferreira E, Martin B, Morin C. Grossesse et allaitement Guide thérapeutique 2e édition. 2013.

Flisiak R, Horban A, Jaroszewicz J, Kozielewicz D, Pawlowska M, Parczewski M, et al. Management of SARS-CoV-2 infection: recommendations of the Polish Association of Epidemiologists and Infectiologists as of March 31, 2020. Pol Arch Intern Med 2020;130(4):352-7.

Gatti M, Fusaroli M, Caraceni P, Poluzzi E, De Ponti F, Raschi E. Serious adverse events with tocilizumab: pharmacovigilance as an aid to prioritize monitoring in COVID-19. Br J Clin Pharmacol 2020;

Gorgolas M, Cabello A, Prieto Perez L, Villar Alvarez F, Alvarez Alvarez B, Rodriguez Nieto MJ, et al. Compassionate Use of Tocilizumab in Severe SARS-CoV2 Pneumonia. When late administration is too late. medRxiv 2020:2020.06.13.20130088.

Gremese E, Cingolani A, Bosello SL, Alivernini S, Tolusso B, Perniola S, et al. Sarilumab use in severe SARS-CoV-2 pneumonia. medRxiv 2020:2020.05.14.20094144.

Gritti G, Raimondi F, Ripamonti D, Riva I, Landi F, Alborghetti L, et al. IL-6 signalling pathway inactivation with siltuximab in patients with COVID-19 respiratory failure: an observational cohort study. medRxiv 2020;(June 20, 2020.)

Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. The Lancet Rheumatology

Gurion Kaye A et Siegel R. The Efficacy of IL-6 Inhibitor Tocilizumab in Reducing Severe COVID-19 Mortality: A Systematic Review. medRxiv 2020;

Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif aux recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du COVID-19 (complémentaire à l'avis du 5 mars 2020). Direction générale de la santé (DGS); 2020.

Herold III T, Jurinovic V, Arnreich C, Hellmuth JC, Bergwelt-Baildon M, Klein M, Weinberger T. Level of IL-6 predicts respiratory failure in hospitalized symptomatic COVID-19 patients. medRxiv 2020;(April 04, 2020.)

Hoffmann-La Roche. PrACTEMRA®- Tocilizumab - Monographie. Mississauga : Hoffmann-La Roche Limitée; 2019.

IDSA. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 Infection. 2020(April 11, 2020).

Ip A, Berry DA, Hansen E, Goy AH, Pecora AL, Sinclaire BA, et al. Hydroxychloroquine and Tocilizumab Therapy in COVID-19 Patients - An Observational Study. medRxiv 2020:2020.05.21.20109207.

Issa N, Dumery M, Guisset O, Mourissoux G, Bonnet F, Camou F. Feasibility of Tocilizumab in ICU patients with COVID-19. J Med Virol 2020;

Janssen. Sylvant®- Siltuximab-Monographie. 2018.

Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). Mil Med Res 2020a;7(1):4.

Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). Military Medical Research 2020b;7 (1) (no pagination)(4)

Jones SA et Jenkins BJ. Recent insights into targeting the IL-6 cytokine family in inflammatory diseases and cancer. Nat Rev Immunol 2018;18(12):773-89.

Kang S, Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Targeting Interleukin-6 Signaling in Clinic. Immunity 2019;50(4):1007-23.

Kim SB, Huh K, Heo JY, Joo EJ, Kim YJ, Choi WS, et al. Interim Guidelines on Antiviral Therapy for COVID-19. Infection & chemotherapy 2020;

Kimmig LM, Wu D, Gold M, Pettit NN, Pitrak D, Mueller J, et al. IL6 inhibition in critically ill COVID-19 patients is associated with increased secondary infections. medRxiv 2020:2020.05.15.20103531.

Klopfenstein T, Zayet S, Lohse A, Balblanc JC, Badie J, Royer PY, et al. Tocilizumab therapy reduced intensive care unit admissions and/or mortality in COVID-19 patients. Med Mal Infect 2020;

Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Marx G, Karagiannidis C. German recommendations for critically ill patients with COVID19. Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin 2020;

Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. Nat Microbiol 2020;5(4):562-9.

Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. Nature 2003;426(6965):450-4.

Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. medRxiv 2020;(February 22, 2020.)

Lucas PJ, Baird J, Arai L, Law C, Roberts HM. Worked examples of alternative methods for the synthesis of qualitative and quantitative research in systematic reviews. BMC Med Res Methodol 2007;7:4.

Martinez-Sanz J, Muriel A, Ron R, Herrera S, Ron R, Perez-Molina JA, et al. Effects of Tocilizumab on Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19: A Multicenter Cohort Study. medRxiv 2020:2020.06.08.20125245.

McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. Autoimmunity reviews 2020;19(6):102537-.

Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, Hlh Across Speciality Collaboration UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet 2020;395(10229):1033-4.

Mikulska M, Nicolini LA, Signori A, Di Biagio A, Sepulcri C, Russo C, et al. Tocilizumab and steroid treatment in patients with severe Covid-19 pneumonia. medRxiv 2020:2020.06.22.20133413.

Morena V, Milazzo L, Oreni L, Bestetti G, Fossali T, Bassoli C, et al. Off-label use of tocilizumab for the treatment of SARS-CoV-2 pneumonia in Milan, Italy. Eur J Intern Med 2020;

Moreno Garcia E, Rico Caballero V, Albiach L, Aguero D, Ambrosioni J, Bodro M, et al. Tocilizumab is associated with reduction of the risk of ICU admission and mortality in patients with SARS-CoV-2 infection. medRxiv 2020:2020.06.05.20113738.

Morillas JA, Marco Canosa F, Srinivas P, Asadi T, Calabrese C, Rajendram P, et al. Tocilizumab therapy in five solid and composite tissue transplant recipients with early ARDS due to SARS-CoV-2. American Journal of Transplantation 2020;31:31.

Morrison AR, Johnson JM, Ramesh M, Bradley P, Jennings J, Smith ZR. Letter to the Editor: Acute hypertriglyceridemia in patients with COVID-19 receiving tocilizumab. J Med Virol 2020;

Narazaki M et Kishimoto T. The Two-Faced Cytokine IL-6 in Host Defense and Diseases. Int J Mol Sci 2018;19(11)

Nasir N, Mahmood SF, Habib K, Khanum I, Jamil B. Treatment of ARDS and hyperinflammation in COVID-19 with IL-6 antagonist Tocilizumab: a tertiary care experience from Pakistan. medRxiv 2020:2020.06.23.20134072.

National COVID-19 Clinical evidence taskforce. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. National Health and Medical Research Council (NHMRC); 2020. Disponible à : https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An/section/L0OPkj (consulté le 3 juin).

National Institute for the Infectious Diseases (Italy). Recommendations for COVID-19 clinical management. Rome : NIID, IRCCS; 2020.

Nebraska Medicine. COVID-19 Antiviral and Pharmacotherapy Recommendations. Serious medecine, extraordinary care. Nebraska : Nebraskamed; 2020. Disponible à : https://www.nebraskamed.com/sites/default/files/documents/covid-19/covid19-antiviral-pharmacotherapy-recommendations.pdf (consulté le 30 mars 2020).

New South Wales Health. NSW Health Interim Guidance on use of antiviral therapy in COVID-19. UK : NSW; 2020. Disponible à : https://www.health.nsw.gov.au/Infectious/diseases/Pages/covid-19-antiviral-therapy-interim-guidance.aspx (consulté le 30 mars 2020).

NICE. COVID 19 rapid evidence summary: Anakinra for COVID-19 associated secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis. 2020. Disponible à : https://www.nice.org.uk/advice/es26/chapter/Key-messages.

Nielsen Jeschke K, Bonnesen B, Hansen EF, Jensen JUS, Lapperre TS, Weinreich UM, Hilberg O. Guideline for the management of COVID-19 patients during hospital admission in a non-intensive care setting. European Clinical Respiratory Journal 2020;7(1)

NIH. NIH Guidelines Coronavirus Disease COVID-19 : Therapeutic Options for COVID-19 Currently Under Investigation ; Concomitant Medications. 2020. Disponible à : https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/introduction/.

Pawar A, Desai RJ, Solomon DH, Santiago Ortiz AJ, Gale S, Bao M, et al. Risk of serious infections in tocilizumab versus other biologic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a multidatabase cohort study. Annals of the rheumatic diseases 2019;78(4):456-64.

Perrone F, Piccirillo MC, Ascierto PA, Salvarani C, Parrella R, Marata AM, et al. Tocilizumab for patients with COVID-19 pneumonia. The TOCIVID-19 phase 2 trial. medRxiv 2020:2020.06.01.20119149.

Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim CM, Divatia JV, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. Lancet Respir Med 2020;

Price CC, Altice FL, Shyr Y, Koff A, Pischel L, Goshua G, et al. Tocilizumab treatment for Cytokine Release Syndrome in hospitalized COVID-19 patients: survival and clinical outcomes. Chest 2020;

Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. Clin Infect Dis 2020;

Qu JM, Wang C, Cao B, Chinese Thoracic Society Chinese Association of Chest P. Guidance for the management of adult patients with coronavirus disease 2019. Chin Med J 2020;27:27.

Quartuccio L, Sonaglia A, McGonagle D, Fabris M, Peghin M, Pecori D, et al. Profiling COVID-19 pneumonia progressing into the cytokine storm syndrome: results from a single Italian Centre study on tocilizumab versus standard of care. medRxiv 2020:2020.05.01.20078360.

Ramaswamy M, Mannam P, Comer R, Sinclair E, McQuaid DB, Schmidt ML. Off-Label Real World Experience Using Tocilizumab for Patients Hospitalized with COVID-19 Disease in a Regional Community Health System: A Case-Control Study. medRxiv 2020:2020.05.14.20099234.

Rojas-Marte GR, Khalid M, Mukhtar O, Hashmi AT, Waheed MA, Ehrlich S, et al. Outcomes in Patients with Severe COVID-19 Disease Treated with Tocilizumab - A Case- Controlled Study. Qjm 2020;

Rossi B, Nguyen LS, Zimmermann P, Boucenna F, Baucher L, Dubret L, et al. Effect of tocilizumab in hospitalized patients with severe pneumonia COVID-19: a cohort study. medRxiv 2020:2020.06.06.20122341.

Rossotti R, Travi G, Ughi N, Corradin M, Baiguera C, Fumagalli R, et al. SAFETY AND EFFICACY OF ANTI-IL6-RECEPTOR TOCILIZUMAB USE IN SEVERE AND CRITICAL PATIENTS AFFECTED BY CORONAVIRUS DISEASE 2019: A COMPARATIVE ANALYSIS. J Infect 2020;

Roumier M, Paule R, Groh M, Vallee A, Ackermann F. Interleukin-6 blockade for severe COVID-19. medRxiv 2020:2020.04.20.20061861.

Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med 2020a;

Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Correction to: Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med 2020b;

Rutherford AI, Subesinghe S, Hyrich KL, Galloway JB. Serious infection across biologic-treated patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. Annals of the rheumatic diseases 2018;77(6):905-10.

Sanchez-Montalva A, Selares-Nadal J, Espinosa-Pereiro J, Fernandez-Hidalgo N, Perez-Hoyos S, Salvador F, et al. Early outcomes of tocilizumab in adults hospitalized with severe COVID19. An initial report from the Vall dHebron COVID19 prospective cohort study. medRxiv 2020:2020.05.07.20094599.

Sanford Guide. Coronavirus, COVID-19, SARS. Sperryville : Antimicrobial Therapy, Inc.; 2020. Disponible à : https://webedition.sanfordguide.com/en/sanford-guide-online/disease-clinical-condition/coronavirus (consulté le 30 mars 2020).

Sanofi. KEVZARA®- Sarilumab - Monographie 2017.

Santé Canada. Base de données sur les produits pharmaceutiques (BDPP). Ottawa, ON : Santé Canada; 2019. Disponible à : https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/ (consulté le 01 octobre 2019).

Sciascia S, Apra F, Baffa A, Baldovino S, Boaro D, Boero R, et al. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in severe patients with COVID-19. Clinical and experimental rheumatology 2020;

Shang Y, Pan C, Yang X, Zhong M, Shang X, Wu Z, et al. Management of critically ill patients with COVID-19 in ICU: statement from front-line intensive care experts in Wuhan, China. Ann Intensive Care 2020;10(1):73.

Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali. Handbook for the care of people with disease-COVI 19. SIMIT; 2020.

Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP, Golob JL, Gandhi TN, Wang L, et al. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. Clin Infect Dis 2020a;

Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP, Golob JL, Gandhi TN, Wang L, et al. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. medRxiv 2020b:2020.05.29.20117358.

Toniati P, Piva S, Cattalini M, Garrafa E, Regola F, Castelli F, et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. Autoimmun Rev 2020:102568.

University of Michigan. Inpatient Guidance For Treatment Of Covid-19 In Adults And Children. Michigan : Michigan Medecine 2020. Disponible à : http://www.med.umich.edu/asp/pdf/adult_guidelines/COVID-19-treatment.pdf (consulté le 30 mars 2020).

Van lerssel S, Dauby N, Bottieau E, Huits R. Interim Clinical Guidance For Adults With Suspected Or Confirmed Covid-19 In Belgium. Belgique 2020 :. Disponible à : https://epidemio.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf (consulté le 2 avril 2020).

Wadud N, Ahmed N, Mannu Shergil M, Khan M, Krishna MG, Gilani A, et al. Improved survival outcome in SARs-CoV-2 (COVID-19) Acute Respiratory Distress Syndrome patients with Tocilizumab administration. medRxiv 2020:2020.05.13.20100081.

Wan S, Yi Q, Fan S, Lv J, Zhang X, Guo L, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). medRxiv 2020;(February 12, 2020.)

Wang W, He J, Lie P, Huang L, Wu S, Lin Y, Liu X. The definition and risks of Cytokine Release Syndrome-Like in 11 COVID-19-Infected Pneumonia critically ill patients: Disease Characteristics and Retrospective Analysis. medRxiv 2020;(February 27, 2020.)

WHO. Clinical management of COVID-19. 2020a. Disponible à : https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-covid-19.

WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected - Interim guidance. 2020b.

Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2020;

Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med 2020;

Ye Z, Rochwerg B, Wang Y, Adhikari NK, Murthy S, Lamontagne F, et al. Treatment of patients with nonsevere and severe coronavirus disease 2019: an evidence-based guideline. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne 2020;

Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. Int J Antimicrob Agents 2020:105954.

Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature 2020;579(7798):270-3.

Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. Front Med 2020;

# ANNEXE A STRATÉGIE DE REPÉRAGE D'INFORMATION SCIENTIFIQUE

## Bases de données bibliographiques

| **PubMed**<br>**Date du repérage : 21 juillet 2020**<br>**Limites : avril 2020- ; français, anglais** | |
|---|---|
| #1 | COVID-19[Supplementary Concept] OR Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2[Supplementary Concept] OR Coronavirus Infections[majr] |
| #2 | ((coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab] OR pneumonia[tiab] OR cov[tiab] OR ncov[tiab]) AND wuhan[tiab]) OR ((coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab]) AND 2019[tiab]) OR 2019 ncov[tiab] OR 2019-ncov[tiab] OR 2019ncov[tiab] OR china coronavirus[tiab] OR china corona virus[tiab] OR covid 19[tiab] OR covid-19[tiab] OR covid19[tiab] OR ncov 2019[tiab] OR new corona virus*[tiab] OR new coronavirus*[tiab] OR novel corona virus*[tiab] OR novel coronavirus*[tiab] OR sars corona virus 2[tiab] OR sars coronavirus 2[tiab] OR sars cov 2[tiab] OR sars-cov-2[tiab] OR sars2[tiab] OR (severe acute respiratory[tiab] AND syndrome[tiab] AND (coronavirus 2[tiab] OR corona virus 2[tiab] OR cov2[tiab])) OR syndrome cov 2[tiab] OR (wuhan*[tiab] AND (coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab] OR virus*[tiab])) OR coronavirus*[ti] OR corona virus*[ti] OR covid[ti] |
| #3 | #1 OR #2 |
| #4 | Analgesics[majr] OR Anti-Bacterial Agents[majr] OR Anti-Infective Agents[majr] OR Drug Therapy[sh] OR Immunoglobulins[majr] |
| #5 | analgesic*[tiab] OR antibacterial*[tiab] OR anti-bacterial*[tiab] OR antibiotic*[tiab] OR antibod*[tiab] OR anti-bod*[tiab] OR anticlott*[tiab] OR anti-clott*[tiab] OR anticoagul*[tiab] OR anti-coagul*[tiab] OR antiinfecti*[tiab] OR anti-infecti*[tiab] OR antimalarial*[tiab] OR anti-malarial*[tiab] OR antimicrobial*[tiab] OR anti-microbial*[tiab] OR anti-retroviral*[tiab] OR antiretroviral[tiab] OR anti-viral*[tiab] OR arv[tiab] OR biopharma*[tiab] OR biotherap*[tiab] OR corticosteroid*[tiab] OR dosage*[tiab] OR dose*[tiab] OR dosing[tiab] OR drug[tiab] OR drugs[tiab] OR fibrinolytic*[tiab] OR gamma globulin*[tiab] OR ig[tiab] OR igg[tiab] OR immune globulin*[tiab] OR immunoglobulin*[tiab] OR immunomodulator*[tiab] OR immunosuppress*[tiab] OR immunotherap*[tiab] OR inhibit*[tiab] OR ivig[tiab] OR ivigg[tiab] OR medication*[tiab] OR molecul*[tiab] OR nonsteroid*[tiab] OR non-steroid*[tiab] OR nsaid*[tiab] OR overdos*[tiab] OR pharmaceutic*[tiab] OR pharmacolog*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR plasma[tiab] OR plasmas[tiab] OR scig[tiab] OR scigg[tiab] OR sera[tiab] OR serum*[tiab] OR steroid*[tiab] OR therap*[tiab] OR thrombolytic*[tiab] OR treatment*[tiab] OR vie[tiab] |
| #6 | ace[tiab] OR ace2[tiab] OR acetaminophen[tiab] OR actemra[tiab] OR actilyse[tiab] OR activase[tiab] OR alteplase[tiab] OR amantadin*[tiab] OR ampligen[tiab] OR anakinra[tiab] OR angiotensin*[tiab] OR apap[tiab] OR aralen[tiab] OR arbidol[tiab] OR arbs[tiab] OR asc-09[tiab] OR asc09[tiab] OR ascorb*[tiab] OR atlizumab[tiab] OR avastin*[tiab] OR avigan[tiab] OR azithromycin*[tiab] OR azvudin*[tiab] OR baloxavir[tiab] OR bevacizumab[tiab] OR brilacidin*[tiab] OR brodalumab[tiab] OR bromhexin*[tiab] OR camostat[tiab] OR camrelizumab[tiab] OR canakinumab[tiab] OR carrimycin*[tiab] OR chloroquin*[tiab] OR cobicistat[tiab] OR colchicin*[tiab] OR cosentyx[tiab] OR darunavir[tiab] OR decaject[tiab] OR decameth[tiab] OR decaspray[tiab] OR dehydroascorb*[tiab] OR dexamethasone[tiab] OR dexasone[tiab] OR dexpak[tiab] OR dextenza[tiab] OR eculizumab[tiab] OR emapalumab[tiab] OR emtricitabin*[tiab] OR enbrel[tiab] OR enoxaparin*[tiab] OR eqvalan[tiab] OR etanercept[tiab] OR favilavir[tiab] OR favipiravir[tiab] OR fingolimod[tiab] OR flumadin*[tiab] OR foy-305[tiab] OR foy305[tiab] OR gamifant[tiab] OR gilenya[tiab] OR gimsilumab[tiab] OR gocovri[tiab] OR guselkumab[tiab] OR heparin*[tiab] OR hexadecadrol[tiab] OR hexadrol[tiab] OR humax[tiab] OR hydrochloride[tiab] OR hydroxychloroquine[tiab] OR ibavyr[tiab] OR ibuprofen[tiab] OR ifenprodil[tiab] OR ilaris[tiab] OR ilumetri[tiab] OR ilumya[tiab] OR infliximab[tiab] OR interferon*[tiab] OR interleukin[tiab] OR ivermectin[tiab] OR ivomec[tiab] OR ixekizumab[tiab] OR jakafi[tiab] OR jakavi[tiab] OR kaletra[tiab] OR kevzara[tiab] OR kineret[tiab] OR liquaemin[tiab] OR lopinavir[tiab] OR lysatec[tiab] OR marboxil[tiab] OR maxidex[tiab] OR mectizan[tiab] OR meplazumab[tiab] OR mesilate[tiab] OR mesylate[tiab] OR methylfluorprednisolone[tiab] OR MK933[tiab] OR MK-933[tiab] OR millicorten[tiab] OR nafamostat[tiab] OR nitazoxanide[tiab] OR nitric oxide[tiab] OR nitrogen monoxide[tiab] OR nitrogen oxide[tiab] OR norvir[tiab] OR oradexon[tiab] OR oseltamivir[tiab] OR pirfenidone[tiab] OR plaquenil[tiab] OR plasminogen[tiab] OR prezista[tiab] OR profibrinolysin[tiab] OR quercetin*[tiab] OR remdesivir[tiab] OR remicade[tiab] OR ribavirin*[tiab] OR rimantadin*[tiab] OR rintatolimod[tiab] OR risankizumab[tiab] OR ritonavir[tiab] OR rtpa[tiab] OR ruxolitinib[tiab] OR sarilumab[tiab] OR secukinumab[tiab] OR sildenafil[tiab] OR sofosbuvir[tiab] OR soliris[tiab] OR solvaldi[tiab] OR stelara[tiab] OR stromectol[tiab] OR symmetrel[tiab] OR taltz[tiab] OR tamiflu[tiab] OR targocid[tiab] OR teicoplanin*[tiab] OR tenofovir[tiab] OR thalidomide[tiab] OR thalomid[tiab] OR thymosin*[tiab] OR ticocin*[tiab] OR tildrakizumab[tiab] OR tisokinase[tiab] OR tocilizumab[tiab] OR tissue activator D-44[tiab] OR tpa[tiab] OR t-PA[tiab] OR t-PA-PAI-1[tiab] OR tremfya[tiab] OR tribavirin*[tiab] OR truvada[tiab] OR ttpa[tiab] OR tybost[tiab] OR umifenovir[tiab] OR ustekinumab[tiab] OR vitamin C[tiab] OR xofluza[tiab] |
| #7 | ace[ot] OR ace2[ot] OR acetaminophen[ot] OR actemra[ot] OR actilyse[ot] OR activase[ot] OR alteplase[ot] OR amantadin*[ot] OR ampligen[ot] OR anakinra[ot] OR angiotensin*[ot] OR apap[ot] OR aralen[ot] OR arbidol[ot] OR arbs[ot] OR asc-09[ot] OR asc09[ot] OR ascorb*[ot] OR atlizumab[ot] OR avastin*[ot] OR avigan[ot] OR azithromycin*[ot] OR azvudin*[ot] OR baloxavir[ot] OR bevacizumab[ot] OR brilacidin*[ot] OR brodalumab[ot] OR bromhexin*[ot] OR camostat[ot] OR camrelizumab[ot] OR canakinumab[ot] OR carrimycin*[ot] OR chloroquin*[ot] OR cobicistat[ot] OR colchicin*[ot] OR cosentyx[ot] OR darunavir[ot] OR decaject[ot] OR decameth[ot] OR decaspray[ot] OR dehydroascorb*[ot] OR dexamethasone[ot] OR dexasone[ot] OR dexpak[ot] OR dextenza[ot] OR eculizumab[ot] OR emapalumab[ot] OR emtricitabin*[ot] OR enbrel[ot] OR enoxaparin*[ot] OR eqvalan[ot] OR etanercept[ot] OR favilavir[ot] OR favipiravir[ot] OR fingolimod[ot] OR flumadin*[ot] OR foy-305[ot] OR foy305[ot] OR gamifant[ot] OR gilenya[ot] OR gimsilumab[ot] OR gocovri[ot] OR guselkumab[ot] OR heparin*[ot] OR hexadecadrol[ot] OR hexadrol[ot] OR humax[ot] OR hydrochloride[ot] OR hydroxychloroquine[ot] OR ibavyr[ot] OR ibuprofen[ot] OR ifenprodil[ot] OR ilaris[ot] OR ilumetri[ot] OR ilumya[ot] OR infliximab[ot] OR interferon*[ot] OR interleukin[ot] OR ivermectin[ot] OR ivomec[ot] OR ixekizumab[ot] OR jakafi[ot] OR jakavi[ot] OR kaletra[ot] OR kevzara[ot] OR kineret[ot] OR liquaemin[ot] OR lopinavir[ot] OR lysatec[ot] OR marboxil[ot] OR maxidex[ot] OR mectizan[ot] OR meplazumab[ot] OR mesilate[ot] OR mesylate[ot] OR methylfluorprednisolone[ot] OR MK933[ot] OR MK-933[ot] OR millicorten[ot] OR nafamostat[ot] OR nitazoxanide[ot] OR nitric oxide[ot] OR nitrogen monoxide[ot] OR nitrogen oxide[ot] OR norvir[ot] OR oradexon[ot] OR oseltamivir[ot] OR pirfenidone[ot] OR plaquenil[ot] OR plasminogen[ot] OR prezista[ot] OR profibrinolysin[ot] OR quercetin*[ot] OR remdesivir[ot] OR remicade[ot] OR ribavirin*[ot] OR rimantadin*[ot] OR rintatolimod[ot] OR risankizumab[ot] OR ritonavir[ot] OR rtpa[ot] OR ruxolitinib[ot] OR sarilumab[ot] OR secukinumab[ot] OR sildenafil[ot] OR sofosbuvir[ot] OR soliris[ot] OR solvaldi[ot] OR stelara[ot] OR stromectol[ot] OR symmetrel[ot] OR taltz[ot] OR tamiflu[ot] OR targocid[ot] OR teicoplanin*[ot] OR tenofovir[ot] OR thalidomide[ot] OR thalomid[ot] OR thymosin*[ot] OR ticocin*[ot] OR tildrakizumab[ot] OR tisokinase[ot] OR tocilizumab[ot] OR tissue activator D-44[ot] OR tpa[ot] OR t-PA[ot] OR t-PA-PAI-1[ot] OR tremfya[ot] OR tribavirin*[ot] OR truvada[ot] OR ttpa[ot] OR tybost[ot] OR umifenovir[ot] OR ustekinumab[ot] OR vitamin C[ot] OR xofluza[ot] |
| #8 | Coronavirus Infections/Drug Therapy[mh] |
| #9 | #8 OR (#3 AND (#4 OR #5 OR #6 OR #7)) |
| #10 | (Animals[mh:noexp] NOT (Humans[mh:noexp] AND Animals[mh:noexp])) OR Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Letter[pt] OR case report*[ti] OR comment*[ti] OR reply[ti] OR replies[ti] OR editorial*[ti] OR letter*[ti] OR in vitro[ti] OR survey*[ti] |
| #11 | #9 NOT #10 |

| **MEDLINE (Ovid)**<br>**Date du repérage : 21 juillet 2020**<br>**Limites : avril 2020- ; français, anglais** | |
|---|---|
| 1 | COVID-19/ OR Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2/ OR Coronavirus Infections/ |
| 2 | (((coronavirus* OR corona virus* OR pneumonia OR cov OR ncov) AND wuhan) OR ((coronavirus* OR corona virus*) AND 2019) OR 2019 ncov OR 2019-ncov OR 2019ncov OR china coronavirus OR china corona virus OR covid 19 OR covid-19 OR covid19 OR ncov 2019 OR new corona virus* OR new coronavirus* OR novel corona virus* OR novel coronavirus* OR sars corona virus 2 OR sars coronavirus 2 OR sars cov 2 OR sars-cov-2 OR sars2 OR (severe acute respiratory AND syndrome AND (coronavirus 2 OR corona virus 2 OR cov2)) OR syndrome cov 2 OR (wuhan* AND (coronavirus* OR corona virus* OR virus*))).ti,ab OR (coronavirus* OR corona virus* OR covid).ti |
| 3 | 1 OR 2 |
| 4 | *Analgesics/ OR *Anti-Bacterial Agents/ OR *Anti-Infective Agents/ OR Drug Therapy.sh OR *Immunoglobulins/ |
| 5 | (analgesic* OR antibacterial* OR anti-bacterial* OR antibiotic* OR antibod* OR anti-bod* OR anticlott* OR anti-clott* OR anticoagul* OR anti-coagul* OR antiinfecti* OR anti-infecti* OR antimalarial* OR anti-malarial* OR antimicrobial* OR anti-microbial* OR anti-retroviral* OR antiretroviral OR anti-viral* OR arv OR biopharma* OR biotherap* OR corticosteroid* OR dosage* OR dose* OR dosing OR drug OR drugs OR fibrinolytic* OR gamma globulin* OR ig OR igg OR immune globulin* OR immunoglobulin* OR immunomodulator* OR immunosuppress* OR immunotherap* OR inhibit* OR ivig OR ivigg OR medication* OR molecul* OR nonsteroid* OR non-steroid* OR nsaid* OR overdos* OR pharmaceutic* OR pharmacolog* OR pharmacotherap* OR plasma OR plasmas OR scig OR scigg OR sera OR serum* OR steroid* OR therap* OR thrombolytic* OR treatment* OR vie).ti,ab |

| | |
|---|---|
| 6 | (ace OR ace2 OR acetaminophen OR actemra OR actilyse OR activase OR alteplase OR amantadin* OR ampligen OR anakinra OR angiotensin* OR apap OR aralen OR arbidol OR arbs OR asc-09 OR asc09 OR ascorb* OR atlizumab OR avastin* OR avigan OR azithromycin* OR azvudin* OR baloxavir OR bevacizumab OR brilacidin* OR brodalumab OR bromhexin* OR camostat OR camrelizumab OR canakinumab OR carrimycin* OR chloroquin* OR cobicistat OR colchicin* OR cosentyx OR darunavir OR decaject OR decameth OR decaspray OR dehydroascorb* OR dexamethasone OR dexasone OR dexpak OR dextenza OR eculizumab OR emapalumab OR emtricitabin* OR enbrel OR enoxaparin* OR eqvalan OR etanercept OR favilavir OR favipiravir OR fingolimod OR flumadin* OR foy-305 OR foy305 OR gamifant OR gilenya OR gimsilumab OR gocovri OR guselkumab OR heparin* OR hexadecadrol OR hexadrol OR humax OR hydrochloride OR hydroxychloroquine OR ibavyr OR ibuprofen OR ifenprodil OR ilaris OR ilumetri OR ilumya OR infliximab OR interferon* OR interleukin OR ivermectin OR ivomec OR ixekizumab OR jakafi OR jakavi OR kaletra OR kevzara OR kineret OR liquaemin OR lopinavir OR lysatec OR marboxil OR maxidex OR mectizan OR meplazumab OR mesilate OR mesylate OR methylfluorprednisolone OR MK933 OR MK-933 OR millicorten OR nafamostat OR nitazoxanide OR nitric oxide OR nitrogen monoxide OR nitrogen oxide OR norvir OR oradexon OR oseltamivir OR pirfenidone OR plaquenil OR plasminogen OR prezista OR profibrinolysin OR quercetin* OR remdesivir OR remicade OR ribavirin* OR rimantadin* OR rintatolimod OR risankizumab OR ritonavir OR rtpa OR ruxolitinib OR sarilumab OR secukinumab OR sildenafil OR sofosbuvir OR soliris OR solvaldi OR stelara OR stromectol OR symmetrel OR taltz OR tamiflu OR targocid OR teicoplanin* OR tenofovir OR thalidomide OR thalomid OR thymosin* OR ticocin* OR tildrakizumab OR tisokinase OR tocilizumab OR tissue activator D-44 OR tpa OR t-PA OR t-PA-PAI-1 OR tremfya OR tribavirin* OR truvada OR ttpa OR tybost OR umifenovir OR ustekinumab OR vitamin C OR xofluza).mp |
| 7 | Coronavirus Infections/dt |
| 8 | 7 OR (3 AND (4 OR 5 OR 6)) |
| 9 | (Animals/ NOT (Humans/ AND Animals/)) OR Case Reports/ OR Comment/ OR Editorial/ OR Letter/ OR (case report* OR comment* OR reply OR replies OR editorial* OR letter* OR in vitro OR survey*).ti |
| 10 | 8 NOT 9 |

| **Embase (Ovid)**<br>**Date du repérage : 21 juillet 2020**<br>**Limites : avril 2020- ; français, anglais** | |
|---|---|
| 1 | (((coronavirus* OR corona virus* OR pneumonia OR cov OR ncov) AND wuhan) OR ((coronavirus* OR corona virus*) AND 2019) OR 2019 ncov OR 2019-ncov OR 2019ncov OR china coronavirus OR china corona virus OR covid 19 OR covid-19 OR covid19 OR ncov 2019 OR new corona virus* OR new coronavirus* OR novel corona virus* OR novel coronavirus* OR sars corona virus 2 OR sars coronavirus 2 OR sars cov 2 OR sars-cov-2 OR sars2 OR (severe acute respiratory AND syndrome AND (coronavirus 2 OR corona virus 2 OR cov2)) OR syndrome cov 2 OR (wuhan* AND (coronavirus* OR corona virus* OR virus*))).ti,ab OR (coronavirus* OR corona virus* OR covid).ti |
| 2 | (analgesic* OR antibacterial* OR anti-bacterial* OR antibiotic* OR antibod* OR anti-bod* OR anticlott* OR anti-clott* OR anticoagul* OR anti-coagul* OR antiinfecti* OR anti-infecti* OR antimalarial* OR anti-malarial* OR antimicrobial* OR anti-microbial* OR anti-retroviral* OR antiretroviral OR anti-viral* OR arv OR biopharma* OR biotherap* OR corticosteroid* OR dosage* OR dose* OR dosing OR drug OR drugs OR fibrinolytic* OR gamma globulin* OR ig OR igg OR immune globulin* OR immunoglobulin* OR immunomodulator* OR immunosuppress* OR immunotherap* OR inhibit* OR ivig OR ivigg OR medication* OR molecul* OR nonsteroid* OR non-steroid* OR nsaid* OR overdos* OR pharmaceutic* OR pharmacolog* OR pharmacotherap* OR plasma OR plasmas OR scig OR scigg OR sera OR serum* OR steroid* OR therap* OR thrombolytic* OR treatment* OR vte).ti,ab |
| 3 | (ace OR ace2 OR acetaminophen OR actemra OR actilyse OR activase OR alteplase OR amantadin* OR ampligen OR anakinra OR angiotensin* OR apap OR aralen OR arbidol OR arbs OR asc-09 OR asc09 OR ascorb* OR atlizumab OR avastin* OR avigan OR azithromycin* OR azvudin* OR baloxavir OR bevacizumab OR brilacidin* OR brodalumab OR bromhexin* OR camostat OR camrelizumab OR canakinumab OR carrimycin* OR chloroquin* OR cobicistat OR colchicin* OR cosentyx OR darunavir OR decaject OR decameth OR decaspray OR dehydroascorb* OR dexamethasone OR dexasone OR dexpak OR dextenza OR eculizumab OR emapalumab OR emtricitabin* OR enbrel OR enoxaparin* OR eqvalan OR etanercept OR favilavir OR favipiravir OR fingolimod OR flumadin* OR foy-305 OR foy305 OR gamifant OR gilenya OR gimsilumab OR gocovri OR guselkumab OR heparin* OR hexadecadrol OR hexadrol OR humax OR hydrochloride OR hydroxychloroquine OR ibavyr OR ibuprofen OR ifenprodil OR ilaris OR ilumetri OR ilumya OR infliximab OR interferon* OR interleukin OR ivermectin OR ivomec OR ixekizumab OR jakafi OR jakavi OR kaletra OR kevzara OR kineret OR liquaemin OR lopinavir OR lysatec OR marboxil OR maxidex OR mectizan OR meplazumab OR mesilate OR mesylate OR methylfluorprednisolone OR MK933 OR MK-933 OR millicorten OR nafamostat OR nitazoxanide OR nitric oxide OR nitrogen monoxide OR nitrogen oxide OR norvir OR oradexon OR oseltamivir OR pirfenidone OR plaquenil OR plasminogen OR prezista OR profibrinolysin OR quercetin* OR remdesivir OR remicade OR ribavirin* OR rimantadin* OR rintatolimod OR risankizumab OR ritonavir OR rtpa OR ruxolitinib OR sarilumab OR secukinumab OR sildenafil OR sofosbuvir OR soliris OR solvaldi OR stelara OR stromectol OR symmetrel OR taltz OR tamiflu OR targocid OR teicoplanin* OR tenofovir OR thalidomide OR thalomid OR thymosin* OR ticocin* OR tildrakizumab OR tisokinase OR tocilizumab OR tissue activator D-44 OR tpa OR t-PA OR t-PA-PAI-1 OR tremfya OR tribavirin* OR truvada OR ttpa OR tybost OR umifenovir OR ustekinumab OR vitamin C OR xofluza).mp |
| 4 | 1 AND (2 OR 3) |
| 5 | (Nonhuman/ NOT (Human/ AND Nonhuman/)) OR Case Report/ OR Editorial/ OR Letter/ OR (case report* OR comment* OR reply OR replies OR editorial* OR letter* OR in vitro OR survey*).ti |
| 6 | 4 NOT 5 |

| **EBM Reviews (Ovid) : Cochrane Database of Systematic Reviews; Health Technology Assessment; NHS Economic Evaluation Database**<br>**Date du repérage : 21 juillet 2020**<br>**Limites : avril 2020- ; français, anglais** | |
|---|---|
| 1 | (((coronavirus* OR corona virus* OR pneumonia OR cov OR ncov) AND wuhan) OR ((coronavirus* OR corona virus*) AND 2019) OR 2019 ncov OR 2019-ncov OR 2019ncov OR china coronavirus OR china corona virus OR covid 19 OR covid-19 OR covid19 OR ncov 2019 OR new corona virus* OR new coronavirus* OR novel corona virus* OR novel coronavirus* OR sars corona virus 2 OR sars coronavirus 2 OR sars cov 2 OR sars-cov-2 OR sars2 OR (severe acute respiratory AND syndrome AND (coronavirus 2 OR corona virus 2 OR cov2)) OR syndrome cov 2 OR (wuhan* AND (coronavirus* OR corona virus* OR virus*))).ti,ab OR (coronavirus* OR corona virus* OR covid).ti,ab |
| 2 | (analgesic* OR antibacterial* OR anti-bacterial* OR antibiotic* OR antibod* OR anti-bod* OR anticlott* OR anti-clott* OR anticoagul* OR anti-coagul* OR antiinfecti* OR anti-infecti* OR antimalarial* OR anti-malarial* OR antimicrobial* OR anti-microbial* OR anti-retroviral* OR antiretroviral OR anti-viral* OR arv OR biopharma* OR biotherap* OR corticosteroid* OR dosage* OR dose* OR dosing OR drug OR drugs OR fibrinolytic* OR gamma globulin* OR ig OR igg OR immune globulin* OR immunoglobulin* OR immunomodulator* OR immunosuppress* OR immunotherap* OR inhibit* OR ivig OR ivigg OR medication* OR molecul* OR nonsteroid* OR non-steroid* OR nsaid* OR overdos* OR pharmaceutic* OR pharmacolog* OR pharmacotherap* OR plasma OR plasmas OR scig OR scigg OR sera OR serum* OR steroid* OR therap* OR thrombolytic* OR treatment* OR vte).ti,ab |
| 3 | (ace OR ace2 OR acetaminophen OR actemra OR actilyse OR activase OR alteplase OR amantadin* OR ampligen OR anakinra OR angiotensin* OR apap OR aralen OR arbidol OR arbs OR asc-09 OR asc09 OR ascorb* OR atlizumab OR avastin* OR avigan OR azithromycin* OR azvudin* OR baloxavir OR bevacizumab OR brilacidin* OR brodalumab OR bromhexin* OR camostat OR camrelizumab OR canakinumab OR carrimycin* OR chloroquin* OR cobicistat OR colchicin* OR cosentyx OR darunavir OR decaject OR decameth OR decaspray OR dehydroascorb* OR dexamethasone OR dexasone OR dexpak OR dextenza OR eculizumab OR emapalumab OR emtricitabin* OR enbrel OR enoxaparin* OR eqvalan OR etanercept OR favilavir OR favipiravir OR fingolimod OR flumadin* OR foy-305 OR foy305 OR gamifant OR gilenya OR gimsilumab OR gocovri OR guselkumab OR heparin* OR hexadecadrol OR hexadrol OR humax OR hydrochloride OR hydroxychloroquine OR ibavyr OR ibuprofen OR ifenprodil OR ilaris OR ilumetri OR ilumya OR infliximab OR interferon* OR interleukin OR ivermectin OR ivomec OR ixekizumab OR jakafi OR jakavi OR kaletra OR kevzara OR kineret OR liquaemin OR lopinavir OR lysatec OR marboxil OR maxidex OR mectizan OR meplazumab OR mesilate OR mesylate OR methylfluorprednisolone OR MK933 OR MK-933 OR millicorten OR nafamostat OR nitazoxanide OR nitric oxide OR nitrogen monoxide OR nitrogen oxide OR norvir OR oradexon OR oseltamivir OR pirfenidone OR plaquenil OR plasminogen OR prezista OR profibrinolysin OR quercetin* OR remdesivir OR remicade OR ribavirin* OR rimantadin* OR rintatolimod OR risankizumab OR ritonavir OR rtpa OR ruxolitinib OR sarilumab OR secukinumab OR sildenafil OR sofosbuvir OR soliris OR solvaldi OR stelara OR stromectol OR symmetrel OR taltz OR tamiflu OR targocid OR teicoplanin* OR tenofovir OR thalidomide |

| | |
|---|---|
| | OR thalomid OR thymosin* OR ticon* OR tildrakizumab OR tocilizumab OR tissue activator LY-44 OR tpa OR t-PA OR t-PA-PAI-1 OR tremfya OR tribavirin* OR truvada OR ttpa OR tybost OR umifenovir OR ustekinumab OR vitamin C OR xofluza).mp |
| 4 | 1 AND (2 OR 3) |

# ANNEXE B

### Tableau B-1 Caractéristiques des études primaires incluses pour le Tocilizumab

| Tocilizumab | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Auteurs, année, référence | | Xu 2020 [Xu *et al.*, 2020] | Roumier 2020 [Roumier *et al.*, 2020] | Quartuccio 2020 [Quartuccio *et al.*, 2020] | Klopfenstein 2020 [Klopfenstein *et al.*, 2020] | Ramaswamy 2020 [Ramaswamy *et al.*, 2020] | Wadud 2020 [Wadud *et al.*, 2020] | Capra 2020 [Capra *et al.*, 2020] | Colaneri 2020 [Colaneri *et al.*, 2020] | Ip 2020 [Ip *et al.*, 2020] | Campochiaro 2020 [Campochiaro *et al.*, 2020] |
| Journal, plateforme | | Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS) | Medrxiv | Medrxiv | Médecine et Maladies Infectieuses | Medrxiv | Medrxiv | European Journal of Internal Medecine | Microorganisms | Medrxiv | European Journal of Internal Medicine |
| Pays | | Chine | France | Italie | France | États-Unis | États-Unis | Italie | Italie | États-Unis | Italie |
| Période de recrutement/révision dossiers médicaux | | 5 au 14 février 2020 | 21 mars au 2 avril | 29 février au 6 avril 2020 | TCZ :1er au 13 avril 2020<br>Soins standards : 1er au 18 mars 2020 | 16 mars au 22 avril 2020 | 15 mars au 20 avril 2020 | 26 février au 2 avril 2020 | 14 au 27 mars 2020 | 1er mars au 5 mai 2020 | 13 au 19 mars 2020 pour groupe TCZ |
| Devis, design et NCT# | | Étude observationnelle à devis ouvert, non randomisée | Étude de cohorte | Étude de cohorte | Étude de cohorte | Étude cas-témoins | Étude de cohorte | Étude de cohorte | Étude de cohorte<br>(SMACORE) | Étude de cohorte<br>(NCT04347993) | Étude de cohorte<br>(NCT04318366) |
| N | Total | N=21<br>État sévère : 17/21<br>État critique : 4/21 | N = 59 | N = 111 | N = 45 | N = 86 | N = 94 | N=85 | N = 112 | N = 547 | N = 65 |
| | Groupe intervention | Tocilizumab<br>N = 21 | Tocilizumab<br>N = 30 | Tocilizumab<br>N = 42<br>(27/42 ont reçu le TOCI aux soins intensifs, les autres sur les étages) | Tocilizumab<br>N=20 | Exposés au Tocilizumab<br>N=21 | Tocilizumab<br>N = 44 | Tocilizumab<br>N=62 | Tocilizumab<br>N=21 | Tocilizumab<br>N=134 | Tocilizumab<br>N=32 |
| | Groupe comparateur | Pas de comparateur | Soins standards:<br>N = 29 | Soins standards:<br>N = 69 | Soins standards:<br>N=25 | Non exposés au tocilizumab<br>N=65 | Soins standards<br>N=50 | Soins standards<br>N=23 | Soins standards<br>N=91 | Soins standards<br>N=413 | Soins standards<br>N=33 |
| Caractéristiques population incluse | Stade de la COVID-19 | Patients hospitalisés dans un état sévère ou critique | Patients hospitalisés avec une pneumonie à COVID-19 sévère ou se détériorant rapidement (moins de 80 ans, niveau de CRP élevé et symptômes > 5 jours | Patients hospitalisés avec une pneumonie à COVID-19 et dont la présentation clinique est grave | Patients adultes hospitalisés avec diagnostic confirmé de COVID-19<br><br><u>Groupe tocilizumab :</u> état critique<br>Échec au traitement standard, délai depuis l'apparition des symptômes d'au moins 7 jours, oxygénothérapie ≥ 5 litres/min, Dommages pulmonaires > 25% à la TDM, et élévation de ≥ 2 marqueurs inflammatoires paramètres biologiques associés à une mortalité accrue comme la ferritine, la CRP, les D-dimères, la lymphopénie, et la LDH<br><br>Groupe soins standards : Hospitalisé depuis plus de 48h et/ou sous oxygénation | Patients hospitalisés avec diagnostic confirmé de COVID-19 | Patients adultes hospitalisés avec diagnostic confirmé de COVID-19 avec SDRA nécessitant une ventilation mécanique | Patients hospitalisés avec une pneumonie et un SDRA liés à la COVID-19 (rythme respiratoire ≥ 30 et/ou SpO2 ≤ 93% et/ou PaO2/FiO2≤ 300 mm Hg | Patients hospitalisés avec une pneumonie liée à la COVID-19<br><br>Groupe tocilizumab: CRP supérieure à 5 mg/dl, procalcitonine <0,5 ng/ml, PaO2/FiO2<300 mm Hg, ALT<500 U/L | Infection au SRAS-CoV 2 confirmée par PCR et hospitalisé aux soins intensifs. | Patients hospitalisés hors des soins intensifs pour une COVID-19 sévère avec caractéristiques hyper-inflammatoires |
| | Âge | 56,8 ans | Âge moyen (ET) | Âge moyen (ET) | Age moyen ± ET | Âge moyen ± ET | Âge médian | Âge médian (EIQ): | Âge médian (SD): | Âge médian (EIQ): | Âge médian (EIQ): |

| | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | TCZ : 58,8 (12,4)<br>Ctrl : 71,2 (15,4) | 58,5 (13,6) | Groupe tocilizumab : 76,8 ± 11 ans<br>Groupe Soins standards :<br>70,7 ± 15 ans | 63,7 ans ± 15,7 ans | Groupe tocilizumab:<br>55,5 ans<br>Groupe contrôle : 66ans | 65 ans (54,5-73,0)<br>Tocilizumab:<br>63 ans (54-73)<br>Soins standards :<br>70 ans (55-80) | 63,55 ans (16,95) | 67 ans (58-76) | TCZ : 64 (53-75)<br>Ctrl : 60 (55-75,5) |
| | Homme % | 85,7 % | TCZ : 80%<br>Ctrl : 79,3% | 69,4 % | n.d. | 57 % | 76,6% | 75% | 73,2% | 65,1% | TCZ : 91%<br>Ctrl : 82% |
| | Comorbidités | Hypertension (42.9%)<br>Diabète (23.8%) | <u>Diabète</u><br>23,3 % du groupe traité contre 34,5% de ceux n'ayant pas reçu le tocilizumab<br><u>MPOC</u><br>13,3 % dans le groupe ayant reçu le tocilizumab contre 24,1 %<br><u>HTA</u><br>20,0 % contre 62,1 %<br><u>MCV</u><br>13,3 % c. 34,5 % | Hypertension: 47,6% dans le gr. Toci contre 30,4% dans le gr. ctrl | Pas de différence significative entre les groupes | Pas de différence significative entre les groupes | n.d. | Hypertension: 46%<br>Diabète: 16%<br>MCV: 17% | Données manquantes pour environ la moitié des patients<br>Anciens cancers : 4,8% TCZ c. 3,3%<br>Maladies cardiaques : 9,5% TCZ c. 7,7%<br>Hypertension : 38,1% TCZ c. 22%<br>Diabète : 9,5% TCZ c. 8,8%<br>Maladie pulmonaire : 0 TCZ c. 4,4%<br>Obésité : 19% TCZ c.13,2%<br>Autres : 19% TCZ c. 13,2% | Plus de diabète, d'asthme, de maladie coronaire, de maladie cérébrovasculaire, de cancer, d'insuffisance rénale, de trouble rhumatologique et d'obésité dans le groupe contrôle | Pas de différence significative entre les groupes |
| Critères d'exclusion de l'essai | | | > 80 ans, symptômes depuis < 5 jours, et pneumonie non sévère (nécessitant moins de 6 L/min d'oxygénothérapie), pas d'élévation du taux de CRP | n.d | Patients dont l'état ne nécessite pas une hospitalisation et dont l'état n'est pas critique<br>Groupe soins standards : patient avec maladie modéré et moins et/ou hospitalisé depuis moins de 48 h et/ou ne recevant pas de soins standards ou d'oxygénation<br>Patients traités avec Remdésivir ou immunoglobulines | n.d. | n.d. | Patients dont l'état était critique au départ: nécessitant une ventilation mécanique<br>Transaminases 5x LNS<br>Neutrophiles inf à 500 mm3<br>Plaquettes inf à 50000/mm3 | n.d. | Femmes enceintes<br>Patients inclus dans un ECRA<br>Patients décédés durant leur premier jour d'hospitalisation<br>Patients sortis d'hôpital dans les 24h suivant leur admission | Évidence d'infection bactérienne concomitante<br>Maladie diverticulaire présente ou passée<br>Neutropénie<br>Utilisation concomitante d'un autre immunosuppresseur ou d'un corticostéroïde<br>AST ou ALT > 5 fois la norme |
| Intervention | | Tocilizumab 400mg IV pour 1 dose (n=18) ou pour 2 doses (n=3)<br>+ soins de support (incluant lopinavir, méthylprednisolone, oxygène et autre traitement symptomatique) | Tocilizumab<br>8 mg/kg | Soins standards + Tocilizumab<br>8 mg/kg IV<br>chez patients avec présentation sévère et avec CRP ou IL-6 augmentées<br>(200 mg/jour d'anakinra x 3 jours chez 2 patients réfractaires au tocilizumab) | Tocilizumab, 1 ou 2 doses (posologie et voie d'administration non indiquée) + soins standards | Soins standards + Tocilizumab 400 mg ou 8 mg/kg<br>(Max : 800 mg) | Tocilizumab, une ou deux doses (aucune mention de la posologie et la voie d'administration ni si les patients ont aussi reçu des soins standards) | Tocilizumab 400 mg IV (n=33), 800mg IV (n=2) ou 324mg SC (n=27) + soins standards | Tocilizumab 8 mg/kg (max 800mg) répétée 12 heures plus tard en l'absence d'événements indésirables suivant la première dose + soins standards | Soins standards + Tocilizumab<br>(Dose unique dans 78% des cas avec 96% qui ont reçu 400 mg, 1% avec 800 mg, 1% avec 8 mg/kg, 1% avec 4 mg/kg et 1% avec dosage inconnu) | Soins standards + Tocilizumab<br>(400 mg IV. une seconde dose de 400 mg a été donnée après 24h en cas de détérioration respiratoire) |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Comparateur | Aucun | Création d'un groupe contrôle avec 29 patients n'ayant pas reçu le tocilizumab sans description des soins reçus | Soins standards<br>Antiviraux (Lopinavir/ritonavir; Darunavir/cobicistat; Remdesivir)<br>HCQ ou CQ<br>Antibiotiques<br>Héparine de faible poids moléculaire | Soins standards :<br>Hydroxychloroquine ou lopinavir-ritonavir +antibiotiques, et moins fréquemment corticostéroïdes | Soins standards<br>HCQ, ACE inhibiteurs, corticostéroïdes, azithromycine, antibiotiques, anticoagulants, antidiabétiques, opioïdes | Soins standards<br>(hydroxychloroquine, azithromycine, corticostéroïdes) | Soins standards<br>(hydroxychloroquine 400 mg et lopinavir/ritonavir 800 mg/200 mg chaque jour + oxygénothérapie PRN | Soins standards<br>(Combinaison d'hydroxychloroquine à 200 mg BID, d'azithromycine avec une dose unique de 500 mg, une dose prophylactique d'HBPM et de la méthylprednisolone à 1mg/kg jusqu'à 80 mg, pour 10 jours) | Soins standards<br>(hydroxychloroquine, azithromycine, stéroïdes) | Soins standards<br>(hydroxychloroquine 400 mg DIE, azithromycine 500 mg DIE, lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID, enoxaparin 4 000 UI sous-cutanée DIE) |
| Paramètres d'intérêts | - Température corporelle<br>- Variation du taux d'IL-6<br>- Évolution de la saturation en $O_2$<br>- Formule sanguine complète<br>- Évolution de la tomodensitométrie | - Évolution du besoin de ventilation mécanique,<br>- Aggravation de l'état clinique nécessitant un transfert aux soins intensifs<br>- Survenue de décès | Évolution des besoins ventilatoires<br>Évolution des marqueurs inflammatoires | - Décès<br>- Admission aux soins intensifs<br>- Ventilation mécanique invasive | Mortalité intra-hospitalière | - Durée de séjour<br>- Taux de survie | - Taux de survie<br>- Évolution de l'état clinique<br>- Évolution des besoins ventilatoires<br>- Survenue d'infections<br>- Procalcitonine sérique | - Admission aux soins intensifs<br>- Taux de mortalité à 7 jours<br>- Évolution de l'état clinique<br>- Évolution des paramètres biochimiques | - Mortalité<br>- Infections secondaires | - Mortalité<br>- Évolution clinique<br>- Effets indésirables |
| Limites et biais | Biais et limites associés au devis<br>Réalisée dans un seul centre<br>Absence de groupe contrôle<br>Taille d'échantillon très faible | Biais et limites associés au devis<br>Réalisation dans un seul centre<br>Pas de véritable groupe contrôle<br>Déséquilibres ++ importants dans les caractéristiques de base des patients traités p/r à ceux n'ayant pas reçu le tocilizumab<br>Faible nombre de sujets<br>Pas de description des soins standards<br>Manque d'information sur les modèles statistiques utilisées pour la prise en compte des facteurs confondants | Biais et limites associés au devis<br>Réalisée dans un seul centre<br>Déséquilibres importants dans les caractéristiques de base des patients traités p/r à ceux n'ayant pas reçu le tocilizumab (lié à la présentation clinique ayant justifié ou non l'administration d'anti-IL-6)<br>Autres facteurs confondants (antiviraux, HCQ, CQ, glucocorticoïdes, LMWH)<br>Faible nombre de sujets | Biais et limites associés au devis<br>Faible échantillon<br>Puissance inconnue, et analyses statistiques inadéquate pour la prise en compte des facteurs confondants<br>Hétérogénéité des groupes comparé :<br>Les patients ayant reçu le TCZ présentaient des formes plus sévères<br>proportion de patients de plus de 70 ans plus importante (75% vs 44%, p=0.036)<br>Pas de description précises des soins standards : 2 molécules possibles dont le niveau d'efficacité n'est pas établi, aucune idée de la proportion de patient traité avec un ou l'autre | Biais et limites associés au devis<br>Faible échantillon<br>Déséquilibres dans la sévérité de la maladie : besoin de ventilation mécanique (61,9 % dans le groupe traité c. 15,4 %), élévation de l'IL-6 et de la CRP, admission aux soins intensifs (47,6 % dans le groupe traité c. 12,3 %), prise de corticostéroïdes (42,9 % dans le groupe traité c. 13,8 %) | Biais et limites associés au devis<br>Études à partir de banque de données clinico-administrative<br>Différence significative quant au taux d'IL-6, aux TG, AST, ferritine qui étaient statistiquement supérieurs dans le groupe ayant reçu le TCZ<br>Manque d'information sur les posologies de Tocilizumab ainsi que les soins standards<br>Pas d'information sur les comorbidités et éventuelles interactions médicamenteuses<br>Facteurs confondants possibles non pris en compte dans les analyses statistiques<br>Pas de présentation des résultats de la durée d'hospitalisation du groupe contrôle | Biais et limites associés au devis<br>Faible échantillon<br>Un seul centre<br>Au moment de l'évaluation du taux de survie (2 avril), seuls 25 des 62 patients ayant reçu le TCZ avaient un atteint un résultat clinique (sortie d'hôpital ou décès) alors que 19 des 23 patients ayant reçu les soins standards avaient atteint un résultat clinique | Biais et limites associés au devis<br>Faible échantillon<br>Un seul centre<br>Caractéristiques de base inconnues pour un certain nombre de patients complexifiant l'exercice du jugement quant à la comparabilité groupes (la pertinence du recours à des scores de propension pour réduire l'effet de l'hétérogénéité entre les groupes diminue)<br>Manque de clarté sur les modèles statistiques utilisées pour la prise en compte des facteurs confondants | Biais et limites associés au devis<br>Données provenant de registres<br>Manque d'informations sur les posologies des différents médicaments qui diffèrent dans les 13 hôpitaux de l'étude.<br>Déséquilibres significatifs entre les groupes pour ce qui a trait aux comorbidités.<br>Certains facteurs confondants n'ont pas été pris en compte dans les analyses statistiques | Biais et limites associés au devis<br>Faible échantillon<br>Un seul centre |

| Tocilizumab | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Auteurs, année, référence | | **Somers 2020 [Somers *et al.*, 2020a]** | **Moreno-Garcia 2020 [Moreno Garcia *et al.*, 2020]** | **Guaraldi 2020 [Guaraldi *et al.*]** | **Martinez-Sanz 2020 [Martinez-Sanz *et al.*, 2020]** | **Rossi 2020 [Rossi *et al.*, 2020]** | **Rojas-Marte 2020 [Rojas-Marte *et al.*, 2020]** | **Mikulska 2020 [Mikulska *et al.*, 2020]** | **Rossotti 2020 [Rossotti *et al.*, 2020]** |
| Journal, plateforme | | Clin Infect Dis | Medrxiv | The Lancet Rheumatology | Medrxiv | Medrxiv | Qjm | Medrxiv | Journal of infection |
| Pays | | États-Unis | Espagne | Italie | Espagne | France | États-Unis | Italie | Italie |
| Période de recrutement/ révision dossiers médicaux | | 9 mars au 20 avril 2020 | 19 février au 16 avril 2020 | 21 février au 30 avril 2020 | 31 janvier au 23 avril 2020 | 14 mars 2020 à non précisé | 8 mars au 25 avril 2020 | Non renseigné | 13 mars au 3 avril 2020 |
| Devis, design<br>Nbre d'établissement<br># de l'étude (NCT, CHCTR, EuDRA CT) | | Étude de cohorte | Étude de cohorte | Étude de cohorte<br>(TESEO) | Étude de cohorte | Étude de cohorte<br>(NCT04366206) | Étude de cohorte | Étude de cohorte | Étude de cohorte |
| N | Total | N = 154 | N = 171 | N = 544 | N = 1 229 | N = 246 | N = 193 | N = 196 | N = 222 |
| | Groupe intervention | Tocilizumab<br>N = 78 | Tocilizumab<br>N = 77 | Tocilizumab<br>N = 179 | Tocilizumab<br>N = 260 | Tocilizumab<br>N = 106 | Tocilizumab<br>N = 96 | Tocilizumab + Méthylprednisolone<br>N = 130 | Tocilizumab<br>N = 74 |
| | Groupe comparateur | Soins standards:<br>N = 76 | Soins standards:<br>N = 94 | Soins standards:<br>N = 365 | Soins standards:<br>N = 969 | Soins standards:<br>N = 140 | Soins standards:<br>N = 97 | Soins standards:<br>N = 66 | Soins standards:<br>N = 148 |
| Caractéristiques population incluse | Stade de la COVID-19 | Patients ≥16 ans hospitalisés avec une pneumonie à COVID-19 sévère et nécessitant une ventilation mécanique invasive | Patients hospitalisés avec COVID-19 dont l'état de santé n'a pas nécessité un transfert en soins intensifs dans les premières 24h | Patients adultes hospitalisés avec une pneumonie à COVID-19 sévère | Patients adultes hospitalisés avec COVID-19 | Patients hospitalisés pour une pneumonie à COVID-19 sévère avec SpO2≤96% malgré un support en O2≥6L/min durant plus de 6h | Patients adultes hospitalisés pour une COVID-19 sévère à critique | Patients adultes hospitalisés pour une pneumonie à COVID-19 et non intubés | Patients adultes hospitalisés pour une pneumonie à COVID-19 au stade sévère à critique |
| | Âge | Age moyen (ET) : 58 ans (14,9) | Âge moyen (ET)<br>TCZ : 61,5 ans (12,4)<br>Ctrl : 61,4 ans (16,0) | Âge médian (EIQ) :<br>67 ans (56–77) | Âge médian (EIQ) :<br>TCZ : 65 ans (55 - 76)<br>Ctrl : 68 ans (57 - 80) | Age moyen (ET) : 67,6 ans (15,3) | Âge moyen (ET) :<br>60.4 ans (13.8) | Âge médian (étendue) :<br>67,9 ans (32-100) | Âge médian (EIQ) :<br>59 ans (51–70) |
| | Homme | 66% | TCZ : 68,8%<br>Ctrl : 62,7% | 66% | TCZ : 73%<br>Ctrl : 59% | 61,5% | 71% | 67,4% | 81,5% |
| | Comorbidités | Plus de maladies pulmonaires et rénales chroniques dans le groupe contrôle | Pas de différence significative entre les groupes | Plus de diabètes, d'hypertension, de maladies cardiovasculaires et d'insuffisance rénale chronique dans le groupe TCZ | Plus de diabètes et d'hypertension dans le groupe contrôle.<br>Plus de maladie pulmonaire dans le groupe TCZ. | Pas de différence significative entre les groupes | Pas de différence significative entre les groupes | Plus d'insuffisance cardiaque ischémique dans le groupe contrôle | n.d |
| Critères d'exclusion de l'essai | | - Âge < 16 ans<br>- Intubés pour une autre raison que la covid-19<br>- Participants d'un ECRA sur le Sarilumab | - Patients transférés aux soins intensifs dans les 24h ayant suivi l'admission à l'hôpital | Pour l'usage de TCZ :<br>Infection concomitante; PaO2/FiO2 > 300 mm Hg; usage de glucocorticoïdes, allergies aux anticorps monoclonaux; < 500 neutrophiles par µL ou < 50 × $10^9$ plaquettes; diverticulite active; maladie de bowel; prédisposition à une perforation de type bowel; insuffisance rénale, hématologique ou du fonctionnement du foie sévère. | - Âge < 18 ans<br>- Décès ou transfert dans un autre hôpital dans les 24h suivant l'admission | - Patients sous ventilation mécanique invasive<br>- Patients en soins intensifs | - Décès dans les premières 24h<br>- Participants d'un autre essai clinique avec un autre agent biologique ou du plasma convalescent | - Usage de remdésivir<br>- Patients intubés<br>- Femmes enceintes<br>- Décès, intubation ou sortie d'hôpital avant le jour 3 | - ALT > 5 x ULN<br>- Neutrophiles < 500 cell/mmc<br>- Plaquettes < 50 000 cell/mmc<br>- Infection bactérienne active<br>- Diverticulite intestinale active<br>- Femme enceinte<br>- Hépatite B<br>- Maladie concomitante non contrôlée |
| Intervention | | Soins standards + Tocilizumab<br>TCZ :<br>Une dose à 8 mg/kg (maximum 800 mg) | Soins standards + Tocilizumab<br>TCZ :<br>400 mg/24h iv pour les patients ≤75 kg et 600 mg/24h iv pour ceux >75 kg<br>Possibilité de répéter la dose aux 12h jusqu'à un maximum de 3 doses en cas de réponse partielle | Soins standards + Tocilizumab<br>TCZ :<br>Injection IV à 8 mg/kg (maximum 800 mg) en deux injections espacées de 12h (N=88)<br>Ou<br>Deux doses simultanées de 162 mg (=324mg) en sous-cutanée (N=91) | Soins standards + Tocilizumab<br>TCZ :<br>Dose médiane de 600 mg (EIQ : 600-800 mg) | Soins standards + Tocilizumab<br>TCZ :<br>Une injection IV de 400 mg | Soins standards + Tocilizumab<br>TCZ :<br>Pas d'information sur la posologie ou la durée | Soins standards + Tocilizumab + Méthylprednisolone<br>TCZ à partir du 11 mars: 8mg/kg IV (max. 800 mg) ou 162 mg sous-cutanée.<br>Possibilité de répéter la dose après 24h en absence d'effets. | Soins standards + Tocilizumab<br>TCZ :<br>Injection IV à 8 mg/kg (maximum 800 mg)<br>Seconde dose possible après 12h en cas de persistance de fièvre |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | Méthylprednisolone à partir du 16 mars:<br>1mg/kg IV pendant 5 jours, puis 0.5mg/kg IV pendant 5 jours | |
| Comparateur | Soins standards<br><br>(HCQ, remdesivir, AINS, acétaminophène, inhibiteurs ACE, vasopresseurs, anticoagulants, corticostéroïdes) | Soins standards<br><br>(lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID pendant 7-14 jours plus hydroxychloroquine 400 mg/12h au jour 1, puis 200 mg/12h pour 4 jours supplémentaires, azithromycine 500 mg au jour 1 puis 250 mg/jour pour 4 jours supplémentaires, héparine de bas poids moléculaire et méthylprednisolone au besoin) | Soins standards<br><br>Suppléments en oxygène pour SaO2 ≥90%, hydroxychloroquine 400 mg BID au jour 1 puis 200 mg BID aux jours 2-5, azithromycin 500 mg DIE pendant 5 jours. Glucocorticoïdes pour 30% du groupe TCZ et 17% du groupe contrôle.<br><br>Au besoin lopinavir‑ritonavir (400/100 mg BID) ou darunavir‑cobicistat (800/150 mg DIE) pendant14 jours.<br><br>Héparine de bas poids moléculaire en prophylaxie pour thrombose veineuse profonde. | Soins standards<br><br>Corticostéroïdes, hydroxychloroquine, azithromycine, lopinavir/ritonavir | Soins standards<br><br>Antibiotiques notamment bétalactamine et macrolides; hydroxychloroquine; lopinavir/ritonavir; immunosuppresseurs; corticostéroïdes; baricitinib | Soins standards<br><br>Antibiotiques; hydroxychloroquine; azithromycine; corticostéroïdes; anticoagulants; remdesivir; vitamine C; zinc | Soins standards<br><br>Hydroxychloroquine 400 mg BID<br>Darunavir/ritonavir 800/100 mg DIE jusqu'au 24 mars<br>Antibiotiques et héparine de bas poids moléculaire | Soins standards<br><br>hydroxychloroquine<br>lopinavir/ritonavir<br>remdesivir |
| Paramètres d'intérêts | - Mortalité<br>- Évolution clinique<br>- Effets indésirables | - Transfert en soins intensifs<br>- Mortalité | - Besoin de ventilation mécanique<br>- Mortalité | - Transfert en soins intensifs<br>- Mortalité | - Besoin de ventilation mécanique<br>- Mortalité | - Durée d'hospitalisation<br>- Mortalité<br>- Effets indésirables | - Intubation et ventilation mécanique<br>- Mortalité<br>- Effets indésirables | - Durée d'hospitalisation<br>- Mortalité<br>- Effets indésirables |
| Limites et biais | Biais et limites associés au devis<br><br>Réalisée dans un seul centre<br><br>Données provenant de registres | Biais et limites associés au devis<br><br>Les patients ayant reçu le TCZ présentaient des formes plus sévères | Biais et limites associés au devis<br><br>Les patients ayant reçu le TCZ avaient plus de comorbidités et présentaient des formes plus sévères | Biais et limites associés au devis<br><br>Analyses statistiques non optimales (log-rank plutôt que Cox pour la mortalité)<br><br>Manque d'informations sur les posologies des différents médicaments<br><br>Déséquilibres entre es groupes : les patients ayant reçu le TCZ avaient moins de comorbidités mais présentaient des formes plus sévères | Biais et limites associés au devis<br><br>Manque d'informations sur les posologies des soins standards | Biais et limites associés au devis<br><br>Réalisée dans un seul centre<br><br>Analyses statistiques ne permettant pas de prendre les facteurs confondants en considération<br><br>Pas d'informations sur les posologies des différents médicaments | Biais et limites associés au devis<br><br>Réalisée dans un seul centre<br><br>Intervention et soins standards non homogène (plusieurs modifications de traitement durant l'étude dont le début et la fin ne sont pas précisés)<br><br>Pas d'évaluation de l'efficacité du TCZ contre soins standards mais du TCZ ou du méthylprednisolone ou TCZ + méthylprednisolone contre soins standards. | Biais et limites associés au devis<br><br>Réalisée dans un seul centre<br><br>Plus de patients ayant reçu le TCZ présentaient une forme critique (79,7 contre 69,6%)<br><br>Absence d'information sur les comorbidités des patients.<br><br>Comorbidités des patients non prises en compte dans les analyses statistiques<br><br>Pas d'informations sur les posologies des soins standards<br><br>Pas d'informations sur les effets indésirables dans le groupe contrôle |

| TOCILIZUMAB | | | |
|---|---|---|---|
| Auteurs, année, référence | | **De Rossi 2020 [De Rossi *et al.*, 2020]** | **Carvalho 2020 [Carvalho *et al.*, 2020]** |
| Journal, plateforme | | EClinicalMedicine | Medrxiv |
| Pays | | Italie | Brésil |
| Période de recrutement/ révision dossiers médicaux | | Soins standards : 26 février au 13 mars 2020<br>TCZ : après le 13 mars | 21 mars au 31 mai 2020<br><br>Suivi jusqu'au 7 juin 2020 |
| Devis, design<br>Nbre d'établissement<br># de l'étude (NCT, CHCTR, EuDRA CT) | | Étude de cohorte | Étude de cohorte<br><br>(RBR-3zdynp) |
| N | Total | N = 158 | N = 53 |
| | Groupe intervention | Tocilizumab<br><br>N = 90 | Tocilizumab<br><br>N = 29 |
| | Groupe comparateur | Soins standards:<br><br>N = 68 | Soins standards:<br><br>N = 24 |
| Caractéristiques population incluse | Stade de la COVID-19 | Patients hospitalisés pour une pneumonie à COVID-19 ne nécessitant pas une ventilation invasive ou mécanique | Patients adultes hospitalisés en soins intensifs pour une pneumonie à COVID-19 sévère |
| | Âge | Âge moyen (ET)<br><br>TCZ : 62,9 ans (12,5)<br><br>Ctrl : 71 ans (14,6) | Âge médian (EIQ)<br><br>TCZ : 55 ans (44-65)<br><br>Ctrl : 58,5 ans (51-70,8) |
| | Homme | TCZ : 71,1%<br><br>Ctrl : 72% | TCZ : 62%<br><br>Ctrl : 75% |
| | Comorbidités | Plus de diabètes et de maladies cardiaques dans le groupe contrôle | n.d |
| Critères d'exclusion de l'essai | | Syndrome respiratoire critique nécessitant une ventilation invasive ou mécanique à l'admission<br><br>Condition clinique sévère : transaminases 5x ULN; neutrophiles < 500 mmc; plaquettes < 50 000 mmc | Immunodéficience primaire ou secondaire<br><br>Usage d'immunosuppresseurs<br><br>Femmes enceintes<br><br>Patients sans symptôme respiratoire ou en soin palliatif |
| Intervention | | Soins standards + Tocilizumab<br><br>TCZ :<br>400mg IV (N=43) ou 324mg sous-cutanée (N=47) | Soins standards + Tocilizumab<br><br>TCZ :<br>Deux doses de 400mg IV |
| Comparateur | | Soins standards<br><br>hydroxychloroquine 400 mg par jour, lopinavir 800 mg plus ritonavir 200 mg par jour | Soins standards<br><br>Hydroxychloroquine<br>Azithromycine<br>Corticostéroïdes |
| Paramètres d'intérêts | | Mortalité<br>Besoin de ventilation mécanique<br>Effets indésirables | Mortalité<br>Effets indésirables |
| Limites et biais | | Biais et limites associés au devis<br><br>Étude réalisée dans un seul centre<br><br>Déséquilibres entre les groupes (âge; comorbidités)<br><br>Certaines données d'innocuité non disponibles pour le groupe contrôle<br><br>Pas d'analyse statistique pour les besoins en ventilation mécanique et les effets indésirables | Biais et limites associés au devis<br><br>Étude réalisée dans un seul centre<br><br>Faible échantillon<br><br>Pas d'information sur les comorbidités des patients<br><br>Déséquilibre entre les groupes (usage de corticostéroïdes)<br><br>Analyses statistiques |

**Tableau B-1 Caractéristiques des études primaires incluses pour le Siltuximab et le Sarilumab**

| | | Siltuximab | Sarilumab | |
|---|---|---|---|---|
| Auteurs, année, référence | | Gritti 2020 [Gritti *et al.*, 2020] | Gremese 2020 [Gremese *et al.*, 2020] | Della-Torre [Della-Torre *et al.*, 2020] |
| Journal, plateforme | | Medrxiv | Medrxiv | Ann Rheum Dis |
| Pays | | Italie | Italie | Italie |
| Période de recrutement/révision dossiers médicaux | | 23 février au 9 avril 2020 | 23 mars au 4 avril 2020 | 14 mars au 2 avril 2020 |
| Devis, design<br>Nbre d'établissement<br># de l'étude (NCT, CHCTR, EuDRA CT) | | Étude de cohorte (NCT04322188) | Étude de cohorte non comparative | Étude observationnelle ouverte (NCT04318366) |
| N | Total | N = 218 | N=53 | N=56 |
| | Groupe intervention | N=30 | N=53 | N=28 |
| | Groupe comparateur | N=188 | N=0 | N=28 |
| Caractéristiques population incluse | Stade de la COVID-19 | Patients adultes hospitalisés avec une pneumonie à COVID-19 nécessitant un support ventilatoire | Patients hospitalisés avec pneumonie sévère liée à la COVID-19 avec PaO2/FiO2 <300 mm Hg | Patients adultes hospitalisés avec une pneumonie à COVID-19 sévère et une hyperinflammation systémique |
| | Âge | Siltuximab – Médiane (EIQ) : 64 ans (57-66)<br><br>Contrôle – Médiane (EIQ) : 67 ans (56-75) | Médiane : 66 ans | Médiane (EIQ) : 56 ans (51-60) |
| | Homme % | Siltuximab : 76,6%<br><br>Contrôle : 75% | 88,7 % | 78% |
| | Comorbidités | Plus d'hypertension, de maladies cardiovasculaires et de maladie chronique des reins dans le groupe contrôle.<br><br>Plus de cancer dans le groupe Siltuximab. | Obésité : 62,3%<br><br>Hypertension : 50,94%<br><br>Diabète : 20,75%<br><br>MCV : 18,9%<br><br>Dyslipidémie : 20,75% | Pas de différence significative entre les groupes |
| Critères d'exclusion de l'essai | | Infection virale ou bactérienne non liée à la COVID-19 | n.d. | Patients hospitalisés depuis plus de 14 jours; sous ventilation mécanique ;ayant reçu un autre agent |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | Traitement avec un autre anti-interleukine | | immunosupresseur; infection systémique incontrôlée; neutrophiles <1500/mm3, AST ou ALT > 5 fois la ULN; diverticulite; femmes enceintes. |
| Intervention | Siltuximab + soins standards<br>11 mg/Kg IV sur 1h<br>Seconde dose autorisée (à la discrétion du clinicien) après 72h (N=6) | Sarilumab + soins standards<br>400 mg en perfusion IV au jour 1 (perfusion additionnelle de 400 mg IV permise basé sur le jugement clinique) | Sarilumab + soins standards<br>400 mg en perfusion IV sur 1h |
| Comparateur | Soins standards<br>Lopinavir/ritonavir 200/50 mg BID, darunavir/cobicistat 800/150 mg DIE<br>ou<br>remdesivir 200 mg IV au jour 1, puis 100 mg DIE pendant 9 jours, et hydroxychloroquine 200 mg BID<br>À partir du 27 mars ont été autorisés :<br>- méthylprednisolone 1 mg/kg IV DIE pendant 5 jours ou dose équivalente de prednisone orale, les deux suivis de doses décroissantes<br>- Dose prophylactique d'héparine de bas poids moléculaire (4000 UI DIE) | Aucun | Soins standards<br>Hydroxychloroquine 200 mg BID per os<br>Lopinavir/Ritonavir, 400/100 mg BID per os<br>Ceftriaxone 2g IV/jour<br>ou<br>Azithromycine 500 mg<br>(Ceftriaxone arrêtée après 6 jours de thérapie chez les patients dont les cultures sont négatives et chez qui les marqueurs inflammatoires ont diminué) |
| Paramètres d'intérêts | Mortalité<br>Ventilation invasive<br>Effets indésirables | Évolution de l'état clinique<br>Taux d'admission aux soins intensifs<br>Sortie de l'hôpital<br>Effets indésirables | Évolution de l'état clinique<br>Mortalité<br>Ventilation mécanique<br>Effets indésirables |
| Limites et biais | Biais et limites associés au devis<br>Réalisé dans un seul centre | Biais et limites associés au devis<br>Absence de groupe contrôle | Biais et limites associés au devis<br>Faible taille d'échantillon |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | Nombreux déséquilibres entre les groupes (âge, comorbidités, médicaments, ventilation invasive et PaO2/FiO2)<br><br>Absence des données de laboratoires et sur les effets indésirables dans la cohorte contrôle<br><br>Analyses uniquement réalisées sur cohorte appariée du groupe contrôle (N=30 dans chaque groupe) | Faible taille d'échantillon<br><br>Un seul centre<br><br>Traitements concomitants administrés peuvent biaiser l'interprétation des résultats (lopinavir/ritonavir ou darunavir/ritonavir, hydroxychloroquine +azithromycine, doses prophylactiques d'héparine). Glucocorticoïdes en cas d'admission aux soins intensifs | Un seul centre |

## Tableau B-2 Résultats des études avec des paramètres cliniques d'intérêt

| Auteur Année (Pays) | Type d'étude | Début de l'étude et fin de l'enrôlement | Nombre total de participants (N) | Population (adulte, enfant, condition particuliere, sévérité) | Intervention | Comparateur | Paramètres d'intérêts | Résultats rapportés | | | | | Conclusions des auteurs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | Résultats intervention | Résultats comparateur | p | RR, RC, RA, RRI, RT (IC 95%) | Direction de l'effet (Φ ↑ ↓) | |
| **Tocilizumab** | | | | | | | | | | | | | |
| Carvalho (Brésil 2020) | Cohorte | 21 mars au 31 mai 2020<br><br>Suivi jusqu'au 7 juin 2020 | N = 53 | Patients adultes hospitalisés en soins intensifs pour une pneumonie à COVID-19 sévère | Soins standards + Tocilizumab<br><br>(N=29) | Soins standards<br><br>(N=24) | Mortalité - %<br><br>RC sur l'association de l'usage du TCZ avec la mortalité | 17% | 17% | n.d<br><br>0.3 | n.d<br><br>RC : 3.97 (0.28; 57.2) | Φ<br><br>Φ | Tocilizumab was associated with rapid improvement in oxygenation and a faster decrease of CRP and WBC counts in patients with COVID-19 and should be evaluated as rescue therapy for patients with progressive disease |
| | | | | | | | Effets indésirables - %<br><br>- Infection secondaire | <br><br>38% | <br><br>17% | <br><br>0.6 | <br><br>RC : 1.73 (0.22; 13.82) | <br><br>Φ | |
| De Rossi (Italie 2020) | Cohorte | Soins standards :<br>26 février au 13 mars 2020<br><br>TCZ :<br>après le 13 mars | N = 158 | Patients hospitalisés pour une pneumonie à COVID-19 ne nécessitant pas une ventilation invasive ou mécanique | Soins standards + Tocilizumab<br><br>(N=90) | Soins standards<br><br>(N=68) | Mortalité - n/tot (%) | 7/90 (7.7) | 34/68 (50) | <0.001 | RRIa : 0.057 (0.017; 0.187) | ↑ | Early treatment with tocilizumab could be helpful to prevent excessive hyper-inflammation and death in COVID-19 related pneumonia. Low dose administration of tocilizumab is not associated with adverse events. |
| | | | | | | | Besoin de ventilation mécanique - n/tot (%) | 13/90 (14.4) | 6/68 (8.8) | n.d | n.d | ↓ | |
| | | | | | | | Effets indésirables - n/tot (%)<br><br>- Infection du système respiratoire<br><br>-Embolie pulmonaire | <br><br>6/90 (6.6)<br><br>12/90 (13.3) | <br><br>4/68 (5.9)<br><br>inconnu | <br><br>n.d<br><br>n.d | <br><br>n.d<br><br>n.d | <br><br>Φ<br><br>s.o | |
| Rossotti (Italie 2020) | Cohorte | 13 mars au 3 avril 2020 | N = 222 | Patients adultes hospitalisés pour une pneumonie à COVID-19 au stade sévère à critique | Soins standards + Tocilizumab<br><br>(N=74) | Soins standards<br><br>(N=148) | Survie globale | n.d | n.d | 0.035 | RRI : 0.499 (0.262; 0.952) | ↑ | TCZ use resulted potentially effective on COVID-19 in terms of overall survival.<br>Caution is warranted given the potential occurrence of adverse events. |
| | | | | | | | Durée d'hospitalisation | n.d | n.d | 0.019 | RRI : 1.658 (1.088; 2.524) | ↓ | |
| | | | | | | | Extubation en soins intensifs | n.d | n.d | 0.013 | RRI : 0.271 (0.097; 0.763) | ↑ | |
| | | | | | | | Intubation et admission en soins intensifs | n.d | n.d | 0.019 | RRI : 0,218 (0.087; 0.548) | ↓ | |
| | | | | | | | Infections secondaires - n/tot (%) | 24/74 (32.4) | n.d | n.d | n.d | s.o | |
| Mikulska (Italie 2020) | Cohorte | Non renseigné | N = 196 | Patients hospitalisés pour une pneumonie à COVID-19 et non intubés | Soins standards + Tocilizumab + Méthylprednisolone<br><br>(N=130) | Soins standards<br><br>(N=66) | Intubation - n/tot (%) | 14/130 (10.8) | 3/66 (4.5) | n.d | n.d | ↓ | Early adjunctive treatment with tocilizumab, methylprednisolone or both may improve outcomes in non-intubated patients with COVID-19 pneumonia. |
| | | | | | | | Mortalité - n/tot (%) | 14/130 (10.8) | 22/66 (33.3) | n.d | n.d | ↑ | |
| | | | | | | | Échec = intubation ou décès - n/tot (%)<br><br>- Régression de Cox ajustée<br><br>- Régression de Cox ajustée (Après exclusion des 20 patients du groupe contrôle qui ont reçu du TCZ ou méthylprednisolone plus de 3 jours après leur admission) | 28/130 (21.5)<br><br>n.d<br><br>n.d | 25/66 (37.9)<br><br>n.d<br><br>n.d | n.d<br><br>0.049<br><br>0.026 | n.d<br><br>RRIa : 0.48 (0.23; 0.99)<br><br>RRIa : 0.39 (0.17; 0.89) | ↑<br><br>↑<br><br>↑ | |
| | | | | | | | Survie sans intubation - % (IC95%)<br><br>- jour 14<br><br>- jour 30 | <br><br>86.5 (79.1 ; 91.7)<br><br>80.8 (72.8 ; 86.7) | <br><br>75.8 (63.7; 84.1)<br><br>64.1 (51.3; 74.0) | <br><br>n.d<br><br>n.d | <br><br>n.d<br><br>n.d | <br><br>↑<br><br>↑ | |
| | | | | | | | Survie globale - % (IC95%)<br><br>- jour 14 | <br><br>92.7 (86.4 ; 96.1) | <br><br>78.2 (67.0; 85.6) | <br><br>n.d | <br><br>n.d | <br><br>↑ | |

| Auteur Année (Pays) | Type d'étude | Début de l'étude et fin de l'enrôlement | Nombre total de participants (N) | Population (adulte, enfant, condition particuliere, sévérité) | Intervention | Comparateur | Paramètres d'intérêts | Résultats rapportés | | | | | Conclusions des auteurs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | Résultats intervention | Résultats comparateur | p | RR, RC, RA, RRI, RT (IC 95%) | Direction de l'effet (Φ ↑ ↓) | |
| | | | | | | | - jour 30 | 85.9 (80.7 ; 92.6) | 71.9 (59.9; 80.8) | n.d | n.d | ↑ | |
| | | | | | | | - Régression de Cox ajustée | n.d | n.d | 0.025 | RRIa : 0.41 (0.19; 0.89) | ↑ | |
| | | | | | | | Effets indésirables : | | | | | | |
| | | | | | | | - Augmentation ALT - n/tot (%) | 105/155 (68) | 5/60 (8) | n.d | n.d | ↓ | |
| | | | | | | | - Infections - n/tot (%) | 12/155 (7.7) N=10 sang N=2 pneumonie | 0/60 (0) | n.d | n.d | ↓ | |
| | | | | | | | - Infection des voies urinaires - n/tot (%) | 2/155 (1.3) | 1/60 (1.7) | n.d | n.d | Φ | |
| Rojas-Marte (États-Unis 2020) | Cohorte | 8 mars au 25 avril 2020 | N = 193 | Patients hospitalisés pour une COVID-19 sévère à critique | Soins standards + Tocilizumab (N=96) | Soins standards (N=97) | Mortalité - n/tot (%) | 43/96 (44.8) | 55/97 (56.7) | 0.09 | n.d | Φ | Our study showed a non-statistically significant lower mortality in patients with severe to critical COVID-19 disease who received tocilizumab. When intubated patients were excluded, the use of tocilizumab was associated with lower mortality. |
| | | | | | | | - excluant les patients intubés - % | 6% | 27% | 0.024 | n.d | ↑ | |
| | | | | | | | Durée d'hospitalisation (parmi les personnes sorties) – moyenne en jours (ET) | 14.5 (8.8) | 16.5 (10.8) | 0.329 | n.d | Φ | |
| | | | | | | | Effets indésirables : | | | | | | |
| | | | | | | | - bactériémie - n/tot (%) | 12/96 (12.5) | 23/97 (23.7) | 0.04 | n.d | ↑ | |
| | | | | | | | - fongémie - n/tot (%) | 4/96 (4.2) | 3/97 (3.1) | 0.72 | n.d | Φ | |
| | | | | | | | - remplacement du rein - n/tot (%) | 22/96 (22.9) | 13/97 (13.4) | 0.08 | n.d | Φ | |
| Rossi (France 2020) | Cohorte | 14 mars 2020 à non précisé | N = 246 | Patients hospitalisés pour une pneumonie à COVID-19 sévère avec SpO2≤96% malgré un support en O2≥6L/min durant plus de 6h | Soins standards + Tocilizumab (N=106) | Soins standards (N=140) | Ventilation mécanique ou décès : | | | | | | In this retrospective study, tocilizumab single-dose was associated with lower mortality and need of mechanical ventilation in patients with severe COVID-19. |
| | | | | | | | - Cohorte avec score de propension apparié (n=84 dans chaque groupe) | n.d | n.d | 0.005 | RRI : 0.49 (0.30; 0.81) | ↑ | |
| | | | | | | | - Cohorte complète (Cox) | n.d | n.d | <0.0001 | RRIa : 0.34 (0.22; 0.52) | ↑ | |
| | | | | | | | Mortalité (toutes causes) : | | | | | | |
| | | | | | | | - Cohorte avec score de propension apparié (n=84 dans chaque groupe) | n.d | n.d | 0.008 | RRI : 0.42 (0.22; 0.82) | ↑ | |
| | | | | | | | - Cohorte complète (Cox) | n.d | n.d | <0.0001 | RRIa : 0.29 (0.17; 0.53) | ↑ | |
| Martinez-Sanz (Espagne 2020) | Cohorte | 31 janvier au 23 avril 2020 | N = 1 229 | Patients adultes hospitalisés pour une COVID-19 | Soins standards + Tocilizumab (N=260) | Soins standards (N=969) | Mortalité - n/tot (%) | | | | | | In this large observational study, tocilizumab was associated with a lower risk of death or ICU or death in patients with higher CRP levels |
| | | | | | | | - non ajusté | 61/260 (23) | 120/969 (12) | <0.001 | RRI : 1.53 (1.30; 1.96) | ↓ | |
| | | | | | | | - ajusté et avec CRP > 150 mg/L | n.d | n.d | 0.005 | RRIa : 0.34 (0.17; 0.71) | ↑ | |
| | | | | | | | - ajusté et avec CRP < 150 mg/L | n.d | n.d | 0.552 | RRIa : 1.21 (0.65; 2.23) | Φ | |
| | | | | | | | Admission en soins intensifs - n/tot (%) | | | | | | |
| | | | | | | | - non ajusté | 50/260 (19) | 32/969 (3) | <0.001 | n.d | ↓ | |

| Auteur Année (Pays) | Type d'étude | Début de l'étude et fin de l'enrôlement | Nombre total de participants (N) | Population (adulte, enfant, condition particuliere, sévérité) | Intervention | Comparateur | Paramètres d'intérêts | Résultats rapportés | | | | | Conclusions des auteurs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | Résultats intervention | Résultats comparateur | p | RR, RC, RA, RRI, RT (IC 95%) | Direction de l'effet (Φ ↑ ↓) | |
| | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | Admission en soins intensifs ou décès - n/tot (%) | | | | | | |
| | | | | | | | - non ajusté | 66/260 (25) | 120/969 (12) | <0.001 | RRI : 1.77 (1.41; 2.22) | ↓ | |
| | | | | | | | - ajusté et avec CRP > 150 mg/L | n.d | n.d | 0.011 | RRIa : 0.39 (0.19; 0.80) | ↑ | |
| | | | | | | | - ajusté et avec CRP < 150 mg/L | n.d | n.d | 0.264 | RRIa : 1.41 (0.77; 2.58) | **Φ** | |
| Guaraldi (Italie 2020) | Cohorte | 21 février au 30 avril 2020 | N = 544 | Patients adultes hospitalisés avec une pneumonie à COVID-19 sévère | Soins standards + Tocilizumab (N=179) | Soins standards (N=365) | Ventilation mécanique - n/tot (%) | 33/179 (18) | 57/365 (16) | 0.41 | n.d | **Φ** | Treatment with tocilizumab, whether administered intravenously or subcutaneously, might reduce the risk of invasive mechanical ventilation or death in patients with severe COVID-19 pneumonia |
| | | | | | | | Mortalité - n/tot (%) | 13/179 (7) | 73/365 (20) | 0.0007 | n.d | ↑ | |
| | | | | | | | | | | 0.015 | RRIa :0.38 (0.17; 0.83) | ↑ | |
| | | | | | | | Ventilation mécanique ou décès | n.d | n.d | 0.02 | RRIa :0.61 (0.40; 0.92) | ↑ | |
| | | | | | | | Effets indésirables : | | | | | | |
| | | | | | | | - infection - n/tot (%) | 24/179 (13) | 14/365 (4) | <0.0001 | n.d | ↓ | |
| | | | | | | | - réaction au site d'injection - n/tot (%) | 1/88 (1.1) | s.o | s.o | s.o | **s.o** | |
| | | | | | | | - neutropénie sévère - n/tot (%) | 1/179 (0.6) | 0/365 (0) | n.d | n.d | **Φ** | |
| | | | | | | | - augmentation significative du niveau d'AST - n/tot (%) | 0/179 (0) | 1/365 (0.3) | n.d | n.d | **Φ** | |
| Moreno-Garcia (Espagne 2020) | Cohorte | 19 février au 16 avril 2020 | N = 171 | Patients hospitalisés avec COVID-19 dont l'état de santé n'a pas nécessité un transfert en soins intensifs dans les premières 24h | Soins standards + Tocilizumab (N=77) | Soins standards (N=94) | Mortalité - n/tot (%) | 8/77 (10.3) | 17/94 (18) | 0.156 | n.d | **Φ** | Tocilizumab in the early stages of the inflammatory flare, could reduce ICU admissions and mechanical ventilation use. The mortality rate of 10.3% among patients receiving tocilizumab appears to be lower than other reports. |
| | | | | | | | Admission en soins intensifs - n/tot (%) | 8/77 (10.3) | 26/94 (27.6) | 0.005 | n.d | ↑ | |
| | | | | | | | Admission en soins intensifs ou décès (analyse multivarié avec TCZ comme facteur confondant) | s.o | s.o | 0.0001 | RC : 0.03 (0.007; 0.1) | ↑ | |
| | | | | | | | Ventilation mécanique invasive - n/tot (%) | 0/77 (0) | 13/94 (13.8) | 0.001 | n.d | ↑ | |
| | | | | | | | Hospitalisation : | | | | | | |
| | | | | | | | - sortie d'hôpital - n/tot (%) | 65/77 (84.4) | 71/94 (75.5) | 0.152 | n.d | **Φ** | |
| Somers (États-Unis 2020) | Cohorte | 9 mars au 20 avril 2020 | N = 154 | Patients hospitalisés avec une pneumonie à COVID-19 sévère et nécessitant une ventilation mécanique invasive | Soins standards + Tocilizumab (N=78) | Soins standards (N=76) | Mortalité à 28 jours - n/tot (%) | 14/78 (18) | 27/76 (36) | 0.01 | | ↑ | In this cohort of mechanically ventilated COVID-19 patients, tocilizumab was associated with a decreased likelihood of death despite higher superinfection occurrence |
| | | | | | | | | | | 0.02 | RRI : 0.55 (0.33; 0.90) | ↑ | |
| | | | | | | | Hospitalisation : | | | | | | |
| | | | | | | | - durée d'hospitalisation (parmi les personnes sorties) – jours médians (EIQ) | 20.4 (13.8, 35.8) | 22.9 (16.3, 28.5) | 0.31 | n.d | **Φ** | |
| | | | | | | | - sortie d'hôpital - n/tot (%) | 44/78 (56) | 30/76 (40) | 0.04 | n.d | ↑ | |
| | | | | | | | Durée de ventilation mécanique – jours médians (EIQ) | 13.8 (7.1, 27.5) | 13.0 (8.1, 23.5) | 0.94 | n.d | **Φ** | |

| Auteur Année (Pays) | Type d'étude | Début de l'étude et fin de l'enrôlement | Nombre total de participants (N) | Population (adulte, enfant, condition particuliere, sévérité) | Intervention | Comparateur | Paramètres d'intérêts | Résultats rapportés | | | | | Conclusions des auteurs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | Résultats intervention | Résultats comparateur | p | RR, RC, RA, RRI, RT (IC 95%) | Direction de l'effet (Φ ↑ ↓) | |
| | | | | | | | Effets indésirables : | | | | | | |
| | | | | | | | - surinfection - n/tot (%) | 42/78 (54) | 20/76 (26) | <0.001 | n.d | ↓ | |
| | | | | | | | - pneumonie sous ventilation - n/tot (%) | 35/78 (45) | 15/76 (20) | <0.001 | n.d | ↓ | |
| | | | | | | | - infection du sang - n/tot (%) | 11/78 (14) | 7/76 (9) | 0.34 | n.d | Φ | |
| Campochiaro (Italie 2020) | Cohorte | 13 au 19 mars 2020 pour groupe TCZ | N = 65 | Patients hospitalisés hors des soins intensifs pour une COVID-19 sévère avec caractéristiques hyper-inflammatoires | Tocilizumab + soins standards (N =32) | Soins standards (N=33) | Mortalité - n/tot (%) | 5/32 (16) | 11/33 (33) | 0.15 | n.d | Φ | At day 28, clinical improvement and mortality were not statistically different between tocilizumab and standard treatment patients in our cohort. Bacterial or fungal infections were recorded in 13% of tocilizumab patients and in 12% of standard treatment patients. |
| | | | | | | | Ventilation mécanique - n/tot (%) | 4/32 (13) | 2/33 (6) | 0.43 | n.d | Φ | |
| | | | | | | | Hospitalisation : | | | | n.d | | |
| | | | | | | | - durée d'hospitalisation – jours médians (EIQ) | 13.5 (10-16.7) | 14 (12-15.5) | 0.99 | | Φ | |
| | | | | | | | - sortie d'hôpital - n/tot (%) | 20/32 (63) | 16/33 (49) | 0.32 | | Φ | |
| | | | | | | | Amélioration clinique (baisse de 2 points ou plus sur une échelle de 6) - n/tot (%) | 22/32 (69) | 20/33 (61) | 0.61 | n.d | Φ | |
| | | | | | | | Effets indésirables : | | | | | | |
| | | | | | | | - sérieux - n/tot (%) | 8/32 (25) | 9/33 (27) | n.d | n.d | Φ | |
| | | | | | | | - bactériémie - n/tot (%) | 4/32 (12) | 3/33 (12) | 0.99 | n.d | Φ | |
| | | | | | | | - thrombose pulmonaire - n/tot (%) | 2/32 (6) | 3/33 (9) | 0.99 | n.d | Φ | |
| | | | | | | | - élévation ALT ou AST - n/tot (%) | 5/32 (15) | 6/33 (18) | 0.99 | n.d | Φ | |
| | | | | | | | - neutropénie - n/tot (%) | 5/32 (16) | 0/33 (0) | 0.024 | n.d | ↓ | |
| Ip (États-Unis 2020) | Cohorte rétrospective multicentrique (n = 13 hôpitaux) | 1er mars au 5 mai 2020 | N = 547 | Infection au SRAS-CoV 2 confirmée par PCR et hospitalisé aux soins intensifs. | Tocilizumab + soins standards (N =134) | Soins standards (N=413) | Mortalité - % | 46% | 56% | 0.053 | RRI :0.76 (0.57; 1.00) | Φ (Tendance ↑) | Our exploratory review of IL-6 blockade with tocilizumab among ICU patients is encouraging and warrants further study |
| | | | | | | | Bactériémie secondaire – n/tot (%) | 18/134 (13) | 44/413 (11) | n.d | n.d | Φ | |
| | | | | | | | Pneumonie secondaire – n/tot (%) | 12/134 (9) | 25/413 (6) | n.d | n.d | Φ | |
| Capra (Italie 2020) | Étude observationnelle, rétrospective, cas-témoins. | 26 février au 2 avril 2020 | N=85 | Patients hospitalisés avec une pneumonie et un SDRA liés à la COVID-19 (rythme respiratoire ≥ 30, SpO2 ≤ 93%, PaO2/FiO2≤ 300 mm Hg | Tocilizumab (N = 62) | Soins standards (N=23) | Mortalité – n/tot (%) | 2/62 (3.22) | 11/23 (47.8) | 0.004 | RRI :0.035 (0.004; 0.347) | ↑ | Tocilizumab results to have a positive impact if used early during Covid-19 pneumonia with severe respiratory syndrome in terms of increased survival and favorable clinical course. |
| | | | | | | | Rétablissement complet (chez les patients dont l'évolution est connue) – n/tot (%) | 23/25 (92) | 8/19 (42.1) | n.d | n.d | ↑ | |
| Colaneri (Italie 2020) | Cohorte | 14 mars au 27 mars 2020 | N = 112 | Patients hospitalisés avec une pneumonie liée à la COVID-19 | Tocilizumab (N=21) | Soins standards (N=91) | Admission aux soins intensifs au jour 7 – n/tot (%) | 3/21 (14.3) | 12/91 (13.2) | 0.22 | RRI :0.11 (0.00; 3.38) | Φ | TCZ administration did not reduce ICU admission or mortality rate in a cohort of 21 patients |

| Auteur Année (Pays) | Type d'étude | Début de l'étude et fin de l'enrôlement | Nombre total de participants (N) | Population (adulte, enfant, condition particuliere, sévérité) | Intervention | Comparateur | Paramètres d'intérêts | Résultats rapportés | | | | | Conclusions des auteurs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | Résultats intervention | Résultats comparateur | p | RR, RC, RA, RRI, RT (IC 95%) | Direction de l'effet (Φ ↑ ↓) | |
| | | | | Groupe tocilizumab:<br>CRP supérieure à 5 mg/dl, procalcitonine < 0,5 ng/ml, PaO2/FiO2 < 300 mm Hg, ALT< 500 U/L | | | Mortalité au jour 7 – n/tot (%) | 5/21 (23.8) | 19/91 (20.9) | 0.84 | RRI :0,78 (0.06; 9.43) | Φ | |
| Klopfenstein (France 2020) | Cohorte | TCZ :1er au 13 avril 2020<br>Soins standards : 1er au 18 mars 2020 | N = 45 | Patients adultes hospitalisés avec diagnostic confirmé de COVID-19 | Tocilizumab 1 ou 2 doses + soins standards (N=20) | Soins standards (N=25) | Durée d'hospitalisation – jours ± SD | 13 ± 7 | 17 ± 12 | 0.324 | n.d | Φ | TCZ may reduce the number of ICU admissions and/or mortality in patients with severeSARS-CoV-2 pneumonia |
| | | | | | | | Sortie d'hôpital – n/tot (%) | 11/20 (55) | 11/25 (44) | 0.463 | n.d | Φ | |
| | | | | | | | Ventilation mécanique invasive – n/tot (%) | 0/20 (0) | 8/25 (32) | 0.006 | n.d | ↑ | |
| | | | | | | | Admission aux soins intensifs – n/tot (%) | 0/20 (0) | 11/25 (44) | <0.001 | n.d | ↑ | |
| | | | | | | | Décès ou admission aux soins intensifs – n/tot (%) | 5/20 (25) | 18/25 (72) | 0.002 | n.d | ↑ | |
| | | | | | | | Décès – n/tot (%) | 5/20 (25) | 12/25 (48) | 0.066 | n.d | Φ | |
| Ramaswamy (États-Unis 2020) | Cas-témoins | 16 mars au 22 avril 2020 | N = 86 | Patients hospitalisés avec diagnostic confirmé de COVID-19 | Soins standards +Tocilizumab (N = 21) | Soins standards (N=65) | Mortalité intrahospitalière – n/tot (%)<br><br><u>- Modèle de Cox</u><br><br><u>- Modèle axé sur les effets du traitement</u> | 3/21 (14.3) | 8/65 (12.3) | n.d<br><br>0.034<br><br>0.028 | <br><br>RRI :0.25 (0.07; 0.90)<br><br>RR : 0.47 (0.45; 0.5) | <br><br>↑<br><br>↑ | This study demonstrates the potential effectiveness of Tocilizumab in a real-world setting for treatment of hospitalized patients with severe and life threatening COVID-19 disease |
| Wadud (États-Unis 2020) | Cohorte | 15 mars au 20 avril 2020 | N = 94 | Patients hospitalisés avec diagnostic confirmé de COVID-19 avec SDRA nécessitant une ventilation mécanique | Tocilizumab (N = 44) | Soins standards (N = 50) | Taux de survie - %<br><br>NNT = 7.8 | 48% | 61.36% | <0.00001 | n.d | ↑ | Tocilizumab group seemed to have improved survival outcome. |
| Quartuccio (Italie 2020) | Cohorte | 29 février au 6 avril 2020 | N = 111 | Patients hospitalisés avec une pneumonie à COVID-19 avec présentation clinique/biochimique grave (toci) ou non (soins standards) | Soins standards + Tocilizumab 8 mg/kg (N=42) | Soins standards (N=69) | Mortalité – n/tot (%) | 4/42 (9.5) | 0/69 (0.0) | n.d | n.d | ↓ | Our study suggested that tocilizumab use prior to ventilation in ICU may be optimal since 50% of such cases died, remain ventilated and serious superinfection. |
| | | | | | | | Surinfection bactérienne – n/tot (%) | 18/42 (42.9) | 0/69 (0.0) | n.d | n.d | ↓ | |
| Roumier M (France 2020) | Cohorte | 21 mars au 2 avril 2020 | N = 59 | Patients hospitalisés avec une pneumonie à COVID-19 sévère ou se détériorant rapidement (moins de 80 ans, niveau | Tocilizumab 8 mg/kg (N = 30) | Soins standards (N = 29) | Ventilation invasive - % | 43.1% | 64% | 0.025 | RC pondéré : 0.42 (0.20; 0.89) | ↑ | Targeting IL-6 in highly selected patients with rapidly deteriorating pneumonia and high inflammatory parameters could curb the "cytokine storm", prevent ICU admission and the requirement for mechanical |
| | | | | | | | Admission aux soins intensifs | n.d | n.d | 0.001 | RC pondéré : 0.17 (0.06; 0.48) | ↑ | |

| Auteur<br>Année<br>(Pays) | Type d'étude | Début de l'étude et fin de l'enrôlement | Nombre total de participants (N) | Population (adulte, enfant, condition particuliere, sévérité) | Intervention | Comparateur | Paramètres d'intérêts | Résultats rapportés | | | | | Conclusions des auteurs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | Résultats intervention | Résultats comparateur | p | RR, RC, RA, RRI, RT (IC 95%) | Direction de l'effet (Φ ↑ ↓) | |
| | | | | de CRP élevé et symptômes > 5 jours) | | | Death - % | 17.2% | 18.7% | 0.837 | n.d | **Φ** | ventilation. |
| Xu X<br>(Chine 2020) | Étude à devis ouvert, non randomisée (observationnelle) | 5 au 14 février 2020 | N=21<br><br>État sévère : 17/21<br>État critique : 4/21 | Patients hospitalisés dans un état critique ou sévère selon T*he Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (6th interim edition)* | **Tocilizumab**<br>400mg IV pour 1 dose (n=18) ou pour 2 doses (n=3) + soins de support (incluant lopinavir, methylprednisolone, oxygène et autre traitement symptomatique) | Aucun | • Température avant et après le tocilizumab<br>• Taux d'IL-6 avant le tocilizumab<br>• Saturation en O2 avant et après le tocilizumab<br>• Formule sanguine complète sériée Tomodensitométrie 1 semaine après le tocilizumab | • Normalisation de la température corporelle dès le lendemain et reste stable ensuite (n=21)<br>• Amélioration de la saturation en $O_2$ :<br>○ arrêt (n=1)<br>○ diminution (n=15)<br>• Normalisation des paramètres sanguins au jour 5<br>○ lymphocytes (10/19)<br>○ CPR (16/19)<br>○ Pro-calcitonine (17/18)<br>• Disparition des anomalies à l'imagerie (n=19)<br><br>Aucun effet indésirable (n=21) | s.o. | s.o. | s.o. | ↑ | Le tocilizumab améliore efficacement les symptômes cliniques et empêche la détérioration des patients atteints d'une forme sévère de la COVID-19.<br><br>Par conséquent, le tocilizumab est un traitement efficace chez les patients atteints d'une forme sévère de la COVID-19. |

| Auteur (pays, année) | Type d'étude | Début de l'étude et fin de l'enrôlement | Nombre total de participants (N) | Population (adulte, enfant, condition particuliere, sévérité) | Intervention (N) | Comparateur (N) | Paramètres d'intérêts | Résultats rapportés | | | | | Conclusions des auteurs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | Résultats intervention | Résultats comparateur | p | RR, RC, RA, RRI, RT (IC 95%) | Direction de l'effet (Φ ↑ ↓) | |
| **Siltuximab** | | | | | | | | | | | | | |
| Gritti (Italie 2020) | Étude de cohorte | 23 février au 9 avril 2020 | N=218 | Patients adultes hospitalisés avec une pneumonie à COVID-19 nécessitant un support ventilatoire | Siltuximab + soins standards (N=30) | Soins standards (N=188) | Mortalité à 30 jours - n/tot (%) | 10/30 (33,3) | 16/30 (53,3) | 0,0399 | RRI :0,462 (0,221 ; 0,965) | ↑ | Patients with rapidly progressing COVID-19 respiratory failure requiring ventilatory support may benefit from treatment with siltuximab to reduce mortality and cytokine-driven hyperinflammation associated with severe disease. These findings require validation in a randomised controlled clinical trial. |
| | | | | | | | Besoin de ventilation mécanique | n.d | n.d | 0,0717 | RRI : 0,615 (0,362 ; 1,044) | **Φ** | |
| | | | | | | | Effets indésirables - n/tot (%)<br>- évènement cérébrovasculaire<br>- infections | 1/30 (3,3)<br>13/30 (43,3) | n.d | s.o | s.o | s.o | |
| **Sarilumab** | | | | | | | | | | | | | |
| Della-Tore (Italie 2020) | Étude observationnelle ouverte | 14 mars au 2 avril 2020 | N=56 | Patients adultes hospitalisés avec une pneumonie à COVID-19 sévère et une hyperinflammation systémique | Sarilumab + soins standards (N=28) | Soins standards (N=28) | Survie à 28 jours - n/tot (%) | 26/28 (93) | 23/28 (82) | 0,21 | RRI :0,36 (0,08 ; 1,68) | **Φ** | At day 28, overall clinical improvement and mortality in patients with severe COVID-19 were not significantly different between sarilumab and standard of care. Sarilumab was associated with faster recovery in a subset of patients showing minor lung consolidation at baseline. |
| | | | | | | | Ventilation mécanique - n/tot (%) | 6/28 (21) | 7/28 (25) | 0,99 | n.d | **Φ** | |
| | | | | | | | Amélioration clinique - n/tot (%) | 17/28 (60) | 18/28 (64) | 0,99 | n.d | **Φ** | |
| | | | | | | | Effets indésirables - n/tot (%)<br>- Infections<br>- Neutropénie<br>- ↑ enzymes hépatiques<br>- Thromboembolisme | <br>6/28 (21)<br>4/28 (14)<br>4/28 (14)<br>2/28 (7) | <br>5/28 (18)<br>0/28 (0)<br>0/28 (0)<br>2/28 (7) | <br>0,99<br>0,11<br>0,11<br>0,99 | <br>n.d<br>n.d<br>n.d<br>n.d | <br>**Φ**<br>**Φ**<br>**Φ**<br>**Φ** | |
| Gremese Italie 2020) | Étude de cohorte non comparative | 23 mars au 4 avril 2020 | N=53 | Patients hospitalisés avec pneumonie sévère liée à la COVID-19 avec PaO2/FiO2 <300 mm Hg | Sarilumab 400 mg par perfusion IV, jour 1 | Pas de comparateur | Évolution de l'état clinique | Taux de mortalité global : 3/53 (5,7%)<br><br><u>Patients admis sur les étages (n=39)</u><br><br>18 patients (46,2%) se sont améliorés dans les 24 h suivant l'administration du sarilumab. Ce taux atteint 64,1% après 3 jours et 89,7 % après un suivi médian de 16 jours<br><br>30 patients (85,7%) n'avaient plus besoin d'oxygénothérapie<br><br><u>Patients admis aux soins intensifs (n=14)</u><br><br>9 (64,2%) dont 4 avaient dû être intubés ont été transféré vers les étages après un délai médian de 6,5 jours après avoir reçu le sarilumab (5 à 12 jours)<br><br>5 patients (35,7%) étaient toujours aux soins intensifs, dont 4 s'étaient significativement améliorés, le dernier était stable | | | | | | En conclusion, l'inhibition de l'IL-6R est une stratégie de traitement réussie pour la pneumonie sévère au SARS-CoV-2 et le sarilumab est une alternative valide et sûre dans l'arsenal thérapeutique de cette maladie sans algorithmes de traitement standardisés définis |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | Taux d'admission aux soins intensifs | <u>Patients admis sur les étages (n=39)</u><br><br>7 (17,9%) ont été admis aux soins intensifs desquels 4 (57,1%) ont été réadmis sur les étages après 5 à 8 jours, 2 sont décédés et le dernier était toujours aux soins intensifs lors de la publication du manuscrit | |
| | | | | | | | Sortie de l'hôpital | <u>Patients admis sur les étages (n=39)</u><br><br>24 patients (70,6%) ont obtenu leur congé de l'hôpital après un délai médian de 12 jours après avoir reçu une seule dose de sarilumab<br><br><u>Patients admis aux soins intensifs (n=14)</u><br><br>Les dernières données disponibles indiquaient que 8 d'entre eux (88,9%) ne nécessitaient plus d'oxygène dont 4 avaient obtenu leur congé de l'hôpital | |

## Tableau B3 Appréciation du niveau de preuve scientifique pour le traitement avec des anti-IL-6/R

| Médicaments étudiés | Population<br>COVID-19 | Qualité méthodologique | Cohérence | Impact clinique | Généralisabilité | Niveau de preuve scientifique |
|---|---|---|---|---|---|---|
| TOCILIZUMAB CHEZ DES PATIENTS COVID-19 HOSPITALISÉS-AMÉLIORATION CLINIQUE | | | | | | |
| L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur trois études observationnelles comparant deux cohortes, dont les résultats sont incohérents, ne permet pas de déterminer si l'usage du tocilizumab, en complément des soins standards, comparativement aux soins standards seuls, amène des bénéfices sur l'amélioration clinique des patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation. [Campochiaro *et al.*, 2020; Capra *et al.*, 2020; Quartuccio *et al.*, 2020]. | | | | | | |
| Tocilizumab (=TCZ) | COVID-19 Hospitalisée | Quantité d'études : 3<br>N = 261<br>Devis : 3 études de cohortes<br>Biais/limites : élevés<br>Précision : Puissance = non disponible | Très faible | Très faible (1 étude en faveur du TCZ; 1 étude en défaveur du TCZ, 1 étude ne rapporte aucune différence entre TCZ et soins standards) | Très faible | Modérée (population , contexte clinique, Italie) | Insuffisant |

| Médicaments étudiés | Population<br>COVID-19 | Qualité méthodologique | Cohérence | Impact clinique | Généralisabilité | Niveau de preuve scientifique |
|---|---|---|---|---|---|---|
| TOCILIZUMAB CHEZ DES PATIENTS COVID-19 HOSPITALISÉS-DURÉE D'HOSPITALISATION | | | | | | |
| L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur cinq études observationnelles comparant deux cohortes indique suggère que l'usage du tocilizumab en complément des soins standards ne permet pas de réduire la durée d'hospitalisation des patients COVID-19 comparativement aux soins standards seuls.[Campochiaro *et al.*, 2020; Klopfenstein *et al.*, 2020; Rojas-Marte *et al.*, 2020; Somers *et al.*, 2020b]. | | | | | | |
| Tocilizumab (=TCZ) | COVID-19<br>Hospitalisée | Quantité d'études : 5<br>N = 679<br>Devis : 5 études de cohortes<br>Biais/limites : élevés<br>Précision : Puissance = non disponible | Faible | Modérée (4 études ne montrent aucune différence entre TCZ et soins standards et 1 étude rapporte une hospitalisation plus longue dans le groupe TCZ) | Aucun<br>Pas d'amélioration observée sur la durée d'hospitalisation | Modérée (population , contexte clinique, États-Unis, France, Italie) | Faible |

| Médicaments étudiés | Population<br>COVID-19 | Qualité méthodologique | Cohérence | Impact clinique | Généralisabilité | Niveau de preuve scientifique |
|---|---|---|---|---|---|---|
| TOCILIZUMAB CHEZ DES PATIENTS COVID-19 HOSPITALISÉS-SORTIE D'HOSPITALISATION | | | | | | |
| L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur quatre trois études observationnelles comparant deux cohortes indique suggère que l'usage du tocilizumab en complément des soins standards ne permet pas d'augmenter le taux de sortie d'hôpital des patients COVID-19 qui ne sont pas ventilés mécaniquement comparativement aux soins standards seuls[Campochiaro *et al.*, 2020; Klopfenstein *et al.*, 2020; Moreno Garcia *et al.*, 2020].<br><br>L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur une étude comparative de cohortes suggère que l'usage du tocilizumab en complément des soins standards permet d'augmenter le taux de sortie d'hôpital des patients COVID-19 ventilés mécaniquement comparativement aux soins standards seuls.[Somers *et al.*, 2020a] | | | | | | |
| Tocilizumab (=TCZ) | COVID-19<br>Hospitalisée | Quantité d'études : 4<br>N = 435<br>Devis : 4 études de cohortes<br>Biais/limites : élevés<br>Précision : Puissance = non disponible | Très faible | Modérée (3 études ne montrent aucune différence entre TCZ et soins standards et 1 étude (N=154) en faveur du TCZ chez des patients ventilés mécaniquement) | Faible<br>(tendance non significative en faveur mais du TCZ dans 3 études;1 seule étude en faveur du TCZ, comparativement aux soins standards : 56% contre 40% chez des patients ventilés mécaniquement) | Modérée (population , contexte clinique, États-Unis, France, Italie, Espagne) | Faible<br>Insuffisant (patients ventilés mécaniquement) |

| Médicaments étudiés | Population<br>COVID-19 | Qualité méthodologique | Cohérence | Impact clinique | Généralisabilité | Niveau de preuve scientifique |
|---|---|---|---|---|---|---|
| TOCILIZUMAB CHEZ DES PATIENTS COVID-19 HOSPITALISÉS-BESOINS EN VENTILATION MÉCANIQUE | | | | | | |
| L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur sept études observationnelles comparant deux cohortes, suggère que l'usage du tocilizumab pourrait amener des bénéfices sur les besoins en ventilation mécanique invasive des patients COVID-19 hospitalisés comparativement aux soins standards seuls. [Campochiaro *et al.*, 2020; Klopfenstein *et al.*, 2020; Mikulska *et al.*, 2020; Moreno Garcia *et al.*, 2020; Rossotti *et al.*, 2020; Roumier *et al.*, 2020; Somers *et al.*, 2020b; Guaraldi *et al.*]. | | | | | | |
| Tocilizumab (=TCZ) | COVID-19<br>Hospitalisée | Quantité d'études : 7<br>N = 1 456<br>Devis : 7 études de cohortes, dont une où le TCZ a été combiné au méthylprednisone<br>Biais/limites : élevés<br>Précision : Puissance = non disponible | Faible | Faible (3 études (N=763) ne montrent aucune différence et 3 études (N=275) en faveur de l'usage du TCZ. 1 étude (N=196) n'a pas fait d'analyse statistique sur ce paramètre et 1 étude (N=222) en défaveur du TCZ hors des soins intensifs) | Faible<br>(Entre 13,8% et 52% de diminution des besoins de ventilation mécanique dans 3 études. 78% de chance d'être intubé suite à l'usage de TCZ hors des soins intensifs dans une étude. Pas de différence statistiquement significative dans les autres études) | Modérée (population, contexte clinique, États-Unis, France, Italie, Espagne) | Faible |

| Médicaments étudiés | Population<br>COVID-19 | Qualité méthodologique | Cohérence | Impact clinique | Généralisabilité | Niveau de preuve scientifique |
|---|---|---|---|---|---|---|
| TOCILIZUMAB CHEZ DES PATIENTS COVID-19 HOSPITALISÉS-BESOINS D'UN TRANSFERT AUX SOINS INTENSIFS | | | | | | |
| L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur cinq études observationnelles comparant deux cohortes, suggère que l'usage du tocilizumab pourrait diminuer le besoin de transfert aux soins intensifs des patients COVID-19 hospitalisés comparativement aux soins standards seuls. [Colaneri *et al.*, 2020; Klopfenstein *et al.*, 2020; Martinez-Sanz *et al.*, 2020; Moreno Garcia *et al.*, 2020; Roumier *et al.*, 2020]. | | | | | | |
| Tocilizumab (=TCZ) | COVID-19 Hospitalisée | Quantité d'études : 5<br>N = 1 616<br>Devis : 5 études de cohortes<br>Biais/limites : élevés<br>Précision : Puissance = non disponible | Très faible à faible | Faible (3 études (N=275) en faveur du TCZ; 1 étude (N=1 229) en défaveur du TCZ, 1 étude (N=112) ne rapporte aucune différence entre TCZ et soins standards) | Faible<br>(Entre 17,3% et 83% de diminution d'admission en soins intensifs dans 3 études. 16% d'augmentation d'admission en soins intensifs dans 1 étude. Pas de différence statistiquement significative dans 1 étude) | Modérée (population , contexte clinique, France, Italie, Espagne) | Faible |

| Médicaments étudiés | Population<br>COVID-19 | Qualité méthodologique | Cohérence | Impact clinique | Généralisabilité | Niveau de preuve scientifique |
|---|---|---|---|---|---|---|
| TOCILIZUMAB CHEZ DES PATIENTS COVID-19 HOSPITALISÉS-SURVIE/MORTALITÉ | | | | | | |
| L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur dix-huit études observationnelles comparant deux cohortes et une étude cas-témoins, suggère que l'usage du tocilizumab, comparativement aux soins standards pourrait diminuer la mortalité des patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.[Campochiaro *et al.*, 2020; Capra *et al.*, 2020; Colaneri *et al.*, 2020; Ip *et al.*, 2020; Klopfenstein *et al.*, 2020; Martinez-Sanz *et al.*, 2020; Mikulska *et al.*, 2020; Moreno Garcia *et al.*, 2020; Quartuccio *et al.*, 2020; Ramaswamy *et al.*, 2020; Rojas-Marte *et al.*, 2020; Rossi *et al.*, 2020; Roumier *et al.*, 2020; Somers *et al.*, 2020b; Wadud *et al.*, 2020; Guaraldi *et al.*]. | | | | | | |
| Tocilizumab (=TCZ) | COVID-19 Hospitalisée | Quantité d'études : 19<br>N = 4 370<br>Devis :<br>18 études de cohortes<br>1 étude cas-témoins<br>Biais/limites : élevés<br>Précision :<br>Puissance = non disponible | Faible | Faible à modérée<br>(11 études (N=3 207) en faveur du TCZ, dont une étude cas témoin (N=86) et deux études suite à une stratification des résultats (N=1 422); 1 étude (N=111) en défaveur du TCZ, 7 études (N=1 052) ne rapporte aucune différence entre TCZ et soins standards) | Faible à modérée<br>(Entre 13% et 94% de diminution de la mortalité dans 11 études, avec 53% de diminution directement associés au TCZ dans l'étude cas-témoins. 9,5% d'augmentation de la mortalité dans 1 étude. Pas de différence statistiquement significative dans 7 études) | Modérée (population , contexte clinique, États-Unis, France, Italie, Espagne) | Faible à modéré |

| Médicaments étudiés | Population<br><br>COVID-19 | Qualité méthodologique | Cohérence | Impact clinique | Généralisabilité | Niveau de preuve scientifique |
|---|---|---|---|---|---|---|
| TOCILIZUMAB CHEZ LES PATIENTS COVID-19 DONT L'ÉTAT REQUIERT UNE HOSPITALISATION-INNOCUITÉ | | | | | | |
| L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur 23 études de cohortes suggère que le tocilizumab utilisé à raison d'une à deux doses espacées de 12 heures semble sécuritaire chez des sujets adultes atteints de la COVID-19 lorsque ces derniers sont hospitalisés dans un état grave ou critique. Des effets indésirables connus, liés à son mécanisme d'action (surinfections bactériennes notamment) ne peuvent toutefois être exclus.[Alattar *et al.*, 2020; Campochiaro *et al.*, 2020; Carvalho *et al.*, 2020; De Rossi *et al.*, 2020; Gorgolas *et al.*, 2020; Ip *et al.*, 2020; Issa *et al.*, 2020; Kimmig *et al.*, 2020; Mikulska *et al.*, 2020; Morena *et al.*, 2020; Morillas *et al.*, 2020; Nasir *et al.*, 2020; Perrone *et al.*, 2020; Price *et al.*, 2020; Quartuccio *et al.*, 2020; Rojas-Marte *et al.*, 2020; Rossotti *et al.*, 2020; Sanchez-Montalva *et al.*, 2020; Sciascia *et al.*, 2020; Somers *et al.*, 2020a; Toniati *et al.*, 2020; Xu *et al.*, 2020; Guaraldi *et al.*]. | | | | | | |
| Tocilizumab (=TCZ) | COVID-19 hospitalisée | Quantité d'études :23<br>Devis :<br>23 études de cohortes<br>Biais/limites : élevés<br>Précision : | Faible | Modérée<br>(Sur les 23 études sélectionnées, 17 ont rapporté des surinfections, dont 5/8 études comparatives avec une incidence statistiquement plus élevée dans le groupe TCZ comparativement au groupe contrôle) | Modérée<br><br>Surinfections observées dans 6,6 à 64,3% du groupe TCZ; contre 0 à 31,3% du groupe contrôle des études comparatives.<br><br>Surinfections observées dans 2,7 à 40% du groupe TCZ dans les études non comparatives | Modérée (biais, population, contexte clinique) | Faible à modéré |

| Médicaments étudiés | Population<br><br>COVID-19 | Qualité méthodologique | Cohérence | Impact clinique | Généralisabilité | Niveau de preuve scientifique |
|---|---|---|---|---|---|---|
| SARILUMAB CHEZ DES PATIENTS COVID-19 HOSPITALISÉS-AMÉLIORATION CLINIQUE | | | | | | |
| L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur une étude observationnelles comparant deux cohortes, ne permet pas de déterminer si l'usage du sarilumab, comparativement aux soins standards, amène des bénéfices sur l'amélioration clinique des patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation [Della-Torre *et al.*, 2020]. | | | | | | |
| Sarilumab | COVID-19<br>Hospitalisée | Quantité d'études : 1<br><br>N = 56<br>Devis : 1 étude observationnelle ouverte<br>Biais/limites : élevés<br>Précision : Puissance = non disponible | Faible | Non applicable (1 seule étude) | Faible<br><br>(Amélioration clinique chez 60% des patients du groupe sarilumab contre 64% des patients du groupe contrôle) | Faible (population , contexte clinique, Italie) | Insuffisant |

| Médicaments étudiés | Population COVID-19 | Qualité méthodologique | Cohérence | Impact clinique | Généralisabilité | Niveau de preuve scientifique |
|---|---|---|---|---|---|---|
| SARILUMAB CHEZ DES PATIENTS COVID-19 HOSPITALISÉS-BESOIN EN VENTILATION MÉCANIQUE | | | | | | |
| L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur une étude observationnelles comparant deux cohorte, ne permet pas de déterminer si l'usage du sarilumab, comparativement aux soins standards, amène des bénéfices sur les besoins en ventilation mécanique des patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation [Della-Torre *et al.*, 2020]. | | | | | | |
| Sarilumab | COVID-19 Hospitalisée | Quantité d'études : 1<br>N = 56<br>Devis : 1 étude observationnelle ouverte<br>Biais/limites : élevés<br>Précision : Puissance = non disponible | Faible | Non applicable (1 seule étude) | Faible<br>(Ventilation mécanique nécessaire chez 21% des patients du groupe sarilumab contre 25% des patients du groupe contrôle) | Faible (population, contexte clinique, Italie) | Insuffisant |

| Médicaments étudiés | Population COVID-19 | Qualité méthodologique | Cohérence | Impact clinique | Généralisabilité | Niveau de preuve scientifique |
|---|---|---|---|---|---|---|
| SARILUMAB CHEZ DES PATIENTS COVID-19 HOSPITALISÉS-SURVIE/MORTALITÉ | | | | | | |
| L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur une étude observationnelles comparant deux cohortes, ne permet pas de déterminer si l'usage du sarilumab, comparativement aux soins standards, amène des bénéfices sur la survie des patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation [Della-Torre *et al.*, 2020]. | | | | | | |
| Sarilumab | COVID-19 Hospitalisée | Quantité d'études : 1<br>N = 56<br>Devis : 1 étude observationnelle ouverte<br>Biais/limites : élevés<br>Précision : Puissance = non disponible | Faible | Non applicable (1 seule étude) | Faible<br>(Survie de 93% des patients du groupe sarilumab contre 82% des patients du groupe contrôle) | Faible (population, contexte clinique, Italie) | Insuffisant |

| Médicaments étudiés | Population COVID-19 | Qualité méthodologique | Cohérence | Impact clinique | Généralisabilité | Niveau de preuve scientifique |
|---|---|---|---|---|---|---|
| SARILUMAB CHEZ DES PATIENTS COVID-19 HOSPITALISÉS-INNOCUITÉ | | | | | | |
| L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur deux études de cohorte ne permet pas d'apprécier l'innocuité sur sarilumab chez des patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation [Della-Torre *et al.*, 2020; Gremese *et al.*, 2020]. | | | | | | |
| Sarilumab | COVID-19 Hospitalisée | Quantité d'études : 2<br>N = 109<br>Devis : 2 études de cohorte une comparative et l'autre non<br>Biais/limites : élevés<br>Précision : Puissance = non disponible | Faible | Faible | Faible | Faible (population, contexte clinique, Italie) | Faible |

| Médicaments étudiés | Population COVID-19 | Qualité méthodologique | Cohérence | Impact clinique | Généralisabilité | Niveau de preuve scientifique |
|---|---|---|---|---|---|---|
| SILTUXIMAB CHEZ DES PATIENTS COVID-19 HOSPITALISÉS-BESOINS EN VENTILATION MÉCANIQUE | | | | | | |
| L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur une étude observationnelles comparant deux cohortes, ne permet pas de déterminer si l'usage du siltuximab, comparativement aux soins standards, amène des bénéfices sur les besoins en ventilation mécanique des patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation [Gritti *et al.*, 2020]. | | | | | | |
| Siltuximab | COVID-19 Hospitalisée | Quantité d'études : 1<br>N = 218<br>Devis : 1 étude de cohorte comparative<br>Biais/limites : élevés<br>Précision : Puissance = non disponible | Faible | Non applicable (1 seule étude) | Faible (Diminution des besoins dans le groupe siltuximab mais différence non statistiquement significative avec le groupe contrôle) | Faible (Population, contexte clinique, Italie) | Faible |

| Médicaments étudiés | Population COVID-19 | Qualité méthodologique | Cohérence | Impact clinique | Généralisabilité | Niveau de preuve scientifique |
|---|---|---|---|---|---|---|
| SILTUXIMAB CHEZ DES PATIENTS COVID-19 HOSPITALISÉS-SURVIE/MORTALITÉ | | | | | | |
| L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur une étude observationnelles comparant deux cohortes, suggère que l'usage du siltuximab, comparativement aux soins standards, pourrait amener des bénéfices sur la mortalité des patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation [Gritti *et al.*, 2020]. | | | | | | |
| Siltuximab | COVID-19 Hospitalisée | Quantité d'études : 1<br>N = 218<br>Devis : 1 étude de cohorte comparative<br>Biais/limites : élevés<br>Précision : Puissance = non disponible | Faible | Non applicable (1 seule étude) | Modérée (Diminution de la mortalité de 54% dans le groupe siltuximab comparativement au groupe contrôle) | Faible (Population, contexte clinique, Italie) | Faible |

| Médicaments étudiés | Population COVID-19 | Qualité méthodologique | Cohérence | Impact clinique | Généralisabilité | Niveau de preuve scientifique |
|---|---|---|---|---|---|---|
| SILTUXIMAB CHEZ DES PATIENTS COVID-19 HOSPITALISÉS-INNOCUITÉ | | | | | | |
| L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur une étude de cohorte dont les résultats du groupe comparateur n'ont pas été rapportés, ne permet pas d'apprécier l'innocuité su siltuximab chez des patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.[Gritti *et al.*, 2020]. | | | | | | |
| Siltuximab | COVID-19 Hospitalisée | Quantité d'études : 1<br>N = 218<br>Devis : 1 étude de cohorte comparative<br>Biais/limites : élevés<br>Précision : Puissance = non disponible | Faible | Non applicable (1 seule étude) | Faible | Faible (Population, contexte clinique, Italie) | Insuffisant |

# ANNEXE C Recommandations cliniques

## Tableau C-1 Recommandations cliniques des autorités internationales, des sociétés savantes et de panels d'experts

| JURIDICTIONS | BIOTHÉRAPIES CONTRE L'Il-6/R |
|---|---|
| **Chine**<br>[Qu *et al.*, 2020] | Aucune mention |
| **Chine**<br>[Shang *et al.*, 2020] | Large sample size studies using prospective cohort designs are required to verify the therapeutic effect of IL-6 inhibitors for severe COVID-19. |
| **International**<br>[Alhazzani *et al.*, 2020] | There is insufficient evidence to issue a recommendation on the use of tocilizumab in critically ill adults with COVID-19. |
| **Chine**<br>[China National Health Commission, 2020] | Patients dans un état sévère, avec une atteinte pulmonaire étendue et dont le niveau d'IL-6 est élevé<br>▪ Première dose de tocilizumab 4-8 mg/kg, la dose recommandée est de 400 mg, dans 100 mL de NaCl 0.9% en perfusion d'au moins 1 heure (maximum de 800 mg/dose);<br>▪ Une deuxième dose peut être administrée 12 heures plus tard en cas de réponse clinique partielle ou incomplète à la même posologie;<br>▪ Maximum de 2 doses au total;<br>Non recommandé chez les patients qui ont une infection active comme la tuberculose. |
| **Chine**<br>[Jin *et al.*, 2020b] | Aucune mention |
| **Chine**<br>[Chen *et al.*, 2020a] | For patients with severe cases, such as extensive lesions of both lungs, and with increasing levels of IL-6 in laboratory testing, tocilizumab treatment can be tried. |
| **Corée du sud**<br>[Kim *et al.*, 2020] | Aucune mention |
| **Brésil**<br>[Falavigna *et al.*, 2020] | We suggest against the routine use tocilizumab for COVID-19 treatment (**weak recommendation; Level of Evidence very low**). |
| **Brésil**<br>[Correa *et al.*, 2020] | Tocilizumab: its use is suggested only in selected cases, such as in patients with serum interleukin 6 (IL-6) level ten-fold above the upper normal limit or more, elevated D-dimer, thromboelastrometry suggestive of hypercoagulability state and sequential organ failure assessment (SOFA) score ≥4, in addition to no presumed secondary bacterial infection, or liver dysfunction (international normalized ratio – INR >2.0 or total bilirubin – TB >2.0). Liver function should be monitored. The dose should be 4 to 8mg/kg (maximum unit dose: 800mg), with a maximum of three doses, every 12 hours. |
| **Italie**<br>[Bassetti *et al.*, 2020] | In the absence of clinical studies, we suggest that also other immunosuppressive and/or immunomodulatory therapies (e.g., anakinra, Janus kinase family enzyme inhibitors) should be preferentially administered within RCT. |

| | |
|---|---|
| **Italie**<br><br>[Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali, 2020] | Pour les patients en fin de la phase initiale de grande charge virale de COVID-19 (afébrile >72h et/ou après au moins 7 jours après le début des symptômes) présentant :<br><br>- Une détérioration des échanges respiratoires nécessitant une ventilation non-invasive ou invasive (score BCRSS ≥ 3);<br>- Un niveau d'IL-6 élevé (> 40 pg/mL); ou de façon alternative, une augmentation progressive des niveaux de D-dimère et/ou CRP et/ou ferritine et/ou fibrinogène<br>▪ Perfusion intraveineuse d'une durée de 60 minutes<br>▪ 8 mg/kg chez les patients pesant 30 kg ou plus ou 12 mg/kg chez les patients pesant moins de 30 kg<br><br>▪ En l'absence d'amélioration clinique des signes et symptômes après la première dose, jusqu'à 3 doses supplémentaires de tocilizumab peuvent être administrées; l'intervalle entre les doses consécutives doit être d'au moins 8 heures<br><br><u>Contre-indications</u> :<br><br>▪ Âge < 18 ans;<br>▪ AST/ALT > 5 fois les valeurs normales<br>▪ Neutrophiles < 500 cellules/$mm^3$<br>▪ Plaquettes < 50 000 cellules/$mm^3$<br>▪ Sepsis secondaire à un autre pathogène que COVID-19<br>▪ Présence de comorbidités laissant suspecter un mauvais pronostic<br>▪ Diverticulite compliquée ou perforation intestinale<br>▪ Infection cutanée active<br>Thérapie immunosuppressive anti-rejet |
| **Italie**<br><br>[National Institute for the Infectious Diseases (Italy), 2020] | Tocilizumab 8 mg/kg (maximum 800 mg/dose), single dose intravenously (1-hour infusion); in absence or with poor clinical improvement a second dose should be administered after 8-12 hours. |
| **Espagne**<br><br>[Dirección General de Salud Pública, 2020] | Preuves très limitées<br><br>L'AEMPS (agence espagnole des médicaments et produits pharmaceutiques) recommande de réserver l'utilisation chez les patients qui répondent aux critères suivants :<br><br>- Pneumonie interstitielle avec insuffisance respiratoire sévère (score=2)<br>- Détérioration respiratoire rapide nécessitant ventilation invasive ou non invasive (échelle de gravité respiratoire ≥ 3)<br>- Défaillance d'organes (choc ou échelle SOFA ≥ 3)<br>- Critères de réponse inflammatoire systémique grave tempête de cytokines :<br>▪ IL-6 > 40 pg/mL (ou D-dimère > 1500)<br><br>▪ Patients ≥ 80Kg : première dose de 600 mg, suivie d'une 2$^e$ dose de 600 mg avec 12h d'intervalle;<br><br>▪ Patients < 80Kg : première dose de 600 mg, suivie d'une 2$^e$ dose de 400 mg avec 12h d'intervalle;<br><br>▪ Une 3$^e$ dose de 400 mg peut être administrée 16 à 24 heures après la 2$^e$ dose en cas de réponse clinique partielle ou incomplète (persistance de fièvre et aggravation des paramètres tels que CRP, IL-? ou D-dimère).<br><br><u>Contre-indications</u> :<br><br>▪ Sepsis secondaire à un autre pathogène que COVID-19<br>▪ AST/ALT > 5 fois les valeurs normales<br>▪ Neutrophiles < 500 cellules/$mm^3$<br>▪ Plaquettes < 50 000 cellules/$mm^3$ |

| | |
|---|---|
| | ▪ Présence de comorbidités laissant suspecter un mauvais pronostic<br>▪ Diverticulite compliquée ou perforation intestinale<br>▪ Infection cutanée active<br>▪ Thérapie immunosuppressive anti-rejet |
| **France**<br>[Haut Conseil de la santé publique, 2020] | Les immunomodulateurs sont réservés aux essais cliniques. |
| **Belgique**<br>[Van lerssel *et al.*, 2020] | Dans certains guides cliniques chinois, italien et belge, l'expérience suggère un effet favorable pour les patients les plus critiques souffrant de syndrome de libération de cytokines. Ce médicament pourrait être considéré sur une base individuelle chez le patient avec une inflammation persistante (IL-6, CRP, D-dimères et ferritine élevés) et ARDS nécessitant une ventilation mécanique sans signe de surinfection bactérienne ou septicémie. |
| **Allemagne**<br>[Kluge *et al.*, 2020] | Aucune mention |
| **UK**<br>[BMJ Best practice, 2020] | Aucune mention |
| **UK-NICE**<br>[NICE, 2020] | Aucune mention, seule une revue de la littérature a été faite |
| **Pologne**<br>[Flisiak *et al.*, 2020] | Aucune mention |
| **Danemark**<br>[Nielsen Jeschke *et al.*, 2020] | Aucune mention |
| **États-Unis**<br>[CDC, 2020] | There are insufficient data to recommend either for or against the use of **interleukin-6 (IL-6)** inhibitors, such as **tocilizumab**, for the treatment of COVID-19 **(AIII)**. |
| **États-Unis**<br>[ASHP, 2020] | Les données publiées qui supportent son utilisation sont très limitées. |
| **États-Unis-IDSA**<br>[IDSA, 2020] | Among patients who have been admitted to the hospital with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends tocilizumab only in the context of a clinical trial. (Knowledge gap) |
| **États-Unis-NIH**<br>[NIH, 2020] | There are insufficient clinical data to recommend either for or against the use of the following agents for the treatment of COVID-19 (AIII):<br>Interleukin-6 inhibitors (e.g., sarilumab, siltuximab, tocilizumab) |
| **États-Unis**<br>[Nebraska Medicine, 2020] | **Tocilizumab**<br>IL-6 inhibitor; IV formulation. Prior in vitro work in SARS indicated IL-6-mediated immune hyper-response as a potential cause of poor outcomes. Preliminary clinical experience from China in COVID-19 reported benefit, however neutropenia can be long-lasting so risk of secondary infection is possible and unquantified. |
| **États-Unis**<br>[Sanford Guide, 2020] | Aucune mention |

| | |
|---|---|
| **États-Unis**<br>[University of Michigan, 2020] | Tocilizumab<br>May be considered for a patient meeting all criteria (#1-#6) below, and is not a candidate for dexamethasone Based on available data, the evidence for benefit is weak, and a risk for potential harm exists (possible risk of infection).<br>In select patients given steroids earlier in the course of disease, who subsequently develop a CRS-like picture, consideration may be given to tocilizumab. However, given layering risks and off-label use, risks and benefits must be cautiously weighed.<br>1. COVID-19 positive<br>2. All of the following respiratory findings: a. Abnormal chest imaging consistent with COVID-19 b. Rapidly worsening gas exchange/respiratory status over 24-48 hours and requiring >4-6 L/min O2<br>3. Absence of systemic bacterial or fungal co-infection<br>4. High clinical suspicion for cytokine release syndrome supported by elevated inflammatory markers (e.g., ferritin >600 ug/mL; D-dimer >1.0 mg/L) and clinical decline.<br>5. Does not have a poor prognosis where they are unlikely to survive >48 hours<br>6. Mechanical ventilation for ≤24 hours<br>• Adult Dosing (≥18 years): 8 mg/kg (max: 800 mg/dose)<br>• Pediatric Dosing (< 18 years)<br>o <30 kg :12 mg/kg<br>o ≥30 kg :8 mg/kg (max: 800 mg/dose)<br>• Duration: One dose |
| **Amérique du Nord**<br>[Chiotos *et al.*, 2020] | Aucune mention |
| **Australie**<br>[New South Wales Health, 2020] | **Immunomodulators**: No RCT data are available. Evidence from case series in patients with severe or critical COVID-19 pneumonia suggests possible benefit from modulators of pro-inflammatory pathways (e.g. tocilizumab, anakinra). The safety of this approach is unclear. |
| **Canada**<br>(Prise en charge clinique des patients atteints d'une forme grave de la COVID-19-Lignes directrices provisoires)[10] | Aucune mention |
| **OMS**<br>[WHO, 2020a] | We recommend that the following drugs not be administered as treatment or prophylaxis for COVID-19, outside of the context of clinical trials: Immunomodulators, including but not limited to:<br>Tocilizumab<br>Interferon-β-1a |
| **Australie** | Aucune mention |

[10] https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/2019-nouveau-coronavirus/professionnels-sante/prise-charge-clinique-covid19.html (site web consulté le 25 mai 2020)

| | |
|---|---|
| **[Australian and New Zealand Intensive Care Society, 2020]**<br>[Australian and New Zealand Intensive Care Society, 2020] | |
| **Australie**<br>[National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2020] | For people with COVID-19, only administer disease-modifying treatments in the context of randomised trials with appropriate ethical approval. |
| **Asie**<br>[Phua *et al.*, 2020] | ICU management<br>Tocilizumab : Licensed for cytokine release syndrome; hypothesised to work against cytokine storm with raised ferritin and interleukin-6 levels due to SARS-CoV-2<br>Efficacy : No peer-reviewed, published efficacy data available for SARS-CoV-2<br>Safety : No peer-reviewed, published efficacy data available for SARS-CoV-2 |
| **International**<br>[Ye *et al.*, 2020] | Aucune mention |

# ANNEXE D

**Liste des experts ayant collaboré avec l'INESSS lors des consultations**

Dr Marc Afilalo MD, MCFP(EM), CSPQ, urgentologue, Hôpital général Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal

Dr Hamed Al-Bachari MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital Charles-LeMoyne, Greenfield Park, CISSS de la Montérégie-Centre

Dre Christine Arsenault MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal

Dre Julie Autmizguine MD, MHS, FRCPC, pédiatre-infectiologue, CHU-Sainte-Justine, Montréal

M. Luc Bergeron, B.pharm., M.Sc., FCSHP, pharmacien, CHUQ-CHUL, Québec, CIUSSS de la Capitale-Nationale

Dr Guy Boivin MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHUQ-CHUL, Québec, CIUSSS de la Capitale-Nationale

Dr Alexandre Boudreault MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHUQ-Hôtel-Dieu, Québec, CIUSSS de la Capitale-Nationale

Dr Marc Brosseau MD, FRCPC, pneumologue-intensiviste, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal, CIUSSS de l'est-de-l'Île-de-Montréal

Mme Rosa Boudjemai, B. pharm., M.Sc., BCCCP, pharmacienne, Hôpital Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal

Dr Hugo Chapdelaine MD, FRCPC, immunologue, directeur de la clinique d'immunodéficience primaire de l'adulte, Institut de recherches cliniques de Montréal

Dr David Claveau MD, FRCPC, urgentologue-intensiviste, Centre hospitalier affilié universitaire régional de Trois-Rivières, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec

Dre Andréanne Côté MD, FRCPC, pneumologue-intensiviste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Québec

Mme Alexandra Covrig, PharmD, M.Sc., pharmacienne, Hôtel-Dieu de Lévis, CISSS de Chaudière-Appalaches

M. Gabriel Dallaire, PharmD, M.Sc., pharmacien, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal

Dr Jeannot Dumaresq MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôtel-Dieu de Lévis, CISSS de Chaudière-Appalaches

Mme Mélanie Gilbert, B. pharm., M.Sc., pharmacienne, CHUS, CIUSSS de l'Estrie

Dre Sophie Gosselin MD, FRCPC, CSPQ, FACMT, FAACT, urgentologue, toxicologiste, Hôpital Charles-LeMoyne, Greenfield Park, CISSS de la Montérégie-Centre

Dr Simon Grandjean-Lapierre MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Centre universitaire de l'Université de Montréal CIUSSS du centre-sud-de-l'île-de-Montréal

Dr Elie Haddad MD, PhD., FRCPC, immunologue, CHU-Sainte-Justine, Montréal

Dre Claude-Émilie Jacob MD, FRCPC, CHUS, CIUSSS de l'Estrie

Dr Philippe Jutras MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital de Rimouski, CISSS Bas-St-Laurent

Dre Fatima Kakkar MD, FRCPC, pédiatre-infectiologue, CHU-Sainte-Justine, Montréal

Dr Ling Yuan Kong MD, FRCPC, DTM&H, microbiologiste-infectiologue, Hôpital général Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal

Mme Lyne Labreque, PhD, biochimiste, Centre universitaire de l'Université de Montréal, CIUSSS du centre-sud-de-l'île-de-Montréal (uniquement pour les analyses de laboratoire).

Mme Stéphanie Lam, PharmD clinical Pharmacist, M.Sc., pharmacienne, Hôpital général Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal

Dr Jean-Michel Leduc MD, MMED, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal

Dre Florence Legrozoizo MD, FRCPC, CHUQ-CHUL, CIUSSS de la Capitale-Nationale

Dr Vilayvong Lougnarath MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHUQ / hôpital Enfant-Jésus, CIUSSS de la Capitale-Nationale

Dre Me-Linh Luong MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital général Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal

Dr Anton Mak MD, M.Sc.,FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital Charles-LeMoyne, Greenfield Park, CISSS de la Montérégie-Centre

M. Christopher Marquis, B. pharm., M.Sc., pharmacien, CHU-Sainte-Justine, Montréal

Dr François Ménard MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital de Chicoutimi, CIUSSS du Saguenay-Lac-Saint-Jean.

Dre Julie Morisset MD, FRCPC, pneumologue, Centre universitaire de l'Université de Montréal, CIUSSS du centre-sud-de-l'île-de-Montréal

Dr Jesse Papenburg MD, M.Sc., FRCPC, Hôpital de Montréal pour enfant, CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal

Dre Claudia Rocherfort MD, FRCPC, DTM&H, microbiologiste-infectiologue, Centre hospitalier affilié universitaire régional de Trois-Rivières, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec

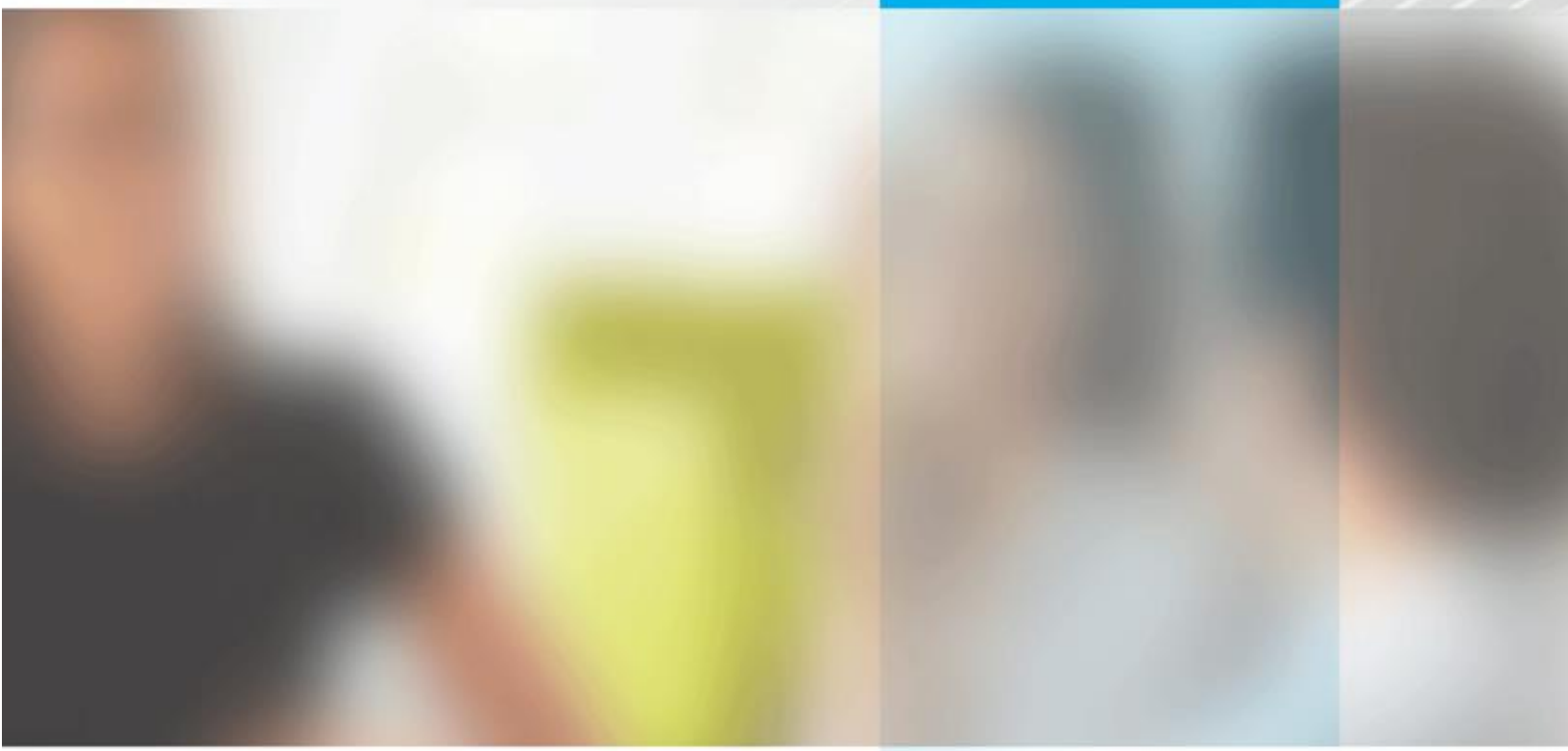
Dre Nadia Roumeliotis MD, PhD., MDCM, intensiviste-pédiatre, CHU-Sainte-Justine, Montréal

Dr Louis Valiquette MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHUS, CIUSSS de l'Estrie

Dre Isabelle Viel-Thériault MD, FRCPC, pédiatre-infectiologue, CHUQ-CHUL, Québec, CIUSSS de la Capitale-Nationale

Dr Han Ting Wang MD, M.Sc., FRCPC, interniste-intensiviste, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, CIUSSS de l'est-de-l'Île-de-Montréal.

Dr Karl Weiss MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital général Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal, président de l’association des microbiologistes-infectiologues du Québec




**Siège social**

2535, boulevard Laurier, 5e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

**Bureau de Montréal**

2021, avenue Union, 12e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca


*Institut national d'excellence en santé et en services sociaux*
Québec