

23 MARS 2020

Réponse
rapide

COVID-19 et Tocilizumab (Actemra^{MC})

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

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2020

Bibliothèque et Archives Canada, 2020

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) 978-2-550-86387-8 (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 tocilizumab. Québec, Qc : INESSS; 2020. 8 p.

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

COVID-19 et tocilizumab

Le présent document ainsi que les constats et prises de position 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. Cette position est basée sur une recension sommaire de la documentation scientifique (Pubmed, littérature grise) identifiée par des professionnels en évaluation et pharmaciens de l'INESSS. Par ailleurs, son contenu ne repose pas sur une recherche exhaustive de la littérature et une évaluation de la qualité des études avec des outils standardisés. Dans les circonstances d'une telle urgence de santé publique, l'INESSS reste à l'affût de toutes nouvelles données susceptibles de faire évoluer sa position. Ainsi, des mises à jour sont prévues.

POSITION DE L'INESSS

Des rapports de cas indiquent que l'utilisation du tocilizumab chez des patients présentant une forme grave de la maladie montre des résultats encourageants. Les données disponibles à ce jour ne permettent toutefois pas d'appuyer son utilisation généralisée chez les patients infectés.

Le tocilizumab fait donc partie des médicaments pour lesquels des essais cliniques sont en cours de réalisation et dont les résultats sont les plus attendus.

- Tous les efforts devraient être déployés pour intégrer dans des protocoles de recherche les patients ayant un diagnostic confirmé qui recevront ce médicament.
- En absence de protocoles de recherche, son usage devrait être restreint à des patients dont la condition clinique exige une hospitalisation dans un centre désigné, en respectant des critères de sélection et posologies pré définis dans le cadre d'un protocole.

Le recours aux traitements dont les données d'efficacité comportent un niveau élevé d'incertitude devrait être conditionnel au recueil d'informations portant sur des indicateurs précis. Cela permettrait de documenter l'utilisation et les effets cliniques de ces traitements en contexte réel de soins au Québec.

TOCILIZUMAB

Le **tocilizumab** est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur de l'interleukine 6 humaine (IL-6). L'IL-6 joue un rôle fondamental dans les manifestations inflammatoires dont font état certains patients infectés par la COVID-19. Ainsi, il est raisonnable de vouloir bloquer la tempête inflammatoire induite par le virus en bloquant l'IL-6. Actuellement, ce médicament est principalement utilisé pour le traitement de maladies arthritiques.

- Les principales données d'efficacité proviennent d'une étude rétrospective menée dans 2 hôpitaux de Chine chez 21 patients, dans un état sévère ou critique, traités avec le tocilizumab (Xu 2020). Tous les patients présentaient des anomalies radiologiques, nécessitaient de l'oxygénothérapie et avaient une élévation de l'IL-6 et de la protéine-C réactive. Ils ont reçu les soins standards incluant le lopinavir, la méthylprednisolone, une oxygénothérapie et d'autres soins de support. Le tocilizumab a été ajouté à la dose de 400 mg par voie intraveineuse. Parmi eux, 18 patients n'ont reçu une seule dose de tocilizumab alors que 3 patients ont reçu 2 doses. Rapidement après avoir reçu le tocilizumab, la température corporelle de tous les patients s'est presque complètement normalisée et les symptômes cliniques se sont améliorés dans les jours suivants. La saturation en oxygène s'est améliorée remarquablement puisqu'une baisse de leur besoin en oxygène a été observée pour 16 des 20 patients (retrait du ventilateur pour 2 patients). Aucun effet secondaire n'a été rapporté avec le tocilizumab. Les auteurs concluent que le tocilizumab pourrait être efficace pour le traitement des cas sévères d'infection à la COVID-19, associés à un état fébrile et une tempête inflammatoire.
- Une étude clinique est actuellement en cours en Chine jusqu'au 10 mai (Liu 2020).
- Il apparaît dans les choix de traitement possible pour les cas sévères et critiques dans les lignes directrices chinoises (*China Clinical Health Commission* 2020) et italiennes (SIMIT 2020). Il s'administre par perfusion intraveineuse pour cette indication.
- Actuellement, le dosage d'IL-6 s'effectue seulement au CHUM. Par contre, dans le guide italien (SIMIT 2020), on mentionne que l'on peut utiliser l'augmentation des taux sériques de D-dimère, de protéine C réactive, de ferritine ou de fibrinogène comme marqueurs d'inflammation pour guider l'utilisation ou non du tocilizumab.
- En ce qui concerne l'innocuité, selon l'expérience acquise de par son utilisation en arthrite rhumatoïde, le tocilizumab est associé principalement à des réactions liées à la perfusion, une élévation des enzymes hépatiques et une augmentation des taux sériques de lipides ou de neutrophiles. Il est contre-indiqué en présence d'une tuberculose active. D'autres contre-indications sont répertoriées dans le guide italien présenté à l'annexe I (SIMIT 2020).
- Considérations posologiques :
 - Rapport de cas (Xu 2020) :
 - Dose de 400 mg suivi d'une deuxième dose si besoin de 400 mg

- Essais cliniques en cours :
 - 8mg/kg à répéter après 12 heures (ChiCTR 2000029765)
- Chine (China Clinical Health Commission 2020) :
 - Première dose de 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)
 - Une deuxième dose peut être administrée 12 heures plus tard en cas de réponse clinique partielle ou incomplète à la même posologie
 - Maximum de 2 doses au total
- Italie (SIMIT 2020):
 - Perfusion intraveineuse d'une durée de 60 minutes
 - 8 mg/kg chez les patients pesant 30 kg ou plus ou 12 mg/kg chez les patients pesant moins de 30 kg
 - 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
 - Voir guide complet sur l'utilisation en Annexe 1

RÉFÉRENCES

China Clinical Health Commission. Chinese clinical guidance for COVID-19 pneumonia Diagnosis and Treatment (7th edition). Disponible à:

Liu R, Miller J. China approves use of Roche drug in battle against coronavirus complications. Reuters 4 mars 2020 (page consultée le 19 mars 2020)

SIMIT. Handbook for the care of people with disease-COVID 19 Edition 2.0, March 13, 2020. Disponible à : https://drive.google.com/file/d/1eXE6espky6_k2XCyTf_6kgT6tFbnQig/view (page consultée le 23 mars 2020)

Wang M, Cao R, Zhang L, et coll. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7054408/>

World Health Organization. Landscape analysis of therapeutics as 17 February 2020. Disponible à : https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/Table_of_therapeutics_Appendix_17022020.pdf?ua=1 (consulté le 17 mars 2020)

WHO International Clinical Trials Registry Platform. 2019-nCoV / COVID-19 clinical trials. Disponible à : <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx?SearchTermStat=117&ReturnUrl=%7e%2fListBy.aspx%3fTypeListing%3d0> (consultée le 18 mars 2020)

Xu X, Han M, Li T et coll. Effective Treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. (sous presse)

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

Québec 

Siège social

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

Bureau de Montréal

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

