



FOIRE AUX QUESTIONS



INFECTIOLOGIE

Document élaboré par le Regroupement de pharmaciens experts en soins intensifs de l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec

Décembre 2020

L'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.) est un syndicat professionnel constitué en personne morale en vertu de la Loi sur les syndicats professionnels (L.R.Q., chapitre S-40). Elle s'assure de la valorisation et de l'avancement de la pratique pharmaceutique en prenant appui sur l'expertise, les initiatives et les réalisations innovatrices de ses membres. L'A.P.E.S. a également la responsabilité de défendre et de faire progresser les intérêts professionnels et économiques de ses membres auprès des autorités compétentes. L'A.P.E.S. représente l'ensemble des pharmaciens répartis dans toutes les catégories d'établissements publics de santé du Québec.

RÉDACTION, CONSULTATIONS ET REMERCIEMENTS

ÉQUIPE DE PROJET

Auteurs

Par ordre alphabétique :

Rosa Boudjemai, Pharm.D., M.Sc., BCCCP
Pharmacienne, Hôpital général juif du CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal

Magali Cloutier, Pharm.D., M.Sc.
Pharmacienne, Hôpital Honoré-Mercier du CISSS de la Montérégie-Est

Marie-Soleil Delisle, B.Pharm., M.Sc.
Pharmacienne, Hôpital général de Montréal du Centre universitaire de santé McGill

Michel Korkemaz, B.Sc., Pharm.D., M.Sc.
Pharmacien, Hôpital de Saint-Eustache du CISSS des Laurentides

Johanne Poudrette, B.Pharm., M.Sc.
Pharmacienne, Hôpital du Haut-Richelieu du CISSS de la Montérégie-Centre

Réviseur

David Williamson, B.Pharm., M.Sc., Ph.D.
Professeur titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal
Chercheur au Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur
Pharmacien, Hôpital du Sacré-Cœur-de-Montréal du CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal

Lecteur externe

Marc Perreault, M.Sc., Pharm.D., BCPS, FSCPH, FOPQ
Professeur titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal
Pharmacien, Hôpital général de Montréal du Centre universitaire de santé McGill

ÉQUIPE DE L'ÉDITION

Coordination et révision

François E. Lalonde, B.Pharm., M.Sc.
Pharmacien et adjoint professionnel à la direction générale, A.P.E.S.

Révision linguistique

Marie-Claude Coppex-Mudry, M. A.
Linguiste, Coppex-Rédaction enr.

Conception graphique

Dominic Blais
Graphiste, Cab Design

Avec la collaboration de

Blandine Ceccarelli, adjointe administrative, A.P.E.S.

Sonia Fredj, conseillère en communication, A.P.E.S.

Le présent document a été validé par les membres du Regroupement de pharmaciens experts (RPE) en soins intensifs de l'A.P.E.S.

REMERCIEMENTS

Le RPE en soins intensifs tient à remercier les membres du conseil d'administration de l'A.P.E.S., notamment M. François Paradis, président, et M^{me} Linda Vaillant, directrice générale, ainsi que M. François E. Lalonde, adjoint professionnel à la direction générale, pour leur engagement et leur soutien à la rédaction et à la diffusion de cet outil. Le RPE en soins intensifs remercie également MM. David Williamson et Marc Perreault pour leurs commentaires ainsi que les membres de la permanence de l'A.P.E.S. qui ont contribué à l'élaboration et à la révision de ce document.

Dépôt légal

Copyright© 2020 A.P.E.S. – tous droits réservés

ISBN : 978-2-9817904-7-7

Dépôt légal – Bibliothèque Nationale du Québec, 2020

Dépôt légal – Bibliothèque Nationale du Canada, 2020



A.P.E.S.

4050, rue Molson, bureau 320, Montréal (Québec) H1Y 3N1

Téléphone : 514 286-0776

Télécopieur : 514 286-1081

Courrier électronique : info@apesquebec.org

Pour citer ce document : Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.). Foire aux questions - Infectiologie. Document élaboré par le Regroupement de pharmaciens experts en soins intensifs. Montréal, Québec : A.P.E.S.;2020. 34 p.

AVERTISSEMENT

Cette foire aux questions (FAQ) vise à répondre à des questions cliniques que tout pharmacien d'établissements pratiquant aux soins intensifs peut se poser lors de la prise en charge de patients atteints de la COVID-19. Étant donné l'absence de positionnement clair et les zones grises de la littérature scientifique sur la COVID-19, le RPE en soins intensifs a décidé de décrire en détail certaines pratiques cliniques appliquées par ses membres dans leurs milieux de travail respectifs de missions diverses. Les pratiques proposées ne remplacent pas le jugement clinique, mais elles servent à établir une base de discussion pour les pharmaciens d'établissements ayant à prendre des décisions sur le sujet de cette FAQ. Le lecteur est fortement invité à consulter les références citées dans la FAQ ainsi que toutes les autres récemment publiées sur le sujet.

TABLE DES MATIÈRES

SIGLES ET ABRÉVIATIONS	IV
QUESTION 1	
COMMENT OPTIMISER L'UTILISATION DES CORTICOSTÉROÏDES DANS LE TRAITEMENT DU SYNDROME DE DÉTRESSE RESPIRATOIRE AIGÜE SÉVÈRE DUE À LA PNEUMONIE À COVID-19 ?	2
Publications récentes sur l'usage des corticostéroïdes dans le traitement du syndrome de détresse respiratoire aiguë	2
Controverses quant à l'usage de corticostéroïdes dans le traitement de la COVID-19	3
Moment de l'amorce de la corticothérapie	10
Références	12
QUESTION 2	
DEVRAIT-ON INITIER UN TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE EMPIRIQUE POUR LE PATIENT ATTEINT DE LA COVID-19 ADMIS AUX SOINS INTENSIFS ?	13
Controverses actuelles	13
Considérations cliniques	14
Références	15
QUESTION 3	
COMMENT RATIONALISER L'USAGE DU TOCILIZUMAB POUR LES PATIENTS NÉCESSITANT DES SOINS CRITIQUES, ATTEINTS DE LA COVID-19 ?	16
Réflexion sur l'utilisation du tocilizumab pour les patients nécessitant des soins critiques, atteints de la COVID-19	16
Présentation des données probantes	17
Controverses actuelles	24
Place du TCZ dans le traitement du patient atteint de la COVID-19 aux soins intensifs	25
Considérations cliniques quant à l'usage du TCZ pour les patients atteints de la COVID-19 aux soins intensifs	25
Suivis des signes et symptômes d'infection	26
Références	27

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

ALT	Alanine aminotransferase
A.P.E.S.	Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec
ATS	American Thoracic Society
CART	<i>Chimeric antigen receptor T-cell</i> (lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique)
CI	<i>Cardiac index</i> (index cardiaque)
COVID-19	Maladie à coronavirus causée par le SARS-CoV-2
CRP	<i>C-reactive protein</i> (protéine C réactive)
DIE	Une fois par jour
GB	Globule blanc
Hb	Hémoglobine
HC	Hydrocortisone
HR	Fréquence cardiaque
IL-1, IL-6, IL-18	Interleukine-1, interleukine-6 et interleukine-18
IMC	Indice de masse corporelle
IV	Intraveineux
MERS-CoV	<i>Middle East respiratory syndrome-related coronavirus</i>
MPOC	Maladie pulmonaire obstructive chronique
PAC	Pneumonie acquise en communauté
PEEP	<i>Positive end expiratory pressure</i> (pression expiratoire positive)
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
PCT	Procalcitonine
PO	Par la bouche (<i>per os</i>)
q	Aux (p. ex. : « q 4 h » pour « aux 4 heures, toutes les 4 heures »)
RPE	Regroupement de pharmaciens experts
RR	Fréquence respiratoire
SARS-CoV	<i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus</i>
SC	Sous-cutanée
SDRA	Syndrome de détresse respiratoire aiguë (<i>acute respiratory distress syndrome</i>)
SI	Soins intensifs
SLC	Syndrome de libération des cytokines
SCCM/ESICM	Society of Critical Care Medicine / European Society of Intensive Care Medicine
SNC	Système nerveux central
TCZ	Tocilizumab
TNFα	Facteur de nécrose tumorale alpha
USI	Unité de soins intensifs

Cas clinique pour les questions 1 à 3

M. GM âgé de 54 ans (poids : 108 kg) est admis aux soins intensifs (SI). Ce patient s'est présenté à l'urgence avec des symptômes de dyspnée sévère, de toux et de fièvre qui ont débuté il y a 5 jours. Monsieur GM est intubé dans les heures qui ont suivi son arrivée.

Antécédents médicaux :

- Obésité
- Diabète de type 2 (HbA_{1c} : 7,2 %)
- Radiographie du poumon au jour 1 : présence d'opacités de verre dépoli, pas d'infiltrats ni de consolidations.
- 72 heures après son admission aux SI, M. GM développe une hypotension nécessitant l'utilisation de vasopresseurs.
- 96 heures après l'admission et l'intubation, le ratio PaO₂/FiO₂ passe sous la barre des 200 et le patient commence à présenter les signes d'insuffisance rénale aiguë (augmentation de la créatinine).

Analyses de laboratoire	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7
Créatinine (µmol/L)	89	93	105	120	145	190	245
Alanine aminotransférase (ALT) (UI/L)	103	201	175	154	100	82	72
Hémoglobine (g/L)	126	130	121	126	118	110	102
Plaquettes (10⁹/L)	137	144	154	184	279	228	263
Globule blanc (GB) (10⁹/L)	4,4	4,6	5,1	6,7	12,7	9,6	7,9
Procalcitonine (PCT) (µg/L)	0,11	0,15	0,18	0,26	0,58	0,85	0,43
Protéine C réactive (CRP) (mg/L)	61	123	190	256	348	301	271
Tmax (°C)	38,3	38,1	38,4	38,6	39,0	39,1	38,7
Gaz artériel : pO₂ (mmHg)	79	67	65	73	62	55	49
Gaz artériel : pCO₂ (mmHg)	43	48	47	47	48	54	54
Gaz artériel : FiO₂ (%)	40 %	50 %	70 %	80 %	60 %	70 %	70 %
Gaz artériel : PaO₂/FiO₂ (mmHg)	197	134	92	91	103	78	70

QUESTION 1



COMMENT OPTIMISER L'UTILISATION DES CORTICOSTÉROÏDES DANS LE TRAITEMENT DU SYNDROME DE DÉTRESSE RESPIRATOIRE AIGUË SÉVÈRE DUE À LA PNEUMONIE À COVID-19 ?

PUBLICATIONS RÉCENTES SUR L'USAGE DES CORTICOSTÉROÏDES DANS LE TRAITEMENT DU SYNDROME DE DÉTRESSE RESPIRATOIRE AIGUË

L'usage des corticostéroïdes dans le cadre du traitement du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) aux SI a fait l'objet de nombreuses publications au cours des années. Deux publications récentes présentant un certain intérêt résument les dernières données sur les corticostéroïdes relativement au SDRA avant l'ère de la COVID-19.

La première, une revue systématique du groupe de Cochrane, a conclu que cette classe pharmacologique pourrait diminuer la mortalité associée à un SDRA moins de 3 mois après le diagnostic du SDRA (1). La deuxième publication est une méta-analyse de Zayed et coll., comportant huit études randomisées et contrôlées, qui étudie l'efficacité et la sécurité des corticostéroïdes pour des patients aux SI, atteints du SDRA caractérisé par un ratio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inférieur à 300 (2). La méta-analyse démontre que les corticostéroïdes diminuent la mortalité hospitalière ainsi que la mortalité aux SI respectivement de 21 % (0,79; 95 % CI 0,64-0,98; $p = 0,03$) et de 36 % (0,64; 95 % CI 0,42-0,97; $p = 0,04$). Toutefois, une perte des avantages a été observée lorsque l'administration des corticostéroïdes commençait plus de 7 jours après l'apparition du SDRA. Elle a aussi permis de constater une diminution de la ventilation mécanique de 4 à 28 jours comparativement au placebo. Quant à l'innocuité, la méta-analyse révèle des différences significatives uniquement dans les cas d'hyperglycémie alors qu'aucune différence significative n'est apparue pour le risque d'infection nosocomiale (2). Toutefois, d'importantes limites sont à souligner. Tout d'abord, l'inclusion d'études ayant été interrompues prématurément vient fausser la validité des résultats. Ensuite, les molécules, le régime posologique ainsi que les doses variaient significativement d'une étude à l'autre. Enfin, les études incluses dans la méta-analyse ont été publiées entre 1988 et 2020. En effet, la prise en charge du SDRA a évolué pendant les trois dernières décennies en incorporant progressivement d'importantes mesures non pharmacologiques qui n'existaient pas en 1988. Parmi celles-ci figurent la ventilation protectrice, la ventilation ventrale ainsi que l'usage d'une pression expiratoire positive (PEEP) élevée plutôt que bas (3).

CONTROVERSES QUANT À L'USAGE DE CORTICOSTÉROÏDES DANS LE TRAITEMENT DE LA COVID-19

L'usage des corticostéroïdes pour les patients atteints de la COVID-19 est controversé, comme en témoignent les différentes lignes directrices.

L'usage des corticostéroïdes pour les patients atteints de la COVID-19 est controversé, comme en témoignent les différentes lignes directrices (voir le tableau 1). Le stade et la sévérité de la maladie semblent influencer sur l'efficacité et l'innocuité des corticostéroïdes, allant d'une augmentation du délai de clairance du virus à une diminution de la mortalité (2). Des études observationnelles en début de pandémie n'ont pas montré d'avantages cliniques et ont relaté une augmentation du risque d'hyperglycémie, de psychoses, de nécrose vasculaire ainsi qu'un possible retard dans la clairance du virus. Ces données constituent des preuves indirectes étant donné que les populations à l'étude sont aussi atteintes de pneumonie à SARS-CoV-1 et MERS-CoV (4,5). Bien qu'il réponde aux critères diagnostiques de Berlin, le SDRA associé à la COVID-19 semble se comporter de façons très différentes d'un SDRA traditionnel. Gattinoni et coll. ont décrit deux phénotypes de la pneumonie à COVID-19 (6). Cependant, il n'y a pas de consensus clairs concernant la prise en charge particulière d'un phénotype à l'autre, d'où la nécessité de continuer d'étudier la maladie et ses traitements potentiels.

Étant donné l'évolution rapide des recommandations ainsi que des nouvelles publications, le présent document présente les principales recommandations des lignes directrices (voir tableau ci-dessous) ainsi que les conclusions des études cliniques d'impacts publiées avant le 31 octobre 2020 (voir tableau ci-dessous).

Résumé des lignes directrices sur l'usage des corticostéroïdes pour les patients atteints de la COVID-19

Lignes directrices	Recommandation	Force de la recommandation
Society of Critical Care Medicine (SCCM), juin 2020 (5)	■ Propose d'utiliser des corticostéroïdes à faible dose plutôt que de ne pas en utiliser pour les adultes atteints de la COVID-19 et présentant un choc réfractaire (régime typique hydrocortisone 200 mg/jour en perfusion continue ou doses intermittentes)	■ Faible ■ Très faible qualité des preuves
	■ Propose de ne pas utiliser les corticostéroïdes pour le patient ventilé mécaniquement atteint de la COVID-19 et d'insuffisance respiratoire (sans SDRA)	■ Faible ■ Faible qualité des preuves
	■ Recommandation : contre l'usage courant de corticostéroïdes	
	■ Propose d'utiliser des corticostéroïdes plutôt que de ne pas en utiliser pour les patients ventilés mécaniquement atteints de la COVID-19 et d'un SDRA	■ Faible
Santé Canada, août 2020 (7)	■ Propose l'usage de dexaméthasone 6 mg intraveineux (IV) ou d'un glucocorticoïde à dose équivalente pendant 10 jours (ou jusqu'à la cessation d'oxygénothérapie ou le congé) pour les patients atteints de la COVID-19, qui requièrent une oxygénothérapie ou une ventilation mécanique	■ Forte

Lignes directrices	Recommandation	Force de la recommandation
Canadian Medical Association Journal, mai 2020 (8)	■ Propose l'utilisation des corticostéroïdes pour les patients atteints de la forme sévère de la COVID-19 et d'un SDRA (1 régime adéquat de méthylprednisolone 40 mg IV DIE x 10 jours)	■ Faible
	■ Propose de ne pas utiliser de corticostéroïdes pour les patients atteints de la forme sévère de la COVID-19 sans SDRA ■ Si le clinicien choisit d'utiliser des corticostéroïdes, en utiliser une faible dose pendant une courte durée	■ Faible
A Living WHO Guideline on Drugs for Covid-19, septembre 2020 (9)	■ Propose l'usage de corticostéroïdes (dexaméthasone 6mg PO ou IV DIE x 7 à 10 jours) pour les patients atteints de la forme sévère ou critique de la COVID-19 • Forme sévère : SpO2 < 90 %, fréquence respiratoire (RR) > 30 pour l'adulte (ou augmenté pour l'enfant), signes et symptômes de détresse respiratoire • Forme critique : requiert une thérapie de soutien à la vie, SDRA, sepsis, choc septique	■ Forte
	■ Propose de ne pas utiliser de corticostéroïde pour les patients atteints de la forme non sévère de la COVID-19	■ Faible

Résumé des études sélectionnées sur l'usage de corticostéroïde pour les patients atteints de la COVID-19

Publication	Résumé de l'étude	Résultats	Analyse et commentaires
RECOVERY (Horby et coll., juillet 2020) (10)	- Rapport préliminaire - Méthodologie : étude pragmatique, randomisée contrôlée, ouverte, multicentrique au Royaume-Uni - Population : 6425 patients inclus à l'étude - Inclusions : patients hospitalisés avec suspicion clinique de COVID-19 ou confirmation de laboratoire de SARS-CoV-2 et qui, selon le clinicien, n'avait aucune condition médicale pouvant porter préjudice aux patients s'ils participaient à l'étude - Intervention : dexaméthasone 6 mg PO ou IV DIE jusqu'à 10 jours ($n = 2104$) vs traitement usuel ($n = 4\ 321$)	- Population incluse : - Âge moyen : 66,1 ans 16 % sous ventilation mécanique 60 % oxygéo-traités 89 % Polymerase chain reaction (PCR) positif au SARS-CoV-2 - Critère primaire : mortalité à 28 jours - Population totale : RR de 0,83 (0,75-0,93) - Patients ventilés mécaniquement : RR 0,64 (0,51-0,81) - Patients oxygéo-traités : RR 0,82 (0,72 à 0,94) - Patients sans supplément d'oxygène : RR 1,19 (0,91 à 1,55) - Critère secondaire : - Recours à l'intubation pour les patients non intubés au moment de l'inclusion : RR 0,77 (0,62-0,95)	- Forces : - Méthodologie multicentrique - Puissance de l'étude - Critère d'inclusion large - Population similaire au Canada - Faiblesses : - Manque d'information sur la proportion de patients avec un SDRA, et proportion hospitalisée aux SI - Absence de double aveugle - Publication préliminaire 8 % du groupe traitement standard ont reçu de la dexaméthasone - Manque d'information sur le traitement standard - Commentaires : - Les résultats publiés sont préliminaires, l'interprétation des résultats qu'en fait le lecteur devrait en tenir compte, noter également l'absence de spécification du nombre de patients admis aux SI ainsi que présentant un PaO₂/FiO₂ inférieur à 200 - Tend à appuyer l'hypothèse que le moment du début est important par opposition à la phase de la maladie et au début des symptômes (7 jours) - Selon l'analyse de sous-groupes, on devrait donner la dexaméthasone seulement aux patients ayant besoin d'oxygénothérapie ou de ventilation mécanique

Publication	Résumé de l'étude	Résultats	Analyse et commentaires
MetCovid (Jeronimo et coll., août 2020) (11)	■ Méthodologie : essai randomisé, contrôlé, parallèle à double aveugle, monocentrique au Brésil (centre hospitalier avec 100 lits SI) ■ Population : 416 patients • Inclusions : suspicion clinique ou radiologique de la COVID-19 et saturation en oxygène inférieure à 94 % à l'air ambiant ou nécessitant un supplément d'oxygène ou une ventilation mécanique • Exclusions : antécédent de VIH, antécédent d'hypersensibilité à l'hydrocortisone, reçoit régulièrement une corticothérapie, grossesse, allaitement, insuffisance rénale ou hépatique ■ Intervention : méthylprednisolone 0,5mg/kg q 12 h x 5 jours vs Placebo N.B. : Selon protocole de l'hôpital; une antibiothérapie (ceftriaxone + azithromycine ou clarithromycine) était entreprise s'il y avait des signes de SDRA	■ Population incluse : • Âge moyen : 55 ans • 33,8 % sous ventilation mécanique • 47,8 % oxygéo-traités • 81,3 % PCR positif au SARS-CoV-2. ■ Critère primaire : mortalité à 28 jours • Population totale: HR 0,924 (0,669-1,275) ■ Critère secondaire et exploratoire : • Besoin d'intubation jusqu'au J7 • HR 2,6 ((-) 8,6 -13,6) • Proportion de patients avec PaO₂/FiO₂ < 100 ad J7 HR 9,51 ((-) 7,70 - 25,59) ■ Analyse <i>post-hoc</i> : • Mortalité à 28 jours de patient de plus 60 ans HR 0,634 (0,411-0,978)	■ Forces : • Méthodologie à double aveugle • Étude portant uniquement sur la méthylprednisolone ■ Faiblesses : • Arrêt prématuré de l'étude • Intervalle de confiance large • Faible population à l'étude • Étude monocentrique ■ Commentaires : • Semble montrer un avantage pour les patients plus âgés • Arrêt prématuré de l'étude justifiable éthiquement en raison des avantages observés dans l'étude RECOVERY

Publication	Résumé de l'étude	Résultats	Analyse et commentaires
REMAP- CAP COVID 19 (Angus et coll., septembre 2020) (12)	■ Méthodologie : Essai avec plateforme adaptative, international, multicentrique, ouvert, inclus dans l'étude en cours REMAP-CAP ■ Population : 403 patients randomisés au domaine de corticostéroïdes • Inclusions : âge > ou = 18 ans, suspicion ou confirmation de COVID-19, admission aux SI pour un soutien d'organe (cardiovasculaire (besoin de vasopresseur ou inotrope) ou pulmonaire (ventilation mécanique ou oxygénothérapie)) • Exclusions : mort imminente, hypersensibilité à l'hydrocortisone, usage systémique de corticostéroïde, admission aux SI depuis plus de 36 heures ■ Interventions : • Hydrocortisone 50 mg ou 100 mg IV q 6 h x 7 jours (n = 137) • Hydrocortisone 50 mg IV q 6 h lors d'un choc cliniquement évident (n = 146) vs aucune corticothérapie (n = 101)	■ Population incluse : • Âge moyen : 60 ans • 55,5 % sous ventilation mécanique • 44,3 % oxygéo-traités • 71,6 % positifs au SARS-CoV-2 ■ Critère primaire : • Jours sans soutien d'organe (cardiovasculaire ou respiratoire) et mort à 21 jours (défini (-) 1) • Médian : Hydrocortisone (HC) fixe : 0 ((-)1 - 15), HC selon choc 0 ((-)1 - 13), aucune corticothérapie 0 ((-)1 - 11) • Sous composant mortalité : HC Fixe : 30 % HC selon choc 26 % et aucune corticothérapie 33 % ■ Probabilité de supériorité vs aucune corticothérapie pour le critère primaire : • HC fixe : 93 % • HC selon choc : 80 %	■ Force: • Multicentrique ■ Faiblesses : • Méthodologie ouverte • Arrêt prématuré du recrutement • Contamination de 15 % du groupe sans corticostéroïdes ■ Commentaires : • Les résultats sont exprimés en probabilité de supériorité mais, selon les auteurs, ils n'atteignent pas de supériorité statistiquement significative • La durée de traitement optimale est difficile à définir car il y avait une grande variabilité parmi les groupes HC fixe et HC selon choc

Publication	Résumé de l'étude	Résultats	Analyse et commentaires
CAPE-COVID (Dequin et coll., septembre 2020) (13)	■ Méthodologie : Essai randomisé, contrôlé, à double aveugle, séquentiel multicentrique en France, inclus dans l'étude en cours CAPE COD ■ Population : 149 patients • Inclusions : 18 ans ou plus, admis aux SI pour insuffisance respiratoire aiguë, confirmation laboratoire de COVID-19 ou suspicion radiologique de COVID-19 • Exclusions : choc septique, ordre de ne pas intuber ■ Intervention : hydrocortisone 200 mg/jour en perfusion IV continue pendant 7 jours puis 100 mg/jour pendant 4 jours puis 50 mg/jour pendant 3 jours ($n = 76$) vs placebo ($n = 73$)	■ Population incluse : • Âge moyen : 62,2 ans • 81,2 % sous ventilation mécanique • 96,6 % PCR positif au SARS-CoV-2 ■ Critère primaire : • Composite de mortalité ou persistance de ventilation mécanique ou oxygénothérapie à haut débit • Différence de proportion : (-) 8,6 % ([-]24,9 – 7,7) • Valeur $p = 0,29$ ■ Critère <i>post-hoc</i> : • Mortalité à 21 jours : différence de proportion: (-)12,7 (-25,7 -0,3) • Valeur $p = 0,057$	■ Forces : • Essai randomisé contrôlé • Double aveugle • Multicentrique ■ Faiblesses : • Arrêt prématuré • Manque de puissance • Biais de sélection (faible proportion de patients évalués pour l'admissibilité dans l'étude) • Perfusion continue d'hydrocortisone inusitée au Québec • Âge et indice de masse corporelle (IMC) du groupe semblent différents à l'inclusion ■ Commentaires : • Tendance vers un avantage des corticostéroïdes pour cette population, mais l'étude a été arrêtée prématurément en raison des avantages observés dans l'étude RECOVERY. La poursuite de l'étude n'était pas jugée éthique à cause du placebo

Publication	Résumé de l'étude	Résultats	Analyse et commentaires
CoDEX (Bruno et coll., septembre 2020) (14)	■ Méthodologie : Essai randomisé, ouvert, multicentrique au Brésil, entrepris par l'investigateur ■ Population : 299 patients • Inclusions : 18 ans ou plus, suspicion ou confirmation de COVID-19, critère de SDRA (PaO₂/FiO₂ < ou = 200) x 48 heures de ventilation mécanique • Exclusions : grossesse, allaitement, allergie à la dexaméthasone, usage de corticostéroïdes dans les 15 jours en externe ou depuis le début de l'hospitalisation, indication de corticostéroïdes autres, usage de immunosuppresseurs, chimiothérapie dans les 21 derniers jours, neutropénie secondaire à une néoplasie, mort imminente dans les 24 heures ■ Intervention : dexaméthasone 20 mg IV DIE x 5 jours puis 10 mg IV DIE x 5 jours (<i>n</i> = 151) vs traitement standard (<i>n</i> = 148)	■ Population incluse : • Âge moyen : 61 ans • 95,6 % positifs au SARS-CoV-2 • 4 % COVID-19 probable ■ Critère primaire : • Nombre de jours vivant sans ventilation mécanique • Différence moyenne entre les groupes ajustée : 2,26 (0,2 - 4,38) valeur <i>p</i> = 0,04 ■ Critère secondaire : • Mortalité toutes causes confondues à 28 jours : HR 0,97 (0,72 - 1,31)	■ Forces : • Étude centrée sur des patients atteints du SDRA • Multicentrique • Absence de perte au suivi ■ Faiblesses : • Contamination du groupe contrôle de 35 % • Absence de placebo, méthode ouverte • Arrêt prématuré de l'étude • Intervalle de confiance large pour la mortalité • Critères d'inclusion et d'exclusion restrictifs • Groupe différent à l'inclusion pour âge et sexe ■ Commentaires : • Usage de l'intervention de l'étude Dexam-ARDS plutôt que la faible dose de dexaméthasone utilisée dans l'étude RECOVERY. • L'étude a été arrêtée prématurément en raison des avantages observés par RECOVERY. La poursuite de l'étude n'était pas jugée éthique à cause du placebo.

Récemment, une méta-analyse regroupant, entre autres, certaines études présentées dans le tableau 2 confirme les avantages des corticostéroïdes portant sur la mortalité (15). Cela montre également qu'il y a un effet de classe. L'étude RECOVERY polarise cependant les résultats. Si on exclut les patients de l'étude RECOVERY, les résultats sont statistiquement non significatifs mais une tendance demeure quant à la diminution de la mortalité. Il est à noter que toutes les études comparant les corticostéroïdes au placebo pour la COVID-19 ont cessé prématurément à la suite de la publication de l'étude RECOVERY. Il est possible de spéculer que si les études avaient atteint leur puissance, les résultats auraient possiblement été significatifs. Toutefois, d'un point de vue éthique, il n'est plus possible de faire cette comparaison étant donné l'intégration des corticostéroïdes dans l'arsenal thérapeutique contre la COVID-19. Seul le choix de la molécule et son régime posologique pourront désormais être comparés, le placebo n'étant plus une option valable éthiquement. De plus, l'effet pharmacologique serait surtout associé à l'effet glucocorticoïde. À dose équivalente, les deux molécules devraient produire un effet thérapeutique similaire. La question de la fenêtre de l'amorce demeure un point controversé. Cette méta-analyse montre qu'il n'y a pas de différence entre une amorce rapide ou plus tardive après le début des symptômes (moins de 7 jours *versus* plus de 7 jours) (15) contrairement aux patients atteints d'un SDRA sans COVID-19 qui bénéficieraient d'une amorce rapide (2). Finalement, la question de l'innocuité n'a pu être clairement établie étant donné l'hétérogénéité des critères secondaires des études ainsi que la façon dont les effets secondaires étaient rapportés (15).

MOMENT DE L'AMORCE DE LA CORTICOTHÉRAPIE

L'amorce des corticostéroïdes ne devrait donc être envisagée qu'à partir de la phase inflammatoire de la maladie, en particulier au moment où le patient nécessite une oxygénothérapie ou une ventilation mécanique.

Une amorce prématurée de la corticothérapie pourrait prolonger la clairance virale selon une étude portant sur des patients atteints du SARS (16). L'amorce des corticostéroïdes ne devrait donc être envisagée qu'à partir de la phase inflammatoire de la maladie, en particulier au moment où le patient nécessite une oxygénothérapie ou une ventilation mécanique (9). Les patients dans la phase inflammatoire se présentent typiquement avec une augmentation des paramètres de laboratoires, tel que le CRP, la ferritine et le IL-6 parmi d'autres. La corticothérapie peut aussi être envisagée pour les patients atteints du SDRA de forme modérée à sévère ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$) ou présentant une hypoxie significative. Elle devrait être poursuivie ou amorcée pour les patients ayant une indication autre de traitement (exacerbation maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), asthme, choc réfractaire, patient corticodépendant). Basé sur les données probantes disponibles, le choix de la corticothérapie que le RPESI propose est présenté dans le tableau suivant.

Choix de la corticothérapie*

Choix du corticostéroïde	Posologie	Avantages
Dexaméthasone (1 ^{er} choix)	- Posologie en contexte de COVID-19 : - dexaméthasone 6 mg PO ou IV DIE pour 10 jours maximum (10) - Posologie à envisager en contexte de SDRA : - dexaméthasone 20 mg IV DIE x 5 jours puis 10 mg IV DIE x 5 jours (14)	- Longue demi-vie permettant un sevrage graduel - Effet principalement anti-inflammatoire avec très peu d'effet minéralocorticoïde, ce qui limite la rétention hydrosodée, l'hypernatrémie et limite ainsi la détérioration du SDRA (faibles preuves) - Meilleure pénétration dans le système nerveux central (SNC) - Molécule la mieux étudiée pour la COVID
Méthylprednisolone (2 ^e choix, en cas de rupture d'approvisionnement de la dexaméthasone)	- Posologie en contexte de COVID-19 : - méthylprednisolone 10 mg IV q 6 h pendant 7 à 10 jours (8) - Posologie à envisager en contexte de SDRA (traitement précoce) : - méthylprednisolone IV 1 à 2 mg/kg/jour (3)	- Bonne pénétration pulmonaire - Peu de données sur l'usage de cette molécule pour la COVID comparativement à la dexaméthasone
Hydrocortisone (2 ^e choix, en cas de rupture d'approvisionnement de la dexaméthasone)	Envisager l'hydrocortisone 50 mg IV q 8 h pendant 7 à 10 jours	Peu de données sur l'usage de cette molécule pour la COVID comparativement à la dexaméthasone
Prednisone (en cas de rupture d'approvisionnement)	Envisager la prednisone 40 mg PO DIE x 7 à 10 jours (9)	

*Le tableau présenté ci-dessus ne s'applique pas à la population pédiatrique, aux femmes enceintes ou qui allaitent

Retour au cas clinique

Vous discutez avec l'équipe traitante des données probantes disponibles concernant les corticostéroïdes pour les patients atteints de la COVID-19. La décision est prise d'ajouter d'emblée la dexaméthasone 6 mg IV DIE x 10 jours. En raison de l'absence de données précises sur le SDRA et des patients admis aux soins intensifs dans l'étude RECOVERY, l'équipe décide de réévaluer la dose au besoin selon l'évolution de l'état du patient et d'augmenter à 20 mg IV DIE x 5 jours puis de diminuer à 10 mg IV DIE x 5 jours si M. GM présente une détérioration ou une stagnation du SDRA.

RÉFÉRENCES

1. Lewis SR, Pritchard MW, Thomas CM et coll. Pharmacological agents for adults with acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;7(7):CD004477.

2. Zayed Y, Barbarawi M, Ismail E et coll. Use of glucocorticoids in patients with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis and trial sequential analysis. *J Intensive Care* 2020;8:43.

3. Annane D, Pastores SM, Rochwerg B et coll. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Intensive Care Med* 2017;43(12):1751-63. Erratum publié par dans: *Intensive Care Med* 2018 Feb 23.

4. Siddiqui HK, Mehra MR. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A ClinicalTherapeutic Staging Proposal. *J Heart Lung Transplant* 2020;39(5):405-7.doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012.

5. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM et coll. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 2020;46:854-87.

6. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P et coll. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med* 2020;46(6):1099-102.

7. Gouvernement du Canada. Ottawa (ON): le gouvernement; 2020. Clinical management of patients with COVID-19: Second interim guidance [modifié le 31 août 2020; cité le 29 octobre 2020]. [en ligne] <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/2019-novel-coronavirus-infection/clinical-management-covid-19.html> (Site visité en octobre 2020).

8. Ye Z, Rochwerg B, Wang Y et coll. Treatment of patients with nonsevere and severe coronavirus disease 2019: an evidence-based guideline. *CMAJ* 2020;192(20):E536-45.

9. Lamontagne F, Agoritsas T, Macdonald H et coll. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ* 2020;370 :m3379

10. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS et coll. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020 [Prépublication];NEJMoa2021436.doi: 10.1056/NEJMoa2021436. [cité le 05 août 2020].

11. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA et coll. Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With COVID-19 (Metcovid): A Randomised, Double-Blind, Phase IIb, Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis* 2020 [prépublication];ciaa1177. doi: 10.1093/cid/ciaa1177.

12. Angus DC, Derde L, Al-Beidh F et coll. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020;324(13):1317-29.

13. Dequin PF, Heming N, Meziani F et coll. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020;324(13):1298-1306.

14. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB et coll. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020;324(13):1307-16.

15. Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV et coll. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* 2020;324(13):1330-41.

16. Lee N, Allen Chan KC, Hui DS et coll. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol* 2004;31(4):304-9.

QUESTION 2



DEVRAIT-ON INITIER UN TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE EMPIRIQUE POUR LE PATIENT ATTEINT DE LA COVID-19 ADMIS AUX SOINS INTENSIFS ?

CONTROVERSES ACTUELLES

Les cliniciens pourraient vouloir initier une antibiothérapie empirique pour couvrir la présence potentielle d'une surinfection bactérienne. Cependant, cette pratique peut mener à l'apparition d'effets indésirables, soit la sélection de bactéries résistantes, la diarrhée associée au *Clostridium difficile*, les réactions allergiques, etc.

Les patients atteints de la COVID-19 se présentent avec des symptômes qui ressemblent à ceux de la pneumonie acquise en communauté (toux, dyspnée, fièvre, changements à la radiographie pulmonaire). Les cliniciens pourraient vouloir initier une antibiothérapie empirique pour couvrir la présence potentielle d'une surinfection bactérienne. Cependant, cette pratique peut mener à l'apparition d'effets indésirables, soit la sélection de bactéries résistantes, la diarrhée associée au *Clostridium difficile*, les réactions allergiques, etc.

La littérature concernant la présence de co-infections bactériennes provient majoritairement des études portant sur des patients atteints d'influenza. On rapporte un taux de co-infection allant de 11 à 35 % parmi les patients infectés par l'influenza et 18 % parmi ceux infectés par MERS-coV, bien que les études démontrent une certaine disparité de l'incidence dans cette dernière population (1). L'incidence de co-infection bactérienne et fongique parmi les patients atteints de la COVID-19 est encore méconnue. Une revue de la littérature rapporte un taux de co-infection avéré chez 8 % des patients (soins critiques et non critiques) et un taux d'utilisation d'antibiothérapie empirique pour 72 % des patients (2). D'autres données tirées d'une revue systématique et d'une méta-analyse indiquent qu'une plus grande proportion de patients hospitalisés aux SI aurait une co-infection bactérienne comparativement aux patients hospitalisés dans des unités mixtes (étage/SI) (14 % vs 4 %) (3). Les bactéries les plus communément identifiées seraient *Mycoplasma pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Haemophilus influenzae* (3). Le tableau suivant résume les recommandations concernant l'amorce de l'antibiothérapie dans lignes directrices.

Résumé des lignes directrices concernant l'amorce d'un traitement antibiotique empirique pour le patient atteint de la COVID-19

Lignes directrices	Recommandations
Lignes directrices britanniques (NICE) (4)	■ Si les critères cliniques sont vraiment typiques de la COVID-19, il est raisonnable de ne pas entreprendre l'administration empirique d'antibiotiques. ■ Une couverture antibiotique empirique devrait être entreprise s'il y a suspicion clinique d'infection bactérienne, avec des symptômes caractéristiques. Un compte de neutrophiles hors des cibles normales ou une consolidation lobaire à la radiographie pulmonaire peut faire penser à une infection bactérienne mais leur absence ne l'exclut pas.
Lignes directrices canadiennes (5)	■ Un traitement antibiotique empirique devrait être entrepris sur la base d'un diagnostic clinique de pneumonie acquise en communauté, pneumonie nosocomiale ou sepsis.
Recommandations albertaines (6)	■ Une couverture antibiotique empirique n'est recommandée que s'il y a une suspicion clinique significative de la présence d'une surinfection bactérienne. ■ Patients hospitalisés pour la COVID-19 et chez qui on suspecte une infection bactérienne secondaire : il est recommandé de réévaluer l'antibiothérapie après 3 jours et d'optimiser la thérapie si cela est applicable.
Surviving sepsis campaign COVID-19 (7)	■ Patients atteints de la COVID-19 sous ventilation mécanique : proposition d'une couverture antibiotique empirique.

CONSIDÉRATIONS CLINIQUES

Il est essentiel d'envisager une utilisation judicieuse des antibiotiques pour le patient atteint de la COVID-19 aux SI. Si le patient présente des infiltrats ou des consolidations pulmonaires évidents, une antibiothérapie empirique peut également être envisagée. Si le test procalcitonine est disponible dans l'établissement, il pourrait servir à guider l'amorce et la cessation de l'antibiothérapie selon les lignes directrices établies dans le centre (8). Il est à noter que les lignes directrices de l'American Thoracic Society (ATS) ne recommandent pas d'utiliser la procalcitonine pour guider l'amorce de l'antibiothérapie, mais seulement pour guider la cessation (9). Ces recommandations sont formulées dans le cadre d'une approche d'antibiogouvernance.

Retour au cas clinique

Au jour 1, la radiographie pulmonaire du patient ne présente pas de signes suspects de pneumonie bactérienne. La procalcitonine à l'admission est de 0,11 µg/L. Selon les lignes directrices de l'ATS, il n'est pas nécessaire de tenir compte de la PCT dans l'amorce de l'antibiothérapie empirique pour une PAC. Étant donné que le patient est hémodynamiquement stable, que les globules blancs sont normaux et que l'imagerie ne révèle pas la présence d'infiltrats ou de consolidations, il serait raisonnable de ne pas initier d'antibiothérapie empirique pour le moment.

Au jour 3 de l'admission, le patient devient hémodynamiquement instable et requiert l'ajout de vasopresseurs. La procalcitonine dépasse 0,25 µg/L au jour 4 et les globules blancs présentent une augmentation au jour 5. Il faut cependant noter que le patient développe également une insuffisance rénale qui peut fausser l'interprétation de la PCT. Aux jours 3 à 5, il est raisonnable d'envisager l'amorce d'une antibiothérapie pour couvrir une pneumonie acquise sous ventilation (> 48 heures d'intubation) à la suite du prélèvement de cultures. Si les cultures se révèlent négatives et que d'autres causes expliquant la détérioration clinique du patient peuvent être déterminées, il serait judicieux d'envisager la cessation des antibiotiques afin de ne pas sélectionner d'organismes résistants.

En cas d'absence de la disponibilité de la PCT, on peut envisager de ne pas utiliser de couverture antibiotique empirique du jour 1 à 3, étant donné la stabilité du patient et l'absence de signes clairs d'infection bactérienne.

RÉFÉRENCES

1. Lansbury L, Lim B, Baskaran V et coll. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*. [en ligne] <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.0.046> (site visité en octobre 2020)
2. Rawson T, Moore L et coll. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis* 2020;71(9):2459-68. doi: 10.1093/cid/ciaa530.
3. Langford B, So M, Raybardhan S et coll. Bacterial coinfection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2020;26(12):1622-29. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.016. Epub 2020 Jul 22.
4. NICE guideline: COVID-19 rapid guideline: antibiotics for pneumonia in adults in hospital. Publié le 1^{er} mai 2020. [en ligne] www.nice.org.uk/guidance/ng173 (site visité le 12 juillet 2020).
5. Canadian public health agency. Clinical management of patients with COVID-19. Second interim guidance. Août 2020.
6. Alberta health services. Current Guidance for the Management of Adult Hospitalized Patients with COVID-19. Septembre 2020.
7. W Alhazzani, M Møller, Y Arabi et coll. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Juin 2020.
8. Open Forum Infectious Diseases. Using Procalcitonin to Guide Antibiotic Therapy. Chanu Rhee. Septembre 2016.
9. Joshua P, Grant W et coll. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200(7):e45-e67. doi: 10.1164/rccm.201908-1581ST.

QUESTION 3



COMMENT RATIONALISER L'USAGE DU TOCILIZUMAB POUR LES PATIENTS NÉCESSITANT DES SOINS CRITIQUES, ATTEINTS DE LA COVID-19 ?

RÉFLEXION SUR L'UTILISATION DU TOCILIZUMAB POUR LES PATIENTS NÉCESSITANT DES SOINS CRITIQUES, ATTEINTS DE LA COVID-19

Les patients atteints de la COVID-19 peuvent développer une forme sévère de la maladie caractérisée par une « tempête inflammatoire ». Cette tempête est médiée par la libération de nombreuses cytokines, notamment, l'IL-1, l'IL-6, l'IL-18, l'interféron gamma et le TNF α (1), qui peuvent produire des dommages tissulaires importants et contribuer à une fibrose pulmonaire. Certains experts associent des niveaux élevés d'IL-6 à une augmentation de la mortalité, en se basant sur plusieurs publications, dont une méta-analyse qui conclut que les patients ayant une maladie plus sévère ont également des marqueurs inflammatoires plus élevés (CRP, IL6, Ferritine) (2). C'est pourquoi l'utilisation du Tocilizumab (TCZ), un bloqueur des récepteurs d'IL-6, a été avancée comme thérapie potentielle pour les patients atteints d'une forme sévère de la COVID-19 (3).

Il existe deux formes de récepteurs à l'IL-6, dont l'une, lors d'une tempête, se trouve surexprimée et présente dans de nombreux tissus où elle ne se trouve pas habituellement. Ceci contribue à générer une réponse pro-inflammatoire intense et systémique. Ce phénomène, parfois appelé syndrome de libération des cytokines (SLC), semble associé à un SDRA et à de multiples dysfonctions d'organes (4).

Le TCZ est un anticorps monoclonal se liant aux deux formes du récepteur à l'IL-6. Il a donc le potentiel de bloquer la réponse inflammatoire qui autrement suivrait l'activation des récepteurs inductibles. Le TCZ est approuvé au Canada et aux États-Unis pour, entre autres, l'arthrite rhumatoïde et le SLC sévère ou potentiellement mortel, induit par les traitements par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T). Son utilisation pour les patients atteints de la COVID n'est actuellement pas approuvée étant donné le peu de données probantes disponibles (5).

Le profil de toxicité du TCZ est bien documenté pour les patients souffrant d'arthrite rhumatoïde. Cependant, les populations étudiées ne recevaient pas nécessairement de soins critiques. Les effets indésirables les plus importants à surveiller sont l'augmentation du risque d'infection bactérienne et fongique et l'augmentation des enzymes hépatiques.

Dans le contexte actuel de pandémie mondiale, où les données sur les diverses alternatives thérapeutiques sont préliminaires et où peu de thérapies ont fait leurs preuves, la pression est grande pour explorer des molécules dont le mécanisme d'action permet de croire à un potentiel bénéfique dans un contexte de COVID-19. La présente section vise à jeter un regard rationnel sur les données actuellement disponibles concernant le TCZ.

PRÉSENTATION DES DONNÉES PROBANTES

Plusieurs publications portant sur l'usage du TCZ pour les patients atteints de la COVID-19 sont désormais disponibles. Mais le tableau ci-dessous ne présente pas toutes les publications décrivant l'utilisation du TCZ. Les auteurs ont retenu celles qui, tout en priorisant la population des SI, démontrent une évolution de la science durant la pandémie, en raison soit de leur méthodologie, soit de la récence de leur parution.

Résumé des études sélectionnées sur l'usage du tocilizumab pour les patients atteints de la COVID-19

Publication	Résumé de l'étude	Résultats	Analyses et commentaires
Somers et coll., juin 2020 (6)	■ Étude de cohorte (154 patients) ■ Inclusion : patients atteints de la COVID 19 sous ventilation mécanique ■ Exclusion : mortalité dans les 48 h après l'admission à l'unité sans avoir pu recevoir de TCZ ■ Taux administré : TCZ 8 mg/kg IV x 1, max. 800 mg/dose, administré dans les 24 h après l'intubation ■ Traitement standard : aucun Les patients pouvaient recevoir ou non l'hydroxychloroquine, le remdesivir et/ou des corticostéroïdes au choix du clinicien	■ Groupe TCZ : 78 patients (administré selon le jugement de l'infectiologue en fonction) ■ Groupe témoin : 76 patients ■ Les patients ayant reçu le TCZ étaient plus jeunes, avaient moins de comorbidités (moins de maladies pulmonaires chroniques et d'insuffisance rénale chronique et des marqueurs inflammatoires plus bas) ■ Probabilité de survie plus grande parmi les patients TCZ ■ Taux de surinfections plus élevé parmi les patients TCZ, principalement des pneumonies associées au ventilateur	■ Patients d'abord évalués pour leur admissibilité dans l'étude du sarilumab. S'ils ne l'étaient pas, ils étaient retenus pour le TCZ ■ Décision de donner ou non le TCZ ultimement laissée au jugement de l'infectiologue en fonction. Absence de critères objectifs ■ Faible nombre de patients ■ Absence de randomisation et d'aveugle dans la méthodologie ■ Aucun calcul de puissance statistique ■ Caractéristiques des patients pouvant induire un biais en faveur du TCZ

Publication	Résumé de l'étude	Résultats	Analyses et commentaires
Guaraldi et coll., juin 2020 (7)	■ Étude de cohorte rétrospective (544 patients) ■ Inclusions : • COVID-19 confirmée par PCR + rythme respiratoire > 30/min ou SaO₂ < 93 % - OU • Ratio PaO₂/FiO₂ < 300 mm Hg à l'air ambiant - OU • Présence d'infiltrats pulmonaires > 50 % en moins de 24 à 48 heures ■ Exclusions : • Infection concomitante • Usage chronique ou actuel de corticostéroïdes • Neutrophiles < 500/μL • Plaquettes < 50 × 10⁹ • Diverticulite, maladie inflammatoire intestinale • Dysfonction rénale ou hépatique ■ Critères d'administration du TCZ : • SaO₂ < 93 % ET ratio PaO₂/FiO₂ < 300 mm Hg à l'air ambiant - OU • Diminution de 30 % du ratio PaO₂/FiO₂ en < 24 heures • Taux administré : TCZ • 8 mg/kg (max. 800 mg) IV q 12 h x 2 doses - OU • 162 mg SC x 2 doses (total 324 mg) lors de rupture d'approvisionnement	■ Groupe TCZ : 179 patients (91 voies SC/88 voies IV) ■ Groupe témoin : 365 patients ■ Ratio PaO₂/FiO₂ médian de base • TCZ : 169 (106-246) • Témoin : 277 (191-345) ■ Score SOFA médian • TCZ : 3 (2-4) • Témoin : 2 (0-3) ■ Utilisation de corticostéroïdes • Groupe TCZ 30 % vs Groupe témoin 17 % ■ Résultats à la suite de l'ajustement des analyses pour les variables confondantes • Réduction de la probabilité de ventilation mécanique ou de mortalité statistiquement significative HR 0,61 (0,40 - 0,92) <i>p</i> = 0,020 • Réduction de la mortalité dans le groupe TCZ particulièrement significative parmi les patients avec ratio PaO₂/FiO₂ < 150 ■ Innocuité : • 1 effet secondaire sévère rapporté dans le groupe TCZ : insuffisance hépatique sévère secondaire à la réactivation du virus Herpès simplex de type 1. • Taux d'infection : 13 % groupe TCZ <i>versus</i> 4 % groupe témoin	■ Absence de randomisation ■ Groupe TCZ semble plus sévèrement malade (ratio PaO₂/FiO₂ inférieur) ■ Analyses statistiques ajustées pour la différence d'âge, de sexe et score SOFA ■ Pas d'ajustement par rapport à la différence entre les groupes quant à l'utilisation de corticostéroïdes ■ Voies IV et SC utilisées potentiellement non équivalentes sur le plan de l'efficacité ■ Patients n'étant pas sous ventilation mécanique au moment de l'administration du TCZ

Publication	Résumé de l'étude	Résultats	Analyses et commentaires
Menzella et coll., septembre 2020 (8)	■ Étude de cohorte rétrospective avec groupe témoin (79 patients) ■ Groupe témoin : patients n'ayant pas reçu le traitement en raison d'une pénurie de médicaments ■ Groupe TCZ : patients atteints de maladie sévère sous ventilation non invasive avec des marqueurs inflammatoires élevés, ayant reçu le traitement ■ Traitement administré dans les premiers jours après le début de la ventilation non invasive ■ Taux administré: TCZ • 8 mg/kg IV x 2 doses q 12 h (max. 800 mg/dose) OU • 162 mg SC x 2 à 4 doses (selon la disponibilité du traitement)	■ Groupe TCZ : 41 patients ■ Groupe témoin : 38 patients ■ Groupe TCZ comparable au groupe témoin pour les caractéristiques de base, sauf pour l'âge (groupe TCZ plus jeune) et l'index de comorbidités Charlson (groupe TCZ plus bas) ■ Ratio PaO₂/FiO₂ comparable ($p = 0,8$) • Groupe TCZ $117,8 \pm 34,4$ • Groupe témoin $122,8 \pm 48,9$ • Utilisation de corticostéroïdes comparable entre les deux groupes ■ Groupe TCZ : diminution significative du niveau de CRP 7 jours après l'administration du traitement, comparativement au groupe témoin ■ Niveaux de CRP pré et post-TCZ comparables pour le groupe ayant reçu le traitement IV et le groupe ayant reçu le traitement SC ■ Taux de mortalité : • Groupe témoin 53 % • Groupe TCZ 24 % • TCZ IV 18 % • TCZ SC 38 % • Différences stat. significatives ■ Taux d'intubation/décès: • Groupe témoin 66 % • Groupe TCZ 39 % • Groupe TCZ IV 32 % • Groupe TCZ SC 54 % • Différences stat significatives Mais lors de l'analyse multivariée COX pour ajuster les différences relatives à l'âge et au score de Charlson, la différence n'est plus statistiquement significative, sauf pour le risque d'intubation et de décès à l'unité	■ Faible échantillon de patients ■ Les auteurs indiquent que l'utilisation de canules nasales à haut débit n'était pas une pratique courante en raison du manque de matériel. Donc le groupe témoin ne serait pas comparable aux pratiques actuelles dans les centres hospitaliers ■ Différents traitements utilisés, manque de données quant à la comparabilité de la voie IV et SC (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23547848/) ■ Pas de comparaison entre les caractéristiques de bases pour les groupes de traitement IV <i>versus</i> SC

Publication	Résumé de l'étude	Résultats	Analyses et commentaires
Bano et coll., août 2020 (9)	■ Étude de cohorte rétrospective basée sur un registre national de patients en Espagne ■ 778 patients inclus : patients atteints de la COVID présentant un indicateur clinique (fièvre ou augmentation des besoins en O₂) + un indicateur laboratoire (Ferritine > 2000, D-dimères > 1500 ou IL-6 > 50) d'un état inflammatoire ■ Exclusions : ventilation mécanique, intubation ou décès < 2 jours suivant l'inclusion à l'étude, utilisation antérieure de corticostéroïdes, administration d'un immunomodulateur ou d'un corticostéroïde ou du TCZ dans les 48 heures précédant l'inclusion à l'étude ■ Traitements étudiés : • TCZ + corticostéroïdes (151 patients) • TCZ monothérapie (88 patients) • Corticostéroïdes à dose intermédiaire (< 250 mg/jr méthylprednisolone équivalent) (117 patients) • Corticostéroïdes à haute dose (> 250 mg/jr méthylprednisolone équivalent) (78 patients) • Aucun traitement (344 patients)	■ Caractéristiques de base : groupes comparables sauf sur le plan de l'âge, du nombre de jours de symptômes et du besoin en O₂ ■ Besoins en oxygène : • 50 à 70 % des patients : masque ou canule nasale • 25 à 30 % des patients : masques avec réservoir • 1 à 4 % des patients : canules nasales à haut débit • 1 à 5 % des patients : ventilation mécanique ■ Critère primaire : • Réduction significative du risque d'intubation et de décès dans le groupe TCZ monothérapie pour toute analyse statistique avec ajustement • Réduction non significative du risque d'intubation et de décès dans le groupe haute dose de corticostéroïdes • Aucune différence entre le groupe de corticostéroïdes à dose intermédiaire ou en combinaison et le groupe témoin concernant le risque d'intubation et de décès • Critère secondaire : pas de différence de taux d'infection secondaire suivant l'administration du TCZ	■ Cohorte observationnelle, donc présence de plusieurs variables confondantes ■ Utilisation de plusieurs analyses statistiques permettant de contrôler différentes variables confondantes et de vérifier la cohérence des résultats ■ La vaste majorité des patients avait de faibles besoins en oxygène, donc pas représentatif de la population aux SI ■ Une des rares études examinant le TCZ en monothérapie et en combinaison avec des corticostéroïdes ■ Soulève une question intéressante : est-ce que l'avantage potentiel du TCZ serait atténué par l'utilisation des corticostéroïdes ?

Publication	Résumé de l'étude	Résultats	Analyses et commentaires
Malgie et coll., septembre 2020 (10)	■ Revue systématique et méta-analyse ■ Exclusion des études si manque de données concernant le critère primaire ou secondaire ■ TCZ administré pour suspicion de tempête de cytokines ■ Critère primaire : effet du TCZ sur la mortalité ■ Critères secondaires : taux d'effets secondaires, mortalité suivant l'admission aux SI, décès suivant l'intubation, nombre de jours pour rétablissement	■ Groupe TCZ : 554 patients ■ Groupe témoin : 804 patients ■ Caractéristiques de base comparables entre les deux groupes sauf : âge, genre, niveaux de CRP (plus élevé dans le groupe TCZ), ratio PaO₂/FiO₂ (plus bas dans le groupe TCZ) Interventions : TCZ vs placebo ■ Groupe ayant reçu le TCZ plus sévèrement atteint ■ Critère primaire : • Réduction de la mortalité dans le groupe TCZ : risque ratio 0,27 (CI 0,12-0,59) • NNT = 8 • Hétérogénéité significative I² = 61 % principalement associée à une étude • Lorsque l'étude portant principalement sur l'hétérogénéité est retirée de l'analyse, la réduction de la mortalité est maintenue : risque ratio 0,34 (CI 0,18-0,66) I² = 19 % • Lorsque le TCZ est combiné aux corticostéroïdes, l'impact sur la mortalité est moindre ■ Critère secondaire : • Aucune différence sur le nombre d'intubations • 1,7 (CI 0,21-1,32) • Aucune différence sur la mortalité post-intubation • 0,28 (CI 0,21-1,32) • Aucune différence sur le taux d'infections secondaires (cependant très peu rapporté dans les études) 1,9 (CI 0,42-8,9)	■ Méta-analyse regroupant un grand échantillon de patients ■ Difficile d'estimer le degré de sévérité de la maladie étant donné que le ratio PaO₂/FiO₂ n'est pas toujours rapporté ■ Proportion de patients intubés vs sous ventilation non invasive vs faible dose d'oxygène n'est pas présentée en détail. Il n'est donc pas possible de déterminer quelle catégorie de patients bénéficierait le plus du traitement ■ Impact sur la mortalité analysé avec et sans utilisation de corticostéroïdes ■ Démonstre encore une réduction de l'effet du TCZ en combinaison avec les corticostéroïdes

Publication	Résumé de l'étude	Résultats	Analyses et commentaires
Gupta et coll. Oct 2020 (11)	■ Étude de cohorte multicentrique, données provenant de l'étude STOP-COVID ■ Autres traitements : selon l'étude STOP-COVID ■ Admissibilité : admission aux SI pour COVID-19 ■ Exclusions : hospitalisation ≥ 1 semaine avant admission à l'USI, dysfonction hépatique, TCZ donné avant admission à l'USI, autre antagoniste de l'IL-6 (étude ou non) ■ Traitement TCZ administré < 2 jours après l'admission aux SI ■ Patients ayant reçu le TCZ > 2 jours après l'admission étaient inclus dans le groupe témoin (30 % patients) ■ Dose administrée variable ■ Critère primaire : mortalité à l'hôpital ■ Critères secondaires : infections secondaires, transaminases, arythmies, complications thrombotiques dans les 14 jours après l'admission aux SI	■ 3 924 patients, 433 ont reçu le TCZ ■ Environ 40 % des patients (groupe TCZ et témoin) n'étaient pas sous ventilation, 50 % des patients étaient sous ventilation ■ Différences entre les groupes : Groupe TCZ : plus jeunes, moins de comorbidités. Plus grande proportion de patients avec hypoxémie sévère (47 % vs 37 %), marqueurs inflammatoires plus élevés et utilisation supérieure de corticostéroïdes (18 % vs 12 %) à l'admission dans le groupe TCZ. ■ Mortalité moindre parmi patients ayant reçu TCZ ■ HR 0,71 (CI 0,56 – 0,92) ■ Mortalité estimée à 30 jours ■ Groupe TCZ 27,5 % (CI 21,2-33,8) ■ Groupe témoin 37,1 % (CI 35,5-38,7) ■ L'association entre le TCZ et la réduction de la mortalité était similaire à travers les différents sous-groupes : âge (< 60 ans), genre (homme ou femme), ratio PaO₂/FiO₂ à l'admission (< 200). ■ Cette association était néanmoins plus significative dans les groupes admis aux SI < 3 jours depuis le début des symptômes. ■ Innocuité : Pas de différence rapportée dans les effets indésirables	■ Grand nombre de patients. ■ Degré variable de sévérité (admissibilité basée sur admission à l'USI et non critères de sévérité spécifiques) ■ Sous-groupes non préalablement définis. ■ Traitements autres globalement comparables entre les groupes. ■ Utilisation des corticostéroïdes plutôt faible globalement (18 % vs 12 %), bien que 50 % des patients étaient sous ventilation (invasive et non invasive). La différence de mortalité pourrait être moindre. ■ Analyse non ajustée pour dose et durée des corticostéroïdes ■ Innocuité évaluée sur une période de 14 jours seulement, ce qui est insuffisant. De plus, il y avait des patients dans le groupe contrôle qui avaient reçu du TCZ mais ils ont été attribués à ce groupe car administration du TCZ > 2 jours après l'admission. ■ 30 % des patients du groupe témoin ont reçu le TCZ > 2 jours après l'admission aux SI. Peu de détails sont fournis à ce sujet sur l'impact potentiel dans l'étude sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité

Publication	Résumé de l'étude	Résultats	Analyses et commentaires
Salvarani et coll. Oct 2020 (12)	■ Étude multicentrique ouverte randomisée ■ 123 patients ■ Traitement administré : TCZ 8 mg/kg (max. 800 mg) IV q 12 h x 2 doses ■ Traitements standards : selon les protocoles de chaque centre, corticostéroïdes compris ■ Inclusion : PaO₂/FiO₂ 200 à 300 mmHg avec masque Venturi ou canule nasale à haut débit ■ Exclusion : Ratio PaO₂/FiO₂ < 200, ■ Ventilation mécanique invasive ou non invasive au moment de l'entrée dans l'étude, conditions empêchant une future admission à l'USI (âge avancé avec multiples comorbidités), insuffisance cardiaque, infection active ■ Critères primaires : détérioration clinique dans les 14 jours après la randomisation, soit admission à l'USI avec ventilation mécanique, mortalité toutes causes confondues, PaO₂/FiO₂ < 150 mmHg ■ Critères secondaires : efficacité de l'administration précoce vs tardive sur l'efficacité, selon la définition ci-dessus	■ Groupe TCZ : 60 patients ■ Groupe TxSd : 63 patients ■ Critère primaire : • Détérioration clinique à 14 jours • Groupe TCZ 28 % vs groupe TxSd 27 % • P 0,87 - aucune différence ■ Critère secondaire : • Aucune différence relative aux admissions aux SI ■ Innocuité : • 14 effets secondaires rapportés dans le groupe TCZ vs 7 effets secondaires dans le groupe TxSd	■ Étude randomisée ■ Puissance statistique calculée à 80 % afin de détecter une réduction relative de détérioration clinique de 50 %, taille d'échantillon requise de 398 patients. ■ Échantillon n'atteint pas la puissance statistique ■ Patients inclus avec maladie légère (pas de ventilation mécanique et PaO₂/FiO₂ 200-300) ■ Patients dont le risque de mortalité plus élevé potentiellement exclus. ■ Faible mortalité dans l'étude (1 décès dans le groupe TCZ et 2 décès dans le groupe TxSd)
COVACTA mémo juillet 2020 clinicaltrials.gov (13)	■ Étude de phase 3 randomisée contrôlée multicentrique à double aveugle (450 patients) ■ Interventions : TCZ vs placebo ■ Inclusion : patients hospitalisés avec SaO₂ < 93 % à l'air ou PaO₂/FiO₂ < 300 mmHg ■ Critères primaires et secondaires : détérioration clinique évaluée en utilisant une échelle ordinale sur 7, mortalité, ventilation mécanique, admission aux SI, à 28 jours suivant la randomisation ■ Traitement administré : TCZ 8 mg/kg IV x 1 dose (max. 800 mg/dose), possibilité d'administrer une dose supplémentaire 12 heures après la première dose si aucune amélioration	■ Détérioration clinique : aucune différence entre les groupes ■ Mortalité : aucune différence ■ Jours sans ventilation : aucune différence ■ Taux d'infections à 28 jours : aucune différence	■ Nombre de patients inclus non disponible dans le mémo, mais d'après clinicaltrials.gov = 450 patients ■ Caractéristiques de bases non disponibles ■ Patients sous ventilation mécanique ne font pas partie des critères d'exclusion, donc auraient pu être inclus et randomisés ■ Traitements concomitants, utilisation de corticostéroïdes, données non disponibles

CONTROVERSES ACTUELLES

La majorité des patients inclus dans les études présentent des besoins d'oxygène faibles à modérés, ce qui est moins représentatif des patients souffrant de SDRA admis aux SI.

Plusieurs études ont été publiées au cours des derniers mois sur l'utilisation du TCZ pour les patients atteints de la COVID-19. Il s'agissait principalement d'études de cohorte rétrospectives ou parfois prospectives, puis plus récemment de quelques études randomisées contrôlées. Les méta-analyses les plus récentes au moment d'écrire ce texte n'incluaient pas ces dernières. La méthodologie de ces études n'est souvent pas optimale pour diverses raisons, selon les études : absence de groupe témoin, différences entre les groupes s'il y a au moins deux groupes, décision sur le traitement selon le clinicien en fonction, faible nombre de patients, populations hétérogènes, etc. Plusieurs études ont également été conduites en Italie et en Espagne au printemps 2020 dans un contexte de pénurie de ressources, où l'objectif était de réduire les admissions aux SI, ce qui a pu influencer sur la sélection des patients. C'est pour ces raisons que, dans ce document, la sélection et la présentation des études ne portent que sur quelques publications.

La majorité des patients inclus dans les études présentent des besoins d'oxygène faibles à modérés, ce qui est moins représentatif des patients souffrant de SDRA admis aux SI. Bien que ces publications produisent plus de données qui demandent à être interprétées, il n'est toujours pas clair de savoir si le TCZ présente un avantage réel par rapport à la mortalité, ni quel groupe de patients bénéficie davantage de ce traitement.

Le rôle de ces marqueurs inflammatoires et des indicateurs respiratoires (ex. : ratio PaO₂:FiO₂) dans la sélection de la thérapie et le suivi de la maladie sont également à éclaircir. Il semble y avoir une corrélation entre les niveaux sériques d'IL-6 et de CRP ainsi que d'autres marqueurs inflammatoires et la sévérité de la maladie (2). En l'absence de niveaux d'IL-6, il n'est pas certain que la CRP puisse être utilisée comme substitut.

Les études publiées soulèvent des questions supplémentaires. Tout d'abord, est-ce que le TCZ présenterait un avantage supérieur s'il était administré avant l'intubation ? Représente-t-il un avantage pour les patients déjà intubés ? Ou si le moment de son début d'administration se situe au-delà des deux premiers jours d'admission à l'USI ? Et est-ce que l'avantage potentiel sur la mortalité est maintenu lors d'une utilisation concomitante de corticostéroïdes ? Est-ce que la voie IV serait plus efficace que la voie SC ? Et quelle serait la dose optimale à administrer ?

Les données d'innocuité dans la population atteinte de la COVID-19 sont peu nombreuses. On ne sait pas encore clairement si le taux de surinfection serait plus élevé parmi les patients ayant reçu le TCZ. En effet, les publications présentent rarement ce résultat et le temps de suivi n'est pas suffisamment long.

Il ne faut pas présumer que les résultats présentés peuvent vraiment être extrapolés à la population canadienne. En effet, plusieurs patients ont été recrutés en Espagne et en Italie, où l'intensité de la pandémie a créé une rareté de ventilateurs et de ressources et où le TCZ aurait été utilisé potentiellement pour prévenir une intubation. Le traitement standard était également différent à ce moment-là : l'hydroxychloroquine et le lopinavir / ritonavir étaient courants alors que les corticostéroïdes l'étaient moins. On ne peut que présumer que le traitement standard durant la récolte de ces données n'était pas équivalent au traitement présentement offert au Québec.

Enfin, les éléments objectifs de suivi et le moment idéal pour les mesurer demeurent à préciser.

PLACE DU TCZ DANS LE TRAITEMENT DU PATIENT ATTEINT DE LA COVID-19 AUX SOINS INTENSIFS

Comme il y a peu d'études disponibles sur l'utilisation du tocilizumab pour les patients admis aux soins intensifs, il est important d'envisager d'abord les thérapies disponibles, dont les données probantes sont meilleures avant de se tourner vers des thérapies telles que le TCZ.

Comme il y a peu d'études disponibles sur l'utilisation du tocilizumab pour les patients admis aux soins intensifs, il est important d'envisager d'abord les thérapies disponibles, dont les données probantes sont meilleures avant de se tourner vers des thérapies telles que le TCZ. Les données actuelles ne permettent pas de se positionner sur la place du TCZ dans la thérapie (si place il y a). Si une étude clinique évaluant cette molécule existe dans un milieu de pratique, elle devrait être prise en compte plutôt que de vouloir utiliser le TCZ sans s'appuyer sur une étude.

Ce qu'on sait :

- Les données actuelles sont majoritairement rétrospectives et proviennent principalement de patients non intubés;
- Le TCZ semble avoir été administré tôt au cours de la maladie (dans certains cas afin de prévenir le recours à un ventilateur);
- Au moment de la réalisation de ces études, l'utilisation de corticostéroïdes ne faisait pas partie du traitement standard des patients. Certaines données semblent indiquer un effet moindre lors de l'utilisation concomitante de corticostéroïdes;
- L'innocuité n'est pas suffisamment bien rapportée et ne nous permet pas encore de nous prononcer sur le sujet;
- La disponibilité du produit n'est pas suffisante pour qu'une utilisation à grande échelle soit réaliste.

CONSIDÉRATIONS CLINIQUES QUANT À L'USAGE DU TCZ POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE LA COVID-19 AUX SOINS INTENSIFS

Les patients qui semblent bénéficier du TCZ sont ceux dont la fonction respiratoire se détériore rapidement dans les jours qui suivent leur hospitalisation et qui nécessitent des soins critiques.

À la lumière des connaissances actuelles :

- Les patients qui semblent bénéficier du TCZ sont ceux dont la fonction respiratoire se détériore rapidement dans les jours qui suivent leur hospitalisation et qui nécessitent des soins critiques. Il n'est toutefois pas nécessaire que le patient soit intubé pour en bénéficier. La littérature actuelle ne permet pas de statuer sur des valeurs de paramètres objectifs pouvant guider le choix des patients pouvant en bénéficier, ni le délai optimal pour l'administrer. Les avantages potentiels rapportés dans les études doivent être confirmés sous la forme d'études randomisées contrôlées.

- Les marqueurs d'inflammation, notamment l'IL-6 et la CRP, sont anormalement élevés parmi la majorité des patients pour lesquels le TCZ a été utilisé, ce qui pourrait aider à déterminer les patients qui en bénéficieraient. Aucune valeur cible n'a été établie. La non-disponibilité de ces tests de laboratoire dans certains établissements ne devrait toutefois pas empêcher d'envisager l'utilisation du TCZ.
- Une ou deux doses intraveineuses de 8 mg/kg, à 12 heures d'intervalle et jusqu'à concurrence de 800 mg/dose, semblent un choix raisonnable. L'équivalence de la voie IV à la voie SC est très peu étudiée et les résultats disponibles semblent favoriser la voie IV par rapport à la voie SC.
- Plusieurs experts croient que le TCZ devrait être envisagé tôt dans l'algorithme de traitement afin de maximiser le potentiel de prévention des dommages pulmonaires associés à la fibrose qui suit la phase inflammatoire. Ceci demeure une hypothèse. Il n'est toutefois pas exclu de l'utiliser en thérapie de secours et/ou lors d'une phase inflammatoire plus tardive de la maladie.
- Un suivi des enzymes hépatiques ainsi que des signes et symptômes d'infection, particulièrement les pneumonies associées au ventilateur, est recommandé dans les jours et les semaines qui suivent l'administration du TCZ.

Retour au cas clinique

À la lumière des considérations cliniques ci-dessus, on peut envisager d'administrer du TCZ à M. GM. Au moment où le patient développe une insuffisance respiratoire sévère (ratio $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2 < 200$), l'administration de TCZ peut être envisagée. Le TCZ peut être une option dans les premiers jours d'intubation, comme il peut être retardé de quelques jours afin d'évaluer la progression du patient après l'utilisation d'autres mesures, telles que des techniques de ventilation spécifiques au SDRA, l'utilisation de bloqueurs neuromusculaires ou l'utilisation de corticostéroïdes.

Tel que nous l'avons mentionné plus haut, il est important d'envisager d'abord les thérapies disponibles appuyées par des données probantes scientifiques plus fiables avant de se tourner vers des thérapies telles que le TCZ. N'oublions pas toutefois qu'un degré d'inflammation élevé et prolongé peut se traduire en une fibrose pulmonaire potentiellement irréversible. Il est possible que les avantages du TCZ soient potentiellement moins significatifs pour un patient souffrant du SDRA depuis plusieurs jours, d'après certains experts. Mais cette hypothèse reste encore à confirmer.

SUIVIS DES SIGNES ET SYMPTÔMES D'INFECTION

Divers marqueurs inflammatoires, particulièrement la CRP et l'IL-6, peuvent être suivis dans les jours qui suivent l'administration du TCZ, quoique leur relation causale avec les effets du TCZ ainsi qu'une valeur considérée comme représentant une amélioration satisfaisante n'aient pas été établies.

Bien qu'ils puissent chevaucher ceux de la COVID-19, les signes et symptômes d'infection, particulièrement de pneumonie associée au ventilateur, devraient être suivis attentivement jusqu'à la sortie des SI et durant le séjour hospitalier du patient.

L'évaluation de l'amélioration du point de vue respiratoire demeure principalement basée sur l'examen clinique ainsi que sur les paramètres d'oxygénation, sans qu'une cible précise ne soit établie pour ces derniers.

À ce jour, les tests d'imagerie ont surtout servi d'aide au diagnostic de la COVID-19. Leur place dans le suivi et la caractérisation de l'amélioration à la suite de l'administration du TCZ demeure à explorer.

RÉFÉRENCES

1. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL et coll. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(4):625-38.
2. Zeng et coll. Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: A meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020;96:467-74. doi: 10.1016/j.ijid.2020.05.055. Epub 2020 May 18.
3. Zhang S, Li L, Shen A et coll. Rational Use of Tocilizumab in the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia. *Clin Drug Investig* 2020;pp.1-8. PMID: 32337664.
4. Riegler LL, Jones GP, Lee DW. Current approaches in the grading and management of cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Ther Clin Risk Manag* 2019;28(15):323-35.
5. Roche Canada. Monographie de tocilizumab (ACTEMRA).
6. Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP et coll. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020;ciaa954. doi: 10.1093/cid/ciaa954.
7. Guaraldi G, Meschiari M. et coll. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020;2(8):e474-84.
8. Menzella F, Fontana M, Salvarani C, Massari M, Ruggiero P, Scelfo C, Barbieri C, Castagnetti C, Catellani C, Gibellini G, Falco F, Ghidoni G, Livrieri F, Montanari G, Casalini E, Piro R, Mancuso P, Ghidorsi L, Facciolo N. Efficacy of tocilizumab in patients with COVID-19 ARDS undergoing noninvasive ventilation. *Crit Care* 2020;24(1):589. doi: 10.1186/s13054-020-03306-6. PMID: 32993751; PMCID: PMC7523258.
9. Rodríguez-Baño J, Pachón J, Carratalà J, Ryan P, Jarrín I, Yllescas M, Arribas JR, Berenguer J. SAM-COVID Study Group. Treatment with tocilizumab or corticosteroids for COVID-19 patients with hyperinflammatory state: a multicentre cohort study (SAM-COVID-19). *Clin Microbiol Infect* 2020;S1198-743X(20)30492-4. doi: 10.1016/j.cmi.2020.08.010. Epub ahead of print. PMID: 32860964; PMCID: PMC7449935.
10. Malgouyres J, Schoones JW, Pijls BG. Decreased mortality in COVID-19 patients treated with Tocilizumab: a rapid systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Infect Dis* 2020;ciaa1445. doi: 10.1093/cid/ciaa1445. PMID: 32964913; PMCID: PMC7543350.
11. Gupta S, Wang W, Hayek S et coll. Association Between Early Treatment With Tocilizumab and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2020. PMID: 33080002
12. Salvarani C, Dolci G, Massari M et coll. Effect of Tocilizumab vs Standard of care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID19 pneumonia: a randomized controlled trial. *JAMA Intern Med* 2020;e206615. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6615.
13. Roche. [en ligne] <https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-07-29.htm> (site consulté en août 2020).



**Association des pharmaciens des
établissements de santé du Québec**

4050, rue Molson, bureau 320
Montréal (Québec) H1Y 3N1

Téléphone : 514 286-0776
Télécopieur : 514 286-1081
info@apesquebec.org
apesquebec.org