



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



BaladoCritique : club de lecture médical

Chez les sujets hospitalisés pour COVID-19, est-ce que le baricitinib diminue la mortalité à 28 jours comparativement aux traitements standards tout en étant sécuritaire ?



In patients hospitalized for COVID-19, does baricitinib reduce 28-days mortality compared to standard treatment, and is it safe?

INFO ARTICLE

Mots clés :
COVID-19
Traitement
Baricitinib

Keywords:
COVID-19
Treatment
Baricitinib

1. Mise en contexte

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est responsable de plus de 6 millions de décès dans le monde en date d'août 2022 [1]. La réponse inflammatoire systémique joue un rôle clé dans la pathophysiologie des complications pulmonaires et thrombotique de l'hôte [2,3]. L'essai clinique randomisé factoriel RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy) évalue l'efficacité de différents traitements dans la COVID-19, et a déjà démontré une diminution de mortalité avec la dexaméthasone et le tocilizumab chez les sujets hospitalisés pour la COVID-19 [4,5]. Le baricitinib, un inhibiteur Janus kinase, a démontré un potentiel intéressant dans quelques études récentes, mais cela reste à confirmer [6–8]. Le volet baricitinib de l'essai RECOVERY visait à évaluer l'efficacité de ce traitement chez des patients hospitalisés avec la COVID-19 [9].

2. Que démontre l'étude RECOVERY, volet baricitinib ?

Dans cet essai clinique randomisé ouvert, 8156 patients hospitalisés en Angleterre en raison de la COVID-19 (suspectée ou confirmée) ont été inclus. Les sujets de moins de 2 ans, avec débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) < 15 mL/min/1,73 m² ou en dialyse, avec neutropénie < 0,5 × 10⁹/L, avec tuberculose active ou enceinte ou allaitant ont été exclus. Les sujets ont été assignés de façon aléatoire soit dans le groupe traitements standards + baricitinib (n = 4148) 4 mg une fois par jour (à dose ajustée selon la fonction rénale) pour 10 j ou jusqu'au congé de l'hôpital, soit dans le groupe traitements standards (n = 4008). Le critère de jugement principal d'efficacité était la mortalité à 28 j de suivi.

Les sujets inclus dans l'essai clinique étaient principalement des hommes (66 %), âgés de 58 ans en moyenne (0,8 an plus âgé dans le

groupe baricitinib) ; 47 % avaient des comorbidités majeures, dont 19 % une maladie cardiaque et 21 % une maladie pulmonaire chronique. Les sujets étaient vaccinés dans 42 %. La protéine C réactive médiane était de 84–87 mg/L. Les sujets étaient symptomatiques depuis neuf jours et étaient hospitalisés depuis un jour en moyenne. Lors de la randomisation, 5 à 6 % n'avaient pas d'oxygénothérapie, 68 % étaient sous oxygène seul, 24 % sous ventilation non effractive et 3 % étaient sous ventilation mécanique. Comme co-interventions, 95 % ont aussi reçu de la dexaméthasone, 23 % du tocilizumab et 20–21 % du remdésivir.

Après 28 j de suivi, le décès est survenu chez 13,6 % des sujets dans le groupe baricitinib comparativement à 12,4 % dans le groupe traitements standards, soit un rapport de taux (RT) ajusté pour l'âge de 0,87 (IC 95 % : 0,77–0,99 ; p = 0,028). Cependant l'analyse non ajustée pour l'âge ne rapportait pas de différence statistiquement significative entre les groupes de traitement (p = 0,10). Il n'était donc pas possible de calculer un nombre de sujets à traiter ni un indice de fragilité.

La probabilité d'obtenir le congé de l'hôpital dans les 28 j était plus grande chez les sujets traités par baricitinib (80 % comparativement à 78 %, RT 1,10, IC 95 % : 1,04–1,15), alors que le risque de progression vers le besoin d'une ventilation mécanique ou vers le décès chez les patients n'en recevant pas au départ était moindre (RT 0,89, IC 95 % : 0,81–0,98). Il n'y a pas eu de différence significative dans l'analyse des sous-groupes.

Comme effets indésirables du traitement, il n'y a pas eu d'augmentation du pourcentage d'infections autre que la COVID-19 ni d'événement thromboembolique ou hémorragique avec le baricitinib.

Les auteurs de l'essai clinique RECOVERY ont aussi procédé à une méta-analyse avec huit autres essais cliniques utilisant un inhibiteur Janus kinase (baricitinib, ruxolitinib et tofacitinib). En combinant les résultats des études comprenant 12 174 sujets, le RT pour la mortalité est de 0,80 (IC 95 % 0,72–0,89).

3. Critique

Le volet baricitinib de l'essai clinique RECOVERY voulait répondre à une question clinique importante. La méthodologie de l'essai clinique est solide et démontre que ce médicament réduit la mortalité dans la COVID-19, résultat confirmé par une méta-analyse. Et ces résultats sont applicables dès maintenant avec ce médicament oral facile d'utilisation.

Cependant, il s'agit d'un essai clinique pragmatique ouvert, fait chez des sujets hospitalisés. Les sujets inclus étaient souvent non vaccinés et malades avant l'apparition du variant omicron. Les résultats sont significatifs seulement lorsque ajustés pour l'âge, et l'intervalle de confiance est large, témoignant d'une incertitude quant à la précision de l'effet. Enfin, les résultats à six mois seront à suivre.

Commentaires

Le baricitinib rejoint la dexaméthasone et le tocilizumab dans l'arsenal thérapeutique des sujets hospitalisés pour la COVID-19. Le bénéfice du traitement est complémentaire aux stéroïdes, mais étant donné son coût et sa disponibilité, il devrait être réservé aux sujets les plus malades. À noter que le baricitinib est maintenant recommandé par divers organismes comme le National Institutes of Health et l'Organisation mondiale de la santé [10,11].

Si vous voulez entendre une description plus détaillée de l'essai clinique, vous pouvez écouter l'épisode 50 de « Baladocritique : club de lecture médical », sur iTunes, Stitcher ou au www.baladocritique.com.

Vous pouvez aussi nous suivre sur Twitter : @baladocritique.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Annexe A. Flash code

Accédez à la description de l'étude en utilisant le lien (ou le code Flash) suivant : <https://www.usherbrooke.ca/baladocritique/fileadmin/sites/baladocritique/images/Infographies/Infographie.png>.

**Références**

- [1] <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>.

- [2] Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med* 2020;383(23):2255–73.
- [3] Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med* 2020;26(10):1636–43.
- [4] RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384(8):693–704.
- [5] RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): A randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021;397(10285):1637–45.
- [6] Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:795–807.
- [7] Ely EW, Ramanan AV, Kartman CE, et al. Efficacy and safety of baricitinib plus standard of care for the treatment of critically ill hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: an exploratory, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2022;10:327–36.
- [8] Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): A randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021;9:1407–18.
- [9] Abani O, Abbas A, Abbas F, Abbas J, Abbas K, Abbas M, et al. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): A randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. *Lancet* 2022;400(10349):359–68.
- [10] National Institutes of Health [accessed Feb 28, 2022] <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinicalmanagement/hospitalized-adults-therapeutic-management/>.
- [11] WHO. Therapeutics and COVID-19: Living guideline. V9.2. 14 Jan. <https://app.magicapp.org/#/guideline/nBkO1E/rec/E5AOaN> (accessed Feb 25, 2022).

L. Lanthier^{a,*}

M.-É. Plourde^b

M. Cauchon^c

^a Département de médecine spécialisé, service de médecine interne générale, université de Sherbrooke, 580, Bowen Sud, Sherbrooke J1G 2E8, Québec, Canada

^b Département de médecine nucléaire et radiobiologie, service de radio-oncologie, université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada

^c Département de médecine familiale et de médecine d'urgence, université Laval, Québec, Canada

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : lanthier01@videotron.ca
(L. Lanthier)

Disponible sur Internet le 8 septembre 2022