



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.

immune systémique de la cohorte French RMD Covid 19, la prise d'HCQ comme DMARD n'a pas modifié le taux de positivité de la PCR nasale, n'a pas modifié la présentation clinique et n'a pas prévenu la survenue de forme sévère de l'infection à SARS CoV-2 comparativement aux patients sans HCQ.

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

Références

- [1] Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis* 2003;3(11):722–7.
- [2] Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020;30(3):269–71.
- [3] FAI2R/SFR/SNFMI/SOFREMIP/CRI/IMIDIATE consortium and contributors. Severity of COVID-19 and survival in patients with rheumatic and inflammatory diseases: data from the French RMD COVID-19 cohort of 694 patients. *Ann Rheum Dis* 2020.

<https://doi.org/10.1016/j.revmed.2021.03.233>

CO073

Efficacité du Tocilizumab dans la COVID-19 modérée à sévère : une cohorte française exposé-non exposé



Q. Richier¹, V. Jachiet^{2,*}, F. Carrat³, N. Abisror⁴, P. Jerome⁵, G. Marc⁶, L. Placais⁴, A. Fayand⁷, A. Adedjouma⁴, D. Gobert⁸, S. Riviere⁴, M. Chauchard⁹, M. Gatfosse⁸, D. Chopin¹⁰, T. Mahévas¹¹, M. Morgand¹², J.L. Meynard¹³, O. Fain¹⁴, K. Lacombe¹⁵, A. Mekinian¹⁴

¹ Médecine interne, CHU Nord Félix Guyon, Saint-Denis

² Service de médecine interne, Hôpital Jean Verdier, Bondy

³ Inserm u707, 27, rue Chaligny, Paris

⁴ Médecine Interne, Hôpital Saint-Antoine, Paris

⁵ Maladies infectieuses, Hôpital Saint-Antoine AP-HP, Paris

⁶ Anesthésie réanimation, Hôpital Saint-Antoine AP-HP, Paris

⁷ Service de médecine interne, Hôpital Tenon, Paris

⁸ Médecine interne, Hôpital Saint-Antoine, Paris

⁹ Médecine interne, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris

¹⁰ Département de médecine interne, Hôpital Lariboisière, Paris

¹¹ Médecine Interne-Rhumatologie, Hôpital de la Croix Saint-Simon, Paris

¹² Médecine interne, hôpital Lariboisière, 2, rue Ambroise Paré

¹³ Maladies infectieuses et tropicales, Hôpital Saint-Antoine, Paris

¹⁴ Médecine interne, hôpital Saint-Antoine, 184, rue du Faubourg, Saint-Antoine, Paris

¹⁵ Maladies infectieuses, Hôpital Saint-Antoine, Paris

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : vincent.jachiet@gmail.com (V. Jachiet)

Introduction L'infection par le SARS-CoV-2 peut mener à un syndrome de détresse respiratoire aigu dont la mortalité était estimée à 50 % au début de l'épidémie. Ces formes sévères étant significativement associées à un état d'hyperinflammation, et notamment à un niveau élevé d'interleukine-6, il a été proposé que cibler la voie de signalisation de cette interleukine majoritairement pro-inflammatoire, puisse réduire la mortalité de la COVID-19. Pour autant, un an après le début de la pandémie, la place de ces inhibiteurs, dont le Tocilizumab, un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de l'interleukine-6, reste à déterminer.

Patients et méthodes Cohorte exposé-non exposé en vie réelle, monocentrique et menée à l'hôpital Saint-Antoine, Paris, France, avant la mise en place de l'essai randomisé CORIMUNO-TOCI. Étaient inclus les patients de plus de 18 ans qui présentaient une forme modérée à sévère de COVID-19, selon la définition de l'OMS, et qui nécessitaient une oxygéno-requérance ≥ 4 L/min, associée à un syndrome inflammatoire biologique (CRP > 50 mg/L). Étaient exclus les patients qui portaient des contre-indications au Tocili-

zumab (antécédent de sigmoïdite ou de diverticulite, une cytolysse hépatique supérieure à 5 N, une allergie connue au Tocilizumab, ou une infection bactérienne active.) Par ailleurs, les patients qui étaient transférés en soins intensifs dans les premières 24 h après l'injection de Tocilizumab étaient exclus de notre étude, puisque ils étaient inclus dans une étude qui évaluait le Tocilizumab en réanimation. Les patients du groupe Tocilizumab recevaient une injection de 8 mg/kg (maximum 800 mg) de Tocilizumab associée aux soins courants et les patients du groupe soins courants ne recevaient que les soins courants. Pour assurer la comparabilité des deux groupes nous avons utilisé le score de propension. Notre critère de jugement principal était le délai de sevrage en oxygène. Les critères de jugement secondaire étaient : le transfert en soins intensifs, le besoin de ventilation mécanique, le décès toutes causes confondues, le décès au dixième jour, la durée d'hospitalisation ainsi que les scores composites intubation ou décès et transfert en soins intensifs ou décès.

Résultats Cinquante patients ont été inclus dans le groupe Tocilizumab et 52 patients dans le groupe soins courants. L'âge moyen était de $68,9 \pm 2$ ans et 71 % des patients étaient des hommes. Les patients du groupe Tocilizumab étaient plus fréquemment diabétique (34 % vs 13 % ; $p = 0,02$), et avaient un niveau d'oxygène moyen plus élevé (9,1 L/min vs 6,8 L/min ; $p = 0,0002$). Les patients du groupe Tocilizumab avaient reçu plus de corticoïdes que les patients du groupe soins courants (53 % vs 6 % ; $p < 0,0001$). Le délai de sevrage en oxygène n'était pas différent dans les deux groupes, 14,1 [IQR 7-19] jours dans le groupe Tocilizumab versus 12,2 [IQR 7,5-14] jours dans le groupe soins courants, hazard ratio ajusté à 1,53 (IC95 % (0,96-2,45) ; $p = 0,073$). Il n'y avait pas non plus de différence concernant les critères de jugement secondaires.

Discussion Dans cet essai, nous rapportons une absence de bénéfice du Tocilizumab dans les formes modérées à sévères de la COVID-19. L'injection de Tocilizumab à la posologie de 8 mg/kg n'améliorait pas le délai de sevrage en oxygène, et ne réduisait pas la nécessité d'intubation, de transfert en soins intensifs ou la mortalité. Cette absence de différence peut être expliquée, en partie, par le fait que les patients du groupe Tocilizumab étaient plus graves (oxygéno-requérance plus élevée) et comorbides (plus fréquemment diabétiques). En revanche, ces patients avaient reçu plus de corticoïdes qui est aujourd'hui un traitement recommandé dans la prise en charge des patients sous oxygène, atteints de la COVID-19. Notre étude manque aussi de puissance, une récente méta-analyse estimait à 2300 patients (dans chaque bras) le nombre de sujet nécessaire pour mettre en évidence une différence significative si celle-ci existait.

Conclusion Un essai randomisé récent qui incluait un nombre de sujet suffisant, en cours de publication, a montré des résultats encourageants, avec une diminution de la mortalité à 28 jours chez les patients traités par Tocilizumab (majoritairement en associations au corticoïdes). Toutefois la question du meilleur moment de l'injection de Tocilizumab chez les patients atteints de COVID-19 reste entière.

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

<https://doi.org/10.1016/j.revmed.2021.03.234>