



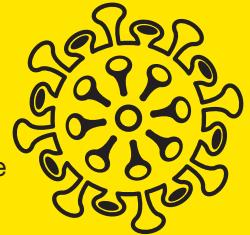
DÉSINTOX

TOCILIZUMAB Entre espoir et désillusion

LA SITUATION EN DEUX MOTS

«Efficace», «encourageant», «premier espoir»... Ce 27 avril, la presse se fait l'écho des résultats de l'étude d'un nouveau traitement pour les cas sévères de Covid-19 : le tocilizumab. En pleine tourmente hydroxychloroquine, l'AP-HP n'échappe pas à la course effrénée de thérapeutiques et publie un communiqué mettant en avant les résultats prometteurs de cet anticorps monoclonal. Une communication hâtive qui entraînera la démission du comité de suivi et de surveillance de l'étude.

Lea Galanopoulou



Que dit le communiqué ?

Publié fin avril, le communiqué de presse titre sans appel : «*Le tocilizumab améliore significativement le pronostic des patients avec pneumonie Covid moyenne ou sévère.*» Ces résultats sont les premiers d'un vaste essai clinique mis au point par l'AP-HP : **CORIMUNO-19**. Des protocoles qui s'intéressent depuis fin mars à l'efficacité de six immunomodulateurs dans le traitement du Covid-19 : sarilumab, tocilizumab, anakinra, sarilumab + hydroxychloroquine, transfusions de plasma de convalescents, et éculizumab.

Éthique ou com'?

L'AP-HP fait état d'un essai randomisé contrôlé ouvert multicentrique. Sur 129 patients hospitalisés pour une pneumonie Covid moyenne ou sévère (sans nécessité de réanimation), 64 avaient reçu le traitement habituel, et 65, ce traitement plus du tocilizumab. Le critère pour juger de l'efficacité était «*la combinaison du besoin de ventilation ou du décès à J14*», indique l'AP-HP, qui annonce dans la foulée les résultats : «*Le critère de jugement principal a été atteint chez une proportion significativement plus faible de patients dans le bras tocilizumab.*»

«Significativement plus faible», mais en quelle proportion? Impossible de le vérifier puisque aucune étude scientifique n'a pour l'heure été publiée, comme nous l'a confirmé mi-mai l'AP-HP. Pourquoi communiquer des résultats non validés un mois seulement

après le début de l'essai clinique? «*Les chercheurs et le promoteur se sont sentis obligés, d'un point de vue éthique, de communiquer ces informations, en attendant l'examen par les pairs, tout en continuant le suivi plus long de ces patients*», précise l'établissement.

Un anticorps prometteur...

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal qui bloque les récepteurs à l'interleukine 6. Il est aujourd'hui indiqué dans le traitement des polyarthrites et arthrites juvéniles idiopathiques systémiques, sous la spécialité Roactemra. Chez les malades Covid développant des insuffisances respiratoires, des taux sanguins élevés d'IL-6, 2, 7 et 10 ont été observés, témoignant d'un «orage cytokinique». Le tocilizumab viendrait donc annihiler cette réaction immunitaire, en se liant spécifiquement aux récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6, cytokine pro-inflammatoire.

D'ailleurs, fin janvier, la HAS avait accordé un avis positif à l'extension d'AMM du tocilizumab dans le traitement du syndrome de **libération des cytokines** post-immunothérapie. Son mode d'action contre le Covid-19 tient donc la route.

... à l'efficacité non prouvée!

Fin mars, une petite étude chinoise avait déjà évalué l'intérêt du tocilizumab. L'essai, dont les résultats sont publiés dans PNAS, suit 20 patients sévèrement atteints du Covid, tous ayant reçu du tocilizumab. Dans les

5 jours qui suivent l'injection, 15 des 20 patients (75 %) avaient réduit leur apport en oxygène et 90 % avaient vu leurs opacités pulmonaires régresser. Des chiffres encourageants. Seulement, sans groupe contrôle, impossible d'imputer ces améliorations au tocilizumab.

Un mois plus tard, une méta-analyse en préprint menée par des chercheurs de Nottingham nous renseigne un peu plus. Et leurs conclusions sont beaucoup plus réservées sur le tocilizumab : «*Toutes les études présentaient un risque de biais modéré ou élevé, avec de multiples limitations. Des données insuffisantes et une hétérogénéité interétudes ont empêché la méta-analyse.*» En conséquence, «*l'inhibition de l'IL-6 nécessite une évaluation plus approfondie dans la gestion de la réponse hyperinflammatoire présumée associée à Covid-19 sévère. Ces premières données sont considérées comme générant des hypothèses et justifient la nécessité d'études cliniques randomisées bien conçues.*»

Démission d'experts

La communication de l'AP-HP était-elle trop hâtive? Certainement, comme en atteste la démission en bloc du comité de surveillance et de suivi des données de l'essai clinique. Une décision collective, en raison de «vifs désaccords». Les experts regrettent notamment des changements de critères dans l'étude en cours de route. Un audit de l'ANSM devrait également être mené sur cet essai clinique. •