

Cet outil clinique s'adresse principalement aux cliniciens. Il est fourni à titre indicatif et ne remplace pas le jugement du clinicien qui exerce les activités qui lui sont réservées par la loi ou par un règlement. Le contenu repose sur une revue rapide en continu de la littérature scientifique disponible au moment de sa réalisation et il est soutenu par le savoir et l'expérience d'experts québécois qui ont contribué à sa réalisation. Dans les circonstances d'une telle urgence de santé publique, l'INESSS reste à l'affût de toutes nouvelles données susceptibles de lui faire modifier cet outil qui se veut complémentaire aux autres documents de l'INESSS. Pour plus de détails, consulter [inesss.qc.ca/COVID-19](https://inesss.qc.ca/COVID-19).

### PRÉSENTATION CLINIQUE

- Pour une liste de symptômes et signes de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19), consulter le tableau disponible [ici](#).
- Les formes sévères de la maladie comprennent une pneumonie virale qui peut évoluer vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), puis vers des complications associées à de hauts niveaux de cytokines pro-inflammatoires.

#### ÉCHELLE DE PROGRESSION CLINIQUE

Échelle ordinale de l'OMS <sup>1</sup>	Catégorisation	
	Stade	Échelon
1. En communauté, asymptomatique, ARN viral détecté 2. En communauté, symptomatique, sans besoin d'assistance 3. En communauté, symptomatique, besoin d'assistance 4. Hospitalisé, sans besoin d'oxygénation <sup>2</sup>	Léger	1, 2 ou 3
5. Hospitalisé, état nécessitant une oxygénation par masque ou lunette nasale (O <sub>2</sub> +) 6. Hospitalisé, état nécessitant une oxygénation nasale à haut débit <b>OU</b> une ventilation mécanique non invasive (O <sub>2</sub> ++)	Modéré	4 ou 5
7. Hospitalisé, état nécessitant une ventilation mécanique invasive (pO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≥ 150 <b>OU</b> SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≥ 200 [O <sub>2</sub> +++]) <b>ET</b> une intubation 8. Hospitalisé, état nécessitant une ventilation mécanique invasive (pO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 150 <b>OU</b> SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 200 [O <sub>2</sub> +++]) <b>OU</b> un vasopresseur 9. Hospitalisé, état nécessitant une ventilation mécanique invasive (pO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 150 [O <sub>2</sub> +++]) <b>ET</b> un vasopresseur <b>OU</b> une dialyse <b>OU</b> ECMO 10. Mort	Sévère à critique	6, 7, 8, ou 9

1. WHO Working Group. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *The Lancet Infectious diseases* 2020;20(8):e192-e7.

2. Si le sujet est hospitalisé uniquement pour un isolement (sans besoin d'oxygénation ou de soins médicaux), le classer comme sujet en communauté.

Acronymes et abréviations: pO<sub>2</sub>: pression partielle en oxygène; FiO<sub>2</sub>: fraction inspirée en oxygène; SpO<sub>2</sub>: saturation pulsée en oxygène; ECMO: oxygénation extracorporelle par membrane

### BIOTHÉRAPIES DIRIGÉES CONTRE LE RÉCEPTEUR DE L'IL-6

- Le tocilizumab et le sarilumab sont des anticorps monoclonaux dirigés contre le récepteur de l'interleukine 6 (IL-6).
- Pour exercer ses fonctions, l'IL-6 se lie d'abord à son récepteur. Le complexe ainsi formé s'associe à la glycoprotéine 130 transmembranaire, laquelle possède plusieurs motifs de signalisation intracellulaire dont l'activation mène notamment à l'expression génique de marqueurs de l'inflammation.
- La participation de l'IL-6 au processus inflammatoire observé chez les patients qui ont développé une forme grave de la COVID-19 est relativement bien établie.
- Les résultats d'une revue systématique avec méta-analyses ont montré que les patients qui ont développé une forme sévère ou critique de la maladie présentent des taux d'IL-6 près de trois fois plus élevés que ceux des patients qui ont une maladie modérée. Il existe une association significative entre des taux élevés d'IL-6 et des issues cliniques défavorables comme l'admission aux soins intensifs, le SDRA et le décès.

### ANALYSES DE LABORATOIRE RELATIVES AU TRAITEMENT

- Pour les analyses de laboratoire pertinentes dans le contexte de la COVID-19 chez les adultes, consulter le tableau disponible [ici](#).

#### ANALYSES DE LABORATOIRE AVANT ET APRÈS L'AMORCE DU TRAITEMENT AVEC DU TOCILIZUMAB OU DU SARILUMAB

Analyse	Avant l'amorce	Après l'amorce
Protéine C réactive (PCR) <sup>2</sup>	✓	PRN <sup>1</sup>
Bilan hépatique	✓	PRN <sup>1</sup>
Formule sanguine complète (FSC)	✓	PRN <sup>1</sup>

1. À moins que l'état de la personne ne l'exige, il est préférable de limiter la fréquence de certaines analyses normalement demandées et d'amalgamer les prises de sang pour diminuer le risque d'exposition des professionnels qui font les prélèvements et rationaliser l'utilisation des équipements de protection individuelle et du matériel médical.

2. L'usage de ces biothérapies pourraient moduler les mesures de marqueurs inflammatoires et masquer les signes classiques d'infection.

## PRINCIPES DE TRAITEMENT

- ➔ Selon l'état actuel des connaissances, l'usage du tocilizumab permettrait de réduire les besoins d'assistance respiratoire ou cardiovasculaire et la mortalité chez :
  - Les patients hospitalisés en raison de la COVID-19 en oxygénothérapie et en présence d'une inflammation systémique caractérisée par une élévation de la PCR (plus de 75 mg/L) à l'amorce du traitement (étude RECOVERY);
  - Les patients hospitalisés depuis moins de 14 jours en raison de la COVID-19 et dont l'assistance respiratoire ou cardiovasculaire<sup>1</sup> a commencé très récemment (idéalement au cours des 24 dernières heures<sup>2</sup>) à l'amorce du traitement (étude REMAP-CAP).
- ➔ L'effet du tocilizumab s'ajoute à celui des corticostéroïdes systémiques lorsqu'il est administré de façon concomitante.
- ➔ Bien qu'un effet de classe soit probable, les données sont plus robustes pour le tocilizumab que pour le sarilumab.

 La représentation graphique des données scientifiques actuelles sera bientôt disponible.

- ➔ L'amorce d'un traitement avec un corticostéroïde systémique est fortement suggérée chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état nécessite une oxygénation à faible débit, une oxygénation à haut débit, une ventilation mécanique invasive ou non invasive, une ECMO ou l'usage d'un vasopresseur ou d'un inotrope. Pour les recommandations sur l'usage des corticostéroïdes systémiques, consulter [l'outil clinique correspondant](#).
- ➔ D'autres médicaments aux propriétés immunomodulatrices (p. ex. biothérapies contre la voie de l'IL-1 ou contre le facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages [GM-CSF]) sont actuellement à l'étude. Pour connaître l'état actuel des connaissances scientifiques sur différents médicaments à visée thérapeutique, consulter [inesss.qc.ca/COVID-19](https://inesss.qc.ca/COVID-19).

1. Oxygénation à haut débit, ventilation mécanique invasive ou non invasive, vasopresseur ou inotrope.

2. Le principe est de traiter le plus tôt possible les patients qui pourraient le plus en bénéficier.

## POSITIONS CLINIQUES

### CONSIDÉRATIONS IMPORTANTES

-  Compte tenu du manque de données cliniques disponibles, des incertitudes scientifiques demeurent concernant :
- les personnes de moins de 18 ans et les femmes enceintes
  - les avantages cliniques du sarilumab

La participation aux efforts de recherche demeure importante pour documenter les effets de ces médicaments dans le traitement de la COVID-19. Ainsi, pour les conditions où des incertitudes persistent et lorsque le contexte le permet, un enrôlement des patients dans un protocole de recherche devrait être privilégié.

Considérant les risques de pénurie, le recours au tocilizumab, ou alternativement au sarilumab, chez des patients atteints de formes graves de COVID-19 devrait être réservé aux circonstances dans lesquelles leurs avantages cliniques ont été clairement démontrés. La disponibilité de ces biothérapies devra être préservée pour certaines indications sans autre option de remplacement, par exemple pour les patients atteints d'un syndrome de libération des cytokines causé par une immunothérapie à base de cellules CART.

STADE	Léger		Modéré		Sévère à critique	
			O <sub>2</sub> +	O <sub>2</sub> ++	O <sub>2</sub> +++	
Échelon à l'amorce du traitement par tocilizumab	1-2-3		4	5	6	7-8-9
Adultes			 En ajout à la dexaméthasone	 En ajout à la dexaméthasone	 En ajout à la dexaméthasone	 En ajout à la dexaméthasone
< 18 ans						
Grossesse						

 Fortement suggéré pour cette population **en combinaison avec des standards de soins comprenant la dexaméthasone ou un corticostéroïde équivalent**, idéalement lorsque le patient est hospitalisé depuis moins de 14 jours en raison de la COVID-19 et qu'environ 24 h ou moins séparent l'amorce du traitement et la mise en place de l'assistance respiratoire, à moins d'une contre-indication. Selon l'état actuel des connaissances : avantage clinique concernant l'évolution clinique, la durée de l'hospitalisation, le taux d'admission et la durée du séjour aux soins intensifs ainsi que la mortalité; faible risque d'apparition d'effets indésirables majeurs. Niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité du tocilizumab : de modéré à élevé.

 Pourrait être amorcé pour cette population **en combinaison avec des standards de soins comprenant la dexaméthasone ou un corticostéroïde équivalent, uniquement en présence d'une inflammation systémique caractérisée par une élévation de la protéine C réactive (plus de 75 mg/L) chez des patients à haut risque de complications**, à moins d'une contre-indication. Selon l'état actuel des connaissances : avantage clinique concernant l'évolution clinique, la durée de l'hospitalisation, le taux d'admission et la durée du séjour aux soins intensifs ainsi que la mortalité; faible risque d'apparition d'effets indésirables majeurs. Niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité du tocilizumab : de faible à modéré.

 Usage non conseillé pour cette population en raison de la plausibilité biologique moindre, de l'incertitude scientifique quant aux avantages potentiels selon le stade de l'infection, des risques qui pourraient surpasser les avantages ou parce que d'autres options thérapeutiques pourraient être plus avantageuses. Niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité du tocilizumab : insuffisant

 Populations majoritairement exclues des études. Le traitement, **en combinaison avec des standards de soins**, pourrait être considéré au cas par cas pour ces populations si les avantages surpassaient les risques. Un enrôlement dans un protocole de recherche demeure toutefois une option possible. Niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité et l'innocuité des biothérapies dirigées contre l'IL-6 ou son récepteur dans le contexte de la COVID-19 : insuffisant.

Symboles et acronyme : O<sub>2</sub>+ : oxygénation par masque ou lunette nasale; O<sub>2</sub>++ : oxygénation nasale à haut débit OU ventilation mécanique non invasive; O<sub>2</sub>+++ : oxygénation par ventilation mécanique invasive ou ECMO

## MODALITÉS D'USAGE

Médicament	Posologie	Durée du traitement	Perfusion <sup>3</sup>
<b>CHOIX À PRIVILÉGIER</b>			
<b>Tocilizumab<sup>1</sup></b>	> 30 kg et ≤ 40 kg : 8 mg/kg <sup>2</sup> > 40 kg et ≤ 65 kg : 400 mg > 65 et ≤ 90 kg : 600 mg > 90 kg : 800 mg  <b>Autre posologie : 8 mg/kg (max. 800 mg)</b>	Injection unique <sup>8</sup>	Dilution <sup>4</sup> dans 100 ml de NaCl 0,9 % Durée : 60 minutes <sup>5</sup>
	< 30 kg : 12 mg/kg <sup>2</sup>	Injection unique <sup>8</sup>	Dilution <sup>4</sup> dans 50 ml de NaCl 0,9 % Durée : 60 minutes <sup>5</sup>
<b>OPTION ALTERNATIVE<sup>6</sup></b> sauf pour les patients en oxygénothérapie à faible débit (échelon 5)			
<b>Sarilumab<sup>1,6,7</sup></b>	> 40 kg : 400 mg	Injection unique <sup>8</sup>	Dilution <sup>4</sup> dans 100 ml de NaCl 0,9 % Durée : 60 minutes <sup>5</sup>

1. Usage hors indication.

2. Pour les moins de 40 kg, extrapolation de l'usage en CART.

3. En présence de réactions mineures (nausées, léger prurit, céphalées, légers frissons ou rougeur au visage) : arrêter la perfusion et reprendre à 50% du débit après la résolution des symptômes. Si réaction de modérée à sévère, arrêter la perfusion.

4. Préparation de la solution pour perfusion : étant donné que les fioles de tocilizumab et de sarilumab ne contiennent pas d'agent de conservation, la reconstitution et la dilution du produit doivent être effectuées selon une technique aseptique. Bien que stable durant 24 heures après sa reconstitution, la solution préparée devrait idéalement être administrée immédiatement. Agiter doucement le mélange de tocilizumab, ou de sarilumab, au NaCl 0,9% pour éviter de faire mousser le produit et de potentiellement endommager les anticorps.

5. Le débit de perfusion suivant est recommandé : 10 ml/h durant les 15 premières minutes, puis 130 mL/h durant les 45 minutes restantes suivi d'un rinçage salin de 20 mL.

6. En cas de pénurie de tocilizumab, chez des patients qui n'ont pas encore reçu de tocilizumab pour traiter la COVID-19.

7. Administration intraveineuse pour indication de COVID-19 selon les études. Voie d'administration non officielle selon la monographie canadienne.

8. Une injection unique doit être privilégiée étant donné l'incertitude concernant les preuves de l'avantage clinique supplémentaire d'une deuxième dose ainsi que la nécessité de maximiser l'approvisionnement disponible.

## INFORMATION SUR LES MÉDICAMENTS

<b>Contre-indications</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antécédent d'allergie à l'un des constituants de la formulation</li> <li>• Infection grave ou latente (tuberculose, par exemple)</li> <li>• Choc septique</li> <li>• Condition préexistante ou traitement concomitant (p. ex. autre agent biologique) résultant en une immunosuppression</li> <li>• ALT ou AST supérieure à 5 fois la limite normale supérieure</li> <li>• Plaquettes &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/L</li> <li>• Neutrophiles &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/L</li> </ul>
<b>Précautions</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Femme enceinte ou qui allaite</li> <li>• Infection latente (possibilité de réactivation)</li> <li>• Antécédents de diverticulite ou d'ulcération du tractus gastro-intestinal (risque de perforation gastro-intestinale)</li> <li>• Maladie hépatique évolutive ou insuffisance hépatique</li> <li>• Plaquettes &lt; 100 x 10<sup>9</sup>/L</li> <li>• Neutrophiles &lt; 2 x 10<sup>9</sup>/L</li> </ul>
<b>Effets indésirables les plus fréquents</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réactions liées à la perfusion</li> <li>• Infections secondaires</li> <li>• Élévation des transaminases hépatiques</li> <li>• Neutropénie</li> <li>• Thrombopénie</li> </ul>
<b>Interactions médicamenteuses</b> (liste non exhaustive)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Substrats de plusieurs isoenzymes du CYP450, notamment le CYP3A4, 2C9, 2D6 et 2C19.</li> <li>• Les risques d'interactions entre le tocilizumab (ou le sarilumab) et le remdésivir demeurent inconnus.</li> </ul>

## CRITÈRES D'ARRÊT

→ L'administration de tocilizumab ou de sarilumab devrait être interrompue dans les situations suivantes :

- En présence d'une réaction mineure (nausées, léger prurit, céphalées, légers frissons ou rougeur au visage)
- En présence d'une réaction de modérée à sévère (hypotension, bronchospasme, érythème cutané, urticaire généralisé, frissons, dyspnée, sensation d'enflure de la langue ou de la gorge, vomissements)

## PRINCIPALES RÉFÉRENCES

Horby PW, Pessoa-Amorim G, Peto L, Brightling CE, Sarkar R, Thomas K, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. medRxiv 2021:2021.02.11.21249258.

Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, Arabi YM, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. N Engl J Med 2021.

Rosas IO, Brau N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. N Engl J Med 2021.

Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. N Engl J Med 2020.

Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. New England Journal of Medicine 2020.

Hermine O, Mariette X, Tharaux P-L, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P, Group C-C. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Internal Medicine 2020.

Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Internal Medicine 2020.

Veiga VC, Prats J, Farias DLC, Rosa RG, Dourado LK, Zampieri FG, et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. Bmj 2021;372:n84.

Lescure FX, Honda H, Fowler RA, Lazar JS, Shi G, Wung P, et al. Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Respir Med 2021.

NHS. Interim Clinical Commissioning Policy: Tocilizumab for hospitalised patients with COVID-19 pneumonia (adults) [site Web]. 2021. Disponible à : <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/publication/interim-clinical-commissioning-policy-tocilizumab-for-hospitalised-patients-patients-with-covid-19-pneumonia-adults/> (consulté le 23 mars 2021).

NHS. Interim Clinical Commissioning Policy: Sarilumab for critically ill patients with COVID-19 pneumonia (adults) [site Web]. 2021. Disponible à : <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/publication/interim-clinical-commissioning-policy-sarilumab-for-critically-ill-patients-with-covid-19-pneumonia-adults/> (consulté le 23 mars 2021).

NICE. COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19 [site Web]. 2021. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191> (consulté le 23 mars 2021).

BCCDC. Clinical Reference Group Recommendations: Therapies for COVID-19 [site Web]. 2021. Disponible à : <http://www.bccdc.ca/health-professionals/clinical-resources/covid-19-care/clinical-care/treatments> (consulté le 23 mars 2021).

IDSA. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 Infection [site Web]. 2021. Disponible à : <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/> (consulté le 23 mars 2021).

NIH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [site Web]. 2021. Disponible à : <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> (consulté le 23 mars 2021).

Van Ierssel S, Dauby N, Bottieau E, Huits R. Interim Clinical Guidance For Adults With Suspected Or Confirmed Covid-19 In Belgium [site Web]. Belgique: 2021. Disponible à : [https://epidemiowiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19\\_InterimGuidelines\\_Treatment\\_ENG.pdf](https://epidemiowiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf) (consulté le 23 mars 2021).

National COVID-19 Clinical evidence taskforce. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19 [site Web]. National Health and Medical Research Council (NHMRC); 2021. Disponible à : <https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An/section/L0OPkj> (consulté le 23 mars 2021).